

Relación entre el Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) y cambios en la integridad de la sustancia blanca medida a través de la técnica de Imagen por Tensor de Difusión (DTI)

Gara Díaz Rodríguez
Raquel González González
María José Mata González

Tutores:
Daniel Ferreira Padilla
José D. Barroso Ribal

Trabajo de Fin de Grado de Psicología
Curso académico 2016-2017

Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología
Facultad de Psicología
Universidad de La Laguna

Resumen

Motivo de la revisión: Han sido poco estudiados los cambios en la Sustancia Blanca (SB) mediante la técnica de Imagen por Tensor de Difusión (DTI), como posibles biomarcadores para la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Objetivo: revisar los resultados de los estudios referentes a los cambios en la integridad de la SB en pacientes con Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) mediante DTI.

Fuentes de datos: búsqueda sistemática mediante las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Sciences (2006-2017).

Criterios de inclusión: estudios que: (1) exploren los cambios en la integridad de la SB en muestras con DCS o quejas subjetivas en el contexto de fases preclínicas de EA; (2) empleen DTI; (3) midan mínimo la Anisotropía Fraccional (AF) junto a Difusividad Media (DM), Difusividad Axial (DA) o Difusividad Radial (DR); (4) estén publicados entre 2006 y 2017; y (5) estén publicados en inglés.

Resultados: Existen cambios en la integridad de la SB en sujetos con DCS comparándolos con Controles Normales (CN), pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y con Enfermedad de Alzheimer (EA).

Conclusiones: existe desintegridad de SB en pacientes con DCS similar a la de pacientes con DCL. Sería relevante utilizar DTI para la detección precoz de EA, junto a otros biomarcadores.

Palabras claves: deterioro cognitivo subjetivo, sustancia blanca, integridad, quejas cognitivas, imagen por tensor de difusión.

Abstract

Background: Changes in White Matter (SB) using Diffusion Tensor Imaging technique (DTI) have been poorly studied as potential biomarkers for the early detection of Alzheimer's Disease (AD).

Objective: to review the results of the studies regarding changes in the integrity of the WM in patients with Subjective Cognitive Decline (SCD) using DTI.

Data Sources: A systematic review was conducted on PubMed, Scopus and Web Of Sciences (2006-2017).

Eligibility criteria: studies that: (1) explore changes in WM integrity in subjects with SCD or subjective complaints in the context of preclinical AD; (2) use DTI; (3) measure Fractional Anisotropy (FA) along with Mean Diffusivity (MD), Axial Diffusivity (AD) or Radial Diffusivity (RD), (4) were published between 2006 and 2017; and (5) were published in English.

Results: there are changes in the integrity of WM in subjects with SCD compared to Normal Controls (NC), patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD).

Conclusions: there is disintegration of WM in patients with SCD similar to that of patients with MCI. It would be relevant to use DTI for the early detection of AD, along with other biomarkers.

Key words: subjective cognitive decline, white matter, integrity, cognitive complaints, diffusion tensor imaging.

Introducción

El cerebro, como cualquier órgano del cuerpo humano, se deteriora con los años. Dentro de un envejecimiento normal se observan una serie de cambios a nivel neuroanatómico y cognitivo. Estos cambios son experimentados por la mayoría de las personas siguiendo un curso normal. En la otra cara de la moneda se encuentra el envejecimiento patológico, caracterizado por un deterioro de mayor gravedad al esperado durante un envejecimiento normal.

Dentro del envejecimiento patológico, la causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA). Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de inicio insidioso, curso lento y progresivo, que afecta al 5-10% de la población por encima de los 65 años (Knopman et al, 2001). En el Informe Mundial sobre Alzheimer de 2015 se estimó que 46.8 millones de personas padecían demencia debida a EA en el mundo; esperando que la cifra se duplique cada 20 años, alcanzando los 74.7 millones en el 2030 y los 131.5 millones en el 2050. Estas cifras suponen un aumento de entre un 12%-13% más de las informadas en el Informe Mundial sobre el Alzheimer del año 2009. Es decir, que se esperan más de 9.9 millones de casos nuevos de demencia cada año en el mundo; lo que implica un caso nuevo cada 3.2 segundos. Los preocupantes datos de prevalencia e incidencia ponen de manifiesto la importancia de definir el desarrollo de la enfermedad y los biomarcadores predictores que puedan establecer una detección temprana.

El grupo de trabajo “*The National Institute on Aging-Alzheimer’s Association preclínica-AD*” (NIA-AA) proponen una serie de etapas en el desarrollo de la enfermedad (Jack et al., 2012): (1) etapa preclínica (no se objetiva deterioro en las pruebas estandarizadas pero existe presencia de biomarcadores patológicos indicando EA), (2) Deterioro Cognitivo Leve debido a EA (existe deterioro objetivado en las pruebas estandarizadas, en memoria u otros dominios cognitivos, y la presencia de biomarcadores patológicos indicando EA), (3) Demencia debida a EA (deterioro cognitivo objetivado, presencia de biomarcadores patológicos para la EA y dependencia funcional). Ya en las etapas clínicas tanto la pérdida neuronal progresiva como el deterioro cognitivo irreversible, se encuentran en un estado avanzado. Por esta razón, resulta de gran importancia conocer y definir los estadios preclínicos de la enfermedad, con vistas a entender los mecanismos tempranos que subyacen a su desarrollo e intervenir de manera precoz, pues con una adecuada estimulación cognitiva se podrían aprovechar de manera mucho más óptima las capacidades aún conservadas del paciente, retrasando así el declive clínico.

En los últimos años se ha desarrollado una gran curiosidad por las

etapas previas a la demencia. Así, se ha definido el concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) como la percepción persistente de empeoramiento en la capacidad cognitiva respecto a un nivel previo, pudiendo darse en cualquier dominio (no se limita a la memoria). Sin embargo, este deterioro no se objetiva, pues la persona obtiene un rendimiento indicativo de normalidad en pruebas cognitivas objetivas usadas para la clasificación del DCL (Jessen et al., 2014). Así, el DCS puede ser una etapa pre-MCI (Reisberg y Gauthier, 2008; Reisberg et al., 2008). En este sentido, las quejas cognitivas subjetivas se considerarían marcadores potenciales en la predicción del deterioro cognitivo no normativo y la eventual progresión a demencia. Por el contrario, delimitar qué tipo de queja es indicativa de la EA frente a otras patologías neurodegenerativas o psíquicas es una tarea difícil que se ve a menudo afectada por factores como el estado de ánimo y la personalidad. Además, la estandarización de las quejas subjetivas en sí dentro del concepto de DCS es limitada y a menudo la selección de instrumentos se basa en aspectos más bien prácticos, como la disponibilidad y la brevedad de las medidas. Esto ha conllevado una gran heterogeneidad de enfoques en la obtención de medidas entre diversos estudios sobre DCS, lo que dificulta la comparación entre hallazgos (Rabin et al., 2015).

En 2014, el grupo de trabajo “*Subjective Cognitive Decline Initiative*” (SCD-I) propuso una serie de criterios a fin de normalizar el diagnóstico del mismo. Éstos se encuentran expresados en la tabla 1. Así mismo, este grupo de trabajo prestó una serie de características específicas referidas a DCS que aumentarían la probabilidad de que éste desemboque en EA, los cuales se pueden ver en la tabla 2. De igual forma, propuso también los criterios para estandarizar la investigación de DCS, éstos se encuentran en la tabla 3.

Entre los criterios mencionados anteriormente se encuentra la presencia de biomarcadores. A pesar de la multitud de ellos, cabe destacar que dentro de los más utilizados en el ámbito de la investigación y de la práctica clínica, se encuentran el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE), el cual se trata de un biomarcador genético, la proteína β -amiloide, la Tau total y la hiperfosforilada, cuyos niveles son obtenidos a través del LCR (mediante una punción lumbar) y la degeneración, tanto de la Sustancia Gris (SG) como de la Sustancia Blanca (SB), medida a través de resonancia magnética estructura (con secuencias ponderadas en T1 y en DTI). Conocer el estado de éstos en SCD supondría un importante refuerzo a la hora de evaluar la probabilidad de progresión hacia la EA. A pesar de que dichos biomarcadores se encuentren hoy en día en el punto de mira de muchos investigadores, existe uno que ha sido poco estudiado, se trata de la integridad de la SB, estudiado en imágenes obtenidas a partir del tensor de difusión (DTI). Algunos estudios, como los realizados por Hong et. al (2015) y Selnes et al. (2012), afirman que el deterioro de la SB precede al de la SG, por lo que se refuerza la importancia de indagar más en

su estudio como potencial biomarcador predictor para el desarrollo de EA.

En la actualidad hay un creciente interés en la detección y descripción de biomarcadores que permitan detectar lo más temprano posible la existencia de procesos neurodegenerativos. Uno de los campos de investigación se relaciona con la neuroimagen, cuyos estudios, en su mayoría, se han centrado en alteraciones de la SG, concluyendo la existencia de estos cambios en etapas tempranas de demencia. Las investigaciones sobre SB en la EA preclínica son menos comunes, sin embargo, la obtención de hallazgos que sugieren la existencia de alteraciones tempranas de SB en la EA ha desencadenado un creciente interés por el estudio microestructural del cerebro. Diversos estudios, como uno longitudinal de Nir et al. (2015), el cual mostró que el grado de integridad de la SB no sólo predice la atrofia cortical sino también la progresión de DCL a EA, apoyan la hipótesis de que las alteraciones de SB podrían ser detectables incluso en la etapa preclínica de la EA.

La imagen de tensor de difusión (DTI) ha sido de vital importancia, pues es la única técnica capaz de detectar “in vivo” cambios microestructurales en la integridad de la SB, incluso antes de la aparición de alteraciones cognitivas, lo que la convertiría en un instrumento con un gran potencial como marcador de la degeneración cerebral asociada a la fase preclínica de EA (Molinuevo et al. 2014). El DTI mide la extensión y direccionalidad de la difusión del agua, la cual, en una SB íntegra, se mueve de manera paralela a los tractos de fibra nerviosa, de manera asimétrica. A esta asimetría se la denomina anisotropía, estableciéndose una relación directa entre el nivel de anisotropía y el número de fibras (por lo que una menor anisotropía indicaría menor número de fibras). Con el DTI es posible obtener diversos índices: la anisotropía fraccional (FA), calculada a partir de los valores propios del tensor de difusión (Bihan et al., 2001; Charlton et al., 2006), compuestos por la difusividad paralela [λ_1 , denominada difusividad axial (DA)] y la perpendicular [λ_2 y λ_3 , denominada difusividad radial (DR)] respecto a los tractos axonales. Un aumento de DR ha sido relacionado con presencia de desmielinización, mientras que la disminución de DA se ha relacionado con pérdida axonal (Concha, Gross y Wheatley, 2006; Kraus et al., 2007; Song et al., 2002, 2003). Mediante DTI, también se puede obtener el índice de Difusividad Media (DM), la cual se considera una medida de alteración de los tejidos cerebrales (Ferreira, 2012)

Se han constatado anomalías en la SB de los lóbulos parietales, temporales y occipitales, del cíngulo posterior y del hipocampo (Fellgiebel et al., 2004; Head et al., 2004) en pacientes con DCL. La formación del hipocampo se conecta con otras estructuras del circuito de Papez (cuerpos mamilares, núcleo talámico anterior y giro cíngulo), pasando a través del fórnix. Estas alteraciones del circuito de Papez se han relacionado con la pérdida de memoria episódica (Aggleton y Brown, 1999), la cual es característica de los

primeros estadios de EA. Estos cambios podrían ser predictores tempranos del declive cognitivo futuro y el desarrollo de la EA (Zhang et al., 2007). Además, se ha encontrado deterioro en la vía que conecta la corteza entorrinal con el hipocampo, lo que supondría la desconexión de las estructuras límbicas de las regiones de asociación, que también se proyectan en la corteza entorrinal, un hallazgo que puede explicar algunos de los primeros déficits cognitivos en EA (Acosta-Cabronero, Williams, Pengas y Nestor, 2010; Kalus et al., 2006).

La relevancia de la integridad de la SB como posible predictor de demencia se refuerza con los estudios que evidencian la posible relación entre reducciones en la integridad de la SB y otros marcadores cuyo valor predictivo de EA está mayormente constatado. Así, se ha observado deterioro de la SB en individuos cognitivamente normales con alto riesgo de EA basado en factores genéticos y/o antecedentes familiares (Gold, Johnson, Powell y Smith, 2012). También, existen múltiples evidencias que sugieren la existencia de relación entre la integridad de la SB y medidas de LCR: depósitos de beta amiloide son citotóxicos para los oligodendrocitos in vitro (Xu et al., 2001) y niveles aumentados de péptidos beta amiloide se han asociado con niveles reducidos de mielina en autopsias en pacientes con EA (Roher et al., 2002). Además, la acumulación de proteína tau hiperfosforilada también afectaría a la SB puesto que esta proteína une y estabiliza a los microtúbulos (esenciales para la integridad estructural y el transporte axonal) (Shahani y Brandt, 2002). En un estudio de Selnes et al., 2013, tanto los resultados de DTI, como biomarcadores del LCR predijeron significativamente el deterioro cognitivo y la atrofia en el lóbulo temporal medial en sujetos con DCS y DCL. Por último, diversos estudios sugieren la posible complementariedad entre las medidas de volumen de la resonancia magnética (MRI) (por ejemplo, el volumen del hipocampo) y DTI, cuya combinación podría mejorar la precisión diagnóstica. (Müller et al., 2005).

El objetivo de este TFG se centra en revisar sistemáticamente los resultados recogidos hasta el momento mediante la técnica de DTI, en relación a los cambios en la integridad de la SB y la presencia de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS).

Tabla 1*Criterios de investigación para el Deterioro Cognitivo Subjetivo*

| Criterios de inclusión y exclusión |
|---|
| 1 y 2 deben estar presentes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Declive perseverante autopercebido en la capacidad cognitiva comparado con un estado previo y sin relacionarse con un evento determinado 2. Rendimiento normal en las pruebas cognitivas estandarizadas usadas para la clasificación de DCL o EA prodrómica y ajustadas según edad, género y nivel educativo |
| Criterios de exclusión: <ol style="list-style-type: none"> 1. DCL, EA prodrómica o Demencia. 2. Que pueda explicarse por enfermedad psiquiátrica* o neurológica (distinta de EA), enfermedad médica, medicación o uso de sustancias. |

*Los síntomas depresivos o de ansiedad que no cumplen criterios de trastorno clínico no son considerados criterios de exclusión.

Nota: Traducido de: Jessen et al. (2014).

Tabla 2*Características que incrementan la probabilidad de EA preclínico en individuos con DCS (DCS plus)*

| Características |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Un declive subjetivo en memoria en mayor medida que otros dominios. - El inicio del DCS no supera los 5 años. - El inicio del DCS comienza a una edad igual o superior a 60 años. - Una preocupación asociada al DCS. - Percepción de rendimiento inferior al de otras personas pertenecientes al mismo grupo de edad. |
| Si está disponible obtener en el estudio: <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación del deterioro cognitivo por un informador fiable. - Estar presente el genotipo APOE ε4 - Presencia de biomarcadores patológicos de EA, que define el estado preclínico de EA. |

Nota: Traducido de Jessen et al. (2014).

Tabla 3*Características sugeridas para codificar el DCS en investigación*

| Características |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Contexto en el que se manifiesta el DCS: <ul style="list-style-type: none"> o Contexto Médico <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clínica de memoria ▪ Medicina general o Población general o Muestra de voluntarios, escogidos por anuncio. o Otra (especificar) - Relación entre el DCS y la búsqueda de ayuda médica. - Informe de DCS (espontáneo/a petición). - Duración del DCS (años). - Edad al inicio del DCS. - Deterioro cognitivo relacionado con déficits de memoria (sí/no, especificar tipo). - Deterioro cognitivo en dominios distintos de memoria (sí/no, especificar dominio). - Preocupación asociada al DCS (sí/no) - Percepción de un menor rendimiento al de otras personas de la misma edad (sí/no) - Relación entre el DCS y percepción de incapacidad (sí/no) - Deterioro cognitivo del individuo informado por otros (sí/no) - Puntuación en escalas de depresión y ansiedad - Genotipo APOE, si se dispone/si es posible obtenerlo |

Nota: Traducido de Jessen et al. (2014).

Método

La realización de la revisión sistemática presentada en este TFG ha seguido las recomendaciones aportadas por la guía PRISMA (Liberati, 2009).

Criterios de Selección

Se utilizaron criterios de inclusión para estudios que: (1) exploren los cambios en la integridad de la SB en muestras con DCS o que presenten quejas subjetivas en el contexto de fases preclínicas de la EA; (2) la técnica empleada para el estudio sea mediante DTI; (3) incluyera mínimo la medida de AF junto a otro de los parámetros, ya sea DM, DA o DR; (4) que fueran publicados entre 2006 y 2017; y (5) en inglés. Del mismo modo, se excluyeron aquellos donde: (1) no se haya incluido criterios clínicos adecuados para asegurar que las personas con quejas no presentan deterioro cognitivo objetivado; y (2) se haya incluido muestras con una edad inferior a 40.

Estrategia de Búsqueda

Los recursos de búsqueda bibliográfica se han centrado en las siguientes bases de datos: *Web Of Science*, *PubMed*, y *Scopus*; con un periodo de cobertura que comprende desde el 2006 hasta el momento en que se realizó la búsqueda (22/04/2017). Ésta fue desarrollada por los componentes del grupo de trabajo, cada una ocupándose de una base de datos concreta. Asimismo, se recogen en una bibliografía adicional una serie de trabajos tanto de revisión como empíricos y manuales con los que cuenta la biblioteca central de La Universidad de la Laguna, con la intención de ampliar conocimientos sobre el tema a tratar.

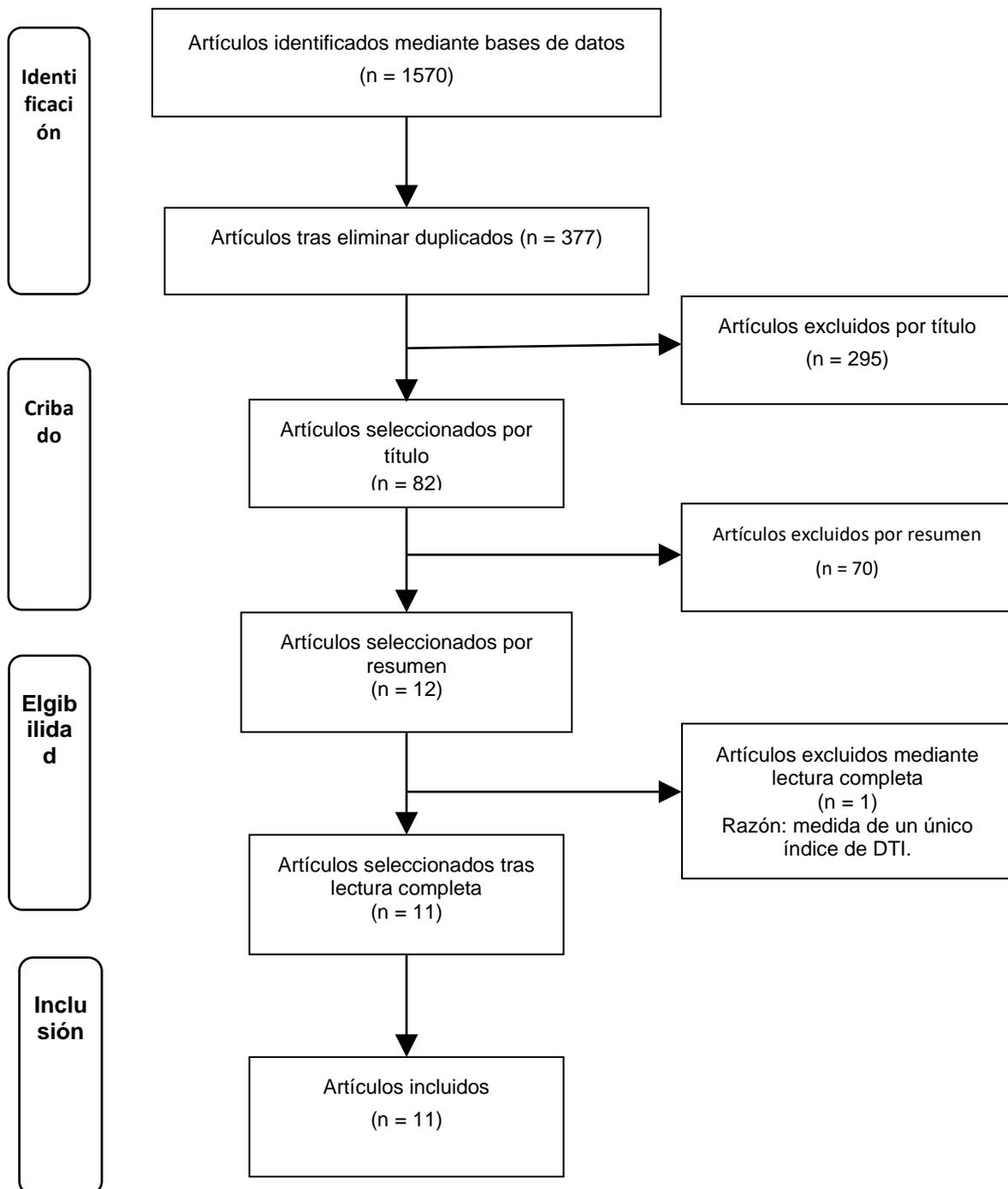
Hemos empleado un total de 42 estrategias distintas (adjuntadas en el Anexo I), aplicadas de manera sistemática en cada una de las bases de datos. Dada la relativa novedad de nuestro tema de estudio y la ausencia de un consenso terminológico hasta hace pocos años (Jessen et al., 2014), dependiendo del estudio y los autores, podemos encontrar referencias hacia el mismo tema con diversos términos, como "*Complaints*", "*Subjective Cognitive Impairment*" "*Subjective Memory Decline*" y "*Subjective Memory Impairment*", los cuales hemos incluido como palabras claves para así evitar la posible restricción de resultados.

Proceso de Selección

Tres revisores realizaron independientemente la selección de los estudios y, en caso de duda y/o desacuerdos, se consultó a un cuarto revisor

(miembro del grupo GENIC). La búsqueda produjo 377 referencias después de descartar los duplicados. 82 artículos fueron seleccionados por título, de los cuales se descartaron 70 tras leer el resumen. Se obtiene así un total de 13 artículos que fueron leídos en su totalidad. Finalmente, después de aplicar el resto de criterios de selección, 11 artículos fueron incluidos. El criterio de exclusión en cada fase se muestra en la Figura 1 basada en *The PRISMA Group* (Liberati, 2009).

Figura 1: Proceso de Selección (diagrama de flujo)



Resultados:

Algunos aspectos a tener en cuenta antes de proceder a la exposición de los resultados es que, de los 11 estudios incluidos en este TFG, 10 fueron transversales. Además, sólo uno utilizó un escáner de RM de 3 Tesla, siendo el resto de 1.5 Tesla. También destacar que los criterios de selección de la muestra de DCS fueron heterogéneos y no estandarizados; sólo uno de los estudios utilizó los criterios SCD-I. Las características de los estudios se resumen en la Tabla 4 (anexo II).

Se han encontrado diversos patrones de resultados, atendiendo tanto a las diferencias entre parámetros de DTI (AF, DM, DA y DR), como a las regiones cerebrales implicadas y a las comparaciones intra e intergrupos (tabla 5 en anexo III).

Se encontraron diferencias significativas en AF en la comparación DCS vs. Controles Normales (CN) en Doan et al. (2017), Ryu et al. (2017), Li et al. (2016), Hong et al. (2015), y Selnes et al. (2012), en las que se encontró menor AF en DCS en la SB del fórnix, cuerpo calloso y fibras subyacentes, cuerpo estriado, hipocampo y tractos parahipocampales bilaterales, precúneo y de los fascículos longitudinal superior, superior fronto-occipital y uncinado. En Kiuchi et al. (2014) y Wang et al. (2012) no se encontraron diferencias en AF. Selnes et al. (2012), obtuvo diferentes resultados en función de la técnica utilizada [*Voxel-wise* o *Region of interest(ROI)*]. Se encontró un mayor número de diferencias significativas en aquellos estudios en los que se midieron otros índices, además de AF. Así, se halló un incremento en el grupo DCS de DM/DA/DR en Selnes et al. (2012), Ryu et al. (2017), Li et al. (2016), Wang et al. (2012), Hong et al. (2015), en regiones similares que en AF. Kiuchi et al. (2014) no encontró diferencias significativas en DM.

En cuanto a la comparación DCS vs. DCL, cuando se realiza un análisis general, no se encuentran diferencias significativas. Sin embargo, al evaluar áreas concretas, sí se obtienen diferencias, siendo AF mayor en DCS, en SB del precúneo, hipocampo y parahipocampal(Kiuchi et al., 2014; Wang et al., 2012; Hong et al., 2015). Analizando el resto de índices (DM/DA/DR), se observó un grado de deterioro de SB similar en ambos grupos, salvo en Kiuchi et al. (2014), Wang et al. (2012) y Hong et al. (2015), donde se encontró un aumento de estos parámetros en DCL en SB del precúneo, cíngulo, tractos retrospleniales, parahipocampal izquierdo, temporales mediales y del frontal.

Fueron pocos los estudios que incluyeron la comparación DCS vs. EA. En dos de ellos (Kiuchi et al., 2014 y Doan et al, 2017), se encontró una mayor AF en SB del fórnix, cuerpo calloso y temporal medial; y menor MD/DA/DR en regiones del precúneo, cuerpo calloso, cíngulo, tractos retrospleniales, temporales mediales y del frontal en DCS. Por contra, en Li et al. (2016), no se objetivaron diferencias significativas en ninguno de los 4 índices, salvo en una región de interés (cuerpo calloso, corona radiata anterior bilateral, corona radiata superior, corona radiata posterior izquierda) donde se obtuvo una mayor AF en DCS.

Por otro lado, Doan et al. (2017) emplearon en su estudio el método de análisis estadístico “*Linked Independent Component Analysis*” (LICA). Éste agrupa los parámetros de DTI (AF, DM, DA, DR) en factores: fibra dominante (F1); fibra no dominante (F2); eje principal de difusividad (L1); modo de la anisotropía (MO) y mapa de densidad de la conectividad (MDC). Se encontró semejanza entre F1 y AF en la preservación de fibras principales, estando éstas menos preservadas en DCS en comparación con NC, y mucho menos en EA, en la mayoría de regiones de la SB (fórnix y cuerpo calloso en mayor medida). En comparación con DCS, F1 también aumentó en EA en pequeñas regiones (como tracto cortico-espinal y centro semioval). De igual forma, F2 aumentó en algunas áreas (centro semioval y esplenio del cuerpo calloso), indicando preservación de la dirección secundaria de la fibra en DCS, en menor medida DCL y mucho menor en EA. En cuanto al MDC, se objetivan diferencias significativas, estando más preservada en DCS, posteriormente DCL y por último EA (en cuerpo calloso, fornix y uncinato bilateral). Asimismo, se llevaron a cabo análisis complementarios con una técnica basada en el voxel, los cuales mostraron una disminución en AF, F1, F2 y MO y aumento de DR, L1, MO y MD en EA, cuando se compara con DCS. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas cuando se comparó con DCL.

En la revisión se han incluido 4 estudios con criterios de agrupación de la muestra diferentes. En primer lugar, en Kalheim, Bjørnerud, Fladby, Vegge y Selnes (2017) el criterio de agrupación fue el nivel de beta-amiloide en LCR, tanto en DCS como en DCL de manera indistinta. Así, se formaron dos grupos de comparación: DCS/DCL con baja beta-amiloide en LCR (βA^-) vs. DCS/DCL con alta beta-amiloide en LCR (βA^+). No se obtuvo diferencias significativas en AF, aunque sí se encontró una mayor DM, DA y DR en DCS/DCL βA^- . En segundo lugar, en el estudio de Selnes et al. (2013), se unieron los sujetos CN, DCS y DCL. Una vez unificados se dividieron en tres grupos: CN/DCS/DCL con declive objetivado (mediante rendimiento cognitivo y resonancia magnética), CN/DCS/DCL sin declive y CN/DCS/DCL con mejoría objetivada. En la comparación CN/DCS/DCL con declive objetivado vs. CN/DCS/DCL sin declive objetivado, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en AF, aunque sí una mayor DM y DR en el grupo con declive en la SB de cortezas entorrinales, parahipocampal, retrosplenial, cingulada posterior, precúneo, parietal inferior y supramarginal. En cuanto a la comparación CN/DCS/DCL sin declive objetivado vs. CN/DCS/DCL con mejoría objetivada, no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros. En tercer lugar, en Stenset et al. (2011) nuevamente se unificaron a los sujetos DCS con DCL, conformando los grupos de comparación con el criterio de nivel de T-tau en LCR. Así, se comparó un grupo DCS/DCL con T-tau elevada en LCR con CN (DCS/DCLaTau vs. CN) y con personas con niveles de T-tau normales en LCR (DCS/DCLaTau vs. DCS/DCLnTau). Se encontraron los mismos resultados en ambas comparaciones: menor AF y mayor DR en DCS/DCLaTau en fibras del cíngulo posterior, genu del cuerpo calloso, fórceps izquierdos, y ninguna diferencia significativa en DA. En cuarto lugar, en el estudio de Hong et al. (2016), todos los sujetos presentaban DCS, dividiéndose en función del nivel

de riesgo de progresión mediante un conjunto de criterios propios. Por tanto, en la comparación DCS Alto Riesgo (AR) vs. DCS Bajo Riesgo (BR), se obtuvo menor AF en el grupo DCS AR en SB del hipocampo, giro parahipocampal derecho, giro fusiforme izquierdo, giro temporal superior izquierdo, zonas del frontal inferior, giro supramarginal izquierdo y giro calcarino izquierdo. Las características de forma más específicas se encuentran en la tabla 4 (anexo II).

En algunos estudios se evaluaron las posibles relaciones entre los resultados DTI con distintas variables. Así, estudiaron la asociación entre DTI y atrofia cortical desde dos perspectivas diferentes: por un lado, se realizaron análisis de DTI usando la atrofia como covariable, concluyéndose la independencia de los resultados con respecto al volumen de SG [Selnes et al., 2012; Wang et al., 2012]. Por otro lado, también se llevaron a cabo análisis de correlación entre las dos variables dichas, obteniéndose correlaciones no significativas al comparar la integridad de la SB con el volumen del hipocampo (Wang et al., 2012), aunque sí se encontró significación al compararla con el volumen de otras zonas (giro parahipocampal, precúneo, giro temporal superior y giro parietal superior), siendo mayor en DM que en AF. Además, en el estudio de Selnes et al. (2013) DR y DM predijeron atrofia en SG. En cuanto a la relación entre índices de DTI y rendimiento cognitivo, en Selnes et al. (2013) estos parámetros sirvieron como predictores del rendimiento. Se encontraron correlaciones negativas entre el rendimiento (de memoria a largo plazo mayormente) y DTI. Es decir, a mayor DM, DR y DA, menor rendimiento (Li et al., 2016; Wang et al., 2012; Selnes et al., 2013). En cuanto a la AF, Wang et al., (2012) obtuvo correlaciones positivas. Por último, relacionando DTI con biomarcadores de LCR, se obtuvo resultados dispares; Selnes et al. (2013) no obtuvo correlación, mientras que Stenset et al. (2011), centrándose únicamente en T-tau, encontró correlación negativa con FA y positiva con DR.

Discusión:

Tras el análisis y comparación de los resultados entre distintos estudios incluidos en este TFG, se constata la relación entre la desintegración de la SB (medida con DTI) y el DCS.

Los estudios incluidos evidencian la existencia de cambios microestructurales en la SB en personas con DCS, comparándolas con sujetos normales. La mayoría de los resultados encontrados mediante la técnica de DTI objetivan en el grupo de DCS una disminución de la AF, lo que indica una pérdida de la integridad de la SB. De igual forma, se encontró una mayor DM, DA y DR sugiriendo alteración del tejido cerebral, pérdida axonal y desmielinización respectivamente. Este aumento en DA supone una incongruencia respecto a la literatura científica, puesto que la teoría sugiere una relación inversa entre DA y pérdida axonal (siendo a menor DA, mayor pérdida), (Concha, Gross y Wheatley, 2006; Kraus et al., 2007; Song et al., 2002, 2003). Sin embargo, esta relación no está bien constatada, por lo que se hace necesaria la interpretación del resto de índices para poder disminuir la

ambigüedad. Así, en nuestro caso, se constataría que un aumento de DA supone pérdida axonal.

Estos cambios en la integridad en sujetos con DCS se asemejan (aunque en menor medida) a los encontrados en personas con DCL. La literatura refiere afectación en la SB de los lóbulos parietales, temporales, occipitales, del cíngulo posterior y del hipocampo (Fellgiebel et al., 2004; Head et al., 2004). Así, en los resultados de los estudios seleccionados se objetiva un patrón concordante, incluyendo mayormente la SB de regiones como el hipocampo, fórnix, cuerpo calloso, cíngulo y corteza entorrinal.

De manera general, los primeros déficits en pacientes con EA son relativos a funciones mnésicas, cuyo correlato anatómico coincide con algunas de las áreas mencionadas anteriormente. Estas regiones están implicadas en sistemas como el circuito de papez o la conexión hipocampo-corteza entorrinal. (Aggleton y Brown, 1999; Acosta-Cabronero, Williams, Pengas y Néstor, 2010; Kalus et al., 2006). Por tanto, se podría establecer cierta asociación entre los cambios microestructurales en pacientes con DCS y el desarrollo de la EA. Esto apoya la hipótesis que afirma la existencia de cambios a nivel microestructural previos a los déficits cognitivos objetivables, en etapas preclínicas de EA. De hecho, en los estudios incluidos se ha relacionado los índices de DTI en DCS con un menor rendimiento cognitivo (mayormente en memoria) aunque dentro de la normalidad en las pruebas neuropsicológicas.

Reforzando esta idea, la mayoría de los estudios seleccionados han encontrado en las comparaciones intergrupo de los índices de DTI un patrón de diferencias similar, observándose un orden ascendente de desintegridad de SB entre los grupos, siendo $CN < DCS < DCL$. Incluso cuando estas diferencias no resultaron significativas, se seguía observando este mismo patrón. Esto se objetivó mediante una menor AF ($CN > DCS > DCL$), y/o mayor DM/DA/DR ($CN < DCS < DCL$). Esto apoya la propuesta del grupo NIA-AA (Jack et al., 2012) sobre el desarrollo de la EA como un continuo, en el cual existe una etapa previa donde no se objetiva deterioro en el rendimiento neuropsicológico, pero sí pueden existir cambios a nivel cerebral.

Los resultados de DTI no variaron en función del nivel de atrofia (en aquellos estudios donde se usó la atrofia como covariable en el análisis de DTI); aunque sí que se encontró correlación entre ambos. Además, se objetivó la relación entre la desintegridad de SB y la presencia de T-tau. Al estar constatado el papel de la atrofia y de T-tau como predictores de EA, estas correlaciones añaden relevancia a los cambios de la SB dentro del desarrollo de la enfermedad.

La realización de este TFG tiene como punto fuerte el haber seguido una

rigurosa metodología basada en PRISMA. Además, la búsqueda bibliográfica se realizó en 3 bases de datos, llevándola a cabo por 3 revisores de forma independiente y consultando a un miembro del grupo GENIC en caso de duda. Otro aspecto a favor es la utilización de un criterio temporal para la inclusión de los estudios más novedosos en el ámbito. Atendiendo a los puntos débiles, la novedad del campo ha requerido una ampliación de las claves de búsqueda y la inclusión de estudios con criterios de selección no estandarizados para DCS. Además, se incorporaron estudios con diferentes agrupaciones de la muestra (no diferenciando DCS de DCL) y otros que no utilizaron grupos controles. Por último, la gran mayoría usaron escáneres de 1.5 Teslas, lo que disminuiría la sensibilidad del estudio.

En conclusión, se ha confirmado la existencia de desintegridad de SB en pacientes con DCS, siguiendo un patrón de afectación similar a las personas con DCL. Por tanto, tomando al DCS como un estadio preclínico de EA, sería relevante utilizar la técnica de DTI para la detección precoz de la misma, ya que aporta información adicional a la presentada por otros biomarcadores (atrofia y los propios de LCR). En futuras investigaciones, sería relevante utilizar criterios de selección estandarizados de DCS para aumentar la homogeneidad de la muestra y aportar mayor fiabilidad a los estudios. En cuanto a la técnica de DTI, se recomienda hacer un análisis de todos los parámetros, ya que se ha visto que de esta forma se detectan cambios que al medir únicamente AF pasarían desapercibidos. Además, así se podría realizar una interpretación más precisa de DA, al compararla con los cambios en el resto de índices. En relación a la metodología de análisis de resultados, sería interesante realizar más análisis tipo LICA para dilucidar qué índices de DTI explican en mayor o menor medida los cambios en la integridad de la SB. Además, favorecería en gran medida a la investigación expandir el uso de escáneres 3 Tesla, ya que otorgaría mayor sensibilidad al estudio. Por otro lado, en perspectiva de confirmar que el DCS progresa hacia EA, sería esclarecedor realizar más estudios longitudinales. En cuanto a la relevancia en el ámbito clínico, sería recomendable evaluar la integridad de la SB mediante DTI en pacientes con DCS ya que, como hemos expuesto, serviría para el diagnóstico precoz de EA. De esta forma se podría intervenir tempranamente para tratar de enlentecer el proceso neurodegenerativo. Sin embargo, es necesario continuar con esta línea de investigación para afianzar la relación entre DCS y los cambios en la integridad de la SB.

Referencias

- Acosta-Cabronero, J., Williams, G. B., Pengas, G., & Nestor, P. J. (2010). Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(2), 529-539.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal–anterior thalamic axis. *Behavioral and brain sciences*, *22*(03), 425-444.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., ... Roberts, R. O. (2012). An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, *71*(6), 765-775.
- AlzheimersDisease International. (2015). Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015: El Impacto Global de la Demencia: Un análisis de la Prevalencia, Incidencia, Costos y Tendencias. Recuperado de <https://www.alz.co.uk/>.
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., McIntyre, D. J., Shen, Y., O'sullivan, M., ... Markus, H. S. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*, *66*(2), 217-222.
- Concha, L., Gross, D. W., Wheatley, B. M., & Beaulieu, C. (2006). Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*, *32*(3), 1090-1099.
- Doan, N. T., Engvig, A., Persson, K., Alnæs, D., Kaufmann, T., Rokicki, J., ... Engedal, K. (2017). Dissociable diffusion MRI patterns of white matter microstructure and connectivity in Alzheimer's disease spectrum. *Scientific Reports*, *7*, 45131.
- Fellgiebel, A., Wille, P., Müller, M. J., Winterer, G., Scheurich, A., Vucurevic, G.,

- ... Stoeter, P. (2004). Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 18(1), 101-108.
- Ferreira, D. (2012). *Cambios Cognitivos en la Etapa Adulta y sus Correlatos Neuroanatómicos* (tesis doctoral). Universidad de La Laguna, Tenerife.
- Gold, B. T., Johnson, N. F., Powell, D. K., & Smith, C. D. (2012). White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: preliminary findings and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 416-422.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ... Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410-423.
- Hong, Y. J., Yoon, B., Shim, Y. S., Ahn, K. J., Yang, D. W., & Lee, J. H. (2015). Gray and White Matter Degenerations in Subjective Memory Impairment: Comparisons with Normal Controls and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Korean medical science*, 30(11), 1652-1658.
- Hong, Y. J., Kim, C. M., Jang, E. H., Hwang, J., Roh, J. H., & Lee, J. H. (2016). White Matter Changes May Precede Gray Matter Loss in Elderly with Subjective Memory Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42(3-4), 227-235.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Glodzik, L. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease.

Alzheimer's & Dementia, 10(6), 844-852.

- Kalheim, L. F., Bjørnerud, A., Fladby, T., Vegge, K., & Selnes, P. (2017). White matter hyperintensity microstructure in amyloid dysmetabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(1), 356-365.
- Kalus, P., Slotboom, J., Gallinat, J., Mahlberg, R., Cattapan-Ludewig, K., Wiest, R., ... Schroth, G. (2006). Examining the gateway to the limbic system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia. *Neuroimage*, 30(3), 713-720.
- Kiuchi, K., Kitamura, S., Taoka, T., Yasuno, F., Tanimura, M., Matsuoka, K., ... Kosaka, J. (2014). Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxel-based analysis study. *PloS one*, 9(8), e104007.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., ... Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Kraus, M. F., Susmaras, T., Caughlin, B. P., Walker, C. J., Sweeney, J. A., & Little, D. M. (2007). White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*, 130(10), 2508-2519.
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging*, 13(4), 534-546.
- Li, X. Y., Tang, Z. C., Sun, Y., Tian, J., Liu, Z. Y., & Han, Y. (2016). White

matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*, 7(34), 54405.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoSMed*, 6(7), e1000100.

Molinuevo, J. L., Ripolles, P., Simó, M., Lladó, A., Olives, J., Balasa, M., ... Rami, L. (2014). White matter changes in preclinical Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging-diffusion tensor imaging study on cognitively normal older people with positive amyloid β protein 42 levels. *Neurobiology of aging*, 35(12), 2671-2680.

Müller, M. J., Greverus, D., Dellani, P. R., Weibrich, C., Wille, P. R., Scheurich, A., ... Fellgiebel, A. (2005). Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 28(4), 1033-1042.

Nir, T. M., Jahanshad, N., Toga, A. W., Bernstein, M. A., Jack, C. R., Weiner, M. W., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2015). Connectivity network measures predict volumetric atrophy in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 36, S113-S120.

Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., ... Gifford, K. A. (2015). Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S63-S86.

Roher, A. E., Weiss, N., Kokjohn, T. A., Kuo, Y. M., Kalback, W., Anthony, J., ... Emmerling, M. (2002). Increased A β peptides and reduced cholesterol

- and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 41(37), 11080-11090.
- Ryu, S. Y., Lim, E. Y., Na, S., Shim, Y. S., Cho, J. H., Yoon, B., ... Yang, D. W. (2017). Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *International Psychogeriatrics*, 1-8.
- Selnes, P., Aarsland, D., Bjørnerud, A., Gjerstad, L., Wallin, A., Hessen, E., ... Due-Tønnessen, P. (2013). Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(3), 723-736.
- Selnes, P., Fjell, A. M., Gjerstad, L., Bjørnerud, A., Wallin, A., Due-Tønnessen, P., ... Fladby, T. (2012). White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 8(5), S112-S121.
- Shahani, N., & Brandt, R., (2002). Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(10), 1668-1680.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3), 1714-1722.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436.
- Stenset, V., Bjørnerud, A., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Hofoss, D., Due-Tønnessen, P., ... Fladby, T. (2011). Cingulum fiber diffusivity and CSF

T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 32(4), 581-589.

Wang, Y., West, J. D., Flashman, L. A., Wishart, H. A., Santulli, R. B., Rabin, L. A., ... Saykin, A. J. (2012). Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 423-430.

Xu, J., Chen, S., Ahmed, S. H., Chen, H., Ku, G., Goldberg, M. P., & Hsu, C. Y. (2001). Amyloid- β peptides are cytotoxic to oligodendrocytes. *J Neurosci*, 21, 1-5.

Zhang, Y., Schuff, N., Jahng, G. H., Bayne, W., Mori, S., Schad, L., ... Chui, H. (2007). Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 68(1), 13-19.

Anexo I

- "White matter integrity Subjective Cognitive Decline"
- "White matter integrity Subjective Cognitive Impairment"
- "White matter integrity Subjective Memory Decline"
- "White matter integrity Subjective Memory Impairment"
- "White matter integrity Complaints"
- "White matter integrity preclinical Alzheimer's Disease"
- "Diffusion Tensor Imaging Subjective Cognitive Decline"
- "Diffusion Tensor Imaging Subjective Cognitive Impairment"
- "Diffusion Tensor Imaging Subjective Memory Decline"
- "Diffusion Tensor Imaging Subjective Memory Impairment"
- "Diffusion Tensor Imaging Complaints"
- "Diffusion Tensor Imaging preclinical Alzheimer's Disease"
- "Diffusion Indices Subjective Cognitive Decline"
- "Diffusion Indices Subjective Cognitive Impairment"
- "Diffusion Indices Subjective Memory Decline"
- "Diffusion Indices Subjective Memory Impairment"
- "Diffusion Indices complaints"
- "Diffusion Indices preclinical Alzheimer's Disease "
- "Fractional Anisotropy Subjective Cognitive Decline"
- "Fractional Anisotropy Subjective Cognitive Impairment"
- "Fractional Anisotropy Subjective Memory Decline"
- "Fractional Anisotropy Subjective Memory Impairment"
- "Fractional Anisotropy Complaints"
- "FractionalAnisotropyDiffusionIndicespreclinicalAlzheimer'sDisease"
- "Voxel-Based Morphometry Subjective Cognitive Decline"
- "Voxel-Based Morphometry Subjective Cognitive Impairment"
- "Voxel-Based Morphometry Subjective Memory Decline"
- "Voxel-Based Morphometry Subjective Memory Impairment"
- "Voxel-Based Morphometry Complaints"
- "Voxel-Based Morphometry preclinical Alzheimer's Disease"
- "White Matter diffusion Subjective Cognitive Decline"
- "White Matter diffusion Subjective Cognitive Impairment"
- "White matter diffusion Subjective Memory Decline"
- "White matter diffusion Subjective Memory Impairment"
- "White matter diffusion Complaints"
- "White matter diffusion preclinical Alzheimer's Disease"
- "White Matter degeneration Subjective Cognitive Decline"
- "White Matter degeneration Subjective Cognitive Impairment"
- "White matter degeneration Subjective Memory Decline"
- "White matter degeneration Subjective Memory Impairment"
- "White matter degeneration Complaints"
- "White matter degeneration preclinical Alzheimer's Disease".

Anexo II

Tabla 4

Características de los estudios incluidos

| Artículos | Índices DTI | Técnicas complementarias | Tamaño de la muestra (N) | Comparaciones | Edad media | Mujeres (%) | Criterios DCS | Criterios DCL | Criterios EA | Análisis DTI | Seguimiento (años) |
|---------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|---------------|------------|-------------|--|---|--------------|--------------|--------------------|
| Doan et al. (2017) | AF | Índices LICA | | EA vs. DCL | DCS=63±9 | DCS=53 | Queja cognitiva y no cumplir criterios DCL. | Winblad | CIE-10 | Voxel-wise | - |
| | DM | F1 | DCS=30 | EA vs. DCS | DCL=65± 11 | DCL=36 | | | | | |
| | DR | F2 | DC=55 | DCL vs. DCS | EA=70±8 | EA=58 | | | | | |
| | | MDC | EA=79 | | | | | | | | |
| | | L1 | | | | | | | | | |
| | | APOE ε4 | | | | | | | | | |
| Hong et al. (2015) | AF | Volumetría del hipocampo | NC=28 | NC vs. DCS | NC=70.6 | NC= 67.9 | (1) 60 años o más (2) Tener quejas de memoria (3) Rendimiento normal en todos los dominios de SNSB | Criterios diagnósticos de DCLa de Petersen et al. | - | ROI | - |
| | DM | | DCS=28 | NC vs. DCL | ±6.48 | DCS=73.1 | | | | | |
| | | | DCL=29 | DCS vs. DCL | DCS=70.9 | DCL=67.9 | | | | | |
| | | | TOTAL=85 | | ±6.23 | | | | | | |
| | | | | | DCL=70.5 | | | | | | |
| | | | | | ±5.15 | | | | | | |
| Hong et al. (2016) | AF | Grosor cortical | DCS=46 | AR vs. BR | AR=67±6 | Total=76 | Para AR-BR: (1) ≥60 | - | - | ROI | - |
| | DM | | Alto riesgo (AR)=27 Bajo | | BR=62±7 | | | | | | |

riesgo
(BR)=19

años

(2) Portador
APOE4

(3) Puntuación
K-MMSE <
2

(4) SVLT <
percentil 50

Para DCS

(1) >50 años

(2) Queja de
memoria sin
deterioro
cognitivo
objetivo

(3) RM en 3
meses
posteriores a
la evaluación

(4)
evaluación
de APOE

**Kalheim
et al.
(2017)**

AF
DM
DA
DR

LCR (A\beta
42, T-tau y P-
tau)

DCS/DCL
AB+ (AB42
alto)=31
DCS/DCL
AB- (AB42
normal)=20

DCS/DCL
AB+ vs.
DCS/DCL
AB-

Total= 62±7
DCS/DCL
AB+=63±6
DCS/DCL
AB-=59±7

Total=56.8
AB+=61.3
AB-=50

*no
especifica*
GDS=2

Petersen y
cols.
GDS=3

-

Voxel-
wise

-

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----|------------|---------|-------------|---------------------|------------|--|------------------------------|--|----------------|---|
| Kiuchi et al. (2014) | AF | Volumetría | CN=41 | CN vs. DCS | CN= 75.2 ±5.34 | CN=56.1 | Tener quejas de memoria. | Criterios de Petersen et al. | Criterios NINCDS-ADRDA para EA probable. | VBM | - |
| | | | DCS=28 | CN vs. DCL | DCS= 70.5 ±7.30 | DCS=67.9 | Función de memoria normal en WMS-R LM II | | | | |
| | DM | | DCLa=43 | CN vs. EA | DCS= 70.5 ±7.30 | DCL=86 | | | | | |
| | | | EA=39 | DCS vs. DCL | DCLa= 74.6 ±6.40 | EA=71.8 | | | | | |
| | | | | DCS vs. EA | EA= 73.2 ±7.98 | | Puntuaciones por encima del corte en MMSE. | | | | |
| | | | | DCLvs. EA | | | | | | | |
| Li et al. (2016) | AF | - | CN=37 | DCS vs. NC | CN= 65.1 ±6.8 | CN= 62.2 | Criterios SCD-I | Criterios 2001 | Criterios diagnósticos EA | Voxel-wise ROI | - |
| | DM | | DCS=27 | DCS vs. DCL | DCS=65.3 ±8 | DCS= 66.7 | | | | | |
| | DA | | DCLa=35 | DCS vs. EA | DCS=65.3 ±8 | DCLa= 28.6 | | | | | |
| | DR | | EA=20 | DCLa vs NC | DCLa=69.2 ±8.6 | EA= 64 | | | | | |
| | | | | DCLa vs. EA | EA= 68.3 ±9.4 | | | | | | |
| | | | | EA vs. NC | | | | | | | |
| Ryu et al. (2017) | AF | Volumetría | NC= 27 | DCS vs. NC | NC=70.59 ± 6.05 | NC=77.8 | Quejas subjetivas de memoria. | - | - | ROI | - |
| | DM | | DCS= 18 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----|--------------------------------|--|--|---|--|---|--|---|-------------------|-----|
| Selnes et al. (2012) | AF | Volumetría | NC= 21 | DCS vs. CN | CN= 61.2 | NC=76.2 | Quejas cognitivas subjetivas. | GDS=3 | - | Voxel-wise ROI | - |
| | DM | | SCI=16 | DCL vs. CN | DCS= 59.2 | DCS=68.8 | | CDR=1 | | | |
| | DR | | MCI= 50 | DCS vs. DCL | DCL= 62 | DCL=48 | | Rendimiento normal (<1.5DS) GDS=2 CDR=0.5 | | | |
| Selnes et al. (2013) | AF | LCR (A\beta 42, T-tau y P-tau) | CN= 21 | CN/DCS/DC L con declive objetivado por rendimiento cognitivo y resonancia magnética vs. CN/DCS/DC L sin declive vs. CN/DCS/DC L con mejoría. | CN=64,3 | CN=57.1 | n.s. GDS=2 | Petersen y cols. | - | Voxel-wise ROI | 2-3 |
| | DM | | DCS= 11 | | DCS=61,3 | DCS=27.2D | | GDS=3 | | | |
| | DR | | DCL=43 | | DCL=62.1 | CL=53.4 | | | | | |
| Stenset et al. (2011) | AF | LCR (T-tau) | CN= 26 | DCS/DCLaT au vs. DCS/DCLnT au vs. CN vs. CN | CN | CN | Qujas subjetivas de memoria. Rendimiento normal (<1.5DS) Síntomas más > 6 | Criterios actuales de DCL (Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004) GDS=3 | - | ROI | - |
| | DA | | *S1=13 | | *S1=62.6 ±7.4 | *S1=51.5 | | | | | |
| | DR | | *S2= 13 DCS= 8 MCI= 39 DCS/DCLaT au =12 | | *S2= 62.2 ±8.5 DCS/DCLaT au vs. CN DCS/DCLnT vs. CN | *S2= 38.5 DCS/DCLaT au *S1=40 *S2= 57.1 | | | | | |

| | | | |
|--------------------|-----------|-----------|---------|
| *S1=5 | *S1=66.8 | DCS/DCLnT | meses |
| *S2=7 | ±5.5 | au | CDR=0.5 |
| DCS/DCLnT u =35 | *S2=64.1 | *S1=31.3 | GDS=2 |
| | ±10.4 | *S2= 52.6 | |
| *S1=16 | DCS/DCLnT | | |
| | au | | |
| *S2=19 | *S1= 59.8 | | |
| | ±8.6 | | |
| | *S2=60.3 | | |
| | ±6.4 | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----|------------|---------|--------------|----------|----------|---|---|---|----------------|---|
| Wang et al. (2012) | AF | Volumetría | CN=35 | CN vs. DCS | CN=71.6 | CN=71.4 | (1)No depresión ni otros trastornos psiquiátricos. | No depresión ni otros trastornos psiquiátricos. | - | Voxel-wise ROI | - |
| | DM | | DCS=29 | CN vs.DCLa | ±5.2 | DCS=62.1 | (2)No demencia. | No demencia. | | | |
| | DA | | DCLa=28 | DCS vs. DCLa | DCS=73.4 | DCL=46.4 | (3)Normalidad en las actividades de la vida diaria. | Normalidad en las actividades de la vida diaria. | | | |
| | DR | | | | DCL=74.3 | | (4)Funciones cognitivas generales conservadas. | Funciones cognitivas generales relativamente conservadas. | | | |
| | | | | | | | (5)Quejas de memoria | Quejas de memoria | | | |

significativas
,
corroborada
s por un
informante.
significativas,
corroboradas
por un
informante.
Rendimiento
de memoria
anormal.

Nota: aTau, con Tau; AB-, Beta-amiloide Normal; AB+, Mayor Beta-amiloide; AF, Anisotropía Fraccional; AR, alto Riesgo; BR, Bajo Riesgo; CDR, Clinical Dementia Rating; CIE-10, Clasificación internacional de enfermedades- 10; CN, Controles Normales; DA, Difusividad Axial; DCL, Deterioro Cognitivo Ligero; DCS, Deterioro Cognitivo Subjetivo; DM, Difusividad Media; DR, Difusividad Radial; DTI, Imagen por Tensor de Difusión; EA, Enfermedad de Alzheimer; F1, Fibra Dominante; F2, Fibra no Dominante; GDS, Escala de Deterioro Global; L1, eje principal de difusividad; LICA, Linked Independent Component Analysis; LCR, Líquido Cefalorraquídeo; VBM, Morfometría Basada en Voxel; MDC, Mapa de Densidad de la Conectividad; MMSE, Mini-Mental State Examination; NINCDS-ADR, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; nTau, no Tau; RM, Resonancia Magnética; ROI, Región de Interés; S1, Lugar 1; S2, Lugar 2; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; WMS-R LM II, The Wechsler Memory Scale Revised Logical Memory II

Anexo III

Tabla 5

Resultado de los artículos incluidos

| Artículos | Comparación | Parámetros DTI | | | | Relación de parámetros de DTI con otras variables |
|----------------------|-------------|--|--|----|--------|---|
| | | AF | DM | DA | DR | |
| Doan et al. (2017) * | DCS vs. CN | DCS<CN: fórnix y cuerpo calloso. | - | - | - | - |
| | DCS vs. DCL | - | - | - | - | - |
| | DCS vs. EA | DCS>EA: fórnix y cuerpo calloso. | DCS<EA | - | DCS<EA | - |
| Hong et al. (2015) | DCS vs. CN | ROI DCS<CN: hipocampo bilateral, cíngulo anterior y posterior y cuerpo calloso anterior y posterior. | ROI DCS>CN: hipocampo bilateral, cíngulo anterior y posterior y cuerpo calloso anterior y posterior. | - | - | - |
| | DCS vs. DCL | ROI DCS=DCL: cíngulo anterior y posterior y cuerpo calloso anterior y posterior. DCS>DCL: hipocampal. | ROI DCS=DCL: cíngulo anterior y posterior y cuerpo calloso anterior y posterior. DCS<DCL: hipocampal. | - | - | - |
| Kiuchi et al. (2014) | DCS vs. CN | VBM DCS=CN | VBM DCS=CN | - | - | - |
| | DCS vs. DCL | VBM | VBM | - | - | - |

| | | | | | | |
|-------------------------|------------|--|--|--|--|---|
| | | DCS>DCL: región temporal medial y SB profunda. | DCS<DCL: lóbulo temporal, lóbulo frontal y precúneo. | | | |
| | DCS vs. EA | VBM DCS>EA: región temporal medial y SB profunda. | VBM DCS<EA: lóbulo temporal, lóbulo frontal y precúneo. | - | - | |
| Li et al. (2016) | DCS vs. CN | Voxel-wise DCS<NC: cuerpo, genu y esplenio del cuerpo calloso, cápsula interna y externa, corona radiata, fascículo longitudinal superior, fascículo superior fronto-occipital, fórnix, el fascículo uncinado, giro cingulado, radiación talámica posterior, tapetum y estriado sagital. ROI DCS<NC en los 3 ROI *ROI 1 (cuerpo, genu, esplenio del cuerpo calloso, corona radiata anterior bilateral, corona radiata superior, corona radiata posterior izquierda). *ROI 2 (corona radiata anterior derecha, fascículo | Voxel-wise DCS>NC: cuerpo, genu y esplenio del cuerpo calloso, cápsula interna y externa, corona radiata, fascículo longitudinal superior, fascículo superior fronto-occipital, fórnix, el fascículo uncinado, giro cingulado, radiación talámica posterior, tapetum y estriado sagital. | Voxel-wise DCS>NC: cuerpo, genu y esplenio del cuerpo calloso, cápsula interna y externa, corona radiata, fascículo longitudinal superior, fascículo superior fronto-occipital, fórnix, el fascículo uncinado, giro cingulado, radiación talámica posterior, tapetum y estriado sagital. | Voxel-wise DCS>NC: cápsula interna, corona radiata, radiación talámica posterior, estriado sagital, giro cingulado, fascículo longitudinal superior y tapetum. | Rendimiento cognitivo: - Correlación negativa entre recuerdo a LP en AVLT y mayor difusividad de parámetros (DM, DR y DA) en los grupos NC y DCS. |

| | | | | | | |
|-----------------------------|-------------|---|--|------------------------------|--|---|
| | | longitudinal superior derecho). *ROI 3 (corona radiata anterior izquierda, fascículo longitudinal superior izquierdo). | | | | |
| | DCS vs. DCL | Voxel-wise DCS=DCL | Voxel-wise DCS=DCL | Voxel-wise DCS=DCL | Voxel-wise DCS=DCL | |
| | DCS vs. EA | Voxel-wise DCS=EA | Voxel-wise DCS=EA | Voxel-wise DCS=EA | Voxel-wise DCS=EA | |
| | | ROI DCS>EA: ROI 1 | | | | |
| | | *ROI 1 (cuerpo, genu, esplenio del cuerpo calloso, corona radiata anterior bilateral, corona radiata superior, corona radiata posterior izquierda). | | | | |
| Ryu et al. (2017) | DCS v.s. CN | ROI DCS<NC: hipocampo, SB entorrinal. | ROI DCS>NC: hipocampo, SB entorrinal. | - | - | Rendimiento cognitivo: - Correlación no significativa entre FA del hipocampo y rendimiento cognitivo. |
| Selnes et al. (2012) | DCS vs. CN | Voxel-wise: no diferencias significativas. ROI DCS<CN: tractos | Voxel-wise: diferencias significativas. ROI DCS>CN: cíngulos | - | Voxel-wise: diferencias significativas. ROI DCS>CN: cíngulos | Atrofia de SG como covariable: - Degeneración de SB en DCS es independiente de la atrofia de SG. |

| | | | | | | |
|---------------------------|-------------|---|--|---|--|---|
| | | subyacentes al precúneo y tractos parahipocampales. | posteriores, retrospleniales y corticales temporales mediales. | | posteriores, retrospleniales, tractos subyacentes al precuneo, tractos temporales mediales. | |
| | DCS vs. DCL | DCS=DCL | DCS=DCL | DCS=DCL | DCS=DCL | |
| Wang et al. (2012) | DCS vs. CN | Voxel-wise DCS=CN ROI DCS=CN: parahipocampal bilateral. | ROI DCS=CN: parahipocampal izquierdo. DCS>CN: parahipocampal derecho. | ROI DCS=DCS: parahipocampal izquierdo. DCS>CN: parahipocampal derecho. | ROI DCS=CN: parahipocampal izquierdo. DCS>CN: parahipocampal derecho. | Rendimiento cognitivo: - Correlaciones positivas entre rendimiento y AF de la SB parahipocampal bilateral en la muestra general. - Correlaciones negativas con DR de SB parahipocampal izquierda y DM, DR y DA de la SB parahipocampal derecha. - Baja AF en la SB parahipocampal izquierda y una alta DM y DR en la SB parahipocampal derecha se asociaron con un menor rendimiento. |
| | DCS vs. DCL | Voxel-wise y ROI DCS>DCL: SB parahipocampal bilateral. | ROI DCS=DCL: parahipocampal bilateral. | ROI DCS=DCL: parahipocampal bilateral. | ROI DCS<DCL: parahipocampal izquierdo. DCS=DCL: parahipocampal derecho. | - No correlaciones significativas entre DTI de SB parahipocampal y volumen de hipocampo. - Volumen de hipocampo como |

covariable:
Resultados de DTI
son independientes
del volumen
hipocampal.

**Nivel educativo
como covariable:**
- Resultados de DTI
son independientes
del nivel educativo de
la muestra.

| Artículos | | Otros artículos con distintos grupos de comparación | | | | |
|--------------------|-------------------|--|--------------|----|----|---|
| | Comparación | AF | DM | DA | DR | Relación de parámetros de DTI con otras variables |
| Hong et al. (2016) | DCS AR vs. DCS BR | ROI DCS AR<DCS BR: hipocampo, giro parahipocampal derecho, giro fusiforme izquierdo, giro temporal superior izquierdo, partes de área frontal inferior, giro supramarginal izquierdo y giro de calcarina izquierda. | ROI AR=BR | - | - | <p>Escala de modelado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlación negativa entre escala de modelado y AF de SB hipocampo derecho y amígdala. - Correlación negativa entre escala de modelado y DM (ROI) en cúneo derecho. <p>Grosor cortical DM asociado</p> |

más al grosor que AF en giro parahipocampal, precúneo, giro temporal superior y giro parietal superior que AF.

-

Kalheim et al. (2017)

DCS/DCL βA^- vs. DCS/DCL βA^+

Voxel-wise
DCS/DCL $\beta A^- =$ DCS/DCL βA^+

Voxel-wise
DCS/DCL $\beta A^- >$ DCS/DCL βA^+

Voxel-wise
DCS/DCL $\beta A^- >$ DCS/DCL βA^+

Voxel-wise
DCS/DCL $\beta A^- >$ DCS/DCL βA^+

Selnes et al. (2013)

CN/ DCS/ DCL con declive vs. CN/DCS/ DCL sin declive

ROI
CN/DCS/DCL con declive = CN/DCS/DCL sin declive.

ROI
CN/DCS/DCL con declive > CN/DCS/DCL sin declive: cortezas entorrinales, parahipocampal, retrosplenial, cingulada posterior, precúneo, parietal inferior, supramarginal.

-

ROI
CN/ DCS/ DCL con declive > CN/DCS/ DCL sin declive: las cortezas entorrinales, parahipocampal, retrosplenial, posterior cingulada, precúneo, parietal inferior, supramarginal.

Rendimiento cognitivo:

- DR y DM se asociaron significativamente con la disfunción cognitiva, FA no lo fue en ninguno.
- Parámetros DTI son mejores predictores de deterioro cognitivo y atrofia temporal medial que biomarcadores LCR.

CN/DCS/DCL con mejoría vs. CN/ DCS/ DCL sin declive

ROI
CN/DCS/DCL con mejoría = CN/ DCS/DCL sin declive

ROI
CN/DCS/DCL con mejoría = CN/ DCS/DCL sin declive

-

ROI
CN/DCS/DCL con mejoría = CN/ DCS/ DCL sin declive

Biomarcadores LCR

- No hubo correlación entre DTI y medidas de LCR.

Atrofia

- DR y DM

predijeron atrofia.
 - Atrofia de resonancia magnética como VD. (VI=DM): DM significativa en todos los análisis.
 - Disminución cognitiva como VD (VI=DM): DM era significativo en todos los análisis.

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|--|---|---------------------------------------|--|--|
| Stenset et al. (2011) | DCS/DCLaTau vs. CN | ROI DCS/DCLaTau<CN: fibras del cíngulo posterior, genu del cuerpo calloso, forceps izquierdos. | - | ROI DCS/DCLaTau=CN | ROI DCS/DCLaTau>CN: fibras del cíngulo posterior, cuerpo calloso, forceps mayor. | Niveles de T-tau: - Correlación negativa entre T-tau y FA. - Correlación positiva entre T-tau y DR. |
| | DCS/ DCLaTau vs. DCS/DCLnTau | ROI DCS/DCLaTau<DCS/DCLnTau : cingulado posterior izquierdo. | - | ROI DCS/DCLaTau=DCS/DCLnTau | ROI DCS/DCLaTau>DCS/DCLnTau: cíngulo posterior izquierdo. | |

* El estudio analiza otras 4 variables de DTI a través de LICA: F1, F2, LI, MDC y MO.

Nota: aTau, con Tau; AB-, Beta-amiloide Normal; AB+, Mayor Beta-amiloide; AF, Anisotropía Fraccional; AR, Alto Riesgo; BR, Bajo Riesgo; CN, Controles Normales; DA, Difusividad Axial; DCL, Deterioro Cognitivo Ligero, DCS, Deterioro Cognitivo Subjetivo; DM, Difusividad Media; DR, Difusividad Radial; DTI, Imagen por Tensor de Difusión; EA, Enfermedad de Alzheimer; LCR, Líquido Cefalorraquídeo; LP, Largo Plazo; VBM, Morfometría Basada en Voxel; nTau, no Tau; ROI, Región de Interés; SB, Sustancia Blanca; SG, Sustancia Gris; VD, Variable Dependiente; VI, Variable Independiente, AVLT, Auditory Verbal Learning Test.