



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Patrón neurodegenerativo de la enfermedad de
alzheimer en el adulto mayor empleando técnicas de
neuroimagen para una detección temprana**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICA

Autora: Murillo Paz, Tamara Stefany

Directora: Ochoa Montoya, Blanca Cruzcaya

LOJA - ECUADOR
2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 14 de julio de 2021

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Víctor Hugo Vaca Merino

Director de la carrera de Medicina

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Patrón neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer en el adulto mayor empleando técnicas de neuroimagen para una detección temprana realizado por Tamara Stefany Murillo Paz ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Dra. Blanca Cruzcaya Ochoa Montoya

C.I.: 1102595970

Correo electrónico: bcochoa1@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Nombres y Apellidos completos, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Patrón neurodegenerativo de la Enfermedad de Alzheimer en el Adulto Mayor empleando técnicas de neuroimagen para una detección temprana, de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Justificación, Marco teórico, Metodología, Resultados, Discusión y Conclusiones, siendo **Dra. Blanca Cruzcaya Ochoa Montoya**, directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Autor: Tamara Stefany Murillo Paz

C.I.: 1105819310

Correo electrónico: tsmurillo@utpl.edu.ec

Dedicatoria

A Dios, mi creador,mi fortaleza, mi guía y mi inspiración

A mi madre, por ser la gestora de mis logros alcanzados, por su cariño y apoyo en todo momento.

A mi hermana, por ser mi apoyo incondicional en todo momento.

Agradecimiento

Mi agradecimiento esta dirigido a la Universidad Tecnica Particular de Loja, a la Faculta de Ciencias de la Salud, a sus docentes por haberme hecho participe de sus conocimientos a lo largo de mi preparacion academica y en especial a la Dra. Blanca Ochoa Montoya por su colaboración en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A mis compañeros que se volvieron amigos incondicionales y hemos compartido la realización de este sueño.

Índice de Contenido

iCarátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria	III
Agradecimiento.....	V
Índice de Contenido.....	VI
Resumen.....	1
Abstract	2
Introducción	3
Justificación	5
Pregunta	6
Objetivo General	6
Objetivos Especifico.....	6
Marco Teórico	7
1 Demencia tipo Alzheimer	7
1.1 Demencia	7
1.2 Enfermedad de Alzheimer	7
1.3 Fases de la enfermedad de Alzheimer	7
1.3.1 Fase preclínica	7
1.3.2 Fase clínica.....	8
1.4 Neuroimagen	8
1.5 Biomarcadores de Imagen	9
1.5.1 Tomografía Computarizada.....	9
1.5.2 Resonancia Magnética Estructural.....	10
1.5.3 Resonancia Magnética Funcional.....	10
1.5.4 PET amiloide.....	10
1.5.5 PET Tau.....	11
Metodología.....	12
2.1 Estrategia de Búsqueda	12
2.2 Criterios de inclusión.....	12
2.3 Criterios de exclusión.....	12
Resultados.....	14
3.1 Diagrama de Flujo	15
3.2 Resultados obtenidos.....	15
3.2.1 Tabla con los resultados de los estudios seleccionados.....	15
3.3 Desarrollo de resultados	17
3.3.1 Descripción de los artículos.....	25
Discusión.....	39
Conclusiones	46

Referencias.....	47
-------------------------	-----------

Índice de Tablas

Tabla 1	Estrategia PICO	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2	Resultados obtenidos de las bases de datos	¡Error! Marcador no definido.5
Tabla 3	Tabla con los resultados de los estudios seleccionados¡Error!	Marcador no definido.7

Índice de Figuras

Figura 1	Diagrama de flujo de resultados	15
-----------------	--	-----------

Resumen

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud la demencia afecta a millones de personas con una cifra actual de 50 millones de casos y registra un incremento cada año de 10 millones de nuevos casos.

La demencia es un conjunto de síntomas que se caracteriza por el deterioro de la memoria, intelecto, comportamiento y la capacidad para realizar actividades diarias.

La demencia tipo Alzheimer es una de las mas comunes en el Adulto Mayor y una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo.

Este deterioro progresivo puede detectarse de manera temprana con el diagnóstico por medio de estudios de imagen, evidenciándose el daño estructural inicial en la enfermedad de Alzheimer con la acumulación de depósitos de las placas Beta-amiloide, los Ovillos neurofibrilares, Tau filamentos helicoidales, los cuales son detectados por medio de los biomarcadores de imagen.

Es así que conocer de manera temprana permitiendo conocer el fallo estructural y funcional del cerebro y de esta forma aplicar tratamiento paliativos a la persona y disminuir el avance de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras claves: alzheimer, demencia, neuroimagen.

Abstract

According to the World Health Organization, dementia affects millions of people with a current number of 50 million cases and an increase of 10 million new cases every year.

Dementia is a set of symptoms characterized by deterioration of memory, intellect, behavior and the ability to perform daily activities.

Alzheimer's dementia is one of the most common dementias in the elderly and one of the 10 leading causes of death worldwide.

This progressive deterioration can be detected early with the diagnosis by means of imaging studies, showing the initial structural damage in Alzheimer's disease with the accumulation of deposits of Beta-amyloid plaques, neurofibrillary tangles, Tau helical filaments, which are detected by means of imaging biomarkers.

In this way, it is possible to know in an early way the structural and functional failure of the brain and in this way to apply palliative treatment to the person and to diminish the advance of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, neuroimaging.

Introducción

La demencia es un conjunto de síntomas que se caracteriza por el deterioro de la memoria, intelecto, comportamiento y la capacidad para realizar actividades diarias, lo que implica que la persona pierde independencia (Organización Mundial de la Salud, 2020).

La Organización Mundial de la Salud,(2020) estima que del 60% al 70% de las demencias corresponden al Alzheimer, con un inicio temprano, lento y progresivo, donde los primeros síntomas se pueden visualizar a los 65 años.

El Alzheimer es considerada como una enfermedad neurodegenerativa, que en la mayoría de los estudios realizados busca conocer sus etapas iniciales, por este motivo la Organización Mundial de la Salud, (2020) recomienda convertirla en una prioridad de la salud pública, de acuerdo a las proyecciones hasta el año 2050 el número actual de personas detectadas con Alzheimer se cuadruplicará.

Para la detección de la enfermedad de Alzheimer se recomienda el uso de la neuroimagen, siendo la Resonancia Magnética el principal método que observa disminución del volumen cerebral afectando con frecuencia los lóbulos parietal y temporal; otro tipo de estudio es la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) que es un estudio de imagen que se utiliza para establecer el diagnóstico y gravedad de la enfermedad (Arriola et al., 2017).

La importancia de conocer la enfermedad de Alzheimer en etapas iniciales servirá para disminuir el avance, que en la mayoría de ocasiones se detecta en los estudios de imagen en etapas avanzadas cuando la progresión es visible a nivel estructural y funcional, de esta manera se podrá aplicar tratamientos paliativos al Adulto mayor para que tenga un envejecimiento normal.

En el presente trabajo de revisión sistemática de artículos originales se desarrolla en tres partes:

1. Información general acerca de la enfermedad de Alzheimer y la neuroimagen
2. Artículos seleccionados

3. Discusión de los resultados.

El trabajo finaliza con las referencias bibliográficas necesarias para el desarrollo del presente trabajo de Titulación, así como los anexos del mismo.

Justificación

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, (2020) la demencia afecta a millones de personas, con una cifra actual de 50 millones de casos y registra un incremento cada año de 10 millones de nuevos casos.

La enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia se encuentran entre las 10 principales causas de muerte en todo el mundo, ocupando el séptimo lugar a nivel mundial y el tercer lugar en América y Europa (Organización Mundial de la Salud, 2020).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, (2020) en América se encuentran diagnosticadas alrededor de 10 millones de personas con demencia; en Ecuador la tasa de esta enfermedad es 68,96 por cada cien mil habitantes, y la tasa de mortalidad es 29.79 por cada 100 mil habitantes.

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2016) en el Ecuador se registro por demencia y enfermedad de Alzheimer un total de 311 casos diagnosticados y representan una tasa de mortalidad de 3,73% que representa el 1,02% de las defunciones de ese año.

En Loja, de acuerdo Carrión, (2021), se registró 50 casos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, que asistieron a los centros de atención del Adulto Mayor de Vilcabamba Loja, San José, Daniel Álvarez Sánchez, Liga de Caridad de Loja, Hogar de Niño Jesús y Nuestra Señora de la Paz, en el periodo mayo 2019- abril 2020 (p. 21)

Los datos que se encuentran en la actualidad sobre esta enfermedad son gracias a los estudios realizados de neuroimagen, en donde los casos tienen un seguimiento ya que la importancia radica en detectar de manera temprana la enfermedad y poder aplicar el tratamiento que puedan retrasar la evolución de la misma.

Pregunta

¿Cómo detectar tempranamente la enfermedad de Alzheimer a través de las técnicas de neuroimagen?

Objetivo General

Describir estudios de neuroimagen que muestren hallazgos neuropatológicos en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer en el Adulto mayor.

Objetivos Especifico

- Analizar estudios de imagen que indiquen los principales hallazgos en la enfermedad de Alzheimer mediante una revisión sistemática.
- Describir estudios de neuroimagen que puedan detectar el daño neurológico a nivel estructural y funcional en etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

Marco Teórico

1 Demencia tipo Alzheimer

1.1 Demencia

El término demencia sirve para describir el deterioro cognitivo, en donde interfiere el normal funcionamiento mental de la persona, dificultando las actividades del diario vivir, es así que el Alzheimer conlleva a un deterioro de la memoria y reduce la independencia de las actividades de la persona (Godson et al., 2018).

1.2 Enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad neurodegenerativa con más frecuencia en los adultos mayores, entre los síntomas principales son:

- “Déficit de funciones cognitivas
- Trastornos psiquiátricos
- Dificultades para realizar actividades de la vida diaria” (González & Díaz, 2020)

Por los estudios y las pruebas desarrolladas de la enfermedad de Alzheimer es considerada que tiene un depósito anómalo distinto a nivel de la proteína beta amiloide, este se inicia unos años antes de que aparezcan los primeros síntomas (González & Díaz, 2020).

1.3 Fases de la enfermedad de Alzheimer

Es importante conocer que la demencia es considerada como la fase final del Alzheimer, donde los signos clínicos y el conjunto de síntomas muestran el deterioro permanente del paciente (Carrasco, 2019).

Tenemos fases que la enfermedad del Alzheimer presenta.

1.3.1 Fase preclínica

Al inicio de la enfermedad de Alzheimer se afecta el área de la memoria, en donde se caracteriza clínicamente por la disminución de los recuerdos sobre todo de los hechos recientes en la memoria de corto plazo (Carrasco, 2019).

Se denomina esta fase como preliminar o prodrómica, en la que algunas características clínicas se manifiestan sin alterar las actividades cotidianas de la persona

Se puede especificar que la fase prodrómica se denomina como “deterioro cognitivo ligero” y en lenguaje común se atribuye como la demencia en el adulto mayor al envejecimiento normal

1.3.2 Fase clínica.

Es considerada la fase de desarrollo de la enfermedad; la demencia se manifiesta completamente y tiene una evolución de ocho a diez años desde la detección de los primeros síntomas hasta la muerte.

Las características neuropatológicas son las placas de amiloide y factores de riesgo son: Hipertension Arterial, Hipercolesterolemia, sexo femenino, obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2, Arteriosclerosis, antecedentes familiares de demencia o Síndrome de Down (Carrasco, 2019).

1.4 Neuroimagen

“Es una técnica que proporciona una serie de representaciones visuales derivadas directa o indirectamente de la anatomía estructural, las capacidades fisiológicas y metabólicas, o las funciones dentro del sistema nervioso central o periférico” (Sharma & Weintraub, 2016)

Las enfermedades neurodegenerativas tienen un tipo de lesión funcional, anatómica y temporal que las diferencia, para detectar estas lesiones los estudios de neuroimagen ayudan a potenciar el diagnóstico y el seguimiento del avance de las mismas, los mismos que están dirigidos a excluir la causa y que aún se puede tratar, de esta forma la neuroimagen contribuye en la orientación del diagnóstico diferencial de estas enfermedades (Carrasco, 2019).

1.5 Biomarcadores de Imagen

Los biomarcadores de imagen son parámetros que se obtienen objetivamente a partir de imágenes medicas que representan y cuantifican una característica del tejido de manera estructural, funcional o biológica, extraída después de aplicar modelos computacionales a imágenes de modalidades como:

- Tomografía computarizada
- Resonancia magnética
- Tomografía por emisión de positrones
- Radiografía convencional
- Otro tipo de modalidades radiológicas (Fundación Hospital Provincial, s.f.).

En los criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer se identifican los biomarcadores:

- Fisiopatológicos o de diagnóstico (aumento de la retención fibrilar amiloide observada por PET o disminución del péptido A β 1-42 y elevación de las proteínas T-Tau y F-Tau en el LCR).
- Neurodegeneración o topográficos (disminución del metabolismo temporoparietal en la PET-FDG y atrofia temporal medial en la RM) (Camacho et al., 2018)

1.5.1 Tomografía Computarizada

La tomografía computarizada aporta hallazgos útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, donde se evidencia la atrofia cerebral que inicia en la corteza entorrinal continuando hacia la porción anterior y medial de los lóbulos temporales y con ensanchamiento de los surcos y dilatación de las astas temporales de los ventrículos laterales (Masdeu et al., 2021).

1.5.2 Resonancia Magnética Estructural

En los estudios se la considera como el método de imagen de elección para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, sirve para valorar el proceso de la atrofia de la corteza cerebral por medio de medidas morfométricas tales como el volumen y grosor cortical.

El principal biomarcador para la detección de la enfermedad de Alzheimer mediante la Resonancia Magnética Estructural es la atrofia progresiva del hipocampo ya que se ha demostrado que existe una disminución del volumen. (Camacho, Gómez, Sopena, García, et al., 2018).

1.5.3 Resonancia Magnética Funcional

Proporciona una medición de los cambios del flujo sanguíneo cerebral, de la función cerebral en reposo o al realizar actividades que estimulan las regiones cerebrales (Borenstein, 2016). En la enfermedad de Alzheimer se puede evidenciar una coactividad anormal entre el hipocampo, corteza entorrinal y corteza cingulada posterior en reposo (Chandra et al., 2019).

1.5.4 PET amiloide

La PET amiloide es una técnica útil, disponible y no invasiva que nos proporciona información in vivo del depósito amiloide. En estudios es utilizada para realizar el diagnóstico diferencial de las demencias (Camacho et al., 2018).

De acuerdo a la US National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) los biomarcadores de imagen son reconocidos por su eficacia para la detección de la demencia tipo Alzheimer. La Tomografía por Emisión de Positrones permite el diagnóstico mediante la detección "in vivo" de depósitos beta-amiloide a nivel del cerebro, que es uno de los hallazgos más comunes de esta enfermedad.

En el caso de la Tomografía por Emisión de Positrones de Amiloide ha demostrado un gran avance para diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer, tomando en cuenta que

realizar un diagnóstico temprano es fundamental para iniciar el tratamiento (Camacho et al., 2018)

1.5.5 *PET* Tau

La proteína Tau proporciona estabilidad a los microtúbulos y contribuye a la regulación del tráfico intracelular. PET Tau es un estudio de imagen que en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano presenta de modo significativo, niveles altos de retención del radiotrazador Tau a nivel de la región parietal lateral, temporal lateral inferior y cingular posterior a diferencia de los pacientes con EA de inicio tardío (Rowley et al., 2020). .

Metodología

2.1 Estrategia de Búsqueda

La definición del tema de revisión sistemática se realizó a partir de la estrategia PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes)

Tabla 1

Estrategia PICO

Paciente	El Adulto Mayor con enfermedad de Alzheimer
Intervención	Diagnóstico a través de técnicas de neuroimagen
Comparación	Pacientes Adulto Mayor que no tienen la enfermedad.
Outcomes	Detección de Enfermedad de Alzheimer en el Adulto Mayor.

Se realizó una ecuación de búsqueda en donde se utilizó las palabras en inglés obtenidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud y de los Mesh Terms. Se empleo en la búsqueda con la formula obtenida de los descriptores en la base de datos PUBMED, obteniendo 104 artículos y en LILASC 2 , datos de la Organización Mundial de la Salud así como de la Organización Panamerica de la Salud.

Los artículos seleccionados son 14, originales, en donde se consideró todos los estudios publicados en los últimos cinco años los cuales todos fueron redactados en idioma inglés.

2.2 Criterios de inclusión

- Artículos originales.
- Artículos en inglés y español.
- Artículos relacionados con los objetivos.
- Artículos de los últimos 5 años.
- Artículos que incluyan Adulto Mayor.

2.3 Criterios de exclusión

- Artículos de revisión.
- Libros, tesis, monografías.

- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Artículos que no se relacionen con los objetivos de la investigación.
- Meta-análisis.

Resultados

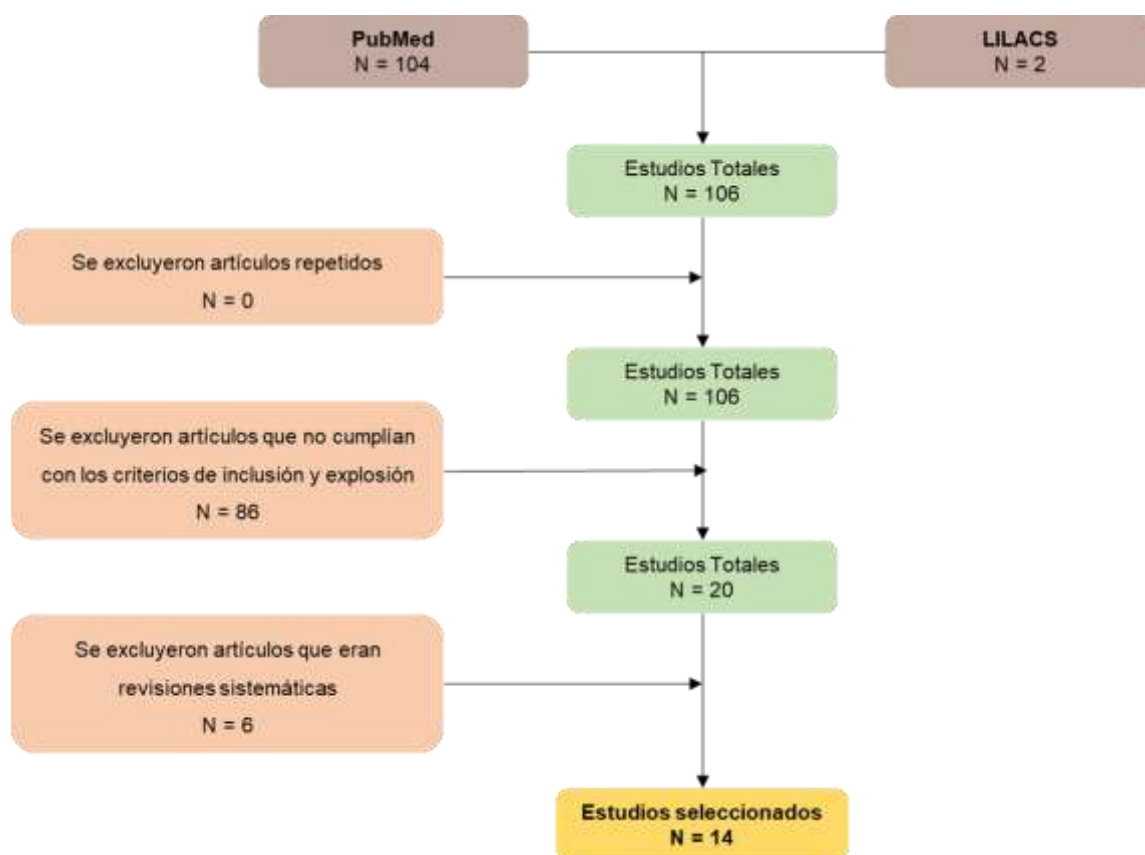
Luego de realizar las búsquedas se encontró 106 estudios, en el proceso de selección se descartaron en una primera revisión 86 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión la manera de como se lo realizo fue leyendo los mismos a nivel de título, objetivo, método y conclusión, además de encontrar que el análisis fue realizado en ratones y en el caso de ser estudios en humanos lo realizaban pos mortem.

Quedaron 20 artículos de los cuales se descartaron 6 porque eran revisiones sistemáticas. Los 14 artículos seleccionados son artículos originales que se ajustan a los objetivos del presente trabajo además los estudios realizados en personas vivas, sin enfermedad de Alzheimer, con antecedentes familiares sin desarrollo de la enfermedad y otros diagnosticados con Alzheimer. Los artículos seleccionados emplean el estudio de neuroimagen para realizar dicho análisis emplean el uso de la resonancia magnética, electroencefalografía y Tomografía por Emisión de Positrones para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer.

3.1 Diagrama de Flujo

Figura 1

Diagrama de flujo de resultados



3.2 Resultados obtenidos

3.2.1 Tabla con los resultados de los estudios seleccionados

Tabla 2

Resultados obtenidos de las bases de datos

Bases de datos	Descriptores y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)	Limitadores
PubMed	("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields]) AND ("neuroimaging"[MeSH Terms] OR "neuroimaging"[All Fields]) NOT ("meta-analysis"[All Fields] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR	Artículos originales y de alta evidencia científica Artículos que incluyan el Adulto Mayor. Artículos incluyan estudios de enfermedad de

LILACS	<p>"meta-analysis"[All Fields]) NOT ("systematic review"[All Fields] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) AND ("neurofibrillary tangles"[MeSH Terms] OR ("neurofibrillary"[All Fields] AND "tangles"[All Fields]) OR "neurofibrillary tangles"[All Fields]) AND ("frontotemporal dementia"[MeSH Terms] OR ("frontotemporal"[All Fields] AND "dementia"[All Fields]) OR "frontotemporal dementia"[All Fields]) AND ("brain mapping"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "mapping"[All Fields]) OR "brain mapping"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "electrical"[All Fields] AND "activity"[All Fields] AND "mapping"[All Fields]) OR "brain electrical activity mapping"[All Fields]) AND ("2016/06/25"[PDat] : "2021/06/23"[PDat]) (enfermedad de alzheimer) AND (neuroimagen) AND (db:("LILACS") AND la:("es")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021])</p>	<p>Alzheimer con empleo de neuroimagen. Artículos en inglés. Articulos de los últimos cinco años.</p> <p>Artículos originales y de alta evidencia científica Artículos que incluyan el Adulto Mayor. Artículos incluyen estudios de enfermedad de Alzheimer con empleo de neuroimagen. Artículos en español. Artículos de los últimos cinco años.</p>
--------	---	---

3.3 Desarrollo de resultados

Tabla 3

Tabla con los resultados de los estudios seleccionados

Autor	Título	País/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Conclusiones
(Nicastro et al., 2020)	Cortical Complexity Analyses and Their Cognitive Correlate in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia	Reino Unido /2020	Casos y controles	84	B	Determinar los tipos de cambios de la dimensión fractal y del espesor de la corteza cerebral en pacientes con enfermedad de Alzheimer y Demencia frontotemporal.	Se demostró patrones globalmente idénticos de cambios de la dimensión fractal en la Enfermedad de Alzheimer y Demencia frontotemporal.
(Phillips et al., 2017)	Tau PET imaging predicts cognition in atypical variants of Alzheimer's disease	Estados Unidos/2017	Cohorte	14	B	Determinar la eficacia como predictor del rendimiento cognitivo y captación del 18F – flortaucipir en diferentes áreas anatómicas en los fenotipos de la enfermedad de Alzheimer.	El 18F-flortaucipir se une específicamente a las áreas neocorticales afectadas en los fenotipos de enfermedad de Alzheimer tanto amnésicos como no amnésicos.

(Chen et al., 2018)	Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging	Estados Unidos/2018	Corte transversal	21	A	Comprobar mediante Tomografía por Emisión de Positrones con 11C – UCB –J la unión de Glicoproteína de la vesícula sináptica 2A en la enfermedad de Alzheimer.	La PET con 11C – UCB – J es capaz de calcular el acortamiento de la densidad sináptica in vivo del hipotálamo en la enfermedad de Alzheimer, siendo el primer estudio en investigar.
(Joie et al., 2020)	Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET	Estados Unidos/2020	Prospectivo longitudinal	32	B	Comprobar si PET Amiloide y PET Tau pueden predecir la futura atrofia cerebral en pacientes en fases sintomáticas de la enfermedad de Alzheimer.	El estudio revela el potencial de las imágenes de PET para identificar los conductores patológicos de la neurodegeneración en la EA y pronosticar la evolución futura en los pacientes.
(Bejanin et al., 2017)	Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease	Estados Unidos/2017	Cohorte	40	B	Evaluar si la atrofia de la materia gris y la patología amiloide contribuyen a la relación entre la patología Tau, medida con imágenes 18F-AV-1451-PET, y los déficits cognitivos en la enfermedad de Alzheimer.	Se relaciona la patología local de Tau y el deterioro cognitivo específico de dominio en la enfermedad de Alzheimer sintomática; la atrofia de la materia gris tiene un papel intermediario en estas relaciones.

(Ly et al., 2017)	Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging	Estados Unidos/2017	Cohorte	70	B	Evaluar cómo afecta a la sustancia blanca del cerebro la patología preclínica de la enfermedad de Alzheimer.	Los marcadores de patología de la enfermedad de Alzheimer están asociados con la alteración microestructural de la sustancia blanca, esto indica que la degeneración de la sustancia blanca es probablemente una característica temprana y medible de la enfermedad de Alzheimer.
(Zheng et al., 2020)	Application of Generalized Split Linearized Bregman Iteration algorithm for Alzheimer's disease prediction	China/2020	Cohorte	104	B	Utilizar voxeles de materia gris y el algoritmo Iteracion de Bregman para distinguir la enfermedad de Alzheimer de los controles normales a nivel individual.	De acuerdo al conjunto de datos de Resonancia Magnetica Estructural, el algoritmo no solo tuvo un buen rendimiento en una cohorte local con alta precisión, también tuvo una buena generalización en la predicción del modelo y la estabilidad de la selección de características en varias cohortes.

(Waser et al., 2019)	Neuroimaging markers of global cognition in early Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging–electroencephalography study	Asustralia/2018	Estudio transversal	111	A	Determinar la existía de una relación significativa entre los marcadores de Resonancia Magnética-Electroencefalograma y la gravedad del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer temprana.	Los resultados sugieren que la combinación de los marcadores de Resonancia Magnética-Electroencefalograma, benefician la obtención de información acerca de la progresión temprana de la enfermedad de Alzheimer, al validar las modalidades cruzadas de las imágenes metabólicas funcionales.
(Das et al., 2018)	Longitudinal and cross-sectional structural MRI correlates of AV-1451 uptake	Estados Unidos/2018	Casos y Controles	63	B	Identificar la relación entre la captación del trazador tau 18F – AV – 1451 y la atrofia por medio de la medición longitudinal de la atrofia.	Los datos apoyan una relación entre la captación del trazador tau 18F – AV – 1451 y la evidencia de neurodegeneración y la utilidad de la información potencial paralela proporcionada por la Resonancia Magnética Estructural Longitudinal y 18 imágenes PET F-AV-1451 tau para rastrear la neurodegeneración

						relacionada con la enfermedad de Alzheimer.
(Jones et al., 2017)	Tau, Amyloid, and Cascading Network Failure across the Alzheimer's disease Spectrum	Estados Unidos/2017	Cohorte	218	B	Comprobar la relación entre los cambios de las redes a gran escala y la amiloidosis de los núcleos de alta conectividad durante la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer y con la patología tau durante la fase clínica.
						El modelo predice la relación de los cambios en la red a gran escala tanto con A β como con Tau, estos sistemas pueden surgir a lo largo de la red afectada, observando que tau está relacionado con la falla de la red mediada por betha-amiloide.

(Koelewijn et al., 2017)	Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity	Reino Unido/2017	Casos y Controles	58	B	Evaluar los cambios de la conectividad en el envejecimiento saludable y la enfermedad de Alzheimer mediante el uso de la Magnetoencefalografía.	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados sugieren que las áreas parietotemporales bilaterales se ven afectadas selectivamente en las bandas alfa y beta, • Se descubrió que estos patrones, sobre todo la conectividad de amplitud eran específicos de la enfermedad de Alzheimer en comparación con el envejecimiento saludable, además de medirse con la banda beta. • Se observa que PET tiene anomalía funcional en áreas parietotemporales y puede relacionarse con la neurodegeneración debido a la acumulación de Tau en lugar de beta amiloide.
--------------------------	---	------------------	-------------------	----	---	---	---

(Gao et al., 2020)	Functional connectivity of white matter as a biomarker of cognitive decline in Alzheimer's disease	Estados Unidos/2020	Casos y controles	383	B	<p>Observar la variación de la conectividad funcional en la sustancia blanca, estableciendo su relación con la puntuación neuropsicológica de la capacidad cognitiva.</p> <p>Evaluar el rendimiento de las medidas de la conectividad funcional como predictor de la enfermedad de Alzheimer.</p>	<p>El estudio indica que la conectividad funcional declinan en el deterioro cognitivo leve y en los grupos demencia, están relacionados con puntajes cognitivos y pueden servir como características de aprendizaje automático para predecir el Deterioro Cognitivo Leve y Demencia de la enfermedad de Alzheimer, con estos hallazgos sugieren el potencial de la conectividad funcional de la sustancia blanca como un nuevo biomarcador de neuroimagen para evaluar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.</p>
--------------------	--	---------------------	-------------------	-----	---	---	---

(Jacini et al., 2018)	Amnesic Mild Cognitive Impairment Is Associated With Frequency-Specific Brain Network Alterations in Temporal Poles	Reino Unido/2018	Casos y controles	52	B	Determinar los cambios de la topología de la red neuronal en el Deterioro Cognitivo Leve amnésico	Los resultados indican que en el Deterioro Cognitivo Leve amnésico hay cambios en la centralidad de la red con tendencia opuesta entre polo temporal izquierdo y derecho, sin alteración concurrente de la red global. Estos cambios son específicos de la frecuencia en la banda theta los cuales se asocian clásicamente con los procesos de memoria.
(Rasero et al., 2017)	Multivariate regression analysis of structural MRI connectivity matrices in Alzheimer's disease	Estados Unidos/2017	Casos y Controles	316	B	Caracterizar el patrón de conectividad estructural de los sujetos con Deterioro Cognitivo Leve y enfermedad de Alzheimer utilizando el análisis de regresión de la matriz de distancia multivariante y compararlo con los de los sujetos sanos	Los resultados confirman que las redes de Resonancia Magnética Estructural individual se pueden utilizar para medir la desviación del patrón saludable, en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y enfermedad de Alzheimer.

3.3.1 Descripción de los artículos

Cortical Complexity Analyses and Their Cognitive Correlate in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia.

Este estudio abordó la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío que representa la mitad de los casos de demencia y se caracteriza por el deterioro de la memoria episódica asociado a las alteraciones visuoespaciales y disfunción ejecutiva.

Los estudios de imagen como la Resonancia Magnética estructural han identificado un patrón distinto de atrofia de la sustancia gris y adelgazamiento cortical, en donde los lóbulos temporal medial y parietal están involucrados en la enfermedad de Alzheimer y la Demencia frontotemporal que se caracteriza por un adelgazamiento cortical, que abarca los lóbulos temporales frontal y anterior.

El estudio corresponde a los cambios de la estructura cortical en la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía y la Demencia frontotemporal que suelen describirse como atrofias, en base al uso de la neuroimagen, donde se exploró si los dos grupos de enfermedades exhibirían un patrón distinto de cambios en la dimensión fractal y el grosor cortical en enfermedad de Alzheimer y Demencia frontotemporal.

De acuerdo a los autores las enfermedades neurodegenerativas pueden afectar la complejidad de la forma cortical como la dimensión fractal de la superficie del cerebro.

Es un estudio de casos y controles, participaron un total de 84 personas entre los cuales se incluyeron: 18 participantes con enfermedad de Alzheimer clínicamente probable de acuerdo a los criterios de Mckhann y 14 con Deterioro cognitivo leve definidos por la puntuación del Mini examen del estado mental, 24 con Demencia frontotemporal y 28 controles sanos de la misma edad.

Con el uso de la Resonancia Magnética 3 Tesla (3T), se estudió la dimensión fractal de la complejidad cortical, pues es una herramienta de imagen prometedora para evaluar patrones morfológicos específicos del daño de la materia gris en condiciones degenerativas de la enfermedad de Alzheimer a Demencia Frontotemporal (Nicastro et al., 2020).

Tau de imágenes PET predice la cognición en variantes atípicas de la enfermedad de Alzheimer 's enfermedad

La patología característica de la enfermedad de Alzheimer implica la acumulación de dos proteínas, beta amiloide y tau. Con la aparición de un trazado de Tomografía por emisión de positrones para amiloide, los estudios clínicos y cognitivos se puede relacionar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y de los síntomas fibrilar beta-amiloide en el cerebro. Un trazador de tau de PET exitoso tiene el potencial de servir como un biomarcador invaluable para mejorar los diagnósticos clínicos de EA, obteniendo respuesta a los tratamientos centrados en tau y predecir la progresión de la enfermedad.

Los autores buscaron medir in vivo los niveles de tau y el deterioro cognitivo de las personas pues sugieren una información para asociar la parte anatómica de la patología de tau que presentan dificultades cognitivas específicas y que dependen en parte de la región cerebral.

Este estudio de cohorte reclutó 14 participantes en los que se les realizó exámenes médicos, neurológicos, pruebas cognitivas y Resonancia Magnética para descartar una enfermedad vascular significativa y que influyan en los resultados.

La escasa regresión de los datos de la Tomografía por Emisión de Positrones reveló distintas áreas corticales donde los patrones de captación predijeron el rendimiento del lenguaje, visuoespacial y de la memoria de los pacientes, lo que demuestra que el 18 F-flortaucipir predice las consecuencias funcionales de cada fenotipo de la enfermedad.

Estos resultados iniciales respaldan la propuesta de 18 F-flortaucipir como una medida in vivo de la acumulación de tau para las variantes amnésicas y no amnésicas de la enfermedad de Alzheimer y sugiere que la descomposición escasa de los datos de 18 F-flortaucipir es útil para modelar la cognición de los pacientes.

De los tres dominios cognitivos investigados, la función visuoespacial se asoció más estrechamente con la captación del marcador (Phillips et al., 2017).

Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging.

Los autores del artículo tuvieron como finalidad estudiar la pérdida sináptica de las personas con enfermedad de Alzheimer pues todos los estudios respecto de este tema se los ha realizado post mortem, ya que se considera como principal correlación estructural del deterioro cognitivo de la misma, pues medir la densidad sináptica in vivo se podría generar un tratamiento que modifique la enfermedad de Alzheimer, al comparar la glicoproteína 2A de la vesícula sináptica del hipocampo en personas que tienen enfermedad de Alzheimer y en personas que tienen un estado cognitivo normal.

Es un estudio que se realizó de manera transversal con el uso de imágenes de Tomografía por emisión de positrones (TEP), se examinó la unión específica de ^{11}C -UCB-J como un biomarcador de la densidad sináptica de 11 participantes adultos mayores cognitivamente normales y 10 participantes con deterioro cognitivo leve hasta la enfermedad de Alzheimer temprana (Chen et al., 2018).

Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET

La patología de tau es un importante factor de la neurodegeneración local y destacan a la PET Tau como una herramienta para ayudar a predecir la progresión de pacientes individuales y diseñar ensayos clínicos futuros. Los autores mencionaron que en investigaciones anteriores demostraron que la distribución específica de la señal de PET Tau es un fuerte indicador de la topografía de la futura atrofia a nivel de un solo paciente y que existe una fuerte relación entre la PET Tau basal y la atrofia posterior en pacientes más jóvenes.

Las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares que contienen tau son las dos características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer y se cree que desempeñan un papel fundamental en los eventos neurodegenerativos que conducen a la demencia.

El estudio se desarrolló en un grupo de 32 pacientes con etapas tempranas de enfermedad de Alzheimer sintomática que se sometieron a una Resonancia Magnética estructural de 3 Tesla, PET B amiloide con componente Pittsburgh B y PET Tau con ^{18}F – Flortaucipir, comprobaron si la Beta-amiloide y la PET Tau pueden predecir la atrofia

cerebral posterior, usando la medición con el uso de la Resonancia Magnética longitudinal adquiridas en el momento de la PET y 15 meses después.

Posterior a la resonancia se realizó análisis cuantitativos que mostraron la intensidad global de la PET Tau, pero no la señal de PET β -amiloide, predijo la tasa de atrofia posterior, independiente del grosor cortical basal (Joie et al., 2020).

Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease

En este estudio se evaluó la contribución de la atrofia de la materia gris y la patología a la relación entre la patología tau y los déficits cognitivos en la enfermedad de Alzheimer con el uso de imágenes ^{18}F -AV-1451-PET, pues estudios neuropatológicos han demostrado la relación del deterioro cognitivo y la patología tau, la misma que está asociada a la neurodegeneración y la patología amiloide.

La muestra del estudio fue de un total de 40 participantes entre los cuales se incluyeron 32 personas con amiloide positivo que cumplieran los criterios de deterioro cognitivo leve en enfermedad de Alzheimer o probable demencia por Alzheimer, 12 personas que cumplieron además los criterios diagnósticos de Atrofia cortical posterior y 8 personas con Afasia primaria progresiva variante Logopénica, los mismos que fueron sometidos a un estudio con Resonancia Magnética de 3 Teslas, Tomografía por Emisión de Positrones con trazador de amiloide ^{11}C -PiB y Tomografía por emisión de positrones tau (^{18}F -AV-1451), y evaluación de la memoria episódica y semántica, el lenguaje, las funciones ejecutivas y visuoespaciales.

Se empleo un puntaje cognitivo, por edad y se promediaron para calcular puntajes compuestos para cada dominio cognitivo; se realizaron regresiones independientes entre la unión de ^{18}F -AV-1451 y cada dominio cognitivo; se controló más los volúmenes de la materia gris local y la captación de ^{11}C – PIB por medio de la utilización del Mapeo Paramétrico Biológico para luego realizar la correlación parcial y análisis de la mediación causal en las regiones del cerebro que indicaron asociación entre la cognición y la captación de ^{18}F -AV-1451 y el volumen de materia gris (Bejanin et al., 2017).

Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging.

Los cambios que se asocian a la enfermedad de Alzheimer en el cerebro inician décadas antes del diagnóstico de la enfermedad. Si bien las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares son características que definen la enfermedad de Alzheimer, la pérdida neuronal y la patología sináptica se relacionan directamente con la disfunción cognitiva.

En el estudio los participantes (N = 70, edades 47-76 años) se sometieron a tensor de difusión y a imágenes de difusión híbrida para determinar un modelo de eliminación de agua libre.

Los métodos empleados incluyen tensor de difusión y técnicas relacionadas de imágenes cerebrales que se ajustan para evaluar la degeneración de las fibras nerviosas mielinizadas en el cerebro (denominados colectivamente materia blanca), se espera que arrojen luz sobre la pérdida de conectividad estructural relacionada con la enfermedad.

El estudio evaluó hasta qué punto la patología preclínica de la enfermedad de Alzheimer afecta la sustancia blanca del cerebro. La patología preclínica de la Enfermedad de Alzheimer se determinó mediante biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR). La muestra se enriqueció para el riesgo de enfermedad de Alzheimer. La patología de la enfermedad de Alzheimer se evaluó con análisis de Líquido Cefalorraquídeo, se asoció significativamente con una microestructura alterada tanto en tensor de difusión como en eliminación de agua libre.

Las regiones afectadas incluyeron materia blanca frontal, parietal y especialmente temporal, el valor f derivado del modelo tensor de difusión por eliminación de agua libre FWE-(DTI) se empleó, como el más sensible a la relación entre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en el Líquido Cefalorraquídeo y las alteraciones microestructurales en la sustancia blanca.

Estos hallazgos sugieren que la degeneración de la sustancia blanca es una característica patológica temprana de la enfermedad de Alzheimer, que puede tener utilidad

tanto para la detección temprana de la enfermedad como para medir los resultados de los ensayos clínicos (Ly et al., 2017) .

Application of Generalized Split Linearized Bregman Iteration algorithm for Alzheimer's disease prediction.

El método aplicado en el estudio se basó en un conjunto de datos de imágenes obtenidas por Resonancia Magnética Estructural, en donde se utilizó la Iteración de Bregman un nuevo algoritmo que permite disminuir el ruido mediante técnicas de total variación (Meroño, 2016, p. 6) , es decir que las imágenes obtenidas tengan más claridad a nivel de las estructurales cerebrales, se combinó la regresión logística y la regularización de escasez estructural.

En el presente estudio, se basó en la atrofia del lóbulo temporal lateral, la corteza entorrinal, el hipocampo, la circunvolución parahipocampal y el sistema límbico, así también en las regiones de M1, cerebelo crus2 y tálamo, que en otros estudios no se implican en la enfermedad de Alzheimer.

Se desarrollo el estudio en 57 personas con Enfermedad de Alzheimer y 47 controles normales, se lo realizo en dos fases, la primera se obtuvo los valores del volumen de materia gris del cerebro de todos los participantes; la segunda fase se usó Iteración de Bregman para construir un modelo de clasificación anticipada con un método de validación cruzada completa de 10 veces.

Para verificar el modelo y la estabilidad de la selección de características, se realizó una prueba cruzada de Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer, obteniendo buenos resultados en diferentes cohortes.

Se realizo un análisis de sensibilidad del modelo de clasificación observo qué partes de los vóxeles de materia gris tienen un mayor impacto en la clasificación entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles normales (Zheng et al., 2020).

Neuroimaging markers of global cognition in early Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging–electroencephalography study.

La Resonancia Magnética y Electroencefalografía son métodos no invasivos que pueden servir para medir in vivo la progresión de enfermedad de Alzheimer. Las mediciones realizadas con Resonancia Magnética incluyen los volúmenes cerebrales regionales y el espesor cortical, que son marcadores prometedores tanto de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer como del deterioro cognitivo.

Se ha identificado que el sistema límbico en el lóbulo temporal medial es vulnerable a la enfermedad de Alzheimer en donde la corteza entorrinal se encuentra entre las regiones afectadas en las primeras etapas, así como el volumen del hipocampo como de su progresión.

La Electroencefalografía es una herramienta que sirve para evaluar la desintegración funcional en la enfermedad de Alzheimer en las redes cerebrales a gran escala, mientras que en el estado de reposo visual los pacientes con esta enfermedad revelan un ritmo posterior dominante lento y un aumento en la actividad Delta y Theta generalizada y ambos combinados tiene una reducción en alfa y beta.

Este estudio transversal realizó una investigación sistemáticamente de la unión de los marcadores de la Resonancia Magnética y Electroencefalografía, pues en el caso de Resonancia Magnética sirve para la evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer y la Electroencefalografía tiene un enfoque multimodal con potencial de superar las limitaciones de las modalidades individuales, se presumió que las modalidades conjuntas identificarían los déficits cognitivos con mayor precisión que las modalidades individuales.

Se maneja una cohorte de 111 personas con Enfermedad de Alzheimer, probables y posibles, según criterios de la National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), se midieron los niveles séricos de la vitamina B12 y ácido fólico, pruebas serológicas y tiroideas, se empleó la Resonancia Magnética de espesor cortical y volumen cerebral regional con medidas de Electroencefalograma de actividad rítmica, se realizó procesamiento de información y acoplamiento funcional en un modelo de regresión múltiple

generalizado. Se realizó una clasificación de aprendizaje automático para evaluar la utilidad de los marcadores para separar con precisión a los sujetos según su puntuación cognitiva (Waser et al., 2019).

Longitudinal and cross-sectional structural MRI correlates of AV-1451 uptake

En el estudio se examinó la relación entre las estimaciones in vivo del depósito de tau, la misma que se midió con imágenes de tomografía por emisión de positrones de 18 F-AV-1451 tau y el espesor cortical transversal, buscando evidencia de las tasas de adelgazamiento cortical, medido a partir de imágenes de Resonancia Magnética en personas que tienen y no tienen evidencia de amiloide cerebral.

Se realizó el estudio en 63 participantes donde estaban incluidos en dos grupos, el primero estaba conformado por 32 personas positivas A β , incluidos 13 ancianos cognitivamente normales, 15 personas con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y 4 personas diagnosticadas con enfermedad de Alzheimer; el segundo grupo estaba conformado por 31 personas que eran A β negativos, 19 personas cognitivamente normales, y 12 personas con deterioro cognitivo leve.

Se eligió la Resonancia Magnética mediante la exploración transversal que se realizó en 75 días en promedio. La correlación parcial se utilizó para evaluar las relaciones entre las dos mediciones de imagen en los grupos negativos y positivos para β - amiloide por separado.

Las covariables utilizadas fueron: edad, tiempo entre Resonancia Magnética Transversal y tau-PET (análisis transversal) o tiempo entre Resonancia Magnética antecedente y tau-PET (análisis longitudinal).

Presumimos que las medidas estructurales se correlacionarían con 18F-AV-1451 de una manera espacialmente local y que esta correlación sería más fuerte para las medidas longitudinales en comparación con las transversales del grosor cortical y en aquellos con amiloide cerebral frente a los que no lo tienen. Las estimaciones transversales y longitudinales de la atrofia por voxel se hicieron a partir de mapas de todo el cerebro del grosor cortical y las tasas de cambio de grosor. En individuos amiloide- β -positivos, la

correlación de la atrofia voxelwise en todo el cerebro con una medida resumida de la captación del lóbulo temporal medial }de 18 F-AV-1451, demostró fuertes correlaciones locales en el lóbulo temporal medial con atrofia longitudinal que fue más débil en cruz frente al análisis seccional. Se observaron efectos similares en las correlaciones entre 31 regiones corticales bilaterales de interés.

Los individuos negativos para beta-amiloide solo mostraron correlaciones más débiles en los datos no corregidos para comparaciones múltiples. Si bien estos datos replican informes anteriores de asociaciones entre la absorción de 18 F-AV-1451 y las medidas estructurales transversales, los resultados actuales demuestran una fuerte relación con las medidas longitudinales de atrofia. Estos datos apoyan la idea de que las medidas in vivo de la patología de tau están estrechamente relacionadas con la tasa de cambio neurodegenerativo (Das et al., 2018) .

Tau, Amyloid, and Cascading Network Failure across the Alzheimer's disease Spectrum

En el artículo se estudió las regiones del cerebro funcionalmente relacionadas, sobre todo aquellas que selectivamente son vulnerables a la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, los marcadores moleculares de esta fisiopatología (beta-amiloide y tau) tienen patrones espaciales y temporales distintos en la progresión de la enfermedad.

Los modelos fisiopatológicos existentes no pueden explicar estas inconsistencias espaciotemporales a gran escala, sin embargo, en el marco del modelo de falla de red en cascada propuesto recientemente para la enfermedad de Alzheimer, son de esperar estos patrones. Este modelo postula lo siguiente:

- Producción de una alteración de la red circunscrita asociada a tau en regiones del cerebro específicas de un fenotipo dado en individuos clínicamente normales
- Alteración que puede desencadenar un fenotipo independiente, estereotipado, y cambios en la red cerebral compensatoria asociados con amiloide indexados por cambios en la red de modo predeterminado

- Depósitos de amiloide marca una saturación de la compensación funcional y presagia una aceleración del fallo de red específico del fenotipo incitador y asociado a tau.

La cohorte fue de 218 personas que incluyó personas con amiloide negativos, cognitivamente normales, personas diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer, se sometió a todos los sujetos clínicamente normales a resonancia magnética estructural de alta calidad, Resonancia Magnética funcional libre de tareas, Tomografía por Emisión de Positrones Tau y beta-amiloide se incluyeron en este estudio, un grupo de personas estaban clínicamente afectados en forma de deterioro cognitivo leve y otro grupo diagnosticado con demencia.

A lo largo del estudio encontraron varios patrones espaciales distintos de depósitos de tau, a través de regiones cerebrales relacionadas funcionalmente. En lugar de surgir de manera focal y propagarse secuencialmente, la señal de tau elevada parece ocurrir en todo el sistema en base a inferencias hechas a partir de múltiples análisis transversales que realizaron y observaron patrones regionales de la señal de tau (Jones et al., 2017).

Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity

El estudio se desarrolló en 61 personas incluyendo 21 diagnosticados con probable enfermedad de Alzheimer en etapa temprana, 23 controles sanos de la misma edad y 17 controles jóvenes sanos para realizar la medición de la capacidad de los movimientos en comparación a la persona adulta mayor.

Se debe tener claro que las imágenes estructurales no invasivas, como las imágenes de difusión, muestran que la integridad de la sustancia blanca se reduce en una serie de conexiones corticales y subcorticales en la enfermedad de Alzheimer y en menor medida en el Deterioro Cognitivo Leve.

Se realizó un estudio de Magnetoencefalografía integral de los cambios de conectividad en la enfermedad de Alzheimer y en el caso del envejecimiento saludable en estado de reposo, así mismo otra parte se la hizo con los ojos abiertos fijando la mirada aun

punto sobre un fondo gris uniforme, también se sometieron a una sesión de Resonancia Magnética

El método aplicado fue dar un seguimiento de la evaluación de todo el cerebro, se comparó la actividad de la envolvente oscilatoria de grupos con los ojos cerrados y abiertos en redes obtenidas, a través del análisis de componentes independientes temporales, y calculamos la conectividad de fase y amplitud basada en nodos de todo el cerebro, se realizó estudio de las cuatro redes de interés redes parietofrontal, sensoriomotora visual izquierda y derecha (Koelewijn et al., 2017).

Functional connectivity of white matter as a biomarker of cognitive decline in Alzheimer's disease

En estudios histopatológicos se ha observado la degeneración de la sustancia blanca y sustancia gris del cerebro durante la progresión de la enfermedad de Alzheimer; en la etapa inicial la atrofia de la sustancia blanca es más común que la de la sustancia gris, por lo que al medirse de forma adecuada puede ser un valioso biomarcador en la degeneración de la enfermedad.

Este estudio busco medir los cambios de la conectividad funcional en la sustancia blanca en la población anciana que presenta Deterioro Cognitivo a medida que se desarrolla el Alzheimer, estableciendo una relación de las puntuaciones neuropsicológicas de la capacidad cognitiva y evaluaron el desempeño de la predicción de la enfermedad a través de la medición de la sustancia blanca.

Se realizo el estudio en 383 participantes de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer en donde estaban incluidos 136 controles cognitivos normales, 46 con problemas significativos de memoria, 83 con Deterioro Cognitivo Leve temprano, 37 con Deterioro Cognitivo Leve, 46 con Deterioro Cognitivo Leve tardío y 35 con Demencia de enfermedad de Alzheimer en los que se les realizo una Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo sin procesar y ponderadas en T1, en donde se analizó y caracterizo de forma cuantitativa las métricas de la conectividad funcional entre los tractos de la sustancia blanca y el volumen discretos de la materia gris, junto con la relación de las 6 medidas

cognitivas; por último, se evaluó el rendimiento de la clasificación de los pacientes implementando el aprendizaje autónomo supervisado en la conectividad funcional de la sustancia blanca (Gao et al., 2020).

Amnesic Mild Cognitive Impairment Is Associated With Frequency-Specific Brain Network Alterations in Temporal Poles

Este estudio tuvo como finalidad buscar los cambios sutiles que está implícito en el Deterioro Cognitivo, por medio del estudio de fisiopatología que está establecido en el patrón espacio-temporal en el avance de la degeneración neurofibrilar la cual inicia en la corteza del lóbulo temporal medial (corteza entorrinal e hipocampo) y se extiende a la neocorteza que se asocia a los procesos neuropatológicos que conducen a la enfermedad de Alzheimer y esta comienza décadas antes de la aparición de los síntomas clínicos

Emplearon estudios de neuroimagen como la Resonancia Magnética Funcional, ya que mediante su uso se puede recuperar información relevante sobre el funcionamiento de las redes cerebrales utilizando técnicas neurofisiológicas; la Electroencefalografía y la Magnetoencefalografía, ya que capturan directamente la actividad oscilatoria de los conjuntos neuronales, proporcionando así información clínica y fisiopatológica sobre el cerebro.

Se examinaron 52 participantes, los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad neurológica o sistémica que pudieran afectar el estado cognitivo y contraindicaciones para Resonancia Magnética Funcional o Magnetoencefalografía, estos participantes se dividieron en dos grupos, el primero tenía 21 personas con deterioro cognitivo leve amnésico en una etapa prodrómica de enfermedad de Alzheimer y 31 personas sanas que estaban en controles. Los dos grupos fueron comparables por edad, nivel educativo y estado de depresión, mientras que las puntuaciones neuropsicológicas, especialmente las pruebas de memoria y el volumen del hipocampo permitieron una división clara entre Identificación del Deterioro Cognitivo Leve amnésico y controles.

Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la banda Theta, que está asociada con los procesos de memoria, en ambos polos temporales. En la identificación

del Deterioro Cognitivo Leve amnésico, el grado y la centralidad de intermediación fueron menores en el polo temporal superior izquierdo, mientras que en el polo temporal medio derecho la centralidad intermedia fue mayor. Se encontró una correlación lineal negativa estadísticamente significativa entre la centralidad intermedia del polo temporal superior izquierdo y una puntuación de recuerdo retardado, un marcador sensible del déficit de "memoria hipocampal" en la enfermedad de Alzheimer temprana (Jacini et al., 2018).

Multivariate regression analysis of structural MRI connectivity matrices in Alzheimer's disease

Se desarrollo este estudio considerando el desafío de predecir si el Deterioro Cognitivo Leve se convierte en un futuro en enfermedad de Alzheimer, al ser esta la forma más común de demencia entre las personas mayores, pues al determinar este tipo de evento aumentaría la longevidad en las personas adultas.

Partieron desde la idea que el Alzheimer se origina al desconectar un área localizada del cerebro y se propaga al resto del cerebro, y esta se realiza de forma progresiva incrementando la gravedad de la enfermedad volviéndose una pregunta con respuesta desconocida.

Aplicaron una técnica de Mapeo de genomas, que se ha realizado en otros estudios y muestran datos de redes cerebrales funcionales, que se aplico para identificar nodos cerebrales con diferentes patrones de conectividad y se realizaron controles en pacientes con atrofia cerebral con datos obtenidos de Resonancia Magnética que optimizan la predicción en el diagnóstico de enfermedad de alzheimer / Deterioro Cognitivo Leve.

El problema se abordó a macro-escala observando las diferencias en las redes cerebrales de Resonancia Magnética Estructural individuales obtenidas a partir de imágenes que tenían similitud entre parches de diferentes ubicaciones del cerebro, además se construyeron redes cerebrales con la Resonancia Magnética Estructural y se comparó en los grupos de la muestra.

En la muestra empleada se seleccionó 316 personas que se dividieron en cuatro grupos, entre las cuales tuvieron personas sanas, que se les dio control, personas con

Deterioro Cognitivo Leve que no se convierte en enfermedad de Alzheimer, otro grupo con Deterioro Cognitivo Leve que se convierte en enfermedad de Alzheimer y el último grupo de personas diagnosticadas con Alzheimer (Rasero et al., 2017).

Discusión

El patrón de detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en el Adulto Mayor mediante técnicas de neuroimagen, radica en el diagnóstico en la etapa prodrómica, pues con el progreso de la enfermedad se evidencia el deterioro cognitivo a nivel estructural y funcional.

Se analizaron 14 artículos originales, seleccionados de forma detallada que cumplen con los objetivos planteados de la investigación así como los criterios de inclusión y exclusión, por tipo de estudio de cohorte, corte transversal, prospectivo longitudinal y de casos-controles, los cuales duran muchos años en el seguimiento por la complejidad de la enfermedad e inclusive realizan estudios post- mortem para comparar datos dando sustento a los resultados.

En los diferentes artículos se realizó el estudio desde varios puntos de análisis, pues el deterioro cognitivo y daño cerebral en la enfermedad de Alzheimer es amplio, pero todos coinciden en la necesidad de detectar de manera temprana, y buscar un patrón de detección que pueda servir de guía y permita aplicar tratamientos que disminuya el avance.

En el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer los síntomas iniciales se evidencian en la memoria episódica que conlleva la alteración visoespacial que pueden ser similares a la Demencia frontotemporal, la cual presenta cambios en el comportamiento lingüístico, debido a la degeneración de los lóbulos frontales y temporales, por lo que es necesario conocer la diferencia que existe en ambos casos, pues su complejidad es distinta.

Para diferenciarlas se aplica un estudio del flujo sanguíneo cerebral a través del estudio de la dimensión fractal, la cual es un tipo de análisis que consiste en medir las estructuras irregulares del cerebro, además calcula la expansión del espacio circundante, es decir, el espacio de las zonas cerebrales que son altamente irregulares (Pantoni et al., 2019).

Esta diferenciación es importante y uno de los estudios de imagen que sirven para realizar es la Resonancia Magnética, Nicastro et al., (2020) generaron datos en secuencia y emplean la dimensión fractal para analizar la variable de gráfico, categorizarla, y calcular

valores en base a clínica que presentan tanto las personas con Demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer; encontraron cambios en la superficie pial del cerebro donde el área de plegado sufre una disminución e incrementa la profundidad del surco, evidenciándose que la dimensión fractal aumenta y el deterioro de la memoria ocurre en la enfermedad de Alzheimer, asociándolo con una reducción de tamaño del istmo cingulado izquierdo y la circunvolución temporal superior, mientras que la alteración de la memoria, el lenguaje y la fluidez en el grupo de la demencia frontotemporal se relacionó con una reducción de la complejidad cortical en la ínsula, la circunvolución orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo anterior.

Por otro lado, las proteínas que forman parte del cerebro se asocian en el diagnóstico de la enfermedad por el incremento de estas, a través de la neuroimagen y con el uso de biomarcadores que están desarrollados para la detección específica de los depósitos de las proteínas identificando la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer.

Uno de estos biomarcadores es 18F-florbetapir que es sensible a la proteína Tau y a través de la Tomografía por Emisión de Positrones se puede predecir síntomas cognitivos de diversos tipos de demencia. Phillips et al., (2017), aplicaron pruebas convergentes en la asociación de 18F-florbetapir, encontrando áreas neocorticales que pueden producir patrones de captación a nivel del lenguaje, rendimiento visuoespacial y de la memoria en las personas en tiempo real.

Las proteínas se correlacionan con las características clínicas de la enfermedad de Alzheimer asociando las placas Beta-amiloide, los ovillos neurofibrilares y la pérdida sináptica, estas marcan la diferencia y son el patron de búsqueda en los estudios de imagen.

La densidad sináptica participa en la función cognitiva y se asocia al sistema límbico, que es el encargado de regular las emociones las cuales se pierde en la enfermedad de Alzheimer. Hasta el momento los estudios de la pérdida sináptica se han realizado de manera post mortem, pero en el caso de los autores Chen et al., (2018) aplican un biomarcador específico 11 C-UCB-J que determina la densidad sináptica, el cual permite

realizar análisis de manera exploratoria y asociar el deterioro cognitivo para diagnosticar la enfermedad.

Una forma de calcular la pérdida sináptica a través de estudios de imagen es la Tomografía por Emisión de Positrones transversal, donde se hace comparaciones de datos del hipocampo y la glicoproteína 2A de la vesícula sináptica como proteína esencial de la membrana de la densidad sináptica, demostrando la pérdida de esta en personas con Alzheimer en etapa inicial.

Por el contrario, si la densidad sináptica disminuye en el caso de la Beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares se acumulan y sirven como marcadores para la detección temprana in vivo de la enfermedad del Alzheimer, mediante el uso de la Resonancia Magnética longitudinal, se evalúan los datos obtenidos de estas proteínas, pero sin considerar el grosor cortical inicial; Joie et al., (2020) respaldan este argumento ya que la acumulación de estas proteínas y las lesiones en el área cortical es un factor importante en la neurodegeneración en personas, lo que hace que esta patología se destaque como una herramienta para predecir el avance de la enfermedad de Alzheimer, pues se conoce que su progresión puede demorar muchos años además de conducir a un estado demencia.

Las características neuropatológicas son sensibles para confirmar el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer, como: Beta-amiloide, Tau total y Tau fosforilada admitidos en la práctica clínica hasta el momento, pues la acumulación de las placas de Beta-amiloide, los Ovillos neurofibrilares, Tau filamentos helicoidales, dan señales y especificidad del avance de la enfermedad.

El marcador 18F-AV-1451 vincula la patología Tau reflejando los fenotipos clínicos y variabilidad que presenta la enfermedad, es un trazador empleado en la Tomografía por emisión de Positrones que se lo utiliza para medir la correlación local en el lóbulo temporal medial con atrofia longitudinal, mostrando una correlación directa con la enfermedad de Alzheimer. Según Das et al., (2018) los datos apoyan la utilidad y la información paralela obtenida tanto de la Resonancia Magnética Estructural longitudinal como de la Tomografía

por Emisión de Positrones y sirven para investigar la neurodegeneración relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

El inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer ligada a patrones de Tau, sugiere una asociación con fenotipos clínicos atípicos, es decir, depósitos de esta proteína que no son comunes, estos se desarrollan al experimentar una fuerte carga de procesamiento de información (estrés), que puede predisponer a un proceso degenerativo con Tau, las variantes clínicas inician con el deterioro de la memoria que es lo predominante antes de involucrar otras funciones cognitivas, y comúnmente tiene una edad más temprana para el inicio de la enfermedad.

Por lo tanto, el patrón de depósitos de la proteína Tau aparece en las redes cerebrales, que apoyan las funciones cognitivas, disminuyen cuando se desarrolla la demencia en la enfermedad de Alzheimer y alteran el funcionamiento de estos sistemas que conforman la memoria, la parte visuoespaciales, sensorio, motor, lenguaje y conductual. Antes de este deterioro cognitivo asociado a tau, existe una larga fase preclínica asociada con placas péptido beta amiloide (Jones et al., 2017).

En el esquema de las redes cerebrales que se apoyan en la proteína Tau se predispone este proceso degenerativo, cualquier evento que provoque sobrecarga en el cerebro puede conducir a niveles tempranos de acumulación de Tau en la fase preclínica, así como fallo de red en cascada Jones et al., (2017) indican que el amiloide es un mediador parcial de la red entre la falla de la red funcional y el depósito anormal de la proteína Tau en las regiones cerebrales.

Otros análisis que busca un patrón neurodegenerador es el estudio de los tejidos que conforman la materia gris y sustancia blanca del cerebro.

La atrofia cortical es provocada por la patología Tau y la patología amiloide, en el caso de Tau en la materia gris y la amiloidea contribuye al deterioro cognitivo de la enfermedad del Alzheimer, causando la pérdida de la materia gris. Bejanin et al., (2017) evalúan in vivo el rendimiento de los dominios cognitivos y ligeramente la carga beta-

amiloide, confirmando que la patología Tau y amiloidea producen pérdida y disfunción neuronal produciendo el deterioro cognitivo por la pérdida de la sustancia gris.

En otros estudios realizados consideran a la materia gris como la parte más sensible para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, observando que en la Resonancia Magnética hay una mayor precisión en la detección de ésta, pues la persona que tiene la enfermedad presenta ciertas características neuropatológicas que diferencian de la persona sana, de esta manera se puede establecer diferencias y un patrón.

Los esfuerzos para mejorar los programas de computación junto a las técnicas de imagen puedan diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en las primeras etapas; el algoritmo de Iteración de Bregman es prometedor en estudios de imagen, pues las anomalías de la materia gris ha demostrado tener una buena precisión diagnóstica, llegando a diferenciar las personas con la enfermedad de Alzheimer y los controles normales; Zheng et al., (2020) aplicaron este algoritmo comprobando que hay una precisión de 90,44%, clasificando los parámetros de peso, obteniendo el 6% superior de los parámetros de otros modelos realizados.

Por otro lado, en el análisis de imagen de la sustancia blanca esta sufre una alteración microestructural, probablemente una de las características iniciales en un patrón de neurodegeneración, la cual es medible y a la persona se la puede evaluar continuamente. Los autores Ly et al., (2017) analizaron la sustancia blanca del cerebro confirmando que al diagnosticar está pérdida se puede aplicar tratamientos en etapas iniciales de la enfermedad.

Diferenciar la especificidad que tiene cada estudio de imagen genera resultados con un alto índice de precisión, es así que combinar la Resonancia Magnética y la Electroencefalografía son métodos in vivo no invasivos; el primero mide la estructura del cerebro y el segundo mide la actividad eléctrica cerebral.

Al llevar a cabo ambos estudios de imagen se evalúa los volúmenes y la desintegración funcional se llega a un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en su etapa inicial con resultados prometedores que ya tienen validez, como el caso de los autores

Waser et al., (2019) que realizaron esta técnica combinada donde la precisión alcanzo el 87.7% de eficacia, a diferencia de realizar estudios por separado donde la precisión es del 76% al 85% pero en etapas avanzadas de la enfermedad.

Los hallazgos que se generan a través del uso de la Resonancia Magnética en la actualidad está en investigación pues se busca asociar esta técnica con la Magnetoencefalografía al relacionar la actividad vascular mostrando la comunicación entre los nodos y evalúan la funcionalidad en la enfermedad (Hahn & Emerson, 2021).

Los estudios que se realizan del funcionamiento del cerebro por medio de esta técnica, se observa como la actividad de toda la red cerebral es anormal en la enfermedad del Alzheimer; pues el patrón de conectividad son específicos a diferencia de los patrones que identifican un envejecimiento saludable, esto se verifica en el análisis de las ondas cerebrales (delta, theta, alfa y gamma), Koelewijn et al.,(2017) indicaron que se puede diferenciar la disminución en las las bandas alfa (función de relajación) y beta (función neuronal intensa), al ser específicas pues se relacionan a la enfermedad.

Se ha propuesto que, en las enfermedades neurodegenerativas, la propagación del proceso patológico se refleja en la reducción de la conectividad estructural y funcional (Jacini et al., 2018) y se ha sugerido que la enfermedad de Alzheimer puede ser considerada como un síndrome de desconexión.

En otro estudio el proceso patológico refleja la reducción de la conectividad estructural y funcional en donde los autores Gao et al.,(2020) han sugerido que la enfermedad de Alzheimer puede considerarse como un síndrome de desconexión donde la materia blanca disminuyó en pacientes con deterioro cognitivo tardío y demencia , pues la materia blanca comprende la deficiencia funcional de los tractos que pueden predecir el avance de la enfermedad.

El deterioro cognitivo leve esta caracterizado por la pérdida de memoria lo que no significa que avance a demencia, y que de acuerdo a la Academia Estadounidense de Neurología, este deterioro es la primera señal que probablemente progrese a la enfermedad de Alzheimer, el daño marca la diferencia para identificar cada tipo de demencia y conduce

los estudios en una etapa prodrómica, conociendo los cambios que se producen en la conectividad de las áreas del cerebro y los campos afectados para aplicar los tratamientos paliativos del caso, que en la persona disminuya el avance de la enfermedad (Paulsen & Gehl, 2021).

Con esta identificación y los resultados de la Magnetoencefalografía se puede observar los cambios en la red cerebral tanto a nivel de reposo como a nivel normal, de esta manera y en el caso particular del presente estudio, este tipo de pruebas identifican los enlaces y nodos que permiten comparar los datos para diferenciar la conectividad cerebral, además de asociar los procesos de memoria que conducen a los cambios funcionales de las redes cerebrales y que se relacionan con el rendimiento de la memoria con deterioro cognitivo leve (Jacini et al., 2018)

Las redes anatómicas permiten identificar los nodos cerebrales con patrones de conectividad que sirven para diferenciar el Deterioro Cognitivo Leve y la enfermedad de Alzheimer, aunque se sabe que ambas presentan patrones similares, pero no idénticos, pues la idea es conocer, si el Deterioro Cognitivo Leve desarrolla la enfermedad de Alzheimer y medir la desviación del patrón saludable. De acuerdo a los resultados que genera la Resonancia Magnética Estructural individual de las redes anatómicas se pueden utilizar para medir la desviación del patrón sano, en pacientes con Deterioro cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer, deduciendo que las alteraciones en la conectividad se deben a la atrofia y a su vez proporcionan una representación de la progresión de la atrofia cortical (Rasero et al., 2017).

Conclusiones

- La detección temprana de la enfermedad de Alzheimer con el uso de neuroimagen se evidencia en la acumulación de depósitos de las placas Beta-amiloide, los Ovillos neurofibrilares, Tau filamentos helicoidales, los cuales son detectados por medio de los biomarcadores de imagen.
- Los estudios de imagen que muestran hallazgos de daño neurológico es la Resonancia Magnética y el Electroencefalograma, en conjunto tienen un alto porcentaje de eficacia, pues el primero detecta el daño estructural y el segundo detecta el daño funcional.
- Los estudios analizados muestran que en etapas iniciales el daño neurológico se evidencia la atrofia cortical a través de la disminución de la materia gris y sustancia blanca, produciendo la disfunción neuronal y el deterioro cognitivo lo que conlleva a un daño estructural cerebral, esto se observa en los estudios de neuroimagen.
- Los estudios de imágenes in vivo permiten la detección de otros patrones neuropatológicos en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer como la Magnetoencefalografía la cual evalúa la actividad neuronal de las áreas funcionales del cerebro a nivel de los campos sensoriales, lenguaje, memoria y motor.

Referencias

- Arriola, E., Carnero, C., Freire, A., López-Mogil, R., López-Trigo, J. A., Manzano, S., & Olazarán, J. (2017). Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso. In *Sociedad Española de Geriatría y Gerontología*. (IMC). <https://www.segg.es/media/descargas/Consenso deteriorocognitivoleve.pdf>
- Bejanin, A., Schonhaut, D., Joie, R., Kramer, J., Baker, S., Sosa, N., Ayakta, N., Cantwell, A., Janabi, M., Lauriola, M., O'Neil, J., Gorno, M., Miller, Z., Rosen, H., Miller, B., Jagust, W., & Rabinovici, G. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, *140*(12), 3286–3300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>
- Camacho, V., Gómez, A., Sopena, P., García-Solís, D., Gómez Río, M., Lorenzo, C., Rubí, S., & Arbizu, J. (2018). PET amiloide en enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, *37*(6), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2018.03.004>
- Carrasco, M. (2019). *El alzhéimer.: El doctor responde* (1st ed.). Amat Editorial.
- Carrión, C. (2021). *Alzheimer en familiares de primer grado de consanguinidad , de los pacientes diagnosticados con la enfermedad en el cantón Loja* [Trabajo de Titulación, Universidad Nacional de Loja]. <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/24003>
- Chen, M., Mecca, A., Naganawa, M., Finnema, S., Toyonaga, T., Lin, S., Najafzadeh, S., Ropchan, J., Lu, Y., McDonald, J., Michalak, H., Nabulsi, N., Arnsten, A., Huang, Y., Carson, R., & van Dyck, C. (2018). Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging. *JAMA Neurology*, *75*(10), 1215–1224. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1836>
- Das, S. R., Xie, L., Wisse, L. E. M., Ittyerah, R., Tustison, N. J., Dickerson, B. C., Yushkevich, P. A., & Wolk, D. A. (2018). Longitudinal and cross-sectional structural magnetic resonance imaging correlates of AV-1451 uptake. *Neurobiology of Aging*, *66*, 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.024>

- Fundación Hospital Provincial. (n.d.). *Biomarcadores de imagen*. Fundación Hospital Provincial. <https://fundacionhospitalprovincial.es/plataformas/biomarcadores-de-imagen/>
- Gao, Y., Sengupta, A., Li, M., Zu, Z., Rogers, B. P., Anderson, A. W., Ding, Z., & Gore, J. C. (2020). Functional connectivity of white matter as a biomarker of cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 15(10), e0240513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240513>
- Godson, P., Iyama, A., Skub, J., & Arreaza, C. (2018). Introducción de la Demencia. In *Los Últimos Días de la Demencia del Alzheimer: Con resumen del Protocolo de Bredesen* (p. 1). Independently Published. <https://books.google.com.ec/books?id=OJV7DwAAQBAJ>
- González, R., & Díaz, R. (2020). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. In *Farreras Rozman. Medicina Interna* (19th ed., pp. 1431–1436). Elsevier.
- Hahn, C., & Emerson, R. (2021). Electroencephalography and Evoked Potentials. In *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice Electroencephalography and Evoked Potentials* (7th ed., Vol. 7, pp. 430–446). Elsevier.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2016). *Compendio estadístico 2016*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio 2016 DIGITAL.pdf>
- Jacini, F., Sorrentino, P., Lardone, A., Rucco, R., Baselice, F., Cavaliere, C., Aiello, M., Orsini, M., Iavarone, A., Manzo, V., Carotenuto, A., Granata, C., Hillebrand, A., & Sorrentino, G. (2018). Amnesic mild cognitive impairment is associated with frequency-specific brain network alterations in temporal poles. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00400>
- Joie, R., Visani, A., Baker, S., Brown, J., Bourakova, V., Cha, J., Chaudhary, K., Edwards, L., Iaccarino, L., Janabi, M., Lesman, O., Miller, Z., Perry, D., O'Neil, J., Pham, J., Rojas, J., Rosen, H., Seeley, W., Tsai, R., ... Rabinovici, G. (2020). Prospective longitudinal

- atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Science Translational Medicine*, 12(524), 1–12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5732>
- Jones, D. T., Graff-Radford, J., Lowe, V. J., Wiste, H. J., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Botha, H., Kantarci, K., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2017). Tau, amyloid, and cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Cortex*, 97, 143–159. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.018>
- Koelewijn, L., Bompas, A., Tales, A., Brookes, M. J., Muthukumaraswamy, S. D., Bayer, A., & Singh, K. D. (2017). Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity. *Clinical Neurophysiology*, 128, 2347–2357. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.018>
- Ly, M., Hoy, A., Carlsson, C., Okonkwo, O., Zetterberg, H., Blennow, K., Sager, M., Asthana, S., Johnson, S., Alexander, A., & Bendlin, B. (2017). Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging. *PLOS ONE*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173982>
- Masdeu, J., Ajtai, B., & Faridar, A. (2021). Structural Imaging Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. In *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice* (8th ed., pp. 496–546). Elsevier.
- Nicastro, N., Malpetti, M., Cope, T., Bevan, W., Mak, E., Passamonti, L., Rowe, J., & Brien, J. (2020). Cortical Complexity Analyses and Their Cognitive Correlate in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 331–340. <https://doi.org/10.3233/JAD-200246>
- Organización Mundial de la Salud. (2020, July 21). *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Pantoni, L., Marzi, C., Poggesi, A., Giorgio, A., De Stefano, N., Mascalchi, M., Inzitari, D., Salvadori, E., & Diciotti, S. (2019). Fractal dimension of cerebral white matter: A consistent feature for prediction of the cognitive performance in patients with small

- vessel disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101990>
- Paulsen, J., & Gehl, C. (2021). Neuropsychology. In *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice* (8th ed., pp. 614–632). Elsevier.
- Phillips, J., Das, S., McMillan, C., Irwin, D., Roll, E., Re, F., Nasrallah, I., Wolk, D., & Grossman, M. (2017). Tau PET imaging predicts cognition in atypical variants of Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 39(2), 691–708. <https://doi.org/10.1002/hbm.23874>
- Rasero, J., Amoroso, N., La Rocca, M., Tangaro, S., Bellotti, R., & Stramaglia, S. (2017). Multivariate regression analysis of structural MRI connectivity matrices in Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 12(11), e0187281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187281>
- Rowley, P., Samsonov, A., Betthausen, T., Pirasteh, A., Johnson, S., & Eisenmenger, L. (2020). Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 41(6), 572–583. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.011>
- Sharma, A., & Weintraub, A. (2016). Neuroimaging. In *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 1–5). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56782-2_52-3
- Waser, M., Benke, T., Dal-Bianco, P., Garn, H., Mosbacher, J. A., Ransmayr, G., Schmidt, R., Seiler, S., Sorensen, H. B. D., & Jennum, P. J. (2019). Neuroimaging markers of global cognition in early Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging-electroencephalography study. *Brain and Behavior*, 9(1), e01197. <https://doi.org/10.1002/brb3.1197>
- Zheng, W., Cui, B., Sun, Z., Li, X., Han, X., Yang, Y., Li, K., Hu, L., Wang, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Application of Generalized Split Linearized Bregman Iteration algorithm for Alzheimer's disease prediction. *Aging*, 12(7), 6206–6224. <https://doi.org/https://doi.org/10.18632/aging.103017>