

Relación entre atrofia cortical difusa y desempeño cognitivo: estudio en población mayor de 60 años en un hospital universitario en la ciudad de Bogotá

Jenny Natalia Cogollos Blanco, Paula Viviana Piedrahita Mancipe y Paula Andrea Urquijo

Jiménez

Universidad del Rosario

Jhon Álvaro López Mayorga

Director

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Programa de Psicología

Acta de Aprobación del trabajo de grado

Los aquí firmantes certificamos que el trabajo de grado elaborado por:

Jenny Natalia Cogollos Blanco

Paula Viviana Piedrahita Mancipe

Paula Andrea Urquijo Jiménez

Titulado: Relación entre atrofia cortical difusa y desempeño cognitivo: estudio en población mayor de 60 años en un hospital universitario en la ciudad de Bogotá.

Cumple con los estándares de calidad exigidos por el programa de psicología para la aprobación del mismo.

Esta acta se firma el 13 días del mes de diciembre de 2016

Director del Trabajo de Grado


Firma del Director

13-12-16.

Fecha

Coordinador de Trabajos de Grado del Programa de Psicología


Firma del Coordinador de T.G.

14-12-2016.

Fecha

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la existencia de la relación entre la atrofia cortical difusa objetivada por neuroimágenes cerebrales y desempeños cognitivos determinados mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria de trabajo, razonamiento simbólico verbal y memoria anterógrada declarativa. Participaron 114 sujetos reclutados en el Hospital Universitario Mayor Méderi de la ciudad de Bogotá mediante muestreo de conveniencia. Los resultados arrojaron diferencias significativas entre los dos grupos (pacientes con diagnóstico de atrofia cortical difusa y pacientes con neuroimágenes interpretadas como dentro de los límites normales) en todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Respecto a las variables demográficas se pudo observar que el grado de escolaridad contribuye como factor neuroprotector de un posible deterioro cognitivo. Tales hallazgos son importantes para determinar protocolos tempranos de detección de posible instalación de enfermedades neurodegenerativas primarias.

Palabras clave: Atrofia cortical difusa, desempeño cognitivo, memoria de trabajo, razonamiento simbólico verbal, memoria anterógrada declarativa, neuroimagen.

Abstract

The objective of this study was to evaluate if there is a relationship between diffuse cortical atrophy objectified by cerebral neuroimages and cognitive performances determined by the application of neuropsychological tests that evaluate working memory, verbal symbolic reasoning and declarative anterograde memory. 114 participants were recruited at the Hospital Universitario Mayor Méderi of Bogotá through a convenience sample. The results showed significant differences between the two groups (patients with diagnosis of diffuse cortical atrophy and patients with neuroimages interpreted as within normal limits) in all applied neuropsychological tests. Regarding the demographic variables, it was observed that the level of schooling contributes as a neuroprotective factor of a possible cognitive impairment. Such findings are important in determining early protocols for the detection of possible primary neurodegenerative diseases.

Keywords: diffuse cortical atrophy, cognitive performance, working memory, verbal symbolic reasoning, declarative anterograde memory, neuroimage.

Relación entre atrofia cortical difusa y desempeño cognitivo: estudio en población mayor de 60 años en un hospital universitario en la ciudad de Bogotá

“El aumento de la expectativa de vida en las últimas décadas, ha producido cambios importantes en los patrones poblacionales a nivel mundial, generando un incremento de la población adulta mayor de 60 años” (Montes et al., 2012, p.121). Esto ha hecho que el interés por el estudio de la población anciana haya ido creciendo y, esta longevidad ha llevado a una mayor prevalencia de presentación de diagnósticos como deterioro cognitivo leve y demencia (Mora et al., 2012). Adicionalmente en el año 2001, aproximadamente 24.3 millones de personas mayores de 65 años vivían con demencia y se estima que para el 2040 la cifra alcance los 81.1 millones (Organización Mundial de la Salud, 2013). Según proyecciones demográficas, se estima que entre el 2° y el 25% de la población mayor de 65 años presentará deterioro cognitivo para el año 2020 (Pérez, 2005). En el envejecimiento, independiente de que sea exitoso, algunas funciones cognitivas se caracterizan por un decremento (Hernández et al., 2007).

Teniendo en cuenta el panorama anterior, el interés por los cambios normales y patológicos asociados al envejecimiento ha ido creciendo. Es por esto, que es importante la identificación de las alteraciones macroestructurales y cognitivas provocadas por el envejecimiento saludable, con el fin de distinguirlos de la atrofia acelerada y patrones cognitivos concomitantes en las personas que pueden estar en mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y / o la enfermedad de Alzheimer (Cummings et al., 2007).

Kral (1962, citado por den Heijer, 2006), observó que la disminución en el funcionamiento cognitivo se produjo en el envejecimiento normal y acuñó el término olvido senescente para diferenciar esto de las formas más malignas de disminución cognitiva debido a la enfermedad neurológica. Sin embargo, incluso entre los ancianos normales existe una considerable variabilidad en

el envejecimiento cognitivo. Un examen de las tablas de datos normativos comparando los resultados de las pruebas neuropsicológicas por edad para la velocidad de procesamiento, la memoria y la función ejecutiva, típicamente muestran niveles decrecientes de rendimiento y variabilidad creciente. Parte de la variación aumentada puede atribuirse a problemas relacionados con la salud asociados también con la edad, lo que puede afectar negativamente el funcionamiento cognitivo (Busch, Chelune & Suchy, 2006).

Los cambios en la morfología cerebral pueden influir en los procesos cognitivos, puesto que éstos dependen en parte de la integridad cerebral. Una comprensión profunda del cerebro y sus asociaciones con la cognición en personas que son consideradas como cognitivamente sanas, es fundamental para la detección precoz de personas con riesgo de desarrollar demencias (Fleischman et al., 2014). Sin embargo, la asociación entre integridad macro-estructural del cerebro y la cognición en el envejecimiento saludable, sobre todo en el nivel de las asociaciones regionales y los dominios cognitivos específicos, aún no está del todo claro (Fjell et al., 2010).

Cambios morfológicos y su relación con el desempeño cognitivo

El envejecimiento cerebral normal incluye cambios a nivel morfológico y cognitivos que no necesariamente son patológicos (Tisserand, Visser, van Boxtel & Jolles, 2000). En cuanto a cambios morfológicos asociados al envejecimiento normal, ha sido bien documentado el hecho de que en los cerebros de las personas de edades avanzadas, consideradas cognitivamente sanas, ocurre una contracción macroestructural y una atrofia generalizada (Escobar, 2001). Las atrofas cerebrales son adelgazamientos que ocurren a nivel cortical, caracterizados por una pérdida progresiva del tejido encefálico a partir de la edad adulta temprana (Cordovez, Gálvez, Rojas, Bravo & Cerda, 2013). Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en las atrofas reportadas (Fleischman et al., 2014). “En este proceso de envejecimiento el individuo el organismo va perdiendo la habilidad para responder ante el

estrés y mantener la regulación homeostática y metabólica; teniendo como consecuencia la disminución de las capacidades cognitivas y de supervivencia” (Beltrán et al, 2011) El peso estimado para un cerebro joven de características normales es de 1.500 g aproximadamente, sin embargo, el tamaño del mismo tiende a tener una reducción significativa de hasta 250 g menos, situación que se acompaña a su vez de pérdida neuronal lo que conduce a un adelgazamiento del cerebro en el envejecimiento (Beltrán et al, 2011) La mayor pérdida neuronal en el anciano sano es en la corteza cerebral, especialmente en el polo frontal, giro pre central, giro cingulado y corteza visual primaria (Duque, 2003).

En cuanto a cambios cognitivos esperados dentro del envejecimiento normal, se encuentra una lentificación en las velocidades de procesamiento y un decremento en la habilidad para aprender y retener nueva información (Prins et al., 2005). También se evidencia un decremento en el rendimiento en procesos de atención dividida, ejecución, fallas mnésicas y errores visoespaciales (Britt et al., 2011). Sin embargo, según Mungas y colaboradores (2005), cuando el decremento va más allá de lo esperado dentro del proceso de envejecimiento, se relacionaría con cambios significativos en el volumen de la materia cortical gris. Por ejemplo, Dickerson y colaboradores (2008), encontraron en su estudio que la memoria verbal se relacionaba con el grosor cortical temporal.

La Atrofia como predictor de procesos patológicos

La pérdida de materia gris como parte del envejecimiento normal ha sido bien documentada (Courchesne et al., 2000; Raz et al., 2005). Sin embargo, no toda atrofia se asocia al envejecimiento normal; en muchos casos resulta patológica, generando un deterioro cognitivo que puede derivar en un trastorno neurocognitivo leve (Petersen et al., 2001; Ritchie, Artero & Touchon, 2001; Fleisher et al., 2008) o incluso en la configuración de un síndrome demencial.

La transición de la cognición normal a la configuración de una demencia es gradual (Luis et al., 2004). Los pacientes que desarrollan una demencia clínicamente evidente pasan por un período de transición (Ridha et al., 2006) durante el cual experimentan disminución de las capacidades cognitivas en relación con sus compañeros (Péres et al., 2006; Palmer et al., 2008b). Este periodo de transición o estadio intermedio se ha denominado deterioro cognitivo leve (Smith et al., 1996; Petersen et al., 1999; Morris, 2001). Este grupo clínicamente definible es de considerable interés. Es un grupo lógico para estudiar las características diagnósticas más tempranas de la demencia y un referente para desarrollar medidas preventivas de la progresión del deterioro (Jack et al., 2000; De Leon et al., 2004). El deterioro cognitivo leve se asocia con un mayor riesgo de progresión a la posible instalación de una demencia (Morris et al., 2001; Petersen, 2004; Müller, 2005; Whitwell et al., 2008).

La enfermedad de Alzheimer es el tipo más común de demencia (Albert et al., 2011); se caracteriza por un deterioro cognitivo, incluyendo una disfunción de la memoria, lo suficientemente grave como para interferir con las actividades de la vida diaria (Whitwell et al., 2008). Sin embargo, los síntomas cognitivos y las anomalías cerebrales pueden estar presentes muchos años antes de que se pueda realizar un diagnóstico clínico de la demencia (Mortimer, Borestein, Gosche & Snowdon, 2005). Esta fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer es objeto de una investigación intensa, ya que un diagnóstico rápido podría permitir que la terapia farmacológica (dirigida al tratamiento de la condición patológica subyacente) se inicie antes, mejorando así las posibilidades de una respuesta clínica positiva (Ramani, et. al, 2006; Devanand, 2008). Además, Palmer y colaboradores (2008a), demuestran que los síntomas y signos tempranos de déficit cognitivo no siempre son detectables en personas que desarrollan la enfermedad de Alzheimer, por lo que es importante buscar otros indicadores diferentes a las quejas cognitivas, como lo son las atrofas y los cambios volumétricos.

Según Dickerson y Wolk (2012), se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer usando biomarcadores en adultos cognitivamente normales. Uno de los principales biomarcadores es la neuroimagen (Sonnen et al., 2008; Dickerson & Wolk, 2012). La resonancia magnética del cerebro es una herramienta potencial para detectar la fase preclínica de la enfermedad (Jack et al., 2013; Dickerson et al., 2013). Teipel et al. (2015) indican que la resonancia magnética actúa como biomarcador pronóstico para predecir el deterioro cognitivo y las demencias en estadios prodrómicos o preclínicos de la enfermedad (Liu et al., 2013). Ewers et al. (2012) remarcan la importancia de emplear las neuroimágenes como biomarcador (Trzepacz et al., 2014) y acompañarlas de pruebas neuropsicológicas.

En su estudio, Dickerson y Wolk (2012) encontraron que las personas con alto riesgo preclínico de desarrollo de Demencia tipo Alzheimer, tenían más probabilidades de experimentar una disminución cognitiva. Es decir, que los individuos cognitivamente sanos, con medidas cuantitativas en resonancia de atrofas y adelgazamientos corticales (Ikram et al., 2008; Eskildsen et al., 2013; Wee et al. 2013) que indicaban alto riesgo de desarrollo de demencia, eran mucho más proclives a desarrollar deterioro cognitivo; por cada desviación estándar de adelgazamiento cortical, se encontró tres veces más riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Una de las conclusiones a las que llegaron fue que la resonancia magnética actúa como biomarcador que permite la detección de individuos con alto grado de desarrollo de un síndrome demencial y de un inminente deterioro cognitivo en los 3 años siguientes (Dickerson & Wolk, 2012). Es por esto que es importante identificar las alteraciones macroestructurales y cognitivas provocados por el envejecimiento saludable, con el fin de distinguirlos de la atrofia acelerada y patrones cognitivos concomitantes en las personas que pueden estar en mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Brück et al., 2013) y/o la enfermedad de Alzheimer (Cummings et al 2007; Sloane et al 2002).

Si bien es cierto que existe pérdida de sustancia gris en el envejecimiento normal, en pacientes con deterioro cognitivo leve (Karas et al., 2004; Pihlajamaki, Jauhiainen, & Soininen, 2009), y en personas con demencias ya instaladas (Shyu et al., 2010; Karas et al., 2004), el patrón y el grado de atrofia varía de unos grupos a otros. Es decir que la atrofia, así sea de manera sutil, puede estar presente durante varios años antes de la aparición de la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (Killiany, 2000), lo que se hace evidente gracias a las modernas mediciones de las estructuras que se pueden hacer en las resonancias magnéticas (Fox et al., 2001; Schott et al., 2005).

La atrofia puede ocurrir de manera difusa, localizada, diseminada o sistémica (Cordovez, Gálvez, Rojas, Bravo & Cerda, 2013). La mayor parte de los estudios se han centrado en las atrofas localizadas, lo que ha permitido que se tenga amplia información con respecto a las características cognitivas y conductuales secundarias a la afectación de determinadas áreas, por ejemplo las que se mencionarán a continuación. Sin embargo, la investigación en lo que respecta a atrofas corticales difusas ha sido limitada.

En cuanto a atrofas localizadas, la atrofia del lóbulo temporal medial (Scheltens et al., 1992; Jack et al., 1997; Wahlund, Julin, Johansson & Scheltens, 2000; Visser, et al, 2000; Clerx et al., 2003; Korf, Wahlud, Visser & Scheltens, 2004; Rusinek et al., 2004; Bresciani et al., 2005; Barkhof et al., 2007; Ridha et al., 2007; De Carli et al., 2007; Duara et al., 2008; Fleisher et al., 2008; Westman et al., 2011), del lóbulo temporal superior (McEvoy, 2009) y de determinadas estructuras tales como el hipocampo (Bobinski et al., 2000; Gosche, 2002; Chetelat y Baron, 2003; Thomas et al., 2008; van der Lijn, 2008; Colliot et al., 2008; Ferrani et al., 2009; Chupin et al., 2009; Den Heijer et al., 2010; Boutet et al., 2012; Brüggén et al., 2015), la amígdala (Lehercy et al., 1994; Barnes, 2006), la corteza entorrinal (Killiany et al., 2002; Devanad et al., 2007; Dickerson et al., 2001; Du et al., 2001; Stoub et al., 2008; Tapiola et al., 2008; Devanad et al., 2012; Sarria et al., 2013), Tálamo y Putamen (De Jong

et al., 2008), han demostrado funcionar como predictores de futuro deterioro cognitivo leve y como factores de riesgo de la instalación de una demencia. Adicionalmente, se ha documentado que pacientes con atrofas corticales focales pueden tener déficits cognitivos específicos (Caramazza y Hillis, 1991; Damasio, Everitt y Bishop, 1996; Stuss, Gallup Jr y Alexander, 2001; Rosenbaum et al., 2005).

Teniendo en cuenta la gran cantidad de investigación que se ha realizado en pacientes con atrofas corticales localizadas y la escasa información encontrada en la literatura con respecto a las atrofas corticales difusas; surge entonces la necesidad de ampliar la información acerca del efecto de las atrofas corticales difusas dentro del desempeño cognitivo. Para ampliar el cuerpo de conocimiento referente a las atrofas corticales difusas, emerge la pregunta de si la atrofia cortical difusa se relaciona con bajos desempeños cognitivos en pruebas neuropsicológicas específicas. Se plantea la hipótesis de que el desempeño cognitivo en pacientes con atrofia cortical difusa será menor que el de aquellos pacientes cuya neuroimagen no reporta ningún tipo de atrofia.

Método

Diseño

La presente investigación se enmarca desde un enfoque cuantitativo con alcances exploratorio-descriptivos (Cuasi-experimental), considerando que se pretende evaluar y comparar las características de desempeño cognitivo en población mayor de 60 años con y sin diagnóstico de Atrofia Cortical Difusa según opinión de neuroimagen (TAC o Tomografía Axial Computarizada de cráneo simple y RM o Resonancia Magnética de cerebro). Teniendo en cuenta lo anterior, se pretende explorar las variables cognitivas relacionadas con memoria de trabajo, razonamiento simbólico verbal y memoria anterógrada declarativa, además de establecer comparaciones de estos dominios entre un grupo control y el grupo de pacientes. Para la

extracción de la muestra, se utilizó el método de muestreo por conveniencia. El estudio es de corte transversal y la recolección de los datos hará referencia a un momento específico en el desarrollo de los pacientes y controles.

Participantes

La muestra fue de 114 participantes (Grupo Control: 57/ Grupo Pacientes: 57), reclutados en el Hospital Universitario Mayor Méderi de la ciudad de Bogotá D.C., con los debidos procesos de consentimiento informado; de los cuales el 36,8 % son hombres y 63,2 % son mujeres. Además, el promedio de edad de la muestra ronda los 73 años ($M=73,93/ Sd \pm 8,3$). Los participantes del grupo de pacientes se escogieron bajo los criterios de diagnósticos confirmados de Atrofia Cortical Difusa en neuroimagen. De igual forma se excluyeron sujetos que presentaron las siguientes características: atrofas localizadas, encefalomalacias, accidentes cerebrovasculares y enfermedades desmielinizantes. Para la extracción de la muestra, se utilizó el método de muestreo por conveniencia.

Instrumentos

Para la presente investigación fueron utilizadas cinco pruebas neuropsicológicas, el Test de aprendizaje verbal del Rey y cuatro subpruebas pertenecientes al WAIS III (Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos-III, 1997). La selección fue realizada teniendo en cuenta los síntomas iniciales dentro del cuadro sindromático de la instalación de un deterioro cognitivo.

Evaluación de Memoria Anterógrada Declarativa.

Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT). Esta prueba radica en que el evaluador recita una lista de 15 palabras varias veces, en este caso cinco veces, y el sujeto debe repetir aquellas que recuerde después de cada intento. Evalúa memoria inmediata, capacidad de retención y aprendizaje.

Evaluación de Memoria de Trabajo.

Del WAIS III se eligieron tres pruebas correspondientes al coeficiente de memoria de trabajo para consolidar un índice cuyas subpruebas son: dígitos, letras y números y aritmética. Tal índice de memoria de trabajo se obtiene al sumar los puntajes escalares de estas tres pruebas. El Índice de Memoria de Trabajo está relacionado con la capacidad para mantener información de manera temporal en la memoria, operar con dicha información y obtener un resultado.

Dígitos. Esta prueba consiste en dos tareas que se aplican separadamente, dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso. Valora atención, memoria auditiva inmediata y memoria de trabajo.

Letras y números. Esta prueba consiste en ordenar los ítems dados por el evaluador, letras y números en desorden; primero los números en orden creciente y luego las letras en orden alfabético. Se encarga de evaluar atención, concentración y memoria de trabajo.

Aritmética. En esta prueba el evaluador propone problemas de aritmética y el sujeto debe resolverlos mentalmente. Valora la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, realizar operaciones numéricas, atención, concentración y memoria de trabajo.

Evaluación del Razonamiento Simbólico Verbal.

Para la evaluación del Razonamiento simbólico o abstracto verbal, se eligió la prueba de Semejanzas perteneciente al grupo de pruebas de coeficiente intelectual verbal del WAIS III.

Semejanzas. En esta prueba el sujeto debe encontrar las semejanzas entre dos palabras que se refieren a conceptos u objetos comunes. Evalúa la capacidad para expresar las relaciones entre dos conceptos, pensamiento asociativo y capacidad de abstracción verbal.

Procedimiento

Los participantes se reclutaron en el Hospital Universitario Mayor Méderi de la ciudad de Bogotá D.C., los cuales accedieron al estudio de forma voluntaria y expresaron su acuerdo por medio del consentimiento informado. En un segundo punto, se establecieron las pruebas diagnósticas para descartar aquellos sujetos que no se acomodaran a las condiciones del estudio. Seguidamente, fueron aplicadas cinco pruebas neuropsicológicas encargadas de evaluar principalmente memoria de trabajo, memoria inmediata, retención y razonamiento abstracto a cada grupo. La aplicación se realizó de acuerdo a los estándares propuestos por los manuales de las pruebas, los cuales tuvieron una duración de 1 hora aproximadamente y la aplicación fue individual. Por último se procedió a analizar los datos recolectados.

Resultados

A partir de la base de datos de los sujetos, se estimaron las propiedades estadísticas de la muestra por el medio del software estadístico SPSS 22.0. Dentro de los análisis se incluye algunos estadísticos descriptivos de la prueba y las características demográficas de los sujetos, además se incluye medidas de comparación entre variables críticas como el índice de memoria de trabajo, los puntajes en la prueba de semejanzas y los puntajes en RAVLT. Se utilizaron pruebas de T de student para muestras independientes, con el fin de hacer las comparaciones entre los controles y pacientes, junto con medidas de tamaño del efecto (d de Cohen y r de Rosenthal). Por último se estimaron correlaciones bivariadas (Coeficiente de Pearson y Spearman) entre variables demográficas y las puntuaciones totales de las pruebas utilizadas con el objetivo de identificar predictores o factores que puedan afectar el desempeño cognitivo en relación con la Atrofia Cortical Difusa.

A continuación se muestran las características demográficas de la muestra, en donde se encuentra que la mayoría de personas evaluadas está cerca de los 74 años de edad ($Sd \pm 8,3$), además de que en su mayoría las participantes fueron mujeres (63,2 %). Por otro lado, la mayoría de sujetos son casados (41,2 %), en su gran mayoría tienen lateralidad diestra (98,2 %). Por último, un porcentaje considerable de participantes tiene un nivel de escolaridad bajo, representado en primaria incompleta (26,3 %) y primaria completa (26,3%). En la Tabla 1 se observa el resumen de las características demográficas de la muestra.

Tabla 1

Datos Demográficos

Grupos	Control	Pacientes	Total Muestra	
Edad	Media	71,47	76,39	73,93
	Mediana	72,00	77,00	74,50
	Desviación Es.	7,114	8,774	8,326
	Rango	60-88	60-91	60- 91
Género	Masculino	47,4%	26,3%	36,8%
	Femenino	52,6%	73,7%	63,2%
	Otro	0	0	0
Escolaridad (Último nivel alcanzado)	Analfabeta	0 %	8,8 %	4,4 %
	Lecto. Básico	0%	5,3 %	2,6%
	Primaria	47,4 %	57,9 %	52,6 %
	Bachiller	22,8 %	10,6 %	16,7 %
	Técnico	19,3 %	8,8 %	14 %
	Universitario	10,6 %	8,8 %	9,7 %

	Soltero	19,3 %	8,8%	14,0%
	Casado	47,4 %	35,1%	41,2%
Estado Civil	Unión Libre	5,3%	7,0%	6,1%
	Separado	3,5%	5,3%	4,4%
	Divorciado	3,5%	43,9%	1,8%
	Viudo	21,1%	8,8%	32,5%
Dominancia	Diestro	98,2%	98,2%	98,2%
(Lateralidad)	Zurdo	1,8%	1,8%	1,8%
Total		n: 57	n: 57	N: 114
Porcentaje		50 %	50 %	100 %

Desempeño Cognitivo

A partir de los puntajes y la evaluación de desempeño cognitivo del *Índice de Memoria de Trabajo*, puntaje de *Semejanzas* y la *Curva de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)*. Se estimó que en toda la muestra, el promedio en el Índice de Memoria de Trabajo fue de 86,11 ($Sd \pm 17,65$), lo cual con la interpretación de los baremos significa un desempeño normal bajo. En cuanto a los tres componentes del *Índice de Memoria de Trabajo*, cabe realizar dos señalamientos: el primero, es que en el grupo control, no existen diferencias significativas entre los desempeños en retención auditiva inmediata (Dígitos) y operaciones ejecutivas (Aritmética y Letras y números); lo contrario ocurre en el grupo de pacientes con atrofia, en donde si existen diferencias, mostrando mejores desempeños en el componente de retención auditiva inmediata con respecto al componente ejecutivo de la memoria de trabajo. El segundo señalamiento, consiste en que en las tres subpruebas, se pueden identificar diferencias significativa en los desempeños entre el grupo de pacientes con atrofia y el grupo control mediante las pruebas t d

student para muestras independientes (ver Tabla 3), siendo menores los de los pacientes con atrofias (ver Tabla 2).

Tabla 2

Estadísticos descriptivos de las medidas Dígitos, Letras y Números y Aritmética.

	Grupos	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DÍGITOS	Grupo Control	57	9,53	2,626	,348
	Pacientes	57	7,05	2,356	,312
LETRAS Y NÚMEROS	Grupo Control	57	9,79	3,619	,479
	Pacientes	57	5,18	2,892	,383
ARITMÉTICA	Grupo Control	57	10,11	2,677	,355
	Pacientes	57	6,68	2,778	,368

Tabla 3

Comparaciones estadísticas entre el grupo control y pacientes en las medidas Dígitos, Letras y Números y Aritmética.

Variable	Diferencias emparejadas				
	t	gl	Sig. (bilateral) p < 0,05		
DÍGITOS	Par 1	Control vs. Pacientes	5,293	112	,000
LETRAS Y NÚMEROS	Par 1	Control vs. Pacientes	7,520	112	,000
ARITMÉTICA	Par 1	Control vs. Pacientes	6,694	112	,000

Tabla 4*Estadísticos descriptivos de medidas relacionadas con el desempeño cognitivo*

Índice de Memoria de Trabajo				
Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Rango
Control	57	96,81	15,158	53 - 134
Pacientes	57	75,40	12,869	52 - 98
Puntajes Semejanzas				
Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Rango
Control	57	11,46	6,679	4 - 38
Pacientes	57	7,02	2,748	3 - 13
Puntajes RAVLT				
Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Rango
Control	57	29,96	9,184	8 - 51
Pacientes	57	18,61	8,783	5 - 38

Por otro lado, al comparar el desempeño en la medida Índice MT en cada grupo se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes respecto a la medida del índice de memoria de trabajo ($t = 8,127$, $GI = 112$, $p < 0,01$; $d = 1.52$, $r = 0.6$), donde el grupo control mostró un mejor desempeño

Frente a la subprueba de Semejanzas, el promedio de puntajes fue de 9,24 ($Sd \pm 5,55$), que según la interpretación en baremos hace referencia a desempeño normal. Igualmente, al observar el puntaje promedio de RAVLT, se encontró que fue de 24,03 ($Sd \pm 10,6$), cuya interpretación se refiere a desempeños por debajo de lo esperado para el grupo normativo. En la Tabla 4 se puede observar los estadísticos descriptivos de los puntajes de las pruebas diferenciados por el grupo control y los pacientes.

En cuanto a la comparación entre grupos, se encontraron diferencias en el medida de semejanzas ($t = 4,640$, $GI = 112$, $p < 0,01$; $d = 0.87$, $r = 0.4$), donde también el grupo control se mostró superior (Ver Figura 5). Por último, en la medida RAVLT se observaron diferencias entre los pacientes y los controles ($t = 6,592$, $GI = 107$, $p < 0,01$; $d = 1.26$, $r = 0.53$), replicando el patrón de que los controles tuvieron un mejor desempeño en esta prueba (Ver Tabla 4).

Variables Predictoras del Desempeño Cognitivo.

Al evaluar las correlaciones entre las puntuaciones del Índice de Memoria de Trabajo, Semejanzas y RAVLT, respecto a las variables demográficas de la muestra, se encontraron varias relaciones importantes por medio de correlaciones rho de spearman (variables categóricas) y r de Pearson (variables escalares), que se describirán a continuación

Índice de Memoria de Trabajo. Se encontraron correlaciones moderadas respecto al nivel de escolaridad ($r = 0,579$; $p < 0,01$), los puntajes de semejanzas ($r = 0,617$; $p < 0,01$), y los puntajes de RAVLT ($r = 0,498$; $p < 0,01$).

Puntajes de Semejanza. Se encontraron correlaciones moderadas con el nivel de escolaridad ($r = 0,51$; $p < 0,01$), además de los índices de memoria de trabajo ($r = 0,617$; $p < 0,01$) y los puntajes de RAVLT ($r = 0,437$; $p < 0,01$).

Puntajes de RAVLT. Se identificó una correlación negativa con respecto a la edad ($r = -0,454$; $p < 0,01$), además de relaciones moderadas con las variables de nivel de escolaridad ($r = 0,341$; $p < 0,01$), el índice de memoria de trabajo ($r = 0,498$; $p < 0,01$), y los puntajes de semejanza ($r = 0,437$; $p < 0,01$).

Al analizar la muestra se encontró que está distribuida según los parámetros de la normalidad, por lo cual todos los procedimientos se realizaron con el uso de la estadística paramétrica. Igualmente, la muestra es uniforme en términos de distribución de los grupos

control y pacientes, no obstante hay distribución desigual de los participantes respecto a la variable sexo. Así mismo, respecto a las variables demográficas parecen comportarse bajo los criterios de la normalidad estadística, lo cual nos indica que efectivamente esta muestra puede ser representativa de la población mayor de 60 años con o sin Atrofia Cortical difusa.

Respecto a la comparación entre grupos (Control y Pacientes), se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de Índice de Memoria de Trabajo, subprueba de semejanzas y RAVLT; lo cual es coherente con lo esperado tanto en lo consultado en la literatura como lo ilustrado en variables clínicas y diagnósticas.

En las correlaciones se evidenció que se obtuvieron variables predictoras moderadas del desempeño cognitivo. En especial, el nivel de escolaridad se relacionó con todas las medidas usadas. De igual forma, sería necesario explorar otras variables de la población geriátrica que teóricamente podrían afectar la presencia de Atrofia Cortical difusa en esta población. En este caso el sexo, la edad, y otras medidas de desempeño cognitivo parecen tener un nivel modesto de predicción, por lo que se sugiere explorar mejor estas variables en el futuro.

Discusión

El presente estudio buscó evaluar si la atrofia cortical difusa se relaciona con bajos desempeños cognitivos en pruebas neuropsicológicas específicas, utilizando como medida de referencia el reporte dado por la neuroimagen más reciente, centrados en dos categorías específicas: Atrofia cortical difusa vs cambios esperados para la edad. Esto se realizó mediante la comparación de dichos grupos, teniendo en cuenta los desempeños objetivados por pruebas neuropsicológicas en memoria de trabajo, razonamiento simbólico verbal y memoria anterógrada declarativa.

Los resultados reportan diferencias significativas entre los dos grupos en índice de memoria de trabajo, desempeño en Test de Semejanzas y en el Test de aprendizaje auditivo verbal de rey (RALVT), lo cual va en línea con el planteamiento de Dickerson y Wolk (2012) frente a que los pacientes con atrofia cortical tienen mayor probabilidad de experimentar disminución cognitiva.

Según Hernández et al. (2007), debido a la gran variedad de cambios estructurales del cerebro durante la vejez, se da un declive de algunas funciones cognitivas, aunque este proceso se da de manera diferente en todos los individuos. En el envejecimiento normal se espera una disminución en el rendimiento en memoria de trabajo (Fisk & Warr, 1995; Luszcz, 1999; Gontier, 2004; Saavedra, Serrano, Martín & Pardo, 2009) y en memoria declarativa explícita (Lapuente & Sánchez, 1998; Budson & Price, 2005).

Sin embargo, a pesar de que en el presente estudio se evaluó un grupo de pacientes dentro de los mismos rangos de edad (60 años en adelante), hubo diferencias significativas en los desempeños en memoria de trabajo, memoria declarativa explícita y razonamiento abstracto verbal entre los dos grupos, por lo cual los bajos desempeños del grupo con atrofia no se pueden adjudicar únicamente al envejecimiento.

Según Saaverda y colaboradores (2009), existe evidencia que indica que el sistema ejecutivo central es el que sufre mayor afectación, produciendo cambios en memoria de trabajo en personas mayores. En el presente estudio, se puede observar este comportamiento en el grupo de pacientes con atrofia puesto que se encontró una dispersión entre las pruebas de retención auditiva inmediata (Dígitos) y las operaciones ejecutivas centrales (Letras y Números, y Aritmética), mostrando mayor compromiso en el componente ejecutivo central. Esto concuerda con lo planteado por Saaverda y colaboradores (2009). Sin embargo, en el grupo control no se

observó el mismo comportamiento; dado que en las 3 subpruebas mostraron un desempeño normal, sin mostrar dispersión entre los datos ni compromiso en ninguno de los dos componentes de la memoria de trabajo. Esto apoya lo planteado por Andrés, Van der Linder y Parmentier (2004), que proponen que se ha comprobado que en solo una porción de la población anciana se evidencia un deterioro en el componente ejecutivo de la memoria de trabajo, principalmente cuando existen cuadros neuropatológicos incluso en estados preclínicos; mientras que en otra porción de esta población, la memoria de trabajo se mantiene en todos sus componentes.

Estos hallazgos se podrían justificar teniendo en cuenta que las operaciones ejecutivas centrales se acompañan de una activación bilateral de la corteza prefrontal (Cook, Bookheimer, Mickes, Leuchter & Kumar, 2007; Kirova, Bays & Lagalwar, 2015), especialmente del córtex prefrontal dorsolateral (Mattay et al., 2006), y esta activación se da de manera diferencial cuando existen cuadros neuropatológicos, incluso en estadios preclínicos. Al ser diferencial la activación, se puede explicar la diferencia en los desempeños.

Teniendo presente la activación diferencial en la corteza prefrontal que se mencionó anteriormente, también se podría explicar la diferencia significativa que se encontró en los desempeños en las subpruebas de semejanzas, puesto que la abstracción verbal tiene lugar principalmente en las áreas prefrontales.

Ahora, en cuanto a las correlaciones entre el desempeño cognitivo y las variables sociodemográficas, se pudo observar que el nivel de escolaridad fue el único que se relacionó con todas las medidas; así podría tenerse en cuenta como factor protector del desempeño. Frente a esto, Stern (2006) argumenta que se debe a la reserva cognitiva. Bartrés (2014), habla del modelo activo de Stern, en el que las personas pueden tolerar daño o atrofia cerebral sin manifestar síntomas, lo cual se daría gracias a características funcionales que se deben al hecho

de haber hecho un amplio uso de los circuitos neuronales durante la vida, haciendo que sean circuitos más consolidados y resistentes a posible deterioro. Stern lo propone como una compensación neuronal que consistiría en la capacidad de utilizar circuitos alternativos frente al deterioro dado por la atrofia.

Si bien la atrofia cortical difusa, independiente de otras variables demográficas, puede predecir de manera prodrómica la existencia de un deterioro cognitivo, ésta no es suficientemente sensible para predecir los dominios cognitivos en los que se presentará declive. En contraste, la administración de baterías neuropsicológicas tendrían mayor especificidad para determinar los dominios cognitivos que tienen mayor o menor compromiso; haciendo mayor énfasis en aquellas pruebas que presentan mayor sensibilidad al deterioro de las áreas (lóbulo temporal medial, y lóbulo prefrontal) cuya atrofia parece estar presente durante varios años antes del debut sintomatológico (Killiany, 2000). Por lo cual, sería aconsejable la evaluación interdisciplinar teniendo en cuenta tanto hallazgos de neuroimagen y desempeño en pruebas neuropsicológicas específicas con el objetivo de una mayor caracterización anatómico-funcional. Esta caracterización anatómico-funcional contribuye a una detección temprana de la instalación de un cuadro demencial, la cual favorecería mejores resultados de intervenciones farmacológicas, psicosociales y psicoterapéuticas, dado que tendrían carácter preventivo y compensatorio en lugar de correctivo.

Teniendo en cuenta los aspectos a mejorar en futuros estudios, cabe realizar varios señalamientos: El primero, es que es necesaria la medición del adelgazamiento (pérdida de materia gris) de la corteza para cuantificar el grado de atrofia y reducir el sesgo interevaluador. Esto también ayudaría a comparar el desempeño según distintos grados de atrofia.

El segundo, con el objetivo de realizar una caracterización más amplia y precisa de los cambios cognitivos asociados a la atrofia cortical difusa, se propone administrar un mayor número de pruebas neuropsicológicas logrando una mayor cobertura de los diversos dominios neurocognitivos de predominio cortical.

En el tercer señalamiento, sería importante emplear sólo resonancias magnéticas en un futuro estudio y excluir los TACs, al ser la primera un mejor biomarcador; ya que presentan mayor resolución espacial que el TAC de cráneo simple y los sistemas de cálculo de volumetría están sustentadas en la misma y no en los TACs.

El cuarto consiste en que este estudio es transversal, por lo cual es limitante a la hora de predecir el incremento del deterioro cognitivo y la posible instalación de una demencia. Se sugiere realizar un seguimiento longitudinal para objetivar la evolución tanto de los grados de atrofia como de los desempeños cognitivos.

El quinto, teniendo en cuenta que las pruebas neuropsicológicas aplicadas en este estudio involucran la activación de diversas estructuras cerebrales, sería de gran utilidad realizar una medición volumétrica de éstas estructuras para determinar cuáles serían las mejores predictoras de bajos desempeños y en la misma línea, realizar un seguimiento longitudinal para objetivar las variaciones en las volumetrías y realizar una mejor predicción frente a la instalación de un deterioro cognitivo leve o el progreso hacia una demencia para así proponer programas tempranos de estimulación cognitiva que mejoren la calidad de vida del paciente.

Como sexto señalamiento, sería importante emplear sólo resonancias magnéticas en un futuro estudio y excluir los TACs, al ser la primera un mejor biomarcador; ya que presentan mayor resolución espacial que el TAC de cráneo simple y los sistemas de calculo de volumetría están sustentadas en la misma y no en los TACs.

El séptimo se refiere a que se recomienda aplicar una batería neuropsicológica que tengan mayor discriminación en los rangos de edad para población por encima de 60 años de edad, ya que ofrece una caracterización de la afectación cognitiva más específica.

Para futuras investigaciones se recomienda tener en cuenta la existencia de una correlación entre atrofas cerebrales difusas y desempeño cognitivo es relevante puesto que brindaría una pauta teórica y empírica para establecer criterios técnicos claros y protocolos más precisos para el estudio entre atrofia cortical y desempeño cognitivo.

En contextos clínicos, estos hallazgos sirven para detectar de manera precoz una enfermedad neurodegenerativa, pues con la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas para la población y técnicas por neuroimagen se lograría determinar si el decremento cognitivo en población anciana es debido al envejecimiento normal o a procesos patológicos. Además, se lograría tener una mayor precisión en los criterios diagnósticos desde una perspectiva morfológico funcional.

Como último señalamiento, se sugiere ampliar más la muestra de esta población, o evaluando incluso distintos niveles y tipos de atrofia cortical, con el fin de obtener una mayor precisión en los análisis estadísticos, además de comparar los resultados con un sector más amplio de la población, lo cual tiene implicaciones en el poder de generalización de las hipótesis planteadas en este estudio.

Referencias

- Albert, M. S., De Kosky, S. T., Dickson, D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270–279.
- Andrés, P., Van der Linden, M., Parmentier, F. B. R. (2004). Directed forgetting in working memory: age-related differences. *Memory*, 12, 248- 256.
- Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., et al. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 9 (69), 1521-1527.
- Barnes, J., Whitwell, J. L., Frost, C., Josephs, K. A., Rossor, M., & Fox, N. C. (2006). Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Archives of Neurology*, 63, 1434–1439.
- Bobinski, M., De Leon, M. J., Wegiel, J., et al. (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imagingdetermined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95, 721–725.
- Boutet, C., Chupin, M., Colliot, O. et al., y The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Is radiological evaluation as good as computer-based volumetry to assess hippocampal atrophy in Alzheimer's disease? *Neuroradiology*, 54, 1321–1330.
- Bresciani, L., Rossi, R., Testa, C., et al. (2005). Visual assessment of medial temporal atrophy on MR films in Alzheimer's disease: comparison with volumetry. *Aging Clinical and Experimental Research*, 17, 8–13.
- Britt, W. G., Hansen, A. M., Bhaskerrao, S., Larsen, J.P., Petersen, F., Dickson, A. (2011). Mild cognitive impairment: prodromal Alzheimer's disease or something else? *Journal of*

- Alzheimer's Disease*, 27(3), 543-551.
- Brück, A., Virta, J. R., Koivunen, J., et al. (2013). [11C]PIB, [18F]FDG and MR imaging in patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40, 1567–1572.
- Brüggen, K., Dyrba, M., Barkhof, F., et al. (2015). Basal forebrain and hippocampus as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a multicenter DTI and volumetry study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 197-204. DOI:10.3233/JAD-150063.
- Budson, A. E. & Price, H. B. (2005). Disfunción de memoria. *The New England Journal of Medicine*, 352, 692 – 699.
- Busch, R. M., Chelune, G. J., & Suchy, Y. (2006). Using norms in neuropsychological assessment of the elderly. En D. K. Attix & K. A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychology: Assessment and intervention*, 133–157. Nueva York: Guilford Press.
- Caramazza, A. & Hillis, A. (1991). Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature*, 349, 788-790.
- Chetelat, G. & Barón, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *NeuroImage*, 18(2), 525-541.
- Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R. et al., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 19, 579–87.
- Clerx, L., van Rossum, I.A., Burns, L., et al (2013). Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 34, 2003–2013.

- Colliot, O., Chetelat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., et al. (2008). Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, *248*, 194–201.
- Cordovez, J., Gálvez, M., Rojas, G., Bravo, C., & Cerda, A. (2013). Uso de volumetría y carga lesional en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple. Experiencia local y revisión de la literatura. *Revista chilena de Radiología*, *19*(4), 156-164.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S. & Press, G. A. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Neuroradiology*, *216*(3), 672-682.
- Cummings, J. L., Doody, R., & Clark, C. (2007) Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: challenges to early intervention. *Neurology*, *69*, 1622–1634.
- Damasio, A.R., Everitt, B.J. & Bishop, D. (1996). The Somatic Marker Hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *351*, 1413-1420.
- De Carli, C., Frisoni, G.B., Clark, C.M., et al. (2007). Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Archives of Neurology*, *64*, 108–115.
- De Jong, L. W., van der Hiele, K., Veer, I. M., Houwing, J. J., Westendorp, R. G., Bollen, E. L., et al. (2008). Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain*, *133*, 277–285.
- De Leon, M. J., De Sant, S., Zinkowski, R., et al. (2004). Key Symposium: MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 205–223.
- Den Heijer, T., Geerlings, M. I., Hoebeek, F. E., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M.

- (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 57–62.
- Den Heijer, T., van der Lijn, F., Koudstaal, P. J., Hofman, A., van der Lugt, A., Krestin, G. P., Niessen, W. J. & Breteler, M. M. B. (2010). A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. *Brain*, *133*, 1163-1172.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., et al. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, *68*, 828–836.
- Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., et al. (2008), Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *Biological Psychiatry*, *64*, 871–879.
- Devanand, D. P., Bansal, R., Liu, J., Hao, X., Pradhaban, G., & Peterson, B. S. (2012). MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, *60*, 1622–1629.
- Dickerson, B. C., Goncharova, I., Sullivan, M. P., et al. (2001). MRI derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, *22*, 747–754.
- Dickerson, B. C., Fenstermacher, E., Salat, D. H., Wolk, D. A., Maguire, R. P., Desikan, R., Pacheco, J., Quinn, B. T., Van der Kouwe, A., Greve, D. N., Albert, M. S., Killiany, R. J. & Fischl, B. (2008). Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage*, *39*, 10-18.

- Dickerson, B. C. & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78, 84-90.
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Biomarker-based prediction of progression in MCI: Comparison of AD signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid-beta β and tau. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 55.
- Du, A.T., Schuff, N., Amend, D., et al. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71, 441-447.
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., et al. (2008). Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 71, 1986-1992.
- Escobar, A. (2001). Envejecimiento cerebral normal. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2(4), 197-202.
- Duque, J. (2003) Relaciones neurobiológicas y envejecimiento. *Revista de neurología*. 36. 6, 549-554
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., García, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., Collins, D. L., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage*, 65, 511-521.
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., et al, & The North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33, 1203-1214.

- Ferrarini, L., Frisoni, G. B., Pievani, M., Reiber, J. H., Ganzola, R., & Milles, J. (2009). Morphological hippocampal markers for automated detection of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment converters in magnetic resonance images. *Journal of Alzheimer's Disease*, *17*, 643–659.
- Fleisher, A. S., Sun, S., Taylor, C., et al. (2008). Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, *70*(3), 191–99.
- Fleischman, D. A., Leurgans, S., Arfanakis, K., Arvanitakis, Z., Barnes, L. L., Boyle, P. A., Han, D., & Bennet, D. A. (2014). Gray-matter macrostructure in cognitively healthy older persons: associations with age and cognition. *Brain structure & function*, *219*(6), 2029–2049.
- Fjell, A. M., Amlien, I. K., Westlye L.T., Stenset, V., Fladby, T., Skinningsrud, A., Eilertsen, D.E., Bjornerud, A., & Walhovd, K.B. (2010). CSF biomarker pathology correlates with a medial temporo-parietal network affected by very mild to moderate Alzheimer's disease but not a fronto-striatal network affected by healthy aging. *NeuroImage*, *49*, 1820–1830.
- Fox, N. C., Crum, W. R., Scahill, R. I., Stevens, J. M., Janssen, J. C., & Rossor, M. N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet Neurology*, *358*, 201–205.
- Gontier, J. (2004). Memoria de trabajo y envejecimiento. *Revista de Psicología de la Universidad de Chile*, *13*(2), 111-124.
- Gosche, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D., Markesbery, W. R., & Snowdon, D. A. (2002). Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, *58*, 1476–1482.

- Beltran, V., Padilla, E., Palma, L., Aguilar, A., Díaz, S. (2011). Bases neurobiológicas del envejecimiento neuronal. *Revista digital universitaria*, 12, 3, 3-11.
- Hernández, L., Montañés, P., Gamez, A., Cano, C., Castellar, E. (2007). Neuropsicología del envejecimiento normal. *Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria*. 21, 1, 992-1004.
- Ikram, M. A., Vrooman, H. A., Vernooij, M. W., van der Lijn, F., Hofman, A., van der Lugt, A., et al. (2008). Brain tissue volumes in the general elderly population. The Rotterdam Scan Study. *Neurobiology of Aging*, 29, 882–890.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., et al. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49, 786–794.
- Jack, C. R., Peterson, R.C., Xu, Y., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., et al. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with the change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55, 484– 489.
- Jack, C, R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology*, 12, 207–16.
- Karas, G. B., Scheltens, P., Rombouts, S. A., Visser, P. J., van Schijndel, R. A., Fox, N. C., Barkhof, F. (2004). Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 23(2), 708-716.
- Killiany, R. J., Gomez, T., Moss, M., et al. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 47, 430–439.

- Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez, T., et al. (2002). MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, *58*, 1188–1196.
- Kirova, A., Bays, R., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 1-9 .
- Korf, E. S., Wahlund, L. O., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*, 94–100.
- Lapuente, R. & Sánchez, J. P. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de psicología*, *14*(1), 27 - 43
- Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., et al. (1994). Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer's disease. *American Journal of Neuroradiology*, *15*, 929–937.
- Liu, Y., Mattila, J., Ruiz, M. A., et al, & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Predicting AD conversion: comparison between prodromal AD guidelines and computer assisted Predict AD tool. *PLOS ONE*, *8*, e55246.
- Luis, C. A., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., et al. (2004). Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*, 307–313.
- Luszcz, M. (1999). Toward understanding age-related memory loss in late adulthood. *Gerontology*, *45*, 2- 9.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*, 32-37.

- McEvoy, L.K., Notestine, C. F., Roddey, J.C., Hagler, D.J., Holland, D., Karow, D.S., Pung, C. J., Brewer, J.B., & Dale, A.M. (2009). Alzheimer Disease: Quantitative Structural Neuroimaging for Detection and Prediction of Clinical and Structural Changes in Mild Cognitive Impairment. *Radiology*, *251*(1), 195-205.
- Montes, J., Gutiérrez, L., Silva, J. F., García, G. & Del río, Y. (2012). Perfil cognoscitivo de adultos mayores de 60 años con y sin deterioro cognoscitivo. *Revista chilena de neuropsicología*, *7*(3), 121-126.
- Mora, S., García, R., Perea, M. V., Ladera, V., Unzueta, J., Patiño, M. C. & Rodríguez, E. (2012). Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Revista de neurología*, *54*(5), 303-310.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *58*(3), 397-405.
- Mortimer, J. A., Borenstein, A. R., Gosche, K. M., & Snowdon, D, A. (2005). Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*, 218–223.
- Müller, M. J., Greverus, D., Dellani, P. R., Weibrich, C., Wille, P. R., Scheurich, A., Stoeter, P., Fellgiebel, A. (2005). Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, *28*(4), 1033-1042.
- Mungas, D., Harvey, D., Reed, B. R., Jagust, W. J, DeCarli, C., Beckett, L., Mack, W. J., Kramer, J.H., Weiner, M.W., Schuff, N., & Chui, H.C. (2005). Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*, *65*(5), 565-571.
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Epidemiología de la demencia. En Organización

- Mundial de la Salud, *Demencia: Una prioridad de salud pública* (pp. 11-32).
Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008a). Early symptoms and signs of cognitive deficits might not always be detectable in persons who develop Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *20*, 252–258.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008b). Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*, 603–11.
- Péres, K., Chrysostome, V., Fabrigoule, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., & Barberger, P. (2006). Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, *67*, 461–466.
- Pérez, V. T. (2005). El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Revista cubana de medicina general integral*, *21*(1-2), 1-9.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303–308.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985–1992.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, *256*(3), 183-194.
- Pihlajamäki, M., Jauhiainen, A. M., & Soininen, H. (2009). Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, *6*(2), 179-185.

- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J., et al. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, *128*, 2034–2041.
- Ramani, A., Jensen, J. H., & Helpert, J. A. (2006). Quantitative MR imaging in Alzheimer disease. *Radiology*, *241*(1), 26-44.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, *7*, 268–82.
- Ridha, B. H., Barnes, J., Bartell, J. W., Godbolt, A., Pepple, T., Rossor, M. N., Fox, N. C. (2006). Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurology*, *5*, 828-834.
- Ridha, B. H., Barnes, J., van de Pol, L. A., Schott, J. M., Boyes, R. G., Siddique, M.M., et al. (2007). Application of automated medial temporal lobe atrophy scale to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *64*, 849–54.
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, *56*, 37–42.
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., Gao, F., & Tulving, E. (2005). The case of K.C.: Contributions of a memory- impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, *43*, 989–1021.
- Ruitenbergh, A., Ott, A., van Swieten, J. C., Hofman, A., Breteler, M. M. B. (2001). Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*, *22*, 575–580.
- Rusinek, H., Endo, Y., De Santi, S., et al. (2004). Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. *Neurology*, *63*, 2354–2359.

- Sarria, S., Frasccheri, L., Siurana., Auger, C., Rovira, A. (2013) Neurocisticercosis. Hallazgos radiológicos. *Radiología*, 55(2): 130-141.
- Saavedra, C., Serrano, J. M., Martín, P. & Pardo, A. (2009). Alteración de la memoria de trabajo en personas mayores con y sin deterioro cognitivo. *Psicogeriatría*, 1(2), 81-88.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., et al. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 967–72.
- Schott, J. M., Fox, N. C., Frost, C., et al. (2005). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 53, 181–188.
- Shyu, K. K., Wu, Y. T., Chen, T. R., Chen, H.Y., Hu, H.H., & Guo, W.Y. (2010). Measuring complexity of fetal cortical surface from MR images using 3-D modified box counting method. *Instrumentation & Measurement Magazine*, 99, 1–10.
- Sloane, P. D., Zimmerman, S., Suchindran, C., Reed, P., Wang, L., Boustani, M. & Sudha, S. (2002). The public health impact of Alzheimer’s disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annual Review of Public Health*, 23, 213-231.
- Smith, G. E., Petersen, R.C., Parisi, J.E., et al. (1996). Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging, Cognition, and Neuropsychology*, 3, 141–147.
- Sonnen, J. A., Montine, K. S., Quinn, J. F., Kaye, J. A., Breitner, J. C., Montine, T. J. (2008). Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet Neurology*, 7, 704–14.

- Stoub, T. R., Rogalski, E. J., Leurgans, S., Bennett, D. A., & Detolledo, L. (2008) Rate of entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and mild Alzheimer's disease: Relation to memory function. *Neurobiology of Aging*, *31*(7), 1089-1098.
- Stuss, D.T., Gallup Jr, G.G., Alexander, M.P. (2001). The frontal lobes are necessary for the "theory of mind". *Brain*, *124*, 279-286.
- Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., et al. (2008). MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiology of Aging*, *29*, 31–38.
- Teipel, S., Drzezga, A., Grothe, M. J., Barthel, H., Chételat, G., Schuff, N., Skudlarski, P., Cavado, E., Frisoni, G. B., Hoffmann, W., Thyrian, J. R., Fox, C., Minoshima, S., Sabri, O., Fellgiebel, A. (2015). Multimodal imaging in alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurology*, *14*, 1037-1053
- Thomas, B. P., Welch, E. B., Niederhauser, B. D., Whetsell, W. O., Anderson, A. W., Gore, J. C., et al. High-resolution (2008). 7T MRI of the human hippocampus. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *28*, 1266–1272.
- Tisserand, D. J., Visser, P. J., van Boxtel, M. P. K. & Jolles, J. (2000). The relation between global and limbic volumes on MRI and cognitive performance in healthy individual across the age range. *Neurobiology of Aging*, *21*(4), 569-576.
- Trzepacz, P. T., Yu, P., Sun, J., et al, & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiology of Aging*, *35*, 143–51.
- Van der Lijn, F., den Heijer, T, Breteler, M. M., Niessen, W. J. (2008). Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts. *NeuroImage*, *43*, 708–720.

- Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R., et al. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *246*, 477–485.
- Wahlund, L. O., Julin, P., Johansson, S. E., & Scheltens, P. (2000). Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*, 630–635.
- Wee, C. Y., Yap, P. T., Shen, D., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Prediction of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using cortical morphological patterns. *Human Brain Mapping*, *34*, 3411–3425.
- Westman, E., Cavallin, L., Muehlboeck, J. S., et al, and the Add Neuro Med consortium. (2011). Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, *6*, e22506.
- Whitwell, J.L., Shiung, M.M., Przybelski, S.A., Weigand, S. D., Knopman, D.S., Boeve, B. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, *70*, 512-520.