



**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

Juan Camilo Cano Londoño

Trabajo de investigación presentado para optar al título de Magister en Ciencias
Básicas Biomédicas con énfasis en Neurociencias

Asesor

Carlos Andrés Tobón Quintero, Doctor (PhD) en Ciencias Básicas Biomédicas con
énfasis en Neurociencias

Universidad de Antioquia
Corporación Académica Ciencias Básicas Biomédicas
Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Neurociencias
Medellín, Antioquia, Colombia

2024

Cita	Cano Londoño JC 1)
Referencia	(1) Cano Londoño JC. Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer [Tesis de maestría]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2024.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Neurociencias, Cohorte Seleccione cohorte posgrado.

Grupo de Investigación Neuropsicología y Conducta (GRUNECO).

Instituto de Investigaciones Médicas (IIM).



Seleccione biblioteca, CRAI o centro de documentación UdeA (A-Z)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

3

Dedicatoria

Para todos aquellos que el Alzheimer les robó una abuela, una madre, una hermana.

Para todos los miembros de las familias con la mutación E280A.

Para mi mamá, mi familia y mis mascotas, siempre incondicionales.

Para aquellos que creyeron en mí y que hoy no están en la tierra.

Para el doctor Francisco Lopera Restrepo

Maestro de Maestros

Ángel y héroe

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

4

Agradecimientos

Doy gracias a la vida y a sus dolores por encaminarme por este rumbo, a GRUNECO y al GNA por acogerme y creer en mí, a mi familia por acompañarme, a Joana Florescano por ser mi compañera incondicional y amiga, a la profesora Daniela por acompañarme en el proceso, a David, Emilse, Jan, Esteban, Wilson, Nurvey y Liliana, por su amistad incondicional.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

5

Contenido

Dedicatoria	3
Agradecimientos.....	4
Contenido	5
Lista de tablas	9
Lista de ilustraciones	10
Siglas, acrónimos y abreviaturas.....	13
Resumen	14
Abstract	16
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	21
Objetivos.....	24
Objetivo general.....	24
Objetivos específicos	24
Hipótesis.....	25
Hipótesis de investigación.....	25
Hipótesis nulas.....	25
Marco teórico.....	27
La demencia, un desafío global	27
Demencias en Colombia	28
Enfermedad de Alzheimer.....	29
Enfermedad de Alzheimer familiar en Colombia	30
Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer	32
Amiloidosis.....	32

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

6

Taupatía.....	33
Demencia y sustancia blanca	34
Sustancia Blanca y Resonancia Magnética	45
Sustancia Blanca y Enfermedad de Alzheimer	55
Metodología.....	61
Tipo de estudio	61
Población	61
Criterios de selección.....	62
Para la población con riesgo genético para EA	62
Criterios de inclusión.....	62
Criterios de exclusión:.....	62
Para la población del repositorio ADNI	63
Criterios de inclusión.....	63
Criterios de exclusión:.....	63
Muestra	65
Cálculo muestral para sujetos con riesgo genético para EA	65
Muestra para sujetos con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer esporádica y sus controles.....	66
Consideraciones éticas	67
Instrumentos	67
Imagen de resonancia magnética	67
Evaluación neuropsicológica.....	69
Código DTImetrics	69
Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética	70

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

7

1. Conversión de formato DICOM a NIFTI	70
2. Conversión de formato NIFTI a MIF	71
3. Denoising	72
4. Eliminación de las corrientes de distorsión de Eddy	73
5. Filtro Bias Correct Field	74
6. Máscara cerebral.....	75
Posprocesamiento	76
1. Estimación de la función de orientación de fibras (FODS)	76
2. Segmentación de las funciones de respuesta de los tejidos	79
3. Corregistro	80
4. Tractografía	82
5. Registro de las imágenes en el espacio MNI	84
Registro No Lineal:	84
Aplicación de la Transformación de Deformación:.....	85
6. Cálculo de las métricas	85
Armonización de datos.....	87
Análisis estadístico	90
Resultados.....	92
Características sociodemográficos	92
Métricas de difusividad.....	95
Para la anisotropía fraccional (AF).....	96
Para la difusividad media (DM)	98
Para la difusividad axial (DA)	100

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

8

Para la difusividad radial (DR)	103
Correlación métricas de difusividad y puntaje MMSE	105
Para la Anisotropía fraccional (AF)	105
Para la difusividad media (DM)	106
Para la difusividad axial (DA)	107
Para la difusividad radial (DR)	108
Discusión	110
Conclusiones	116
Limitaciones	117
Recomendaciones	117
Referencias	118

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

9

Lista de tablas

Tabla 1. Categorías de patologías asociadas a demencia por sustancia blanca	37
Tabla 2. Diferencias básicas entre demencia cortical, de sustancia blanca y subcortical.	38
Tabla 3. Perfil clínico de la demencia por sustancia blanca.	40
Tabla 4. Patologías con NAWM y afecciones microestructurales.....	41
Tabla 5. Diferencias entre disfunción cognitiva leve y defecto cognitivo leve.....	44
Tabla 6. Niveles de gris relativo por tejido para las secuencias T1 y T2.	48
Tabla 7. Regiones de interés evaluadas por DTI en CN, DCL y AD.....	59
Tabla 8. Conformación de grupos	66
Tabla 9. Parámetros de adquisición imágenes locales y ADNI	68
Tabla 10. Prueba de Shapiro Will para variables de Edad, Escolaridad y MMSE.	93
Tabla 11. Análisis estadístico de variables sociodemográficas.	94
Tabla 12. Valores medios de métricas de difusividad por grupo.	95
Tabla 13. ANCOVA para la anisotropía fraccional.....	97
Tabla 14. ANCOVA para los valores de difusividad media.....	99
Tabla 15. ANCOVA para los valores de Difusividad Axial	101
Tabla 16. ANCOVA para los valores de Difusividad Radial.....	103

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

10

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Prevalencia proyectada de casos de demencia en países de altos ingresos y países de bajos y medianos ingresos.....	27
Ilustración 2. Distribución de la mutación E280A en Antioquia.....	31
Ilustración 3. Variantes patogénicas de la PSEN1 para enfermedad de Alzheimer Familiar en Colombia.....	32
Ilustración 4. Proliferación de estudios de sustancia gris versus sustancia blanca del 2000 al 2016.....	36
Ilustración 5. Relación esquemática propuesta entre la sustancia blanca y la cognición.	43
Ilustración 6. Contraste según momento de adquisición.	47
Ilustración 7. Hiperintensidades de sustancia blanca.	49
Ilustración 8. Difusión de las moléculas según el medio	50
Ilustración 9. Distribución anisotrópica de los tractos de sustancia blanca.	51
Ilustración 10 Métricas en DTI asociadas con las imágenes.	53
Ilustración 11. Resumen de la nomenclatura propuesta de los siete sistemas principales de vías de asociación de sustancia blanca humana.....	54
Ilustración 12. Comparación en medidas DTI en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y controles.	58
Ilustración 13. ROI donde se encuentran mayores diferencias en las medidas de difusividad.....	60
Ilustración 14. Ubicación espacial del agua libre en los grupos CN-AD y DCL-AD	61
Ilustración 15. Inspección y análisis de calidad.	68
Ilustración 16. Esquema general de preprocesamiento.....	70
Ilustración 17. Visualización formato .mif	72

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

11

Ilustración 18. Conversión de formato	72
Ilustración 19. Máscara cerebral.....	75
Ilustración 20. Selección de vóxeles para estimar la función de respuesta.....	77
Ilustración 21. Función de respuesta para la sustancia blanca, sustancia gris y LCR...	78
Ilustración 22. Segmentación de sustancia blanca, sustancia gris y LCR.	79
Ilustración 23. Corregistro.....	80
Ilustración 24. Delimitación entre sustancia gris y sustancia blanca.	81
Ilustración 25. Generación de tractografía.....	82
Ilustración 26. Generación de mapas de anisotropía y difusividad.....	83
Ilustración 27. Gráfica de dispersión de datos armonizados para la difusividad radial. .	88
Ilustración 28. Armonización de datos.....	89
Ilustración 29. Flujo de análisis estadístico.....	90
Ilustración 30. Pruebas de normalidad para métricas de difusividad.....	95
Ilustración 31. Comparación entre grupos para valores de anisotropía fraccional.	97
Ilustración 32. Comparación entre grupos para valores de Difusividad Media.	100
Ilustración 33. Comparación entre grupos para valores de difusividad axial.	102
Ilustración 34. Comparación entre grupos para las métricas de Difusividad Radial. ...	105
Ilustración 35. Correlación entre valores de Anisotropía fraccional y puntajes de MMSE.	106
Ilustración 36. Correlación entre los valores de difusividad media y los puntajes del MMSE.....	107
Ilustración 37. Correlación entre los valores de difusividad axial y los puntajes del MMSE.....	108
Ilustración 38. Correlación entre los valores de Difusividad Radial y los puntajes del MMSE.....	109

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

13

Siglas, acrónimos y abreviaturas

ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
EA	Enfermedad de Alzheimer
P-TAU	Proteína TAU hiperfosforilada
DA	Difusividad Axial
AF	Anisotropía Fraccional
DM	Difusividad Axial
DR	Difusividad radial
Párr.	Párrafo
PhD	Philosophiae Doctor
PBQ-SF	Personality Belief Questionnaire Short Form
PostDoc	PostDoctor
UdeA	Universidad de Antioquia

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

14

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa, considerada la causa más frecuente de demencia en el mundo (1,2). Está asociada a la acumulación de proteína beta amiloide en forma de placas seniles y proteína TAU hiperfosforilada. Esta última, es una proteína axonal que regula la estabilidad de los microtúbulos y funciones dependientes de transporte del axón que al hiperfosforilarse produce neurotoxicidad por mecanismos de disfunción sináptica y estados excitotóxicos que inducen a la muerte neuronal(3–5)

El diagnóstico definitivo es postmortem por lo que las investigaciones buscan biomarcadores preclínicos (2). Dentro de estos, las imágenes de tensor de difusión, a través de las imágenes de resonancia magnética, han constituido una herramienta para la evaluación de la sustancia blanca a través de métricas de difusividad y anisotropía fraccional que reflejan la integridad de los tractos (3). Estudios recientes evidencian cambios en etapas clínicas de la EA y se han correlacionado con los hallazgos neuropatológicos de la sustancia blanca postmortem (3,6–12)

Las métricas evaluadas en DTI son la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media (DM), axial (DA) y radial (DR) (6). La difusión anisotrópica en la sustancia blanca refleja la integridad de los tractos, por ende, una disminución en la AF y aumento en la DM reflejará una afección de estos (13). Dichos daños se han evidenciado en procesos neurodegenerativos como la EA, y se han correlacionado con los hallazgos neuropatológicos de la sustancia blanca postmortem.

Diversos estudios han demostrado que la taupatía inicia décadas previas al inicio de los síntomas e incluso biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como T-TAU y P-TAU son detectables en estadios preclínicos (3,12,14,15). Sin embargo, se dispone de poca evidencia sobre el comportamiento de las medidas de difusividad en estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

15

El objetivo del siguiente estudio fue analizar el comportamiento de las medidas de difusividad evaluadas por imagen de tensor de difusión en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer.

Se encontraron diferencias significativas en la anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial y difusividad radial entre portadores y no portadores, así como para los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia con sus respectivos controles. Se encontró una correlación entre los valores de AF, DM, DR y DA con el score del MMSE.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, DTI, tractografía / Alzheimer Disease, DTI, tractography

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

16

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder, considered the most common cause of dementia worldwide (1,2). It is associated with the accumulation of beta-amyloid protein in the form of senile plaques and hyperphosphorylated TAU protein. The latter is an axonal protein that regulates microtubule stability and axon transport-dependent functions, and when hyperphosphorylated, it produces neurotoxicity through synaptic dysfunction mechanisms and excitotoxic states that lead to neuronal death (3–5).

Definitive diagnosis is postmortem, so research focuses on preclinical biomarkers (2). Among these, diffusion tensor imaging has been a tool for evaluating white matter through metrics of diffusivity and fractional anisotropy reflecting tract integrity (3). Recent studies have shown changes in clinical stages of AD correlated with postmortem white matter neuropathological findings (3,6–12).

Metrics evaluated in DTI include fractional anisotropy (FA) and mean, axial, and radial diffusivity (MD, AD, RD) (6). Anisotropic diffusion in white matter reflects tract integrity; thus, a decrease in AF and an increase in MD will indicate tract involvement (12). Such damage has been evidenced in neurodegenerative processes like AD and correlated with postmortem white matter neuropathological findings.

Myriad studies have shown that tauopathy begins decades before symptom onset, and biomarkers in cerebrospinal fluid such as T-TAU and P-TAU are detectable in preclinical stages (3,12,14,15). However, there is limited evidence on the behavior of diffusivity measures in preclinical stages of Alzheimer's disease.

The objective of the present study was to analyze the behavior of diffusivity measures evaluated by diffusion tensor imaging in subjects at genetic risk for Alzheimer's disease. Significant differences were found in fractional anisotropy, mean diffusivity, axial

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

17

diffusivity, radial diffusivity, as well as in neuropsychological assessment scores for carrier and non-carrier groups, as well as for mild cognitive impairment and dementia groups with their respective controls.

Keywords: Keywords: Alzheimer's disease, DTI, tractography

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

18

Planteamiento del problema

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que afecta uno o más procesos cognitivos como la memoria, el lenguaje, atención, función ejecutiva, entre otros, impactando la funcionalidad e independencia del paciente(16). Actualmente afecta a 50 millones de personas y se prevé que para el año 2050 la cifra supere los 150 millones (17).

La enfermedad de Alzheimer (EA), considerada la causa más frecuente de demencia en el mundo (1,2), es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la acumulación de proteína beta amiloide ($A\beta$) en forma de placas seniles y proteína TAU hiperfosforilada (p-TAU) en forma de ovillos neurofibrilares. La proteína TAU es una proteína axonal que regula la estabilidad de los microtúbulos y funciones dependientes de transporte del axón al interior de la neurona, su hiperfosforilación produce neurotoxicidad a través de mecanismos de disfunción sináptica y estados excitotóxicos que inducen a la muerte neuronal (3–5).

La EA tiene dos presentaciones en las cuales se conserva el mismo proceso fisiopatológico descrito anteriormente. La EA esporádica representa entre el 95 y 99% de los casos; se caracteriza por presentarse en mayores de 65 años y está asociada a factores de riesgo genéticos, ambientales y a la edad (2). Por otra parte, la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) representa entre el 1% y el 5% de los casos, se caracteriza por presentarse en menores de 65 años con edades de inicio de los síntomas incluso desde los 33 años y está asociada a mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican para la presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2) y proteína precursora de amiloide (APP) (18). En Colombia se encuentra el grupo poblacional con Alzheimer familiar más grande del mundo, compuesto por aproximadamente 6000 personas de más de 20 familias con la mutación E280A en PS1(19).

Actualmente, el diagnóstico definitivo de la EA es patológico postmortem y el diagnóstico clínico es inexacto lo que ha impulsado a la búsqueda de biomarcadores preclínicos en plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, saliva y mediante

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

19

neuroimágenes (2). Entre estas últimas, se han realizado estudios en tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (7,20). Esta última, gracias a su alta resolución espacial, posee diversas secuencias que han sido ampliamente utilizadas para evaluar cambios estructurales y funcionales del encéfalo (7).

En las secuencias de resonancia magnética estructural (s-MRI), dentro de las alteraciones estructurales descritas se encuentra la atrofia cortical generalizada y específicamente a nivel del lóbulo temporal medial en estructuras relacionadas con la memoria como el hipocampo y la corteza entorrinal (21,22). Esto se ha podido cuantificar mediante análisis de métricas de morfometría y volumetría donde se ha evidenciado disminución del espesor, rugosidad, volumen y espesor cortical en pacientes con enfermedad de Alzheimer (22,23).

Por su parte, la resonancia magnética funcional (fMRI), ha permitido el estudio de la conectividad cerebral, la identificación de redes en estado de reposo como la red modo defecto, el estudio de redes involucradas en procesos cognitivos como atención, memoria, lenguaje y función ejecutiva, y ha permitido estudiar los cambios y alteraciones de la organización de estas redes mediante el uso de resonancia magnética funcional en reposo y tarea en sujetos con enfermedad de Alzheimer en diferentes estadios de la enfermedad (21,23–25)

A pesar de la alta resolución espacial, la s-MRI es insuficiente para establecer un diagnóstico preclínico debido a que los cambios evidenciados solo se presentan en estadios de deterioro cognitivo leve o demencia (4,7). Sin embargo, una secuencia de la resonancia magnética, la imagen de tensor de difusión (DTI), es sensible a cambios microscópicos en la integridad de la sustancia blanca que a menudo no se pueden detectar con s-MRI y que se han observado en estadios preclínicos (4,7,26).

Las métricas evaluadas en DTI son la anisotropía fraccional (AF), la difusividad media (DM), difusividad axial (DA) y difusividad radial (DR) (8). La difusión anisotrópica en la sustancia blanca refleja la integridad de los tractos, por ende, una disminución en la AF y aumento en las métricas de difusividad (DM, DA y DR) indicaría una afección de

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

20

la sustancia blanca que se han evidenciado en procesos neurodegenerativos como la EA y se han correlacionado con los hallazgos neuropatológicos de la sustancia blanca postmortem (12,14,15,27–29).

Lo anterior sumado a que diversos estudios han demostrado que la taupatía inicia décadas previas al inicio de los síntomas cognitivos e incluso biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como T-TAU y P-TAU aparecen en décadas previas al inicio de los síntomas (30–34). Estos hallazgos reflejan la importancia de la sustancia blanca y su estudio en la fisiopatología de la EA, más aún, si se estudia en poblaciones con EA familiar lo que hace necesario plantearse la siguiente pregunta de investigación ¿cómo es el comportamiento de las medidas de difusividad evaluadas por imagen de tensor de difusión en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer?

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

21

Justificación

Las demencias son un problema de salud pública mundial, actualmente más de 50 millones de personas padecen demencia y se prevé que las cifras superarán los 150 millones en el 2050 (16) Esto genera un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores, sus familias y en las economías de sus países. Este panorama es peor para los países de bajos y medianos ingresos ya que 2 de cada 3 pacientes con demencia pertenecen a países con estas condiciones, en donde los costos asociados a la enfermedad son asumidos hasta en un 65% por la familia y sólo el 35% por los sistemas de salud, en contraste con un 44% en países de altos ingresos (1,17). Estos costos, para el año 2019 alcanzaron USD 1,3 billones y se prevé que la cifra supere los USD 2 billones para el 2030 (17)

El panorama para Colombia no difiere con respecto a los demás países de bajos y medianos ingresos. Las características de la sociedad colombiana como el bajo nivel de escolaridad, las brechas económicas y sociales, la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión y la diabetes, la falta de actividad física y la poca cultura en torno a las demencias se constituyen en sí un factor de riesgo para estas patologías. A estos factores de riesgo, se suma el hecho que el envejecimiento ha aumentado significativamente pasando del 8% en el 2005 al 14,6% en el 2023 y se estima que para el 2050 la cifra supere el 25% aumentando la morbilidad en la población y el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer esporádica (EAE) (35).

A este panorama nacional, se añade el hecho de que Colombia es el país con el grupo poblacional con enfermedad de Alzheimer familiar más grande del mundo (36). En 1987 se reportó el primer caso de EA familiar en el país por una mutación autosómica dominante en el gen de la PSEN1. Esta mutación, es el resultado de una sustitución de glutamina por alanina en la posición 280, por lo que se denominó E280A, se conoce

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

22

popularmente como la mutación paisa y se identificaron alrededor de 6000 sujetos de más de 20 familias portadoras de esta mutación (37).

Durante muchos años se sugirió que la mutación paisa era la única mutación para EAF en el país, sin embargo, recientes investigaciones han descrito la presencia de 12 mutaciones autosómicas dominantes para EAF distribuidas a lo largo del territorio con ancestrías africanas, europeas y amerindias y con distribución en otros países de América latina que se explican por fenómenos migratorios(36,38).

Tanto la mutación paisa como las demás, convierten a Colombia en un escenario perfecto para investigaciones observacionales y experimentales en aras de entender los mecanismos bioquímicos y clínicos que subyacen el proceso fisiopatológico de la EA. Prueba de ello, es que actualmente Colombia participa en ensayos clínicos multicéntricos y numerosos estudios observacionales en demencias y EA.

Sin embargo, tradicionalmente se han estudiado las demencias y la enfermedad de Alzheimer desde un enfoque cortico centrista (39–42), en el cual, los análisis se centran en la afección de la sustancia gris a través de estudios de neuroimagen cuyo enfoque es el estudio de las características de morfométricas, volumétricas y de atrofia cortical, a pesar, de que estos cambios solo son evidentes en estadios clínicos (39,40,42–46). También se han realizado estudios de resonancia magnética funcional en estadios preclínicos, deterioro cognitivo leve y demencia, sin embargo, los resultados más contundentes se han obtenido en estadios clínicos mediante la identificación de cambios a nivel de la red modo defecto, así como cambios en la jerarquía y la eficiencia local y global de la red y desde un enfoque que admite que los cambios funcionales son consecuencia de los cambios estructurales resultado de la proteinopatía (25,47,48).

Dado a lo anterior, los estudios deben incluir la sustancia blanca como objeto de investigación en el marco de la EA, más aún cuando investigaciones recientes han demostrado que la taupatía inicia décadas previas de los síntomas clínicos y que los

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

23

niveles de biomarcadores en LCR y plasma como T-TAU, P-TAU, PTAU217 y PTAU231 se encuentran presentes en estadios preclínicos y en sujetos portadores de la mutación E280A para EAF (31,33,49)

Pese a esta contundente evidencia de la afeción de la sustancia blanca en los diferentes estadios de la EA, las investigaciones con DTI se han enfocado en evaluar cambios en las métricas en sujetos en estadios clínicos de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia comparado con controles. Estos estudios han demostrado un aumento en las métricas de difusividad y una disminución de la anisotropía fraccional de los grupos sintomáticos con respecto a sus grupos control (3,13–15,50–52), sin embargo, se dispone de pocos estudios en estadios preclínicos con población con riesgo genético para EA y no hay evidencia específicamente en la población con la mutación E280A (15,36,51,52).

Por lo anterior, el análisis del comportamiento de las medidas de difusividad evaluadas por DTI en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer permitirá explorar nuevas alternativas de biomarcadores preclínicos no invasivos para la EA en una población ideal de estudio del proceso fisiopatológico.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

24

Objetivos

Objetivo general

Analizar el comportamiento de las medidas de difusividad evaluadas por imágenes por tensor de difusión en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos

1. Describir las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer, sujetos con deterioro cognitivo leve, demencia y sus grupos control.
2. Comparar el comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer, sujetos con deterioro cognitivo leve, demencia y sus grupos control.
3. Correlacionar las medidas de difusividad obtenidas con los puntajes de las pruebas neuropsicológicas.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

25

Hipótesis

Hipótesis de investigación

En el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer, se postula que se produce un daño en el axón y se observan cambios estructurales en estadios preclínicos. Estos cambios están relacionados con alteraciones morfológicas que afectan la distribución de los ejes del axón, lo que a su vez modifica los patrones de difusividad de las moléculas de agua. Se espera que este fenómeno se refleje en un aumento de las métricas de difusividad y una disminución en la anisotropía fraccional cuando se evalúan mediante imágenes de tensor de difusión con respecto a su grupo control.

Hipótesis alternativas

1. Hay una disminución en los valores de las medias de anisotropía fraccional entre portadores de la mutación E280A con respecto al grupo no portador. El mismo comportamiento se espera para los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia con respecto a sus grupos control.
2. Hay un aumento en los valores de las medias de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial entre portadores de la mutación E280A con respecto al grupo no portador. El mismo comportamiento se espera para los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia con respecto a sus grupos control.
3. A menor valor de anisotropía fraccional menor puntaje en los resultados de la prueba Minimental State Examination.
4. A mayores valores de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial menores puntajes en los resultados de la prueba Minimental State Examination.

Hipótesis nulas

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

26

1. No hay diferencias en los valores de las medias de anisotropía fraccional entre portadores de la mutación E280A con respecto al grupo no portador. Tampoco se observan diferencias para los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia con respecto a sus grupos control.
2. No hay diferencias en los valores de las medias de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial entre portadores de la mutación E280A con respecto al grupo no portador. Tampoco se observan diferencias para los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia con respecto a sus grupos control.
3. No hay correlación entre los valores de anisotropía fraccional y los puntajes de la prueba Minimental State Examination.
4. No hay correlación entre los valores de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial y los puntajes obtenidos en la prueba Minimental State Examination.

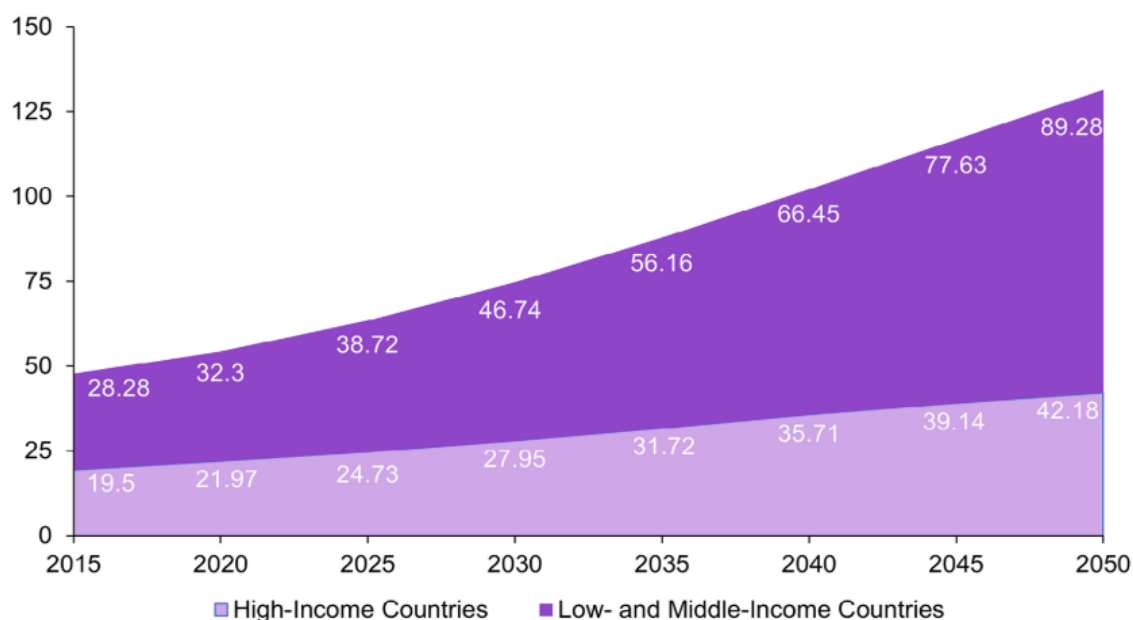
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Marco teórico

La demencia, un desafío global

Las demencias son un problema de salud pública a nivel mundial, actualmente más de 50 millones de personas padecen demencia y se prevé que las cifras superarán los 130 millones en el 2050. Esto genera un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores, sus familias y en las economías de sus países. Este panorama es peor para los países de bajos y medianos ingresos ya que 2 de cada 3 pacientes con demencia pertenecen a países con estas condiciones como se observa en la Ilustración 1 en donde los costos asociados a la enfermedad son asumidos hasta en un 65% por la familia y sólo el 35% por los sistemas de salud, en contraste con un 44% en países de altos ingresos (1,17). Estos costos, para el año 2019 alcanzaron USD 1,3 billones y se prevé que la cifra supere los USD 2 billones para el 2030 (17)

Ilustración 1. Prevalencia proyectada de casos de demencia en países de altos ingresos y países de bajos y medianos ingresos.



Tomado de: *The 2022 symposium on dementia and brain aging in low- and middle-income countries: Highlights on research, diagnosis, care, and impact. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* <https://doi.org/10.1002/alz.13836>

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

28

La demencia se define como un síndrome clínico causado por una disfunción cerebral que pueden ser reversibles o no reversibles (16) Se caracterizan por un deterioro de las funciones cognitivas que se asocian a trastornos de la conducta y en ocasiones a trastornos motores y que conllevan un impacto directo en la funcionalidad y la independencia del paciente para realizar sus actividades de la vida diaria (16).

Es importante aclarar, que desde la etimología de la palabra demencia, se ha referido a los pacientes con este diagnóstico como “dementes” cuyo significado según la RAE es “*loco, falta de juicio*” (53). Este término ha traído consigo un comportamiento social de rechazo y estigmatización hacia los pacientes con demencia, por lo cual, según Asociación Americana de Psiquiatría en la guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™ el término demencia ya no se utiliza y se denomina “*Trastorno Neurocognitivo Mayor*” (54).

Al ser un síndrome clínico, las demencias pueden tener etiologías en múltiples enfermedades reversibles o no y en aras de comprenderlas mejor se han propuesto diferentes clasificaciones (16). Según su etiopatogenia se pueden clasificar en demencias secundarias derivadas de una enfermedad sistémica, demencias vasculares derivadas de lesiones cerebrovasculares y demencias por enfermedades neurodegenerativas (16,55). Independientemente de la causa, en todas se presenta el mismo fenómeno con tres estadios definidos: estadio preclínico, deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo leve y demencia o trastorno neurocognitivo mayor (16)

Dentro de las demencias por enfermedades neurodegenerativas, se encuentra la enfermedad de Alzheimer que representa actualmente cerca del 80% de las demencias (56)

Demencias en Colombia

Actualmente en Colombia cerca del 8,95 de la población padece deterioro cognitivo leve y 10,8% padece demencia y más del 50% son mujeres (35) Estas cifras van

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

29

en aumento considerando el envejecimiento poblacional y se prevé que para el año 2050 la población mayor de 65 años supere el 25% (35).

A pesar de los esfuerzos en la implementación de políticas públicas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las demencias; se han identificado factores de riesgo que empeoran el panorama para el país, entre ellos la baja escolaridad, la raza negra y el no saber leer, así como inequidades en el acceso a los servicios de salud que sitúan a poblaciones del pacífico, oriente y sur del país en peores condiciones para el abordaje de la demencia (35,57).

Colombia es el país con el grupo poblacional más grande de Alzheimer Familiar Autosómico Dominante con inicio de síntomas incluso desde los 40 años y con estadio de demencia a los 49 años (58) Se han identificado más de 6000 miembros de 25 familias con mutaciones de este tipo.

Lo anterior, sumado a los cambios demográficos que vive el país generan un problema de salud pública que impacta directamente no solo en la economía del país sino en la estabilidad, salud física, mental y social de los cuidadores de los pacientes con demencia.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente del mundo, se entiende como un continuo biológico y clínico que se caracteriza por la acumulación de proteína beta-amiloide en forma de placas seniles y de proteína TAU hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares (59–61). El proceso fisiopatológico subyacente inicia desde hasta 20 años antes con la acumulación proteica que llevara a fenómenos de disfunción sináptica, neurodegeneración y muerte celular que, cuando es masiva, compromete los procesos cognitivos, en especial la memoria y produce los síntomas clásicos de la enfermedad (60,61)

La enfermedad de Alzheimer se presenta en dos formas que comparten el mismo proceso fisiopatológico descrito anteriormente (2) La enfermedad de Alzheimer esporádica (EAE) representa del 95 al 99% de los casos y se caracteriza por presentarse

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

30

en mayores de 65 años asociada a factores de riesgo genéticos y ambientales, de los cuales la edad es el más importante. Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) o de inicio temprano representa del 5% al 1% de los casos y se caracteriza por iniciar antes de los 65 años, incluso desde los 40, debido a mutaciones autosómicas dominantes en los genes de la presenilina 1 y 2 PSEN1 y PSEN2 y la proteína precursora de amiloide APP (59).

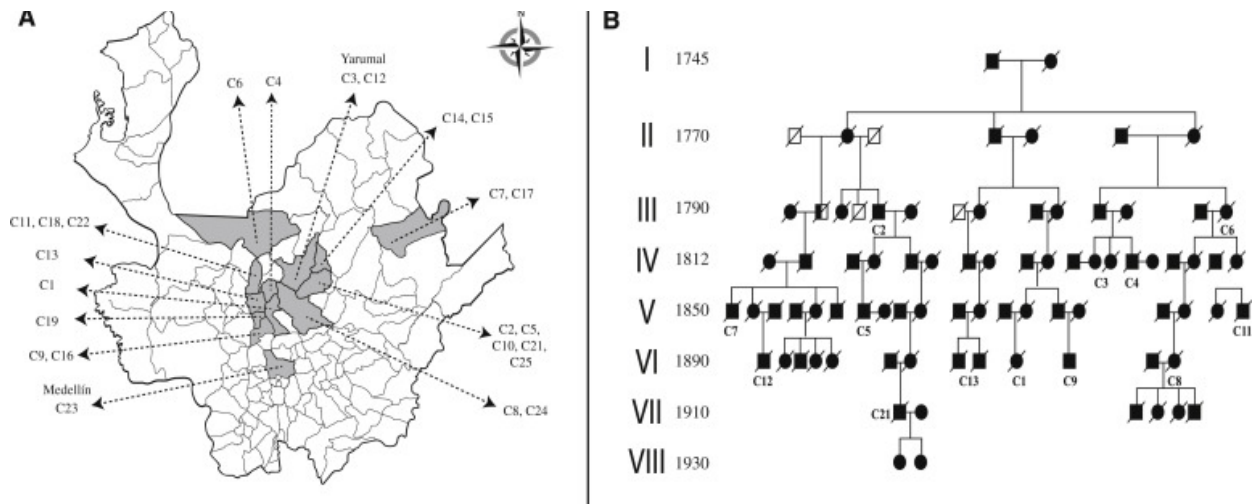
Enfermedad de Alzheimer familiar en Colombia

En 1987 se reportó el primer caso de EAF en Colombia y posteriormente se identificó una mutación en el gen de la PSEN1, específicamente debido al cambio de una glutamina por alanina en la posición 280 lo que el nombre de E280A (37)Años más tarde, el Grupo de Neurociencias de Antioquia, caracterizó esta población y describió sus características sociodemográficas y clínicas, lo que permitió la identificación de cerca de 25 familias con más de 6000 miembros concentrados principalmente al norte de Antioquia como se observa en la *Ilustración 2*. Estos descubrimientos convirtieron a Colombia en el país con mayor prevalencia de EAF en el mundo (2,19,62).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

31

Ilustración 2. Distribución de la mutación E280A en Antioquia.



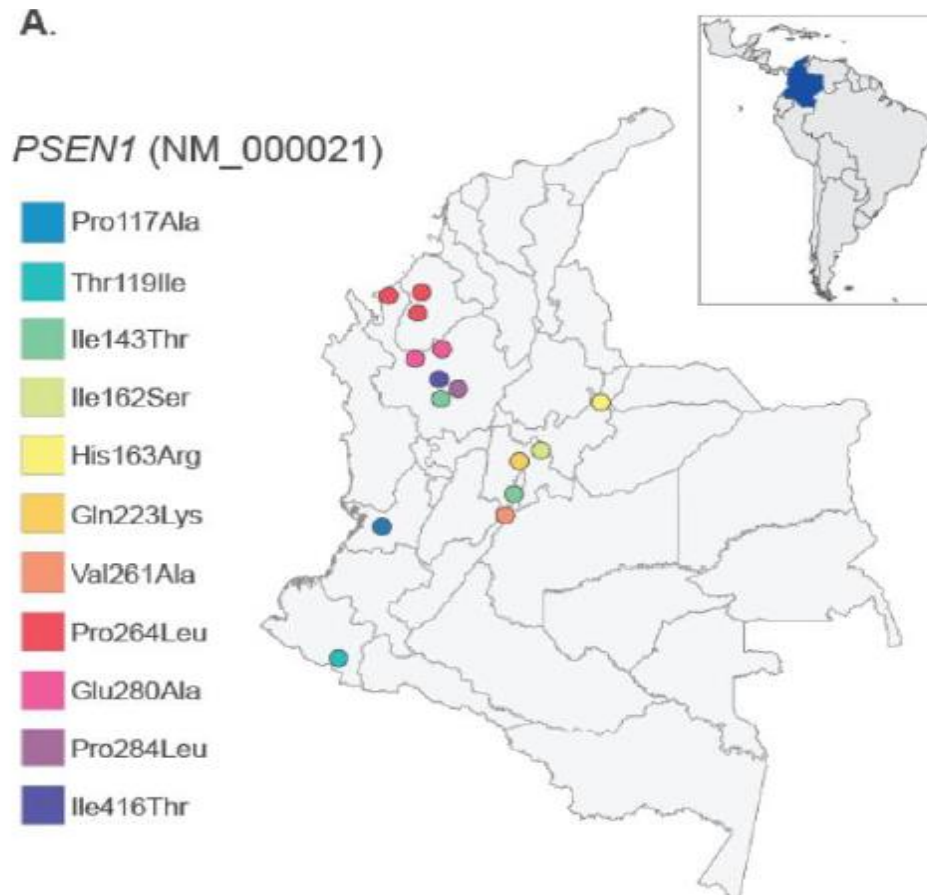
Tomado de (Lalli et al., 2014). A)

A pesar de que la mayoría de población con EAF en Colombia presentan la mutación E280A; se han caracterizado otras 11 mutaciones en la PSEN1 en el país que comparten ancestría con otras mutaciones identificadas en América latina, Norteamérica y Europa; y su prevalencia se remonta a fenómenos migratorios y de endogamia (36) Estas mutaciones se encuentran distribuidas por todo el país, principalmente en el centro occidente como se observa en la Ilustración 3(38)

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

32

Ilustración 3. Variantes patogénicas de la PSEN1 para enfermedad de Alzheimer Familiar en Colombia



Tomado de: (Aguillón, 2023)

Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

La EA se caracteriza por la acumulación de proteína β -amiloide en forma de placas seniles y de proteína TAU hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares. Estos dos fenómenos se han descrito tradicionalmente como amiloidosis y taupatía y se describirán a continuación:

Amiloidosis

La agregación y posterior acumulación de la proteína β -amiloide determina el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer (63)La síntesis de β -amiloide inicia con la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP) por la β -secretasa, el

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

33

complejo BACE-1 y la γ -secretasa. Este clivaje da como resultado los péptidos A β 42 y A β 40 relacionados con la formación de placas seniles y la angiopatía amiloide (64)

Estos péptidos se agregan y forman fibrillas altamente hidrofóbicas e insolubles que escapan los mecanismos de proteólisis y se ubican en el espacio extracelular cerca de las membranas celulares de las neuronas y la glía generando efectos neuro inflamatorios que incluyen cambios estructurales en las neuronas como lo es la internalización de receptores NMDA, cambios en la polaridad neuronal y alteraciones en la homeostasis del calcio que llevarán a disfunción sináptica y neurodegeneración (64,65).

Taupatía

La proteína Tau, asociada a los microtúbulos, es fundamental para el transporte axonal y el ensamblaje de los microtúbulos(66). Su función principal es estabilizar los microtúbulos en los extremos distales de axones y dendritas. Genéticamente, Tau es producto del gen MAPT en el cromosoma 17, y en el sistema nervioso central (SNC) se expresan seis isoformas diferentes (67).

En condiciones fisiológicas, cada mol de proteína Tau tiene entre 2 y 3 moles de fosfato, manteniendo un equilibrio entre fosforilación y desfosforilación(34). Las enzimas responsables de este proceso se dividen en tres grupos: quinasas dirigidas por prolina (PDPK), quinasas no dirigidas a prolina (Non-PDPK) y quinasas de tirosina (TKP)(31,66,67).

En estados patológicos, Tau se hiperfosforila hasta 3-4 veces más de lo normal, predominando la fosforilación sobre la desfosforilación, especialmente en el extremo C-terminal de la proteína(31–33,66,67). Esto provoca el autoensamblaje de Tau, formando filamentos helicoidales. La Tau hiperfosforilada (P-TAU) se trasloca al soma neuronal en forma de filamentos helicoidales, que luego se ensamblan en ovillos neurofibrilares (NFTs), un marcador neuropatológico clave de la enfermedad de Alzheimer (EA)(30–32,66,67).

Los NFTs se desarrollan en tres fases: pre-NFTs (acumulación anormal de P-TAU en el citosol), NFTs maduros (agregados de P-TAU que desplazan el núcleo hacia la

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

34

periferia) y NFTs fantasmas (depósitos extracelulares de P-TAU tras la muerte neuronal). Este proceso puede ser desencadenado por variantes genéticas en las enzimas o por la estimulación de oligómeros de A β , que activan quinasas como JNK y GSK3. Las placas de A β también contribuyen a la conversión patológica de Tau a P-TAU, sugiriendo que la amiloidosis precede a la taupatía en la EA(31,34,49,66).

La acumulación de P-TAU típicamente inicia en la región trans-entorrinal (Etapas 1 y 2 de Braak), progresa hacia la corteza límbica (Etapas 3 y 4) y finalmente se extiende a la neocorteza (Etapas 5 y 6)(31,34,52). Esta progresión se correlaciona con la severidad de la demencia. No obstante, en un 25% de los casos, P-TAU presenta una distribución atípica, concentrándose predominantemente en la corteza límbica o mostrando un patrón de conservación hipocampal(32). En el primer caso, la progresión de la enfermedad es más lenta y las características clínicas son típicas de la EA, mientras que, en el segundo caso, la progresión es más rápida y se manifiesta con signos focales atípicos(49,52,66–68).

Demencia y sustancia blanca

La sustancia blanca comprende el 50% del peso cerebral y representa los axones de los somas neuronales de la sustancia gris (69). Actualmente se sabe que sus alteraciones están involucradas de manera exclusiva en más de 100 trastornos, en los cuales, la disfunción de la sustancia blanca puede causar o contribuir al desarrollo de la demencia y cada vez toma más fuerza la teoría de la sustancia blanca como parte fundamental en la cognición (70,71).

La evidencia científica no solo involucra la sustancia blanca en modelos fisiológicos como el conexionista, por su rol fundamental en las redes neuronales relacionado con la conectividad anatómica, sino que además, expande la capacidad operativa de las neuronas al permitir la transferencia rápida y eficiente de información y se ha asociado con funciones cognitivas específicas relacionadas con la velocidad del procesamiento, la aritmética y la interpretación musical (72–74).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

35

A pesar de su importancia, debido a que los mecanismos fisiopatológicos asociados a las demencias primarias involucran la afección de la sustancia gris a nivel cortical y subcortical, se ha establecido un predominio evidente de teorías corticocentristas en el estudio de las demencias, en lo que Josef Parvizi describe como *miopía corticocentrista* (75) donde el objetivo principal de las investigaciones se ha enfocado en los cambios a nivel de la corteza cerebral, dejando de lado las demás estructuras, entre ellas la sustancia blanca, cuyo rol en las demencias ha sido el centro de recientes investigaciones (76,77).

En un estudio de cognición social y sustancia blanca que se publicó en la Universidad de Temple en Philadelphia, realizaron una revisión bibliográfica donde encontraron que el número de estudios de sustancia blanca por año es siempre menor que el número de estudios de sustancia gris, en una relación de 1 a 3 desde el 2000 al 2017, como se ve en la *Ilustración 4*.

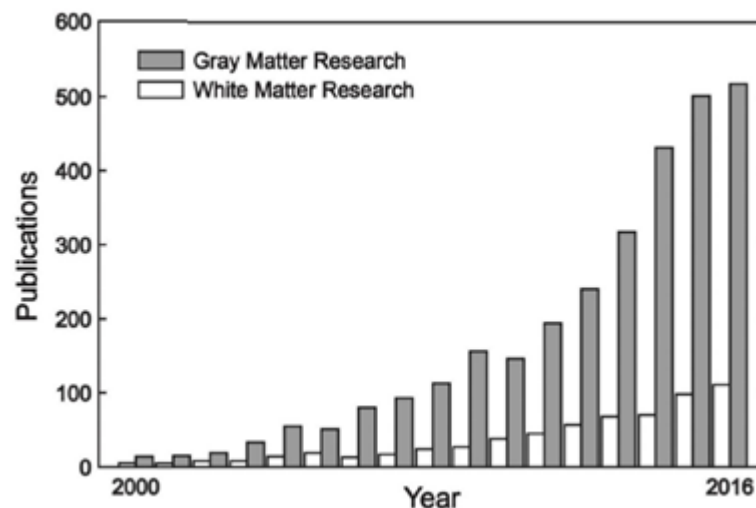
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

36

A pesar de esta brecha, los estudios sobre la relación de la sustancia blanca con las alteraciones cognitivas se remontan desde 1960, cuando Norman Geschwind describió los síndromes de desconexión y encontró que la desconexión entre regiones cerebrales por el daño en la sustancia blanca merecía una consideración igual a la dada a las lesiones focales de la sustancia gris en la corteza cerebral (78).

Aunque tradicionalmente, se ha definido la sustancia gris como el centro de las

Ilustración 4. Proliferación de estudios de sustancia gris versus sustancia blanca del 2000 al 2016.



Tomado de: Wang Y, Metoki A, Alm KH, Oslon IR. White Matter Pathways and Social Cognition. Physiol Behav [Internet]. 2018;176(90):350–70.

funciones superiores a nivel cognitivo, con el advenimiento de las técnicas de neuroimagen en los años 70 se encontraron los primeros hallazgos de lesiones que permitieron el reconocimiento de anomalías de la sustancia blanca en una serie de trastornos y la correlación de estos con fenómenos clínicos sin necesidad de autopsia(79).

Las neuroimágenes, permitieron la aplicación del método de la lesión, esencial en el entendimiento de los procesos patológicos como fisiológicos, lo que ha permitido

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

37

generar una base de datos que respalda el papel de la sustancia blanca en la cognición(5,80).

Las primeras concepciones de demencia asociada a la sustancia blanca aparecen en 1988, donde se describe como un síndrome que resalta el potencial de los trastornos de la sustancia blanca como capaces de producir una pérdida cognitiva de gravedad suficiente para calificarse como una demencia (81). Y es que la sustancia blanca tiene un papel relevante en el estudio de la demencia, ya que cuando se realizan estudios histopatológicos en enfermedades de la sustancia blanca se encuentran lesiones difusas y multifocales que se relaciona con la interrupción de muchas redes en simultaneo y produce un síndrome multidominio que algunos relacionan con demencia (82).

La demencia en el contexto de la sustancia blanca es el resultado de la participación difusa de las fibras de asociación, las fibras comisurales relacionadas con la conexión inter e intrahemisférica que permite la función de redes neuronales que median los procesos cognitivos(5).

La demencia por sustancia blanca puede ser causada por trastornos que fueron descritos dentro de diez categorías que se describen en la Tabla 1 (79). A diferencia de las demencias por sustancia gris, estas demencias pueden ocurrir a cualquier edad y en una amplia variedad de entornos médicos.

Tabla 1. Categorías de patologías asociadas a demencia por sustancia blanca

Categoría	Ejemplo
Genética	Leucodistrofia Metacromática
Metabólica	Deficiencia de vitamina B12
Infecciosa	Demencia asociada a VIH
Inflamatoria	Lupus eritematoso sistémico
Toxica	Encefalopatía por Tolueno
Vascular	Enfermedad de Binswanger
Traumática	Daño cerebral traumático
Neoplásico	Gliomatosis cerebro

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Hidrocefálica	Hidrocefalia de presión normal
---------------	--------------------------------

La diferencia entre la demencia de sustancia gris y la de sustancia blanca radica particularmente en las primeras etapas del trastorno antes de que se desarrolle la demencia grave (79). La demencia por sustancia blanca se distingue de la cortical por la relativa normalidad del lenguaje y la codificación de la memoria declarativa, mientras que se encuentra un marcado deterioro en la velocidad cognitiva, la función ejecutiva y la atención sostenida. La diferencia con las demencias subcorticales radica en la preservación de la memoria procedimental y la función extrapiramidal(83). Las principales diferencias entre la demencia de sustancia gris cortical, sustancia blanca y sustancia gris subcortical se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Diferencias básicas entre demencia cortical, de sustancia blanca y subcortical.

Dominio	Demencia cortical	Demencia de sustancia blanca	Demencia subcortical
Memoria declarativa	Déficit de codificación	Déficit de recuperación	Déficit de recuperación
Memoria procedimental	Normal	Normal	Afectada
Lenguaje	Afectado	Normal	Normal

Adaptado de: Filley CM. White matter dementia. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(5):267–77.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

39

A medida que surgía la evidencia, se hizo importante el papel de la sustancia blanca en la ralentización cognitiva, que mucho tiempo estuvo asociada a la demencia subcortical, pero, gracias a la neuroimagen avanzada y a las investigaciones se evidenció la importancia de la participación de los tractos mielinizados con la velocidad de procesamiento cognitivo(74). Por ende, los trastornos que deterioran la conducción de los impulsos producen una cognición más lenta y una desaceleración cognitiva, características distintivas de la demencia por sustancia blanca (84). Esta evidencia ha permitido describir el perfil clínico de la demencia por sustancia blanca que se muestra en la *Tabla 3*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

40

Tabla 3. Perfil clínico de la demencia por sustancia blanca.

Perfil clínico de la demencia de sustancia blanca
Ralentización cognitiva
Disfunción ejecutiva
Déficit de atención sostenido
Déficit de recuperación de memoria
Deterioro visuoespacial
Desorden psiquiátrico
Lenguaje relativamente conservado
Funciones extrapiramidales normales
Memoria procedimental normal

Adaptado de: Filley CM. White matter dementia. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(5):267–77.

Una de las grandes dudas planteadas sobre la demencia de sustancia blanca es el grado en el que la neuropatología de la sustancia gris que coexiste con la sustancia blanca pueda explicar los déficits cognitivos (84,85). Esto ha sido ampliamente debatido debido a que relativamente pocos trastornos cognitivos afectan en exclusivo la sustancia blanca. Si embargo, la evidencia respalda el déficit cognitivo mediado por la demencia de sustancia blanca, por ejemplo, en la encefalopatía por Tolueno, donde se ha comprobado que la causa es la afección de la sustancia blanca con neuroimagen, pruebas neuropsicológicas y neuropatológicas que lo confirman (86). Incluso, estudios en esclerosis múltiple han demostrado que a pesar de que coexisten daños tanto en sustancia blanca como gris, el perfil cognitivo se parece más a las demencias por sustancia blanca que a las demencias corticales, lo que sugiere que en el caso de la esclerosis múltiple la desmielinización de los tractos está directamente relacionada con el deterioro cognitivo (87).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

41

Al inicio, la demencia de sustancia blanca se basaba en la correlación de las lesiones en la sustancia blanca visible por resonancia magnética con un perfil cognitivo específico; sin embargo, con el perfeccionamiento de las técnicas de neuroimagen para evaluar la sustancia blanca y la inclusión de métricas para su análisis, se incluyó un nuevo termino denominado *Sustancia Blanca de Apariencia normal* (NAWM, por sus siglas en inglés), donde los hallazgos por resonancia magnética estructural no muestran lesiones visibles, pero al someterse a otras técnicas como imagen de tensor de difusión (DTI), espectroscopía de resonancia magnética (MRS) y la imagen de transferencia de magnetización (MTI) han permitido descubrir anomalías microestructurales que no se evidencian en la RM, e incluso se han descrito un conjunto de patologías que presentan NAWM con evidencia de alteraciones microestructurales y que se muestran en la *Tabla 4* (79,84,88,89).

Tabla 4. Patologías con NAWM y afecciones microestructurales.

Patologías con NAWM y afecciones microestructurales
Leucodistrofia metacromática
Fenilcetonuria
Neurofibromatosis
Esclerosis tuberosa
Distrofia miotónica
Síndrome de temblor- ataxia X frágil
Esclerosis múltiples
Leucoaraiosis
Infección por VIH
Lupus eritematoso sistémico
Alcoholismo
Lesiones traumáticas

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

42

Gliomas
Hidrocefalia de presión normal
Envejecimiento
Autismo
TDAH
Trastorno bipolar
Esquizofrenia
Enfermedad de Alzheimer

Adaptado de: Filley CM. White matter dementia. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5(5):267–77.

Las investigaciones en demencia por sustancia blanca y la experiencia clínica de los profesionales sugieren que existe una presentación clínica con un síndrome cognitivo menos grave y con una neuropatología de la sustancia blanca menos obvia como en el caso de la leucoencefalopatía tóxica, en la que se produce un espectro de cambios imagenológicos y cognitivos que pueden ser leves, moderados o graves asociados a la presencia de NAWM con pérdidas cognitivas sutiles y previo a la aparición de lesiones macroestructurales en RM (79,89).

Por ejemplo, en el caso de pacientes Lupus eritematoso sistémico (LES), en los cuales había poca o nula evidencia neuropatológica, pero con presencia de hiperintensidades como hallazgo convencional en RM. Al evaluarse MRS de NAWM a nivel del lóbulo frontal se encontró un aumento de colina (Ch), un marcador de inflamación y desmielinización que se correlacionaba con una velocidad de procesamiento alterada, al igual que con alteraciones en la atención y la función ejecutiva a pesar de tener volúmenes de sustancia gris y de sustancia blanca que no diferían con respecto a los controles, sin embargo, la elevación de Ch sugirió mielinopatía de origen presuntamente inmunomediado, a partir de esto, se introdujo el concepto de disfunción cognitiva leve, un síndrome cognitivo temprano en pacientes con LES y se correlacionó con un

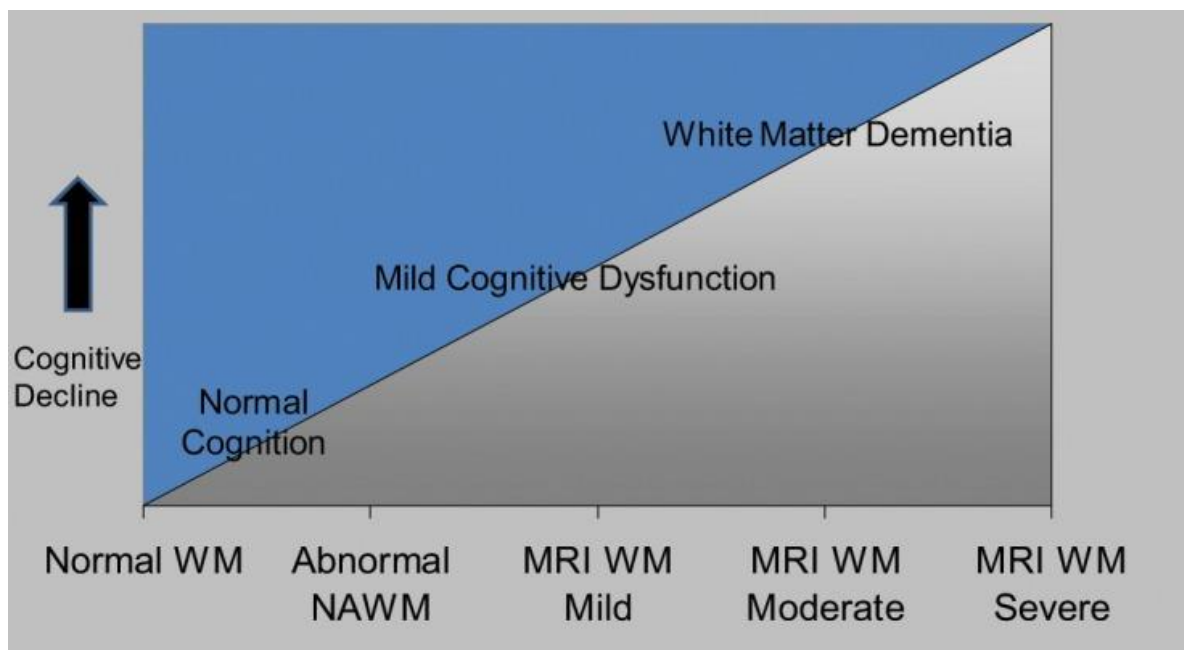
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

43

enlentecimiento cognitivo, disfunción ejecutiva y falta de atención con aumento de Ch, lo que sugiere que la disfunción cognitiva leve sea el resultado de una neuropatología insidiosa de la sustancia blanca (90).

La relación entre la disfunción cognitiva leve y la demencia por sustancia blanca puede verse como la disfunción de la sustancia blanca que incluye la participación microestructural como macroestructural (91). Se ha propuesto una relación general que se esquematiza en la Ilustración 5. En la cual un cambio creciente en la integridad de la sustancia blanca produce grados avanzados de pérdida cognitiva y sirve como paradigma para explorar toda la gama de implicación de la sustancia blanca.

Ilustración 5. Relación esquemática propuesta entre la sustancia blanca y la cognición.



Tomado de: Filley CM. White matter dementia. 2012;5(5):267–77.

Fácilmente se podría interpretar que cuando se habla de la disfunción cognitiva leve se podría referir al deterioro cognitivo leve descrito en la Enfermedad de Alzheimer, sin embargo, la disfunción cognitiva leve no se corresponde a un subtipo de deterioro

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

44

cognitivo leve, existen diferencias evidentes, tal vez la más evidente, es que la disfunción cognitiva leve se refiere a los efectos cognitivos de la disfunción de la sustancia blanca de cualquier etiología, diferente al deterioro cognitivo leve, que resulta de un síndrome de degeneración de la sustancia gris (79,84,92). Las diferencias principales entre disfunción cognitiva leve y deterioro cognitivo leve se mencionan en la Tabla 5

Tabla 5. Diferencias entre disfunción cognitiva leve y defecto cognitivo leve.

Disfunción cognitiva leve	Defecto cognitivo leve
Participación de la materia blanca	Participación de la materia gris
Un tipo	Varios tipos
Definido clínica y radiológicamente	Clínicamente definido
Localización de la sustancia blanca frontal	Sitio putativo del hipocampo para DCL amnésico
Biomarcadores de neuroimagen disponibles	Biomarcadores no establecidos
Daño de la mielina con o sin pérdida axonal	Sinapsis y pérdida del cuerpo celular
Aplicable a cualquier edad	Aplicable solo al envejecimiento
Relevante para todos los trastornos de la sustancia blanca	Relevante para la enfermedad neurodegenerativa
El tratamiento del trastorno puede ser eficaz	Ningún tratamiento conocido por ser efectivo

Tomado de: Filley CM. White matter dementia. 2012;5(5):267–77.

El reto para el diagnóstico de la disfunción cognitiva leve y la demencia por sustancia blanca es la evaluación neuropsicológica, ya que el lenguaje suele ser normal o casi normal en los pacientes afectados con hallazgos radiológicos confirmados, aunque

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

45

los déficits en la velocidad cognitiva, la función ejecutiva y la atención suelen ser más evidentes (70,79).

La limitación de la evaluación neuropsicológica se hace evidente con el uso de herramientas como el Mini Mental State Examination (MMSE) que, aunque es muy útil para la evaluación de pacientes con EA, se inclina mucho hacia la evaluación del lenguaje y ha demostrado ser relativamente insensible a la disfunción ejecutiva de pacientes con trastornos de sustancia blanca (79) .

Otras pruebas como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA por sus siglas en Inglés), la Batería de Evaluación Frontal (FAB) y la prueba de dibujo de Reloj (CDT) han demostrado mayor sensibilidad a la disfunción de la sustancia blanca en varios trastornos (69,79,84,89). Aunque el que parece ser más conveniente es el MoCA ya que incorpora la evaluación de la función ejecutiva y tareas como el dibujo del reloj, otra ventaja es que permite probar la recuperación de la memoria, un aspecto fundamental a la hora de evaluar la demencia (79).

Sustancia Blanca y Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM), es una ayuda diagnóstica no invasiva que produce imágenes anatómicas tridimensionales con una alta resolución espacial y sin la emisión de radiación (93). La RM es ampliamente usada en medicina para el diagnóstico de patologías en casi todos los órganos del cuerpo.

Su funcionamiento se basa en la emisión de ondas electromagnéticas a frecuencias del orden de los megahertzios, ondas parecidas a las de radio en la banda AM, que son captadas y posteriormente emitidas desde el interior del cuerpo por los protones de los núcleos de los átomos de hidrogeno (93).

En el cuerpo humano, existen grandes cantidades de átomos de hidrógeno, la mayoría de ellos, asociados a moléculas de agua (93,94). En el núcleo de estos átomos, se encuentra un único protón, el cual tiene una propiedad denominada espín, que le permite comportarse como un imán, es decir, con un polo norte y un polo sur. Este espín,

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

46

también se caracteriza por girar sobre su propio eje y según su orientación se denominarán paralelos o antiparalelos, y pueden responder y alinearse a una dirección específica cuando se someten a un campo electromagnético (95).

La RM, emplea imanes poderosos que generan un campo magnético que obliga a los protones a alinearse, cuando se aplica un pulso de radiofrecuencia al paciente, los protones son estimulados y giran fuera de su equilibrio, luchando contra la fuerza del campo magnético. Una vez apagado el campo, los sensores del resonador, son capaces de detectar la energía liberada mientras los protones se realinean con el campo magnético(94).

El tiempo que tardan los protones en realinearse y la cantidad de energía liberada, cambian dependiendo de la naturaleza química de las moléculas, de esta forma, como los tejidos del cuerpo poseen naturaleza química distinta, una vez obtenida la imagen, la intensidad y la densidad de la imagen será diferente y se expresará en una escala de grises que permiten reconstruir las estructuras corporales con una alta resolución espacial(94).

La imagen formada, es la representación gráfica formada por elementos cúbicos denominados vóxeles o elementos de volumen que constituyen la representación tridimensional de un píxel y corresponde a millones de billones de protones(46).

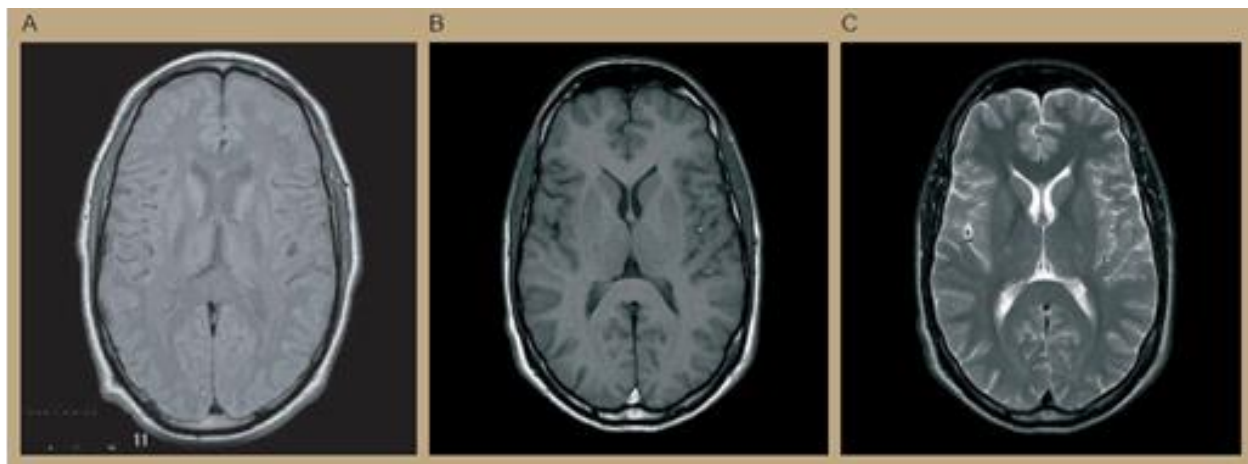
El contraste de la imagen está dado por diferentes niveles de gris, esto permite la distinción de los tejidos. El contraste, se da por un fenómeno complejo que depende de diversos factores como la densidad de los protones un tejido, los tiempos de relajación T1 y T2 y el instante donde se capture la imagen. Dependiendo de la posición en el tiempo de ese instante, se tendrá una imagen en densidad protónica, una imagen ponderada en T1 o una imagen ponderada en T2, esto afecta la intensidad de la señal dependiendo del tipo de tejido (46,93,94,96).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

47

Así pues, las imágenes de densidad protónica son las de más escaso contraste, debido a que dependen únicamente de la cantidad absoluta de protones de hidrógeno presentes en cada tejido. Como el agua abunda en el cuerpo humano, la cantidad de hidrógeno es abundante en casi todos los tejidos, salvo en el tejido óseo, por lo que la intensidad de la señal procedente de cada tejido va a ser muy similar. Sin embargo, las imágenes ponderadas en T1 o T2, tendrán un alto contraste. Las imágenes ponderadas en T1 están más orientadas a la anatomía, permitiendo detectar patologías que cursen con cambios morfológicos. Las imágenes ponderadas en T2 están más relacionadas con la fisiopatología, por lo que las imágenes funcionales se obtienen en T2. La diferencia en los contrastes de las imágenes en densidad protónica, las imágenes ponderadas en T1 y las imágenes ponderadas en T2 se observan en la *Ilustración 6* y los patrones color en niveles de grises para algunos tejidos se describen en la *Tabla 6* (97,98).

Contraste según el instante de adquisición. A) Imágenes en densidad protónica en la que se observa poco contraste, B) Imágenes ponderadas en T1, más estructurales y C) Imágenes ponderadas en T2, son más fisiopatológicas y funcionales.



protónica en la que se observa poco contraste, B) Imágenes ponderadas en T1, más estructurales y C) Imágenes ponderadas en T2, son más fisiopatológicas y funcionales.

Tomado de: Maestú Uturbe F, Ríos Lago M, Cabestrero Alonso R.

Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos. 2007. 554 p.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

48

Tabla 6. Niveles de gris relativo por tejido para las secuencias T1 y T2.

Secuencia	Blanco	Gris	Negro
T1	Grasa	Sustancia gris	LCR
	Hemorragia subaguda	Hígado, bazo	Orina
	Contraste magnético	Páncreas	Quistes
	Sustancia blanca	Riñón	Tendones
		Músculos	Vasos
		Lesiones con agua	Aire, fibrosis
T2	LCR	Sustancia gris	Sustancia blanca
	Orina	Grasa	Páncreas
	Quistes		Hígado
	Tumores		Músculo
	Riñón, bazo		Hueso
	Agua libre		Cortical
			Tendones
			Aire
			Vasos

Tomado de: Maestú Uturbe F, Ríos Lago M, Cabestrero Alonso R. Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos. 2007. 554 p.

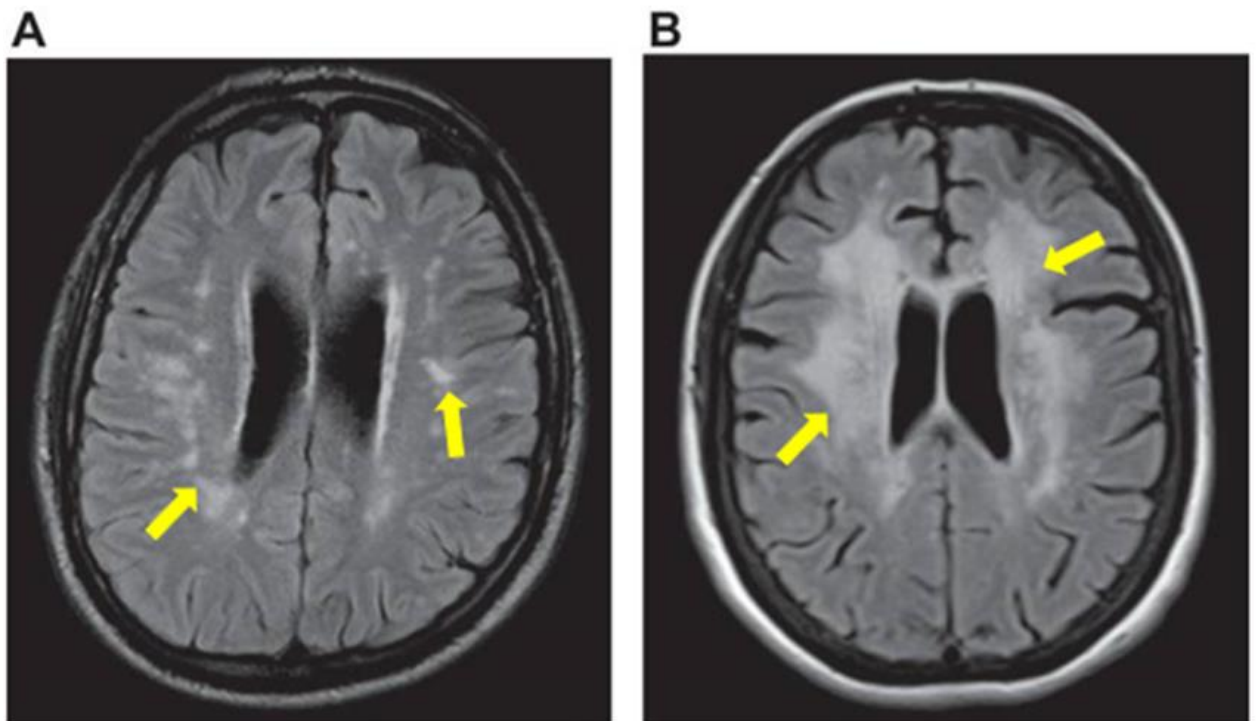
Durante el advenimiento de la RM, estas secuencias descritas fueron las más utilizadas para describir la estructura y morfología del cerebro y, por ende, de la sustancia blanca. En los primeros años, las lesiones de la sustancia blanca a menudo se llamaban *objetos brillantes no identificados* debido a la incertidumbre sobre qué patología específica podría ser la responsable de esos hallazgos. Con el paso del tiempo, se hizo

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

49

evidente que estas hiperintensidades reflejaban la acumulación de agua en presencia de alteraciones de la mielina en varias patologías (78,99). Una de las anomalías más comunes se denominó leucoaraiosis, que consisten en regiones que hacen referencia a lesiones hiperintensas dispersas en la sustancia blanca en imágenes ponderadas en T2 y recuperación con la técnica FLAIR, como se ve en la *Ilustración 7* (46)

Ilustración 7. Hiperintensidades de sustancia blanca.



Imágenes de resonancia magnética con recuperación de inversión atenuada por líquido axial (FLAIR) que muestran las lesiones dispersas de la sustancia blanca de la leucoaraiosis (A) y la hiperintensidad confluyente de la sustancia blanca (B) compatibles con la enfermedad de Binswanger..

Tomado de: Filley CM, Fields RD. White matter and cognition: Making the connection. J Neurophysiol. 2016;116(5):2093–104.

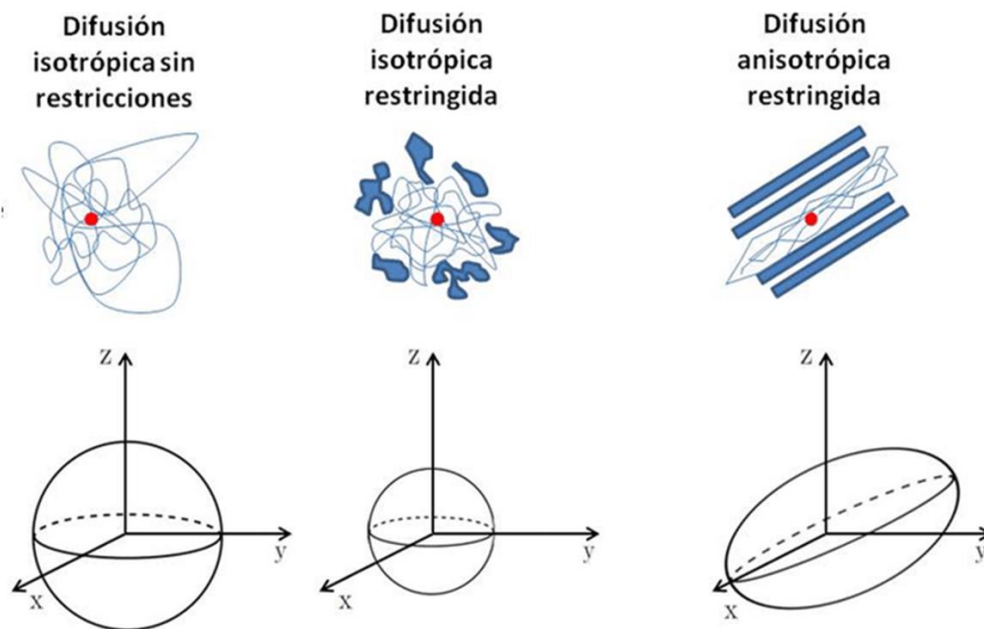
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

50

Las imágenes con tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés), constituyen un método de resonancia magnética (RM) que permite cuantificar y evaluar el movimiento de los protones de agua en los tejidos y es considerado como una de las herramientas más efectivas para la investigación en anatomía cerebral (100–102).

Esta técnica se basa en la difusión de las moléculas, esa difusión se da de manera aleatoria dentro del medio que las contiene, a esa distribución se denomina movimiento browniano. En un medio completamente homogéneo, la probabilidad de distribución de las moléculas es igual en todas las direcciones y decimos que presenta una difusión isotrópica. En un medio heterogéneo, donde existe un predominio sobre uno de los ejes la difusión es anisotrópica, ya que las probabilidades de difusión predominan en una dirección sobre las demás, en la se presenta un esquema de patrones de difusión según el medio (103,104). Estos patrones de difusión se observan en la *Ilustración 8*.

Ilustración 8. Difusión de las moléculas según el medio



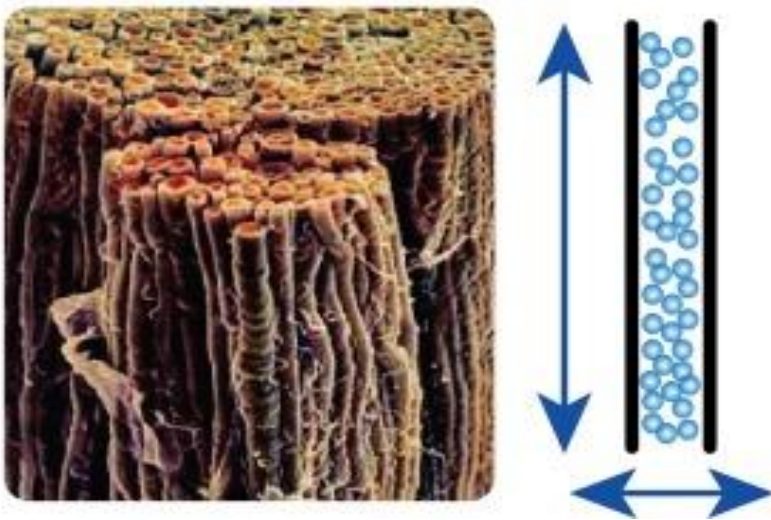
Tomado de: Filley CM, Fields RD. White matter and cognition: Making the connection. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2093–104

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

51

En el cerebro, el líquido cefalorraquídeo (LCR), se distribuye de una manera isotrópica sin restricciones a través de los ventrículos, en la sustancia gris la intensidad de la difusión es isotrópica, aunque de manera restringida por la membrana celular de cada célula (105) . Por el contrario, en la sustancia blanca, la forma en la que discurren los axones modifican la distribución de las moléculas de agua, en la cual, prevalece el movimiento en uno de los tres ejes (x,y,z) generando una difusión anisotrópica. La representación de la difusión anisotrópica en los tractos de sustancia blanca se muestra en la Ilustración 9. Ilustración 9. Distribución anisotrópica de los tractos de sustancia blanca.

Ilustración 9. Distribución anisotrópica de los tractos de sustancia blanca.



Se observa en A) una microfotografía electrónica de un tracto de sustancia blanca y se hace una representación de cómo se distribuyen las moléculas (esferas azules) de manera anisotrópica con predominio en el eje de las Y.

Adaptado de: Rokem A, Takemura H, Bock AS, Scherf KS, Behrmann M, Wandell BA, et al. *The visual white matter: The application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science.* *J Vis.* 2017;17(2):4.

Las métricas tradicionales evaluadas en DTI son la difusividad media (DM), la dirección de difusión principal (PDD) y la anisotropía fraccional (FA) (105). La difusividad media, es la estimación total de la difusividad, es decir, el promedio de difusión en todas

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

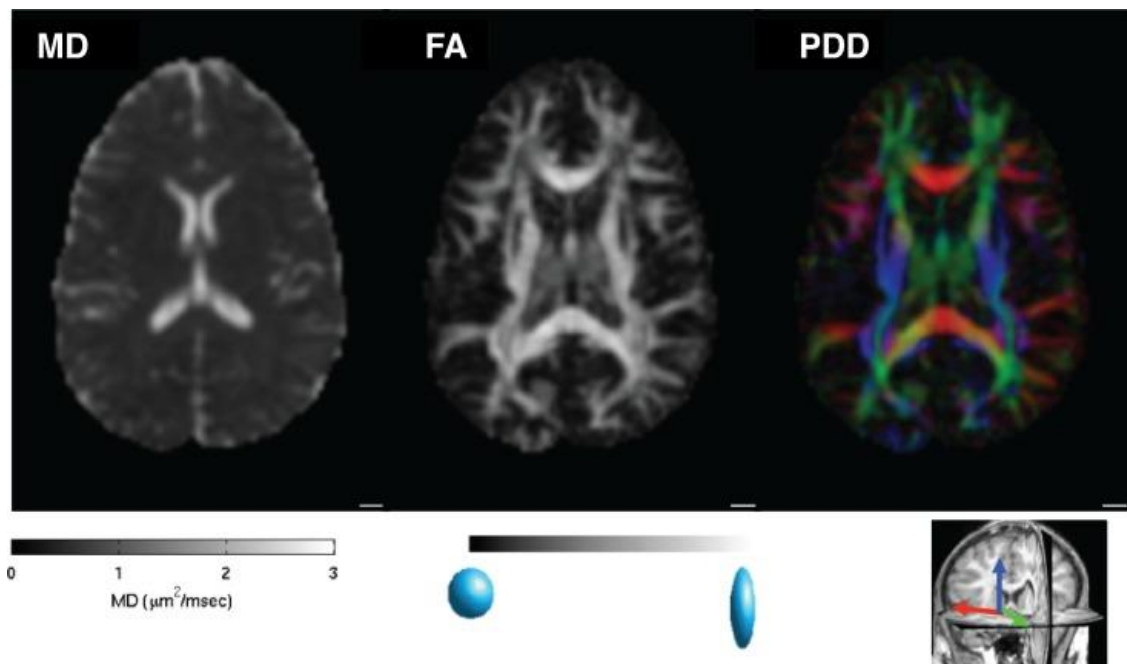
52

las direcciones, mientras más isotrópica sea la difusión, mayor será el valor de DM (105,106) La dirección de difusión principal (PDD), expresa la dirección en la que la distribución de las moléculas tiene su mayor varianza, es decir, la dirección donde predomina la difusión (X, Y o Z), el eje predominante se suele representar con un color, así el rojo es para el eje de las X, el azul para el Y y el verde para el Z (105)La anisotropía fraccional, es una estimación de la varianza en la difusión en diferentes direcciones, así

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

53

pues, mientras más anisotrópica sea la difusión, mayor será el valor de la AF (107). La asociación entre estas métricas y lo observado en las imágenes de DTI se muestra en la *Ilustración 10 Métricas en DTI asociadas con las imágenes.*



Se observa en MD) Difusividad media, la escala de grises permite identificar el grado de difusividad media de la región cerebral. FA) Anisotropía fraccional, la escala de grises indica el grado de difusión anisotrópica. PDD) Dirección principal de difusión, se muestra una imagen con patrones de color que indican la dirección principal de la fibra.

Tomado de: Rokem A, Takemura H, Bock AS, Scherf KS, Behrmann M, Wandell BA, et al. The visual white matter: The application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science. *J Vis.* 2017;17(2):4.

Ilustración 10.

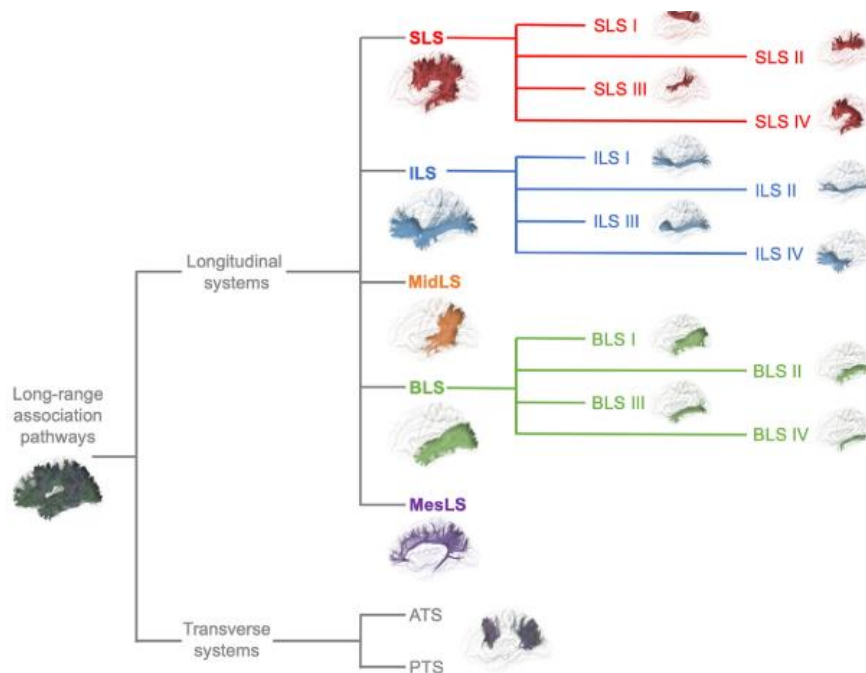
La DTI ha sido una herramienta muy utilizada para estudios anatómicos in vivo, de hecho, se han construidos atlas que permiten la reconstrucción de las fibras y el análisis de su integridad. De hecho, en el 2018 investigadores de la Universidad de Bordeaux

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

54

propusieron una clasificación taxonómica anatómica de manera sistemática a través de DTI, donde proponen un a nomenclatura para las vías de asociación que se muestra en la Ilustración 11 (108).

Ilustración 11. Resumen de la nomenclatura propuesta de los siete sistemas principales de vías de asociación de sustancia blanca humana.



Su uso en la reconstrucción anatómica ha sido de gran utilidad en la neurocirugía, ya que este tipo de reconstrucciones permite identificar la sustancia blanca del tejido neoplásico, en el caso de tumores cerebrales (109–112).

Estas métricas son útiles en la caracterización de las propiedades de la sustancia blanca y numerosos estudios han demostrado que la variación en sus valores puede reflejar afecciones en la integridad de los tractos (3,14,15,51,52,113). Estas técnicas han demostrado sensibilidad a los efectos del accidente cerebrovascular durante fases agudas y a la pérdida de fascículos debido a degeneración Walleriana o desmielinización (114–118).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

55

Es importante mencionar, que la resonancia magnética no solo dispone de secuencias para el análisis estructural del encéfalo. La resonancia magnética funcional (fMRI) permite identificar y localizar fenómenos específicos de metabolismo neural que pueden ser interpretados como “actividad neuronal” mediante la detección de cambios en la irrigación sanguínea de regiones específicas que participan en una función determinada (47). Los estudios de fMRI se basan en la señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependt) que se relaciona con el cambios en la intensidad de la señal derivada del aumento de oxihemoglobina y disminución de deoxihemoglobina como respuesta a un aumento de la perfusión cerebral de un área involucrada en una función durante el tiempo en el que dicha función se ejecuta teniendo como resultado un aumento de la señal BOLD (94,119).

El estudio de la señal BOLD ha permitido identificar áreas cerebrales que se relacionan de manera funcional, incluso en ausencia de conexiones anatómicas, esto ha permitido, además, la identificación de diferentes redes funcionales en reposo, dentro de las cuales la red modo defecto (DMN, por sus siglas en inglés) ha sido considerada como una de las más importantes (25,47,48).

La fMRI ha permitido el estudio de la conectividad y las redes cerebrales en reposo y en tarea, lo que ha permitido el estudio de procesos motores y cognitivos relacionados con procesos como la atención, la memoria y el lenguaje (47). Esta técnica, también ha permitido el análisis de la conectividad cerebral en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Específicamente para la EA, se han evidenciado cambios en la organización y función de la redes, principalmente en la DMN, así como cambios en la jerarquía y la eficiencia local y global de la red (48).

Estos cambios también se encontraron en sujetos portadores de mutaciones para enfermedad de Alzheimer de inicio temprano(120).

Sustancia Blanca y Enfermedad de Alzheimer

Se podría pensar que, por los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la EA, específicamente con las afecciones descritas a nivel del axón por la hiperfosforilación de

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

56

la proteína TAU, abundan las investigaciones que relacionen la sustancia blanca con la EA. Sin embargo, la *miopía corticocentrista* prevalece en las investigaciones sobre EA, y se podría decir que se dispone de poca evidencia de esta relación compara con la evidencia existente sobre la relación con la sustancia gris (41).

Se han realizado investigaciones que relacionan un patrón de acumulación de TAU con atrofia y se ha descrito afección de la sustancia blanca en EA principalmente asociada a alteraciones vasculares, sin embargo, se ha planteado la hipótesis que la hiperfosforilación de TAU reduce la integridad de la sustancia blanca y que puede evaluarse mediante DTI y se han encontrado correlaciones entre los cambios observados en DTI en los tractos analizados con los cambios patológicos observados postmortem (3,31,52,66).

Estudios que combinan PET-Tau, PET-A β y DTI han descrito que la acumulación de TAU en regiones temporales anteriores se asocia con la pérdida de la integridad de la sustancia blanca (121).

Otros estudios, evaluaron métricas de DTI como la difusividad media y la anisotropía en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, en todos los casos encontraron una disminución en las métricas comparadas con controles (3,15,51). Estos hallazgos, pueden ser explicados desde la afección de la sustancia gris y los daños vasculares, sin embargo, se encontraron alteraciones de la sustancia blanca en regiones anatómicas específicas en pacientes con deterioro cognitivo leve que se acentúan en estadios de demencia(3,52). Las áreas más comprometidas son el cuerpo caloso, en particular el esplenio, que representa áreas de conectividad anatómica con el lóbulo temporal, parietal y occipital específicamente con áreas de importancia en la memoria, el lenguaje y la función ejecutiva. Estas alteraciones incluyen y aumento de la DM y una disminución de la AF que se correlacionan con menores puntajes de pruebas neuropsicológicas como el MMSE (122,123).

La Iniciativa de Neuroimagen para la Enfermedad de Alzheimer (ADNI por sus siglas en inglés) es una iniciativa que une a investigadores de todo el mundo y crea una

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

57

base de datos en torno a neuroimágenes y exámenes de laboratorio practicados a pacientes en diferentes estadios de la enfermedad (124)

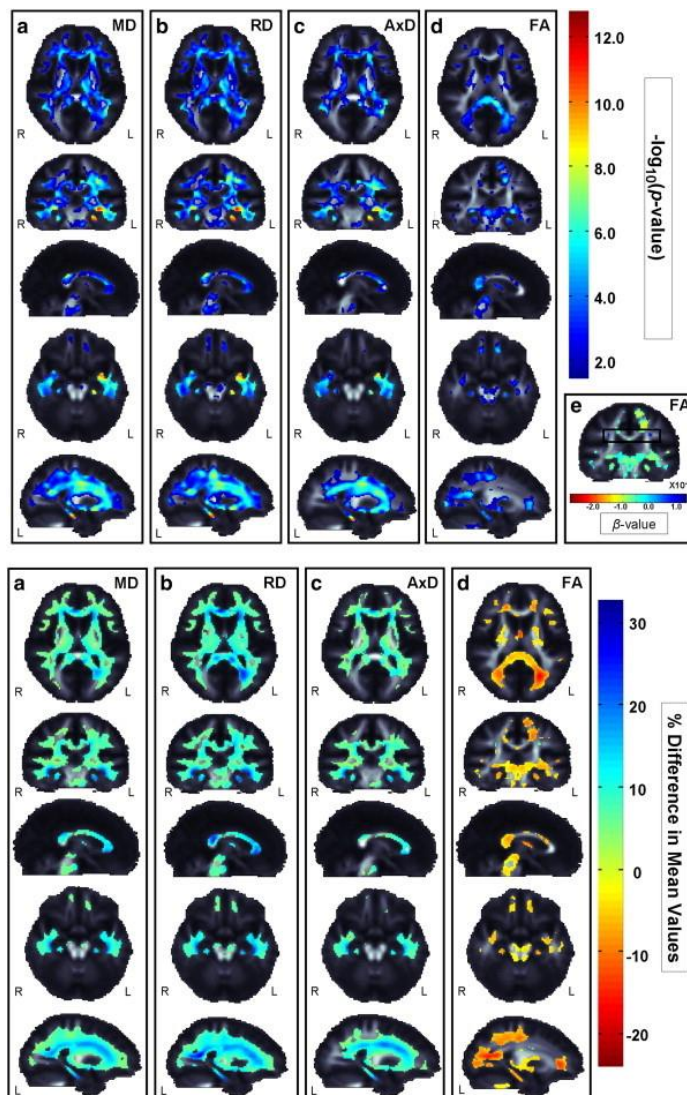
Recientemente, ha incluido dentro de su base de datos, las imágenes DTI de los pacientes que se encuentran en ella, a raíz de esto, se realizó un estudio donde se evaluó la integridad de la sustancia blanca en diferentes regiones anatómicas y se correlacionó con las evaluaciones neuropsicológicas (13–15,113)

Dentro de los resultados obtenidos, al comparar un grupo de pacientes con EA y controles pareados por edad y sexo, se encontró que los pacientes con EA mostraron déficits generalizados en la integridad de las fibras al obtener una reducción significativa en los valores de AF y cuando se ajustó el modelo por áreas anatómicas específicas la significancia fue mayor. A su vez, se encontraron diferencias significativas en las métricas de difusividad, tales como difusividad media, axial y radial (125). Estos resultados se muestran en la Ilustración 12.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

58

Ilustración 12. Comparación en medidas DTI en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y controles.



Panel superior: Los mapas estadísticos muestran valores $\log_{10}p\text{Value}$ dentro de las regiones donde los pacientes con EA exhiben significativamente más altos (a) Difusividad Media (MD) (FDR crítico $p < 0.038$), (b) Difusividad Radial (RD) (FDR crítico $p < 0.041$) y (c) y Difusividad Axial (AxD) (FDR crítico $p < 0.027$) que los controles sanos (NC).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

59

Tomado de: Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. NeuroImage Clin [Internet]. 2013;3:180–95.

Se evaluaron 43 regiones de interés (ROI) que se presentan en la Tabla 7 de las cuales 8 regiones fueron más sensibles a la hora de detectar diferencias entre las medidas de difusividad y anisotropía en al menos dos análisis. Los resultados de las medidas de DTI para estas 8 regiones se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Regiones de interés evaluadas por DTI en CN, DCL y AD.

Se muestran las 43 regiones evaluadas, de las cuales las que están subrayadas presentan una mayor significancia al comparar los grupos de pacientes con EA, DCL y CN.

<i>Genu del cuerpo calloso</i>	<i>GCC</i>	<i>Radiación talámica posterior</i>	<i>PTR L, R</i>
<i>Cuerpo del cuerpo calloso</i>	<i>BCC</i>	<i>Estrato sagital</i>	<i>SS L, R</i>
<i>Esplenio del cuerpo calloso</i>	<i>SCC</i>	<i>Cápsula externa</i>	<i>EC L, R</i>
<i>Cuerpo calloso completo</i>	<i>CC</i>	<i>Cingulum (circunvolución del cíngulo)</i>	<i>CGC L, R</i>
<i>Tracto corticoespinal</i>	<i>CST L, R</i>	<i>Cingulum (hipocampo)</i>	<i>CGH L, R</i>
<i>Pedúnculo cerebral</i>	<i>CP L, R</i>	<i>Fornix (crus) / Stria terminalis</i>	<i>FX / ST L, R</i>
<i>Miembro anterior de la cápsula interna</i>	<i>ALIC L, R</i>	<i>Fascículo longitudinal superior</i>	<i>SLF L, R</i>
<i>Extremidad posterior de la cápsula interna</i>	<i>PLIC L, R</i>	<i>Fascículo frontooccipital superior</i>	<i>SFO L, R</i>
<i>Parte retrolenticular de la cápsula interna</i>	<i>RLIC L, R</i>	<i>Fascículo frontooccipital inferior</i>	<i>IFO L, R</i>
<i>Corona radiata anterior</i>	<i>ACR L, R</i>	<i>Fascículo uncinado</i>	<i>UNC L, R</i>
<i>Corona radiata superior</i>	<i>SCR L, R</i>	<i>Tapetum</i>	<i>TOQUE L, R</i>

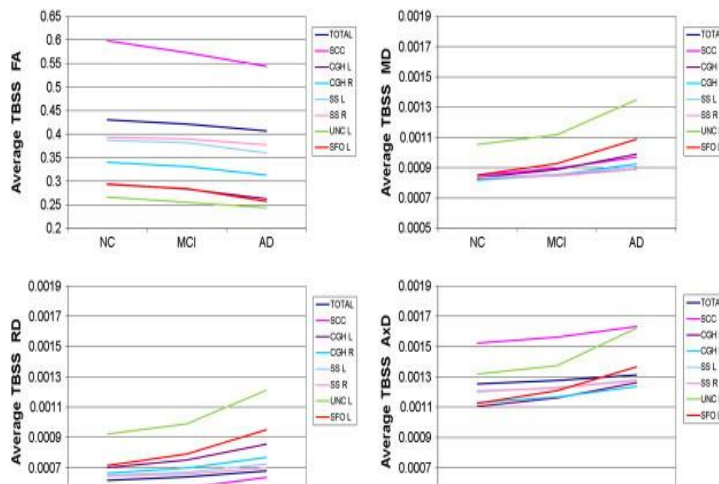
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

60

Corona radiata posterior PCR L,
R

Estos resultados son una evidencia clara del rol de la sustancia blanca en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, las técnicas de DTI no son las únicas evaluadas, recientemente se han realizado investigaciones que evalúan las medidas de DTI en conjunto con las de agua libre y se encontró en un estudio transversal que existe una mayor presencia de agua libre en sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (AD) que en los controles como se ve en la Ilustración 13. ROI donde se encuentran mayores diferencias en las medidas de difusividad. (126)

Ilustración 13. ROI donde se encuentran mayores diferencias en las medidas de difusividad.



Estas 8 ROI fueron consistentemente más sensibles para detectar diferencias entre las medidas de difusividad y anisotropía en al menos dos análisis cognitivos y / o de diagnóstico. Estos gráficos muestran el promedio de FA, MD, RD y AxD en las ROI de TBSS en cada grupo de diagnóstico. "TOTAL" se refiere al ROI generado al combinar todos los ROI del atlas. En general, vemos una disminución de la anisotropía y un aumento de la difusividad con cada etapa de la enfermedad.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

61

Lo que llama aún más la atención, es que la distribución del agua libre en los pacientes con DCL y EA se distribuye en las regiones que se describieron con mayor afectación en las medidas de difusividad y anisotropía como se ve en la Ilustración 14. Ubicación espacial del agua libre en los grupos CN-AD y DCL-AD. Los resultados de estas investigaciones demuestran una asociación directa entre el estadio de la enfermedad de Alzheimer con la integridad de la sustancia blanca evaluada por métricas de DTI y agua libre, sin embargo, no muestran una evidencia contundente ni explican los mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones.

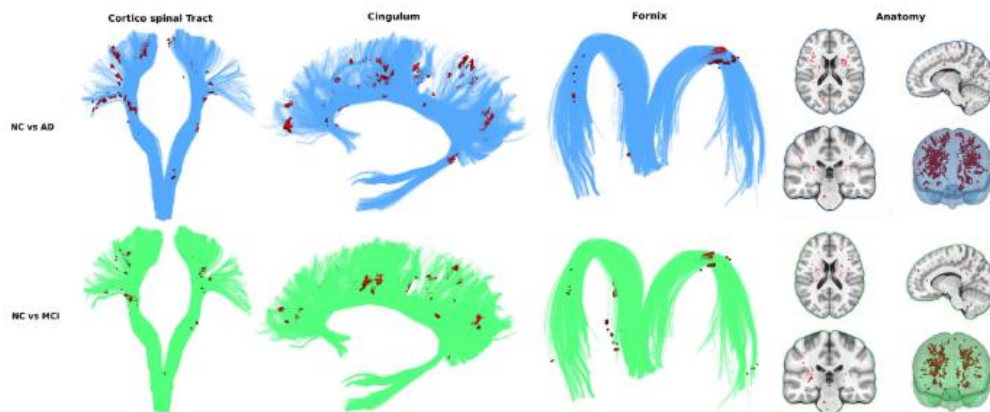


Ilustración 14. Ubicación espacial del agua libre en los grupos CN-AD y DCL-AD

Metodología

Tipo de estudio

Estudio observacional analítico de corte transversal

Población

Para este estudio se tienen dos tipos de población:

- **Población de sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer:** corresponde a una base de datos de sujetos pertenecientes a familias con la mutación E280A en la PSEN1 del Grupo de Neurociencias de Antioquia. Esta base de datos incluye portadores y no portadores de la mutación.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

62

- **Población con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer:** son sujetos extraídos del repositorio Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) un repositorio público de datos sociodemográficos, clínicos e imagenológicos de pacientes con deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y sujetos sanos.

Criterios de selección

Para la población con riesgo genético para EA

Criterios de inclusión

- Pertenecer a la familia de portadores de la mutación PSEN-1 E280A.
- Disposición para participar y someterse a las pruebas genéticas.
- Que se haya confirmado su condición de portador o no portador de la mutación PSEN-1 E280A.
- Hombres y mujeres mayores de 20 años.
- Que el participante esté dispuesto y sea capaz de someterse a neuroimágenes.
- MMSE ≥ 24 para participantes con menos de 9 años de educación o MMSE ≥ 26 para participantes con 9 o más años de educación, realizadas en el momento de la clasificación.
- Promedio de la Escala de Quejas de Memoria: (promedio del participante y puntajes del componente del acompañante del estudio - $QMf + QMp/2$) < 22 , realizada antes de la toma de la imagen.
- No cumplir con los criterios de demencia debida a la EA.
- No cumplir con los criterios del DCL debido a la EA.
- Durante la fase de análisis, los datos locales estarán codificados como portadores y no portadores.

Criterios de exclusión:

- Condición o trastorno médico, psiquiátrico o neurológico significativo documentado en su historia clínica.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

63

- Antecedentes de accidente cerebrovascular
- Antecedentes de trauma craneoencefálico clínicamente significativo.
- Uso de medicamentos anticonvulsivantes
- Implantes ferromagnéticos
- Claustrofobia
- Antecedentes de dependencia al alcohol o a sustancias ilícitas durante los 2 años anteriores (criterios DSM-IV TR). Incluye el uso recreativo y frecuente de estas sustancias.
- Consumo de medicamentos como sedantes, narcóticos, hipnóticos, moduladores del sueño, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivos, anti parkinsonianos o estimulantes por más de un mes continuo.

Para la población del repositorio ADNI

Criterios de inclusión

- MMSE ≥ 20 y MMSE ≤ 26 para el grupo de demencia, MMSE ≥ 24 y MMSE ≤ 30 para el grupo DCL y control. Reportado en el repositorio
- CDR ≥ 0.5 CDR ≤ 1 para el grupo de demencia, CDR = 0.5 para el grupo DCL y CDR = 0 para el grupo control. Reportado en el repositorio
- Tener reportado una sesión con imagen de resonancia magnética estructural en secuencias T1 y DWI.

Criterios de exclusión:

- No tener imagen de resonancia magnética en secuencia DWI.
- Sujetos con enfermedades neurológicas (incluyendo migraña, cefalea crónica y enfermedades neurodegenerativas diferentes a la Enfermedad de Alzheimer).
- Sujetos con antecedente de trastornos psiquiátricos.
- Sujetos con alteraciones anatómicas encontradas en las imágenes de resonancia magnética (malformaciones, tumores, quistes, masas,

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

64

alteraciones vasculares, hiperintensidades de sustancia blanca con clasificación FAZEKAS 2 y 3, entre otras).

- Sujetos con patología vascular cerebral significativa en las imágenes de resonancia magnética (infarto lacunar, lagunas múltiples, un infarto cortical, lesiones focales o microhemorragias).
- Sujetos con antecedente de trauma craneoencefálico moderado y severo, se incluye el antecedente de contusión cerebral así no haya tenido alteración de la conciencia.
- Sujetos con antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) e isquemia cerebral transitoria (ICT).
- Sujetos con antecedente de convulsiones y/o antecedente de epilepsia (excluidas las convulsiones febriles en la infancia u otros episodios convulsivos aislados que no se debieron a epilepsia, según el juicio del investigador).
- Sujetos con antecedente de consumo de sustancias psicoactivas (incluye cannabidiol o cannabinoides terapéuticos y abuso de alcohol).
- Sujetos con antecedentes farmacológicos de manejo con sedantes, narcóticos, hipnóticos, moduladores del sueño, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivos, anti parkinsonianos o estimulantes.
- Condición o trastorno médico significativo y documentado en los antecedentes, el examen físico, el examen neurológico o exámenes paraclínicos, que pueda influir en el estado cognitivo del participante.

Se realizó una selección rigurosa de los pacientes mediante la revisión de la historia clínica descrita que incluía la información de MMSE, CDR y antecedentes. Posteriormente se realizó una inspección visual de las imágenes de resonancia en secuencia T1 y se excluyeron aquellas que tenían clasificación FAZEKAS 2 y 3, así como tumores, quistes, aneurismas y malformaciones arteriovenosas.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

65

Para los grupos de control de los sujetos con deterioro cognitivo leve y Alzheimer se parearon según edad, sexo y escolaridad.

Muestra

Cálculo muestral para sujetos con riesgo genético para EA

Como conocemos que el tamaño de la población con la mutación E280A es de 6000 personas y se presenta una prevalencia del 20% correspondiente a 1200 personas aplicamos la siguiente fórmula de cálculo muestral para una población finita:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$$

En donde:

N: tamaño de la población

Z: nivel de confianza

p: probabilidad de éxito o proporción esperada

q: probabilidad de fracaso

d²: precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

Entonces:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$$

$$n = \frac{1200 * 1,96^2 * 0,05 * 0,95}{0,05^2 * (1200 - 1) + 1,96^2 * 0,05 * 0,95}$$

$$n = \frac{1200 * 1,96^2 * 0,05 * 0,95}{0,05^2 * (1200 - 1) + 1,96^2 * 0,05 * 0,95}$$

$$n = \frac{1200 * 3,8416 * 0,05 * 0,95}{0,0025 * 1999 + 3,8416 * 0,05 * 0,95}$$

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

66

$$n = \frac{218,9712}{3,1799}$$

$$n = 68,86$$

Por lo anterior, la muestra necesaria es de 69 pacientes, sin embargo, el proyecto cuenta con una muestra por conveniencia que se describe a continuación:

Grupo	Número de Sujetos
Portadores	35
No portadores	24

Muestra para sujetos con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer esporádica y sus controles

Esta muestra se extrajo del repositorio de ADNI, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión mencionados previamente. Los grupos quedaron conformados de la siguiente forma:

Tabla 8. Conformación de grupos

Grupo	Codificación	Número de sujetos
Deterioro Cognitivo Leve	DCL	41
Controles para sujetos con deterioro cognitivo leve	CNDCL	35
Alzheimer ADNI	EA_ADNI	47
Controles para sujetos con enfermedad de Alzheimer	CNEA_ADNI	22

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

67

Consideraciones éticas

El proyecto se realizó en el marco de un macroproyecto que cuenta el aval del comité de ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia, quien aprobó el proyecto y selló el consentimiento informado.

Adicionalmente, se da cumplimiento a la resolución 8430 de 1993 específicamente al artículo 11 donde clasifica esta investigación en categoría B, investigación con riesgo mínimo, ya que las imágenes de resonancia magnética no son invasivas ni poseen exposición a radiación.

Se da cumplimiento al artículo 14 mediante la firma del consentimiento informado, autorizando la participación en el estudio, previamente revisado y avalado por el comité de ética de la UdeA.

Estos sujetos fueron invitados a participar voluntariamente de la investigación y se realizó la socialización y firma del consentimiento informado que incluyó la descripción de las características del proyecto, riesgos y beneficios de la participación en el mismo; a cada uno se le entregó una copia de este para su revisión. Una vez el sujeto manifestó la comprensión de la información entregada y su aceptación voluntaria de participación se realizó el proceso de firma del consentimiento informado, el cual fue registrado por el investigador principal (o investigador delegado) en la historia clínica del participante. El consentimiento informado se revisó y aprobó previamente por el comité de bioética de la facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en las actas número 010 del 2205 del 2017 y del número 005 del 1204 del 2018.

Instrumentos

Imagen de resonancia magnética

Una vez se firmó el consentimiento informado, se verificaron las condiciones de seguridad del paciente se procedió con la toma de imágenes de resonancia magnética con los siguientes parámetros de adquisición según el grupo, así:

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

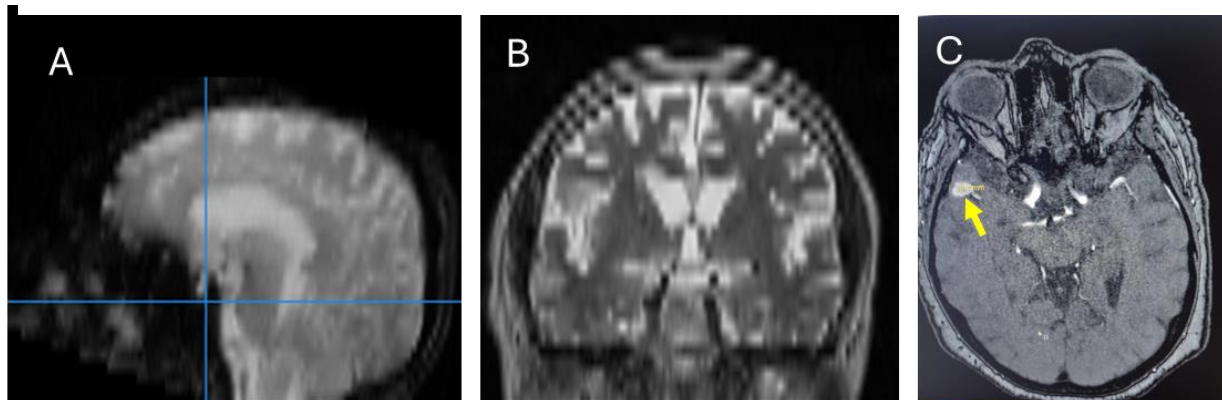
68

Tabla 9. Parámetros de adquisición imágenes locales y ADNI

Origen	Secuencia	Geometría	Parámetros temporales	Número de direcciones	Tiempo de adquisición	Modelo Resonador	Intensidad del campo
ADNI	T1: MP-RAGE	208X240X256mm Vóxel: 1x1x1 mm	TE: min full echo TR: 2300 TI: 900	N/A	6:20	Achieva Ingenia	3T
	DWI	232x232x160mm Vóxel 2x2x2mm	TE: 56 TR: 7200	64 Single b:1000 s/mm ²	7:30		
Imágenes locales	T1: MPRAGE Acelerada SENSE	256x256x211mm Voxel:1x1x1 mm	TE = min full echo TR = 2,500 TI = 900	N/A	6:24	Ingenia Elition X	3T
	DWI	126x126x128 Vóxel 2x2x2	TE: 0,109103 TR:6,619	112 Single b:1000 s/mm ²	14:44		

Se realizó inspección visual de las secuencias T1 y DWI para hacer análisis de calidad, se excluyeron imágenes con artefactos y/o anomalías anatómicas como se muestra en la *Ilustración 15*.

Ilustración 15. Inspección y análisis de calidad.



Eliminación de imágenes con artefactos y anomalías anatómicas, obsérvese A) Artefactos de solapamiento, B) Artefacto de movimiento y C) Hallazgo incidental de aneurisma

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

69

Evaluación neuropsicológica

Cada uno de los participantes evaluados en el Grupo de Neurociencias de Antioquia se le realizó un protocolo de evaluación neuropsicológica que incluye el Minimental State Examination (MMSE).

Para el caso de los sujetos provenientes de ADNI, cada uno cuenta con el puntaje obtenido en el MMSE validado para los países de origen de los sujetos.

Código DTImetrics

Se ha diseñado un código propio de Python denominado *DTImetrics* en la cual se encuentran los comandos que incluyen los pasos de preprocesamiento y posprocesamiento de las imágenes DWI y T1. Este código se construyó utilizando diferentes herramientas y software. Para la conversión de formatos se utilizó el software MRICron utilizado previamente en diferentes investigaciones en resonancia magnética (127,128). Para el preprocesamiento y posprocesamiento se consideraron las recomendaciones de software de “The Human Connectome Project” una de las iniciativas de estudio de resonancia magnética y sustancia blanca más grande del mundo (129–132). Estas revisiones sistemáticas destacan la calidad y el mejoramiento del pre y pos procesamiento considerando cuales son los softwares más adecuados para cada paso. Los computadores utilizados tenían sistema operativo Windows por lo que se trabajó bajo la interfaz WSL: Ubuntu 22.04 según lo recomendado por (128,130,133) , la construcción del código se realizó en el entorno Python 3.10.6 (134). Para la eliminación de los artefactos y la extracción de métricas de difusividad se utilizaron los software Mrtrix3, FSL y ANTs siguiendo los protocolos sugeridos por (13,50–52,113,135).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

70

Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética

El preprocesamiento de las imágenes de resonancia magnética incluye una serie de pasos que permiten preparar las imágenes para el procesamiento y extracción de las métricas de interés para el análisis estadístico. Se compone de varios pasos y varía para cada tipo de secuencia.

El esquema presentado en la Ilustración 16 muestra el preprocesamiento utilizado para las imágenes en secuencias T1 y DWI para cada sujeto del estudio. Estos pasos se detallan a continuación:

1. **Conversión de formato DICOM a NIFTI**

El primer paso, consiste en la conversión de formato de las imágenes adquiridas en las secuencias. Para realizar este flujo de trabajo es necesario contar con las imágenes DTI y T1 en formato DICOM, es decir, el formato con el que son exportadas directamente del resonador; y convertirlas a formato NIFTI para ser preprocesadas en pasos siguientes.

Las imágenes de cada secuencia están agrupadas cada en una carpeta que contiene un nombre por defecto.

Ilustración 16. Esquema general de preprocesamiento



Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

71

Para convertir el formato utilizamos el software libre *MRICron* e importamos la imágenes asegurándose de elegir NIFTI como formato de salida. Adicional a la imagen de cada secuencia en formato NIFTI (.nii), cada una tiene un archivo de origen (.json) con la información de la metadata de las imágenes y para las secuencias DWI, los archivos BVAL y BVEC correspondientes.

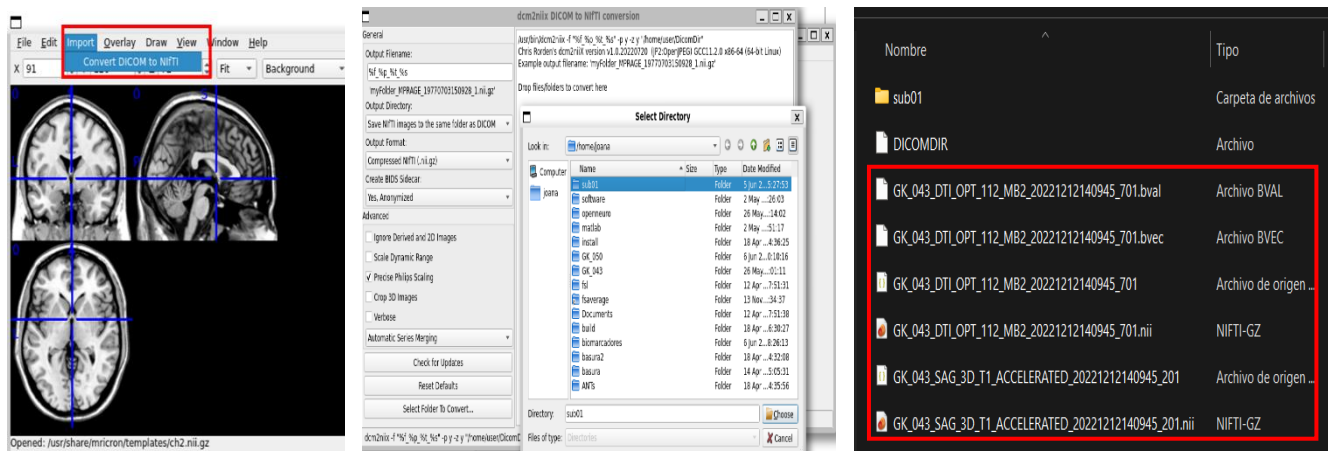
Posterior a la conversión, se debe realizar una inspección visual de las imágenes, verificando que se observen de manera adecuada y no hayan ocurrido errores en la conversión del archivo que haya distorsionado las imágenes. Para esto utilizamos el software de visualización libre *Mango*. Adicionalmente se debe verificar que la integridad de los archivos BVAL y BVEC, para el archivo BVAL se deben verificar que los valores sean de 0 o de 1000 y para los valores BVEC se debe verificar que los valores sean decimales menores a 1.

2. Conversión de formato NIFTI a MIF

Se convierten las imágenes de formato NIFTI (.nii) a MIF (.mif) que es un formato compatible con el software *MRITrix* que será utilizado posteriormente para otros pasos del preprocesamiento. Se debe visualizar la imagen en formato MIF verificando que no se hayan presentado errores al momento de la conversión. La visualización de la imagen se realiza en una interfaz propia de *MRITrix* como se observa en la *Ilustración 18* y se visualiza nuevamente como se observa en la *Ilustración 17*.

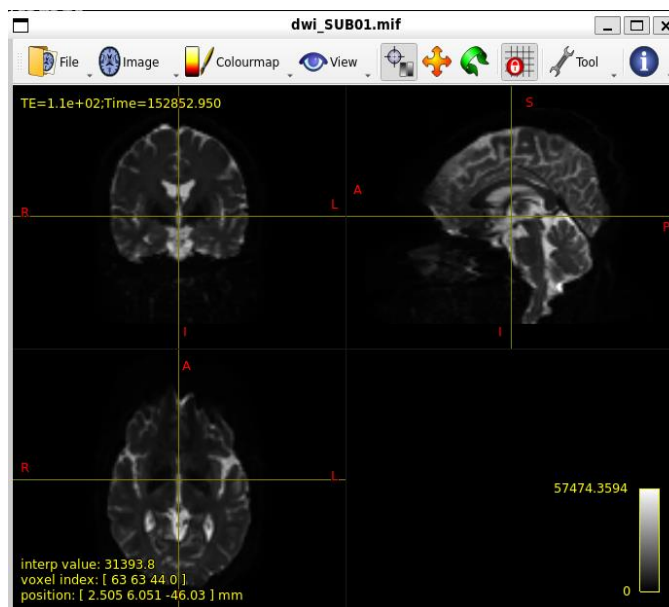
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Ilustración 18. Conversión de formato



Conversión de formato DICOM a NIFTI utilizando software MRIcron. Obsérvese en el recuadro rojo los 6 archivos exportados, cada secuencia en formato NIFTI. nii, la metadata de cada imagen como archivo de origen .json, y los archivos BVAL y BVEC de la secuencia DWI.

Ilustración 17. Visualización formato .mif



Visualización de la imagen en formato .MIF a través de la interfaz de MRtrix.

3. Denoising

El Denoising es un paso en del preprocesamiento que se utiliza aplicando un filtro de ruido gaussiano a la imagen de la secuencia DWI para eliminar ruidos y artefactos

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

73

como movimientos del paciente, artefactos del equipo y variabilidad en el ambiente de adquisición. La eliminación de este ruido es esencial para mejorar la calidad de las imágenes y la precisión de los análisis subsiguientes. Este paso se realizó utilizando el software MRtrix3.0 y utilizando los siguientes comandos (136) .

```
den_filename = f"dwi_den_{output_filename}.mif"
os.system(f"dwidenoise {dwi_filename} {den_filename} -noise noise.mif")
os.system(f"mrview {den_filename}")
```

4. Eliminación de las corrientes de distorsión de Eddy

Las corrientes de distorsión de Eddy o las corrientes parásitas son perturbaciones del campo magnético que generan distorsiones geométricas en las imágenes y que deben corregirse para evitar alteraciones en las imágenes y posteriormente a las métricas de difusividad de las imágenes DWI. Este paso tomó alrededor de 4 horas por imagen y se hizo de manera automática mediante los siguientes códigos utilizando los software MRtrix3.0 y FSL .

1. Definición del nombre del archivo preprocesado (eddy-corrected):

```
preproc_filename = f"dwi_den_eddy_{output_filename}.mif"
```

Aquí se está creando una cadena de texto que representa el nombre del archivo resultante del proceso de corrección de distorsiones por corrientes parásitas. La variable `output_filename` es una variable previamente definida que contiene el nombre base para los archivos de salida.

2. Comando para realizar la corrección de distorsiones por corrientes parásitas

```
os.system(f"dwifslpreproc {den_filename} {preproc_filename} -rpe_none -pe_dir AP -eddy_options \" --slm=linear \"")
```

Este comando utiliza `os.system` para ejecutar `dwifslpreproc`, una herramienta de MRtrix3 que integra el software FSL para realizar el preprocesamiento de imágenes DWI.

- `den_filename`: Nombre del archivo de imagen DWI denoised (con ruido reducido) de entrada.
- `preproc_filename`: Nombre del archivo de imagen DWI de salida con corrección de distorsiones por corrientes parásitas.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

74

- `-rpe_none`: Indica que no se usará un par de imágenes de eco invertido.
- `-pe_dir AP`: Especifica la dirección de la codificación de fase (anterior-posterior en este caso).
- `-eddy_options " --slm=linear "`: Pasa opciones adicionales al comando `eddy` de FSL, en este caso, se está especificando que el modelo espacial utilizado será lineal (`--slm=linear`).

3. Visualización del archivo preprocesado:

```
os.system(f"mrview {preproc_filename}")
```

Este comando utiliza `os.system` para ejecutar `mrview`, una herramienta de MRtrix3

5. Filtro *Bias Correct Field*

Se procede con la aplicación del filtro *Bias Correct Field* para corregir las inhomogeneidades del campo magnético y de esta manera mejorar la precisión de la cuantificación de las métricas de difusividad.

1. Definición del nombre del archivo con corrección del campo de sesgo:

```
bias_filename = f"dwi den eddy bias {output_filename}.mif"
```

Aquí se está creando una cadena de texto que representa el nombre del archivo resultante del proceso de corrección del campo de sesgo. La variable `output_filename` es una variable previamente definida que contiene el nombre base para los archivos de salida.

2. Comando para realizar la corrección del campo de sesgo:

```
os.system(f"dwibiascorrect ants {preproc_filename} {bias_filename} -bias bias.mif")
```

- Este comando utiliza `os.system` para ejecutar `dwibiascorrect`, una herramienta de MRtrix3 que corrige las inhomogeneidades del campo de sesgo en datos DWI.
- `ants`: Especifica que se utilizará ANTs (Advanced Normalization Tools) para la corrección del campo de sesgo.
- `preproc_filename`: Nombre del archivo de imagen DWI preprocesado (con corrección de distorsiones por corrientes parásitas) de entrada.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

75

- `bias_filename`: Nombre del archivo de imagen DWI de salida con corrección del campo de sesgo.
- `-bias bias.mif`: Guarda el mapa de campo de sesgo en un archivo llamado `bias.mif`.
- Visualización del archivo con corrección del campo de sesgo:

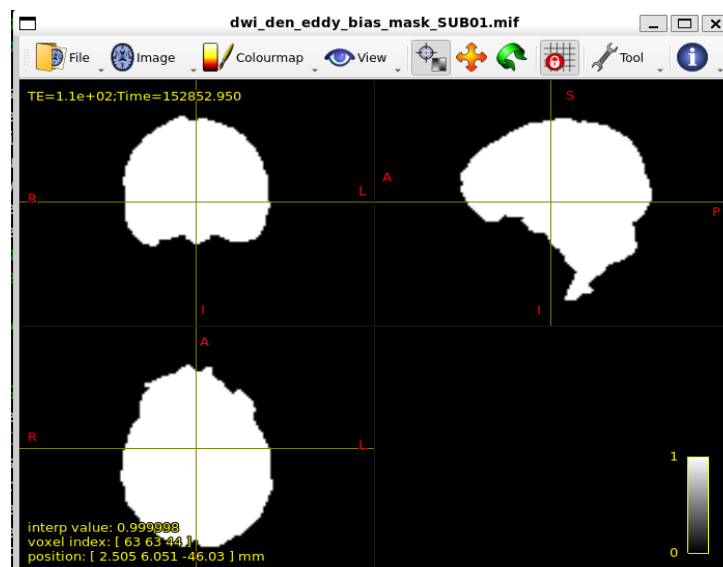
```
python  
Copy code  
os.system(f"mrview {bias_filename}")
```

Este comando utiliza `os.system` para ejecutar `mrview`, una herramienta de MRtrix3 para visualizar datos de imagen. En este caso, se abre el archivo resultante del proceso de corrección del campo de sesgo (`bias_filename`) para su inspección visual.

6. Máscara cerebral

Es el último paso del preprocesamiento y consiste en eliminar el tejido no cerebral, asegurando que de las imágenes DWI sólo se obtengan los vóxeles que corresponde a sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Es decir, se elimina el tejido no cerebral que incluye hueso, grasa, músculo, ojos y demás estructuras de la cara como se observa en la *Ilustración 19*.

Ilustración 19. Máscara cerebral



Estimación de la máscara cerebral.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

76

Al terminar el preprocesamiento se generan siete archivos que dan cuenta de cada uno de los pasos y las imágenes de salida para cada uno.

Posprocesamiento

El postproceso es un conjunto de pasos para la estimación y extracción de las métricas globales de difusividad que incluyen la anisotropía fraccional (FA), la difusividad media (DM), difusividad radial (DR) y la difusividad axial (DA). Se realiza de manera automática mediante el código *DTImetrics* y se compone de varios pasos que se exponen a continuación:

1. Estimación de la función de orientación de fibras (FODS)

Las FODS (Fiber Orientation Distribution Function) por sus siglas en inglés, son una representación matemática que describe la distribución de las direcciones de las fibras de cada vóxel de una imagen DTI. Este proceso tiene tres pasos en los cuales se hace la estimación para la sustancia blanca, para la sustancia gris y para el líquido cefalorraquídeo.

Para la estimación de respuesta de los tejidos se utiliza la función `dwi2response_dhollander` que permite segmentar la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo y que se ha usado en múltiples investigaciones(110,111)(MRtrix3, n.d.; Raffelt & Connelly, 2016)(110,111)(MRtrix3, n.d.; Raffelt & Connelly, 2016)

Los parámetros establecidos como umbrales para cada uno de los tejidos umbral FA: 0,35 , GM: 7, SFWM: 0,9 y CSF: 8. Estos valores codifican los parámetros de difusión para cada uno de los tejidos descritos y genera una codificación de colores para cada uno observado en la Ilustración 20 de la siguiente manera:

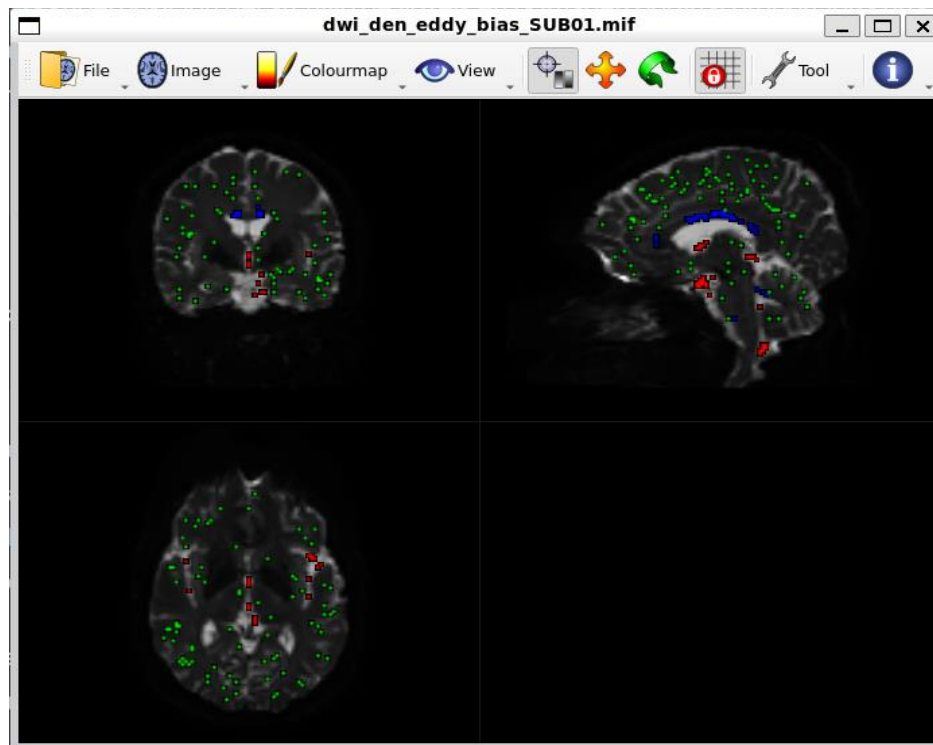
- **Vóxeles verdes:** correspondientes a la sustancia gris.
- **Vóxeles azules:** correspondientes a la sustancia blanca

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

77

- **Vóxeles rojos:** correspondientes al líquido cefalorraquídeo.

Ilustración 20. Selección de vóxeles para estimar la función de respuesta.



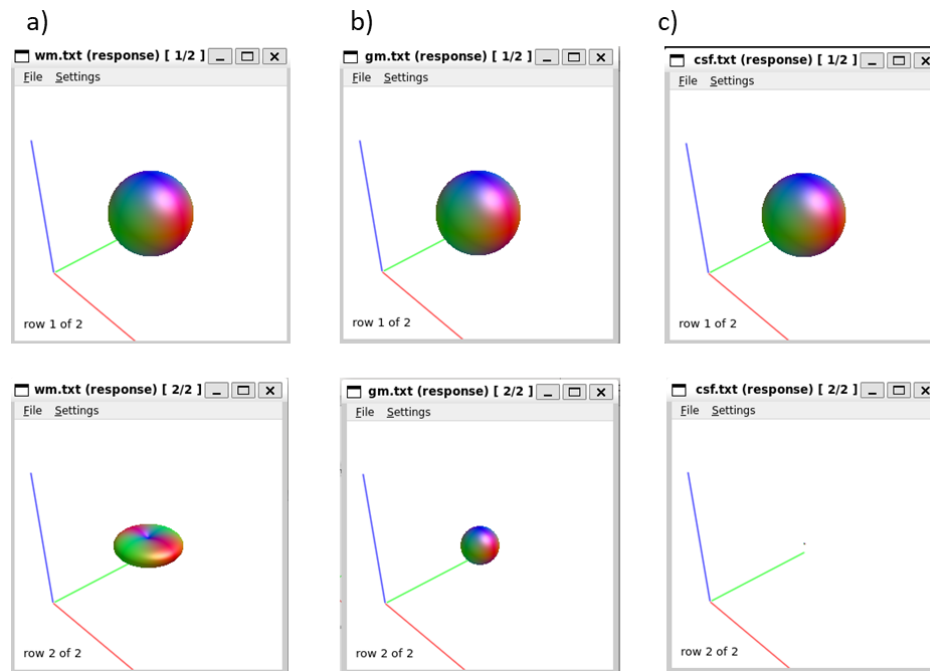
Selección de los vóxeles para la estimación de la respuesta de los tejidos.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

78

La función de respuesta de cada uno de los tejidos también se representa como una esfera o un elipsoide según sea la probabilidad de difusión en los ejes del espacio y si restricción como se muestra en la Ilustración 21.

Ilustración 21. Función de respuesta para la sustancia blanca, sustancia gris y LCR.



a) Estimación de la función de respuesta para la sustancia blanca, b) estimación de la función de respuesta para la sustancia gris y c) estimación de la función de respuesta para el líquido cefalorraquídeo.

Así pues, para la sustancia blanca se observa que la figura se asemeja a una esfera aplanada o a una dona, esto se debe a la difusión anisotrópica de las moléculas de agua a través de los axones, en contraste con esto, la sustancia gris tiene una difusión isotrópica restringida que se observa como una pequeña esfera en donde las moléculas de agua tienen la misma probabilidad de difundirse en los tres ejes del espacio. Y, por último, el líquido cefalorraquídeo tiene una difusión isotrópica sin restricciones por lo que no se observa esfera alguna en la representación gráfica.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

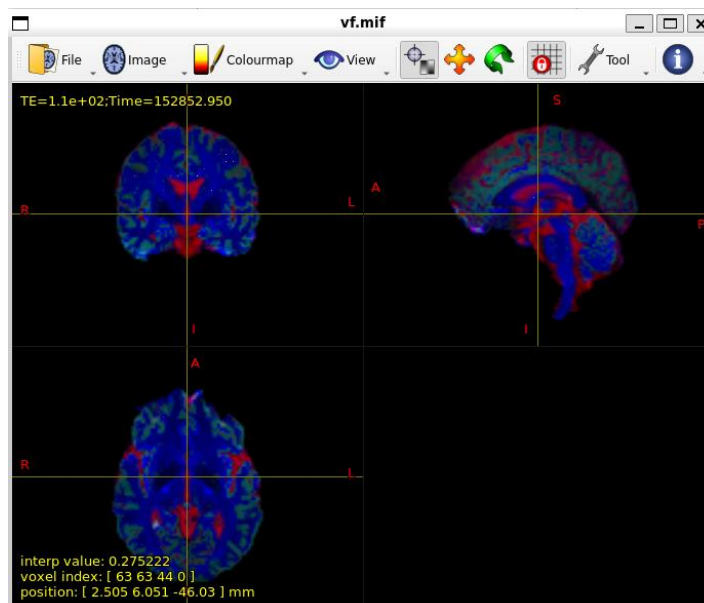
79

2. Segmentación de las funciones de respuesta de los tejidos

Posterior a la estimación de la función de respuesta de los tejidos se realiza la estimación de la función de orientación de fibras y la normalización de esta función, se realiza con la función de MRtrix `dwi2fod msmt_csd (110)`(MRtrix3, n.d.) En esta función fue necesario modificar el parámetro “*lmax*” a los valores 2,0,0 con el objetivo de mejorar la segmentación de los tejidos, en la figura se observa el resultado de la estimación de orientación de fibras normalizada.

Al terminar la etapa de estimación de FODs, en la carpeta se deben de generar 11 archivos. El archivo “wm” corresponde a la estimación de la función de respuesta de la sustancia blanca, el archivo “gm” corresponde a la estimación de la función de respuesta de la sustancia gris y el archivo “csf” corresponde a la estimación de la función de respuesta del líquido cefalorraquídeo. En el archivo “voxels.mif” se almacena la información sobre los volúmenes de voxel, el archivo “vf.mif” contiene la concatenación de imágenes, los archivos “wmfod.mif”, “gmfod.mif” y “csffod.mif” contienen la estimación de FODs para la sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo respectivamente y los archivos “wmfod_norm.mif”, “gmfod_norm.mif” y “csffod_norm.mif” corresponden a la normalización de los FODs.

Ilustración 22. Segmentación de sustancia blanca, sustancia gris y LCR.



Estimación y normalización de la función de orientación de fibras.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

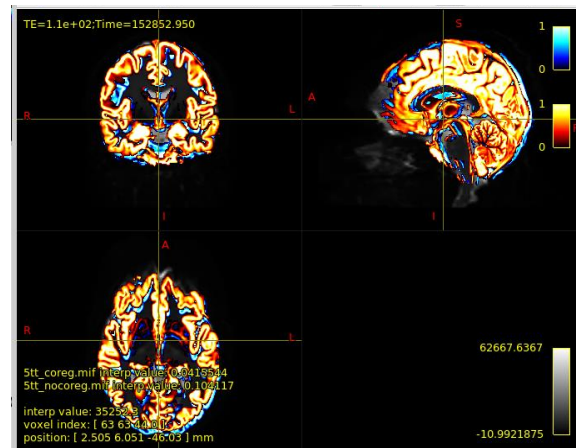
80

3. Corregistro

Este paso se divide en dos procesos, en el primero se realiza el Corregistro de la imagen promedio de la secuencia DWI con valor $b=0$ con la imagen anatómica de la secuencia T1. En el segundo, se crea la delimitación entre la sustancia gris y la sustancia blanca.

En el Corregistro, la imagen DTI y T1 se alinean espacialmente y se superponen en las segmentaciones de sustancia gris y sustancia blanca. Se realiza una inspección visual de cada imagen para determinar la calidad del corregistro como se observa en la Ilustración 23.

Ilustración 23. Corregistro



Archivo de salida en la etapa de estimación de FODs.

Durante la delimitación entre la sustancia gris y la sustancia blanca se da a partir de la segmentación corregistrada de la imagen T1. Al terminar la etapa de corregistro,

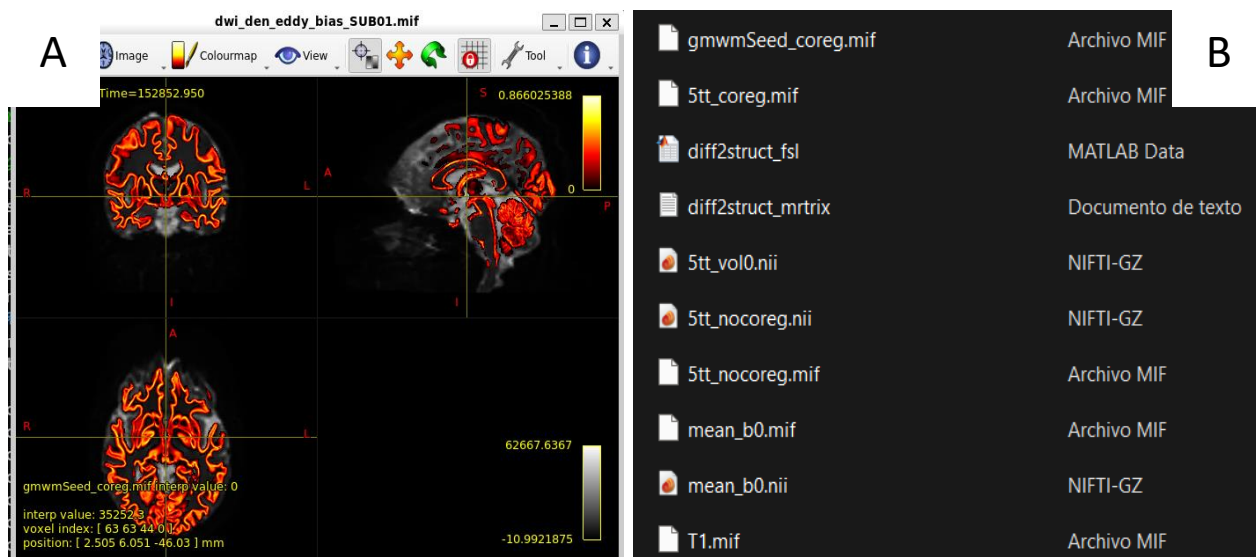
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

81

en la carpeta se deben de generar diez archivos, los cuales se muestran en la Ilustración 24.

El archivo “T1.mif” corresponde a la imagen T1 en formato mif, el archivo “mean_b0.mif” corresponde al promedio de las imágenes b0 y el archivo “mean_b0.nii” es la conversión del archivo “mean_b0.mif” a formato NIfTI, el archivo “5tt_coreg.mif” representa el archivo de salida donde se guarda el mapa de tejidos de cinco clases generado a partir de la imagen T1, el archivo “5tt_nocoreg.nii” es la conversión del archivo “5tt_nocoreg.mif” a formato NIfTI, el archivo “5tt_vol0.nii” es la sustancia gris extraída de la segmentación realizada anteriormente, el archivo “diff2struct_fsl” es la matriz de transformación que se utiliza para aplicar el correregistro, el archivo “diff2struct_mrtrix” es la conversión del archivo “diff2struct_fsl” a formato de texto, el archivo “5tt_coreg.mif” representa la segmentación de los tejidos corregistrada y el archivo “gmwmSeed_coreg.mif” es el resultado de la estimación del límite entre la sustancia blanca y la sustancia gris.

Ilustración 24. Delimitación entre sustancia gris y sustancia blanca.



A) Delimitación de la sustancia blanca y sustancia gris y B) Archivos de salida de la etapa de correregistro.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

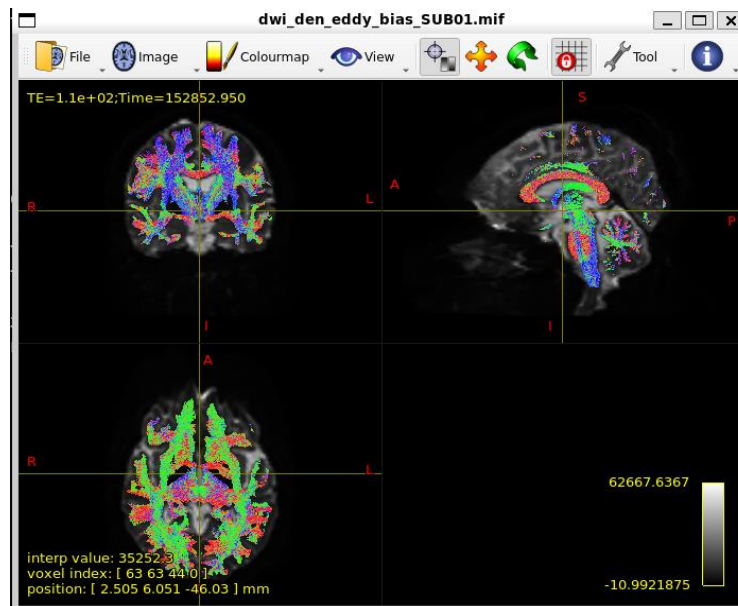
82

4. Tractografía

Este paso se divide en dos procesos, el primero es el cálculo de la cantidad de tractos para la tractografía y el segundo es la generación de los mapas.

Durante el cálculo de la cantidad de tractos, se indicaron en el argumento de entrada la función de calcular un millón de fibras como se muestra en la Ilustración 25.

Ilustración 25. Generación de tractografía.



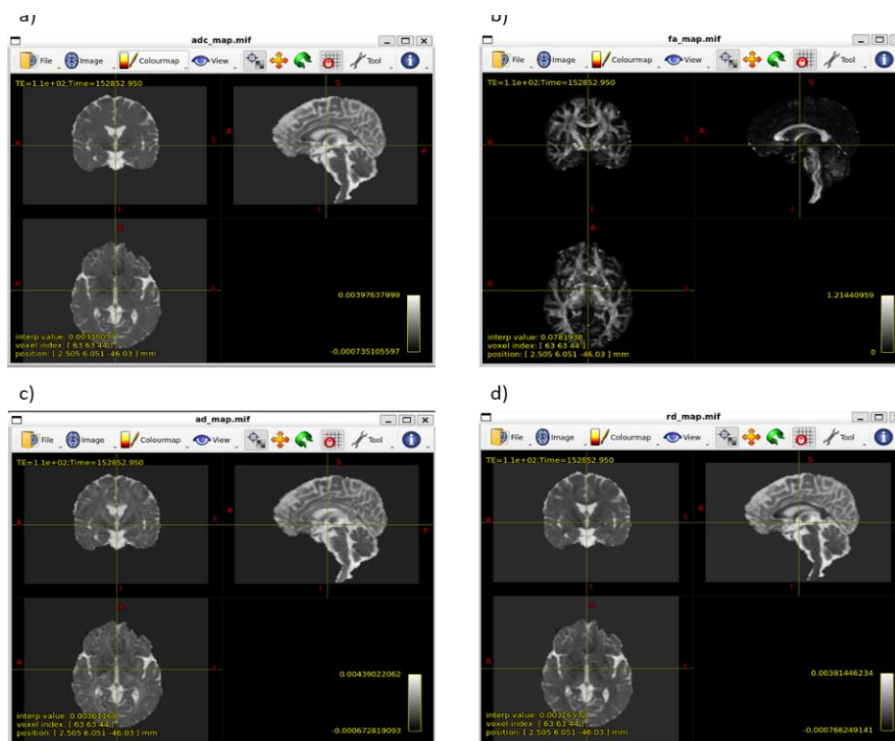
Fuente: *Elaboración propia. Tractografía de un millón de tractos.*

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

83

El segundo paso consiste en la generación de los mapas de difusividad y anisotropía. Para cada uno de los individuos se generan los mapas de difusividad media, difusividad radial, difusividad axial y anisotropía fraccional, como se muestran en la Ilustración 26

Ilustración 26. Generación de mapas de anisotropía y difusividad.



Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

84

5. Registro de las imágenes en el espacio MNI

Registro Lineal Inicial:

El primer paso en el registro es realizar un registro lineal (afín) de la imagen AF cerebral al espacio MNI.

```
bash
Copy code
flirt -in fa_brain.nii.gz -ref $FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm -omat fa2mni.mat -dof 12
```

- `flirt` es la herramienta de FSL para el registro lineal.
- `-in fa_brain.nii.gz` es la imagen AF cerebral.
- `-ref $FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm` es la imagen de referencia en el espacio MNI (una plantilla AF estándar).
- `-omat fa2mni.mat` es la salida, una matriz de transformación afín.
-

Registro No Lineal:

Después del registro lineal, realizamos un registro no lineal para un ajuste más preciso.

```
bash
Copy code
fnirt --in=fa_brain.nii.gz --aff=fa2mni.mat --cout=fa2mni_warp --iout=fa2mni_warped --jout=fa2mni_jac --config=FA_2_FMRIB58_1mm.cnf --ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm
```

- `fnirt` es la herramienta de FSL para el registro no lineal.
- `--in=fa_brain.nii.gz` es tu imagen AF cerebral.
- `--aff=fa2mni.mat` es la matriz de transformación afín obtenida anteriormente.
- `--cout=fa2mni_warp` es la salida, el campo de deformación no lineal.
- `--iout=fa2mni_warped` es la salida, la imagen AF registrada al espacio MNI.
- `--jout=fa2mni_jac` es la salida, la imagen del determinante del jacobiano (opcional, para evaluar el registro).
- `--config=FA_2_FMRIB58_1mm.cnf` es el archivo de configuración para el registro no lineal de FA.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

85

- `--ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm` es la imagen de referencia en el espacio MNI.

Aplicación de la Transformación de Deformación:

Finalmente, aplicamos el campo de deformación calculado a la imagen FA original (sin extracción del cerebro) y a las otras métricas (DM, DA, DR) para llevarlas al espacio MNI.

```
bash
Copy code
applywarp --ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm --in=fa.nii.gz --
warp=fa2mni_warp --out=fa_mni.nii.gz
applywarp --ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm --in=md.nii.gz --
warp=fa2mni_warp --out=md_mni.nii.gz
applywarp --ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm --in=ad.nii.gz --
warp=fa2mni_warp --out=ad_mni.nii.gz
applywarp --ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm --in=rd.nii.gz --
warp=fa2mni_warp --out=rd_mni.nii.gz
```

- `applywarp` es la herramienta de FSL para aplicar el campo de deformación.
- `--ref=$FSLDIR/data/standard/FMRIB58_FA_1mm` es la imagen de referencia en el espacio MNI.
- `--in=<metric>.nii.gz` son las imágenes de entrada (AF, DM, DA, DR).
- `--warp=fa2mni_warp` es el campo de deformación calculado previamente.
- `--out=<metric>_mni.nii.gz` son las salidas, las imágenes en el espacio MNI.

Después de estos pasos, tus imágenes estarán alineadas al espacio MNI y listas para la extracción y análisis de métricas de difusividad.

6. Cálculo de las métricas

En esta etapa se realiza el cálculo de las cuatro métricas globales. Aunque el análisis de tractos específicos arroja información más precisa del comportamiento de las medidas de difusividad, para este trabajo se realizará un análisis de métricas globales debido a que las secuencias DWI adquiridas se encuentran en single Shell y la literatura recomienda el uso de secuencias adquiridas en multishell para el análisis de métricas con segmentación de tractos (139).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

86

Primero se realiza un muestreo sobre los tractos calculados utilizando los mapas generados anteriormente, en este caso se hace el muestreo sobre un millón de tractos, las métricas siempre se calculan sobre la cantidad de tractos que se desean calcular indicados en el argumento de entrada.

Después de realizar el muestreo, como el objetivo es obtener la métrica global de la tractografía se realiza el cálculo del promedio de todos los tractos, el promedio de las cuatro métricas se imprime en la terminal, donde “DM” corresponde a la difusividad media, “FA” corresponde a la anisotropía fraccional, “AD” corresponde a la difusividad axial y “DR” corresponde a la difusividad radial.

Al terminar el cálculo de métricas, en la carpeta se deben de generar seis archivos. Los archivos “fa_values”, “adc_values”, “ad_values” y “rd_values” representan los valores del muestreo a través de todos los tractos con los mapas de anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial y difusividad radial respectivamente, y los archivos “fa_mean”, “adc_mean”, “ad_mean” y “rd_mean” corresponden al promedio de las métricas de anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial y difusividad radial respectivamente.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

87

Armonización de datos

La armonización es un paso fundamental en el tratamiento de los datos cuando se tienen orígenes múltiples. Para el caso de este proyecto, se obtienen datos adquiridos localmente y adicional se tienen los del repositorio ADNI que provienen a su vez de diferentes centros del mundo. La armonización, permite controlar la variabilidad técnica de los diferentes resonadores y protocolos de adquisición de secuencias de los diferentes centros y homogeniza los datos para que las fuentes sean comparables y consistentes facilitando el análisis estadístico, aumentando la potencia y asegurando la reproducibilidad.

Para los datos del proyecto, se realizó armonización mediante la herramienta Neuroharmonize que está diseñada específicamente para la armonización de datos provenientes de neuroimágenes incluyendo DTI y que ha sido utilizada en múltiples estudios (43,140).

Para el caso nuestro, se caracterizaron los resonadores de los datos de ADNI y los datos locales y se realizó la armonización según el sitio y tipo de resonador para cada una de las métricas y los análisis estadísticos se realizaron con los datos obtenidos después de la armonización. Se preservaron las variables de edad, sexo y escolaridad. Es importante aclarar, que debido a las diferencias sociodemográficas de los grupos del repositorio local y de ADNI las distribuciones observadas en la gráfica de armonización de la Ilustración 27. Gráfica de dispersión de datos armonizados para la difusividad radial. presentan variabilidades explicadas por estas diferencias.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

88

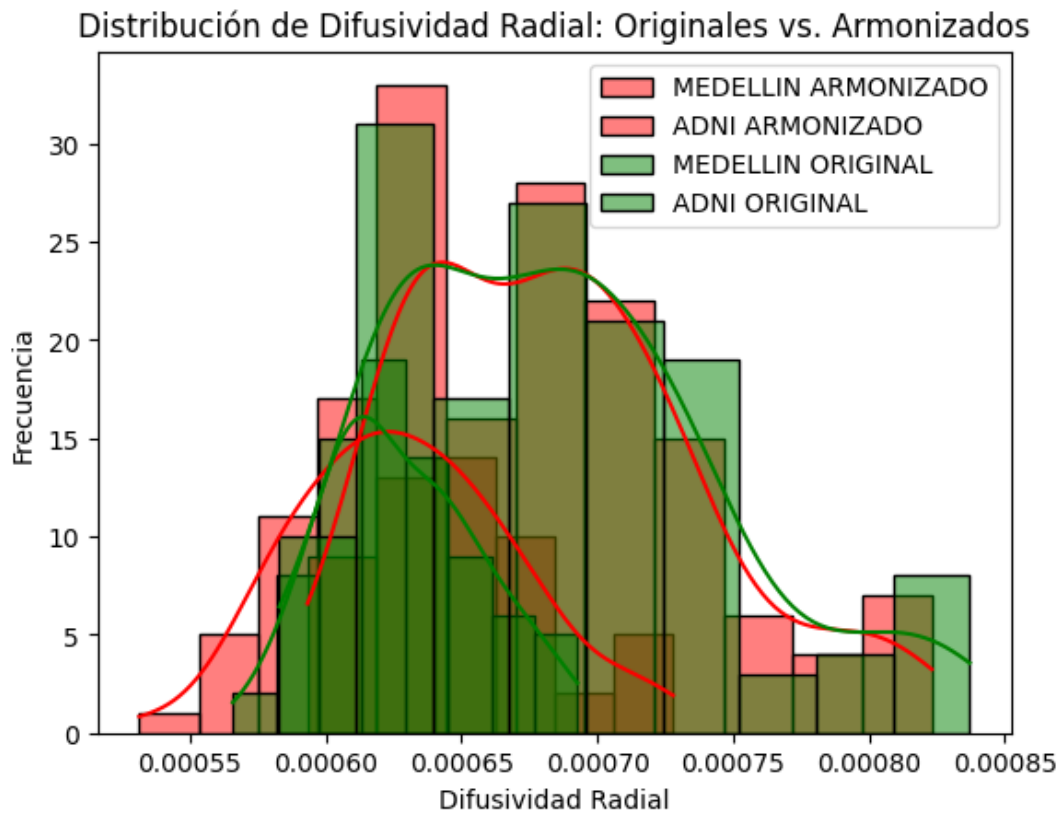


Ilustración 27. Gráfica de dispersión de datos armonizados para la difusividad radial.

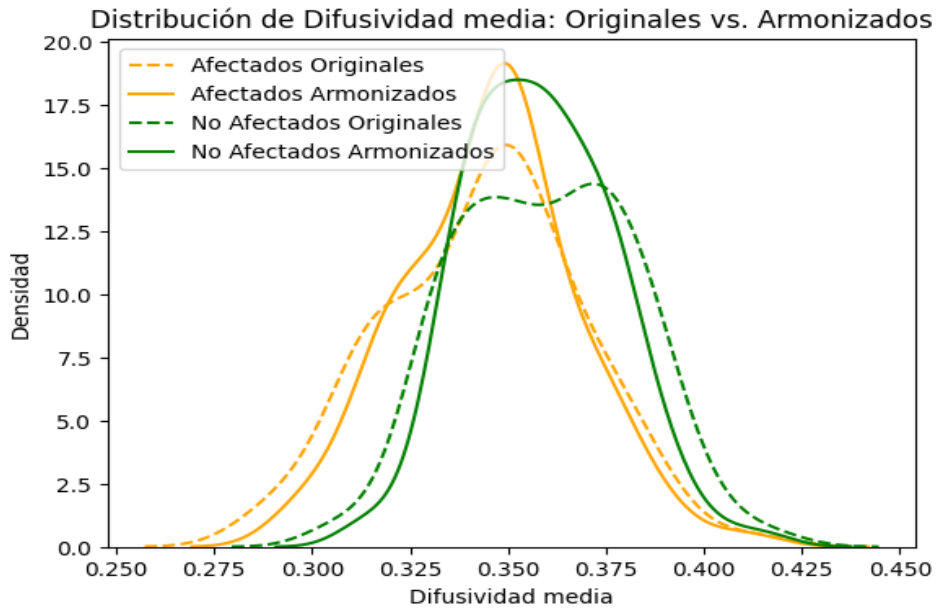
Para entender visualmente mejor la armonización, se clasificaron los datos según el estadio clínico de los sujetos así, un grupo de afectados que incluyó los sujetos portadores de la mutación E280A, los sujetos con deterioro cognitivo leve y los sujetos con demencia. El grupo de los No afectados, incluyó los sujetos no portadores y los grupos

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

89

control de deterioro cognitivo leve y demencia. Para cada métrica, se generó un gráfico como el observado en la Ilustración 28.

Ilustración 28. Armonización de datos.



Obsérvese en amarillo el grupo de afectados, en línea discontinua la distribución original de los datos y en línea continua los datos armonizados. En línea verde discontinua se presenta la distribución original de los datos del grupo de los no afectados y en línea verde continua la distribución de los datos después de la armonización.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Análisis estadístico

Se realizó los análisis en R (4.0.3) y su interfaz gráfica R Studio versión 2022.07.1, se utilizará un umbral de significancia de dos colas $p < 0,05$. El análisis estadístico propuesto se resume en la Ilustración 29. Flujo de análisis estadístico.

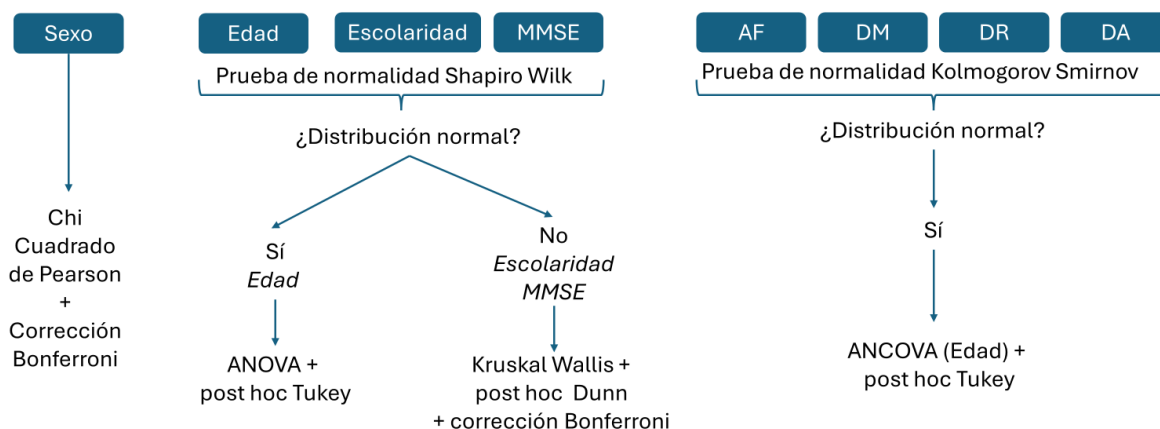


Ilustración 29. Flujo de análisis estadístico.

Este diagrama describe el flujo del análisis estadístico para comparar las variables sociodemográficas, métricas cognitivas y de difusión entre los grupos. Para la variable sexo, como es de naturaleza cualitativa se utilizó la prueba de Chi Cuadrado de Pearson con una corrección de Bonferroni para ajustar el valor de significancia debido a múltiples comparaciones (multiplicidad). Para las variables edad, escolaridad y MMSE, como son de naturaleza cuantitativa, se realizaron histogramas y pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk para cada una de las variables y cada uno de los grupos a comparar. Para la variable edad se cumplieron los supuestos de estadística paramétrica, y se realizó un ANOVA con un análisis post hoc de Tukey para comparar los grupos. Las variables escolaridad y MMSE no cumplieron los supuestos de estadística paramétrica, se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de un post hoc Dunn con corrección de Bonferroni para comparar entre grupos. Por último, para las métricas de AF, DM, DR y DA (métricas de difusión), se realizaron histogramas y la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov por cada variables y por grupos. Todas las variables cumplieron los

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

91

supuestos de estadística paramétrica, por lo que se realizó un ANCOVA ajustando por la covariable edad, seguido de un post hoc Tukey. Es importante mencionar que diferentes estudios han descrito que las métricas de difusividad presentan cambios asociados con la edad y el envejecimiento, es por esto que dentro del ANCOVA se incluyó la edad como una variable de ajuste (3,17,51,141–146).

Para la correlación entre las métricas de difusividad y el score del MMSE se utilizó una correlación de Spearman dado que la distribución de los valores del MMSE no fue normal.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

92

Resultados

Características sociodemográficos

Se realizaron pruebas de normalidad Shapiro Wilk para los datos sociodemográficos. Para todos los grupos la variable edad presenta una distribución normal, en contraste con las variables escolaridad y el score del MMSE como se observa en *Tabla 10*. Sólo el grupo CNEA_ADNI presentó una distribución normal para la escolaridad p (0.1830825). Las diferencias entre grupos se analizaron mediante un ANOVA de un factor y un posthoc Tukey, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de interés portadores/no portadores, DCL/CNDCL, EA_ADNI/CNEA_ADNI. Sin embargo, Se encontraron diferencias significativas para la edad en: CNDCL/EA_ADNI p *adj.* (0.0057651), DCL/EA_ADNI p *adj.* (0.0000259), NO_PORTADORES/EA_ADNI p *adj.* (0.0000000), PORTADORES/EA_ADNI p *adj.* (0.0000000), NO_PORTADORES/CNEA_ADNI p *adj.* (0.0000000), PORTADORES/CNEA_ADNI p *adj.* (0.0000000), NO_PORTADORES/CNDCL p *adj.* (0.0000000), PORTADORES/CNDCL p *adj.* (0.0000000), NO_PORTADORES/DCL p *adj.* (0.0000000), PORTADORES/DCL p *adj.* (0.0000000) como se observa en la *Tabla 10*.

Para la variable sexo se realizó un Chi Cuadrado de Pearson con ajuste Bonferroni y no se encontraron diferencias significativas para los grupos de interés como se observa en la *Tabla 11*.

Para la escolaridad se realizó una prueba de Kruskal-Wallis con un posthoc de Dunn con ajuste Bonferroni en el cual no se observaron diferencias significativas entre los grupos de interés, excepto para el grupo de PORTADORES/NO_PORTADORES p *adj.* (0,0008397090) y PORTADORES/DCL p *adj.* (0,0000185730).

Por su parte, para el score del MMSE se realizó un análisis no paramétrico con una prueba de Kruskal-Wallis con un posthoc de Dunn con corrección Bonferroni en donde se encontraron diferencias significativas entre EA_ADNI y CNEA_ADNI (p *adj.* = 0.00000***), EA_ADNI y CNDCL (p *adj.* = 0.00000***), EA_ADNI y DCL (p *adj.* = 0.00001***), CNEA_ADNI y DCL (p *adj.* = 0.00085***), CNDCL y DCL (p *adj.* = 0.00004***),

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

93

EA_ADNI y NO_PORTADORES (p adj = 0.00000***), DCL y NO_PORTADORES (p adj = 0.02180*), y EA_ADNI y PORTADORES (p adj = 0.00000***). No se encontraron diferencias significativas entre CNEA_ADNI y CNDCL (p adj = 1.00000 ns), CNEA_ADNI y NO_PORTADORES (p adj = 1.00000 ns), CNDCL y NO_PORTADORES (p adj = 1.00000 ns), CNEA_ADNI y PORTADORES (p adj = 0.19035 ns), CNDCL y PORTADORES (p adj = 0.05538 ns), DCL y PORTADORES (p adj = 1.00000 ns), y NO_PORTADORES y PORTADORES (p adj = 1.00000 ns) como se evidencia en la *Tabla 11*.

Tabla 10. Prueba de Shapiro Will para variables de Edad, Escolaridad y MMSE.

Grupo	Variable	W	p_value	Interpretación
EA_ADNI	Edad	0.9765797	0.4593436	Los datos son aproximadamente normales.
CNEA_ADNI	Edad	0.9437865	0.2367309	Los datos son aproximadamente normales.
CNDCL	Edad	0.9873272	0.9511489	Los datos son aproximadamente normales.
DCL	Edad	0.9585409	0.1398130	Los datos son aproximadamente normales.
NO_PORTADORES	Edad	0.9345386	0.1231616	Los datos son aproximadamente normales.
PORTADORES	Edad	0.9460164	0.08548761	Los datos son aproximadamente normales.
EA_ADNI	Escolaridad	0.9289044	0.006916791	Los datos no son normales.
CNEA_ADNI	Escolaridad	0.9383612	0.1830825	Los datos son aproximadamente normales.
CNDCL	Escolaridad	0.9249079	0.01979485	Los datos no son normales.
DCL	Escolaridad	0.9257577	0.01046940	Los datos no son normales.
NO_PORTADORES	Escolaridad	0.8421109	0.001565892	Los datos no son normales.
PORTADORES	Escolaridad	0.8714825	0.0007371651	Los datos no son normales.
EA_ADNI	MMSE	0.9390330	0.01638112	Los datos no son normales.
CNEA_ADNI	MMSE	0.7257953	0.00004243877	Los datos no son normales.
CNDCL	MMSE	0.6473574	0.00000006226	Los datos no son normales.
DCL	MMSE	0.8882692	0.0007606938	Los datos no son normales.
NO_PORTADORES	MMSE	0.7219426	0.00001991873	Los datos no son normales.
PORTADORES	MMSE	0.8586518	0.0003646324	Los datos no son normales.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

94

Tabla 11. Análisis estadístico de variables sociodemográficas.

							Valor p (Post-Hoc)								
		Portadores (n=35)	No portadores (n=24)	DCL (n=41)	CNDC L (n=35)	EA_ADNI I (n=47)	CNEA_ADNI (n=22)	P / NP	DCL/ CNDC	EA_A DNI/ CNAD ADNI	P / DCL	DCL/A D	NP/ CN_CD CL	NP/ CNEA_AD NI	CN_DCL/ CNEA_AD NI
Edad – Media (DE)		36.1 (7.26)	36 (6,37)	68.56 (8.812)	70.51 (6.518)	76,65(8.75)	72.77 (6.50)	1.00 ns	0.879 ns	0.3729 ns	0.0000 ***	0.0000 ***	0.0000 ***	0.0000 ***	0.8888 ns
Sexo – N° de pacientes (%)	Masculino	10 (28.6%)	9 (37.5%)	16 (39%)	16 (45.7%)	30 (63.8%)*	10 (45.5%)	1.00 ns	1.00 ns	1.00 ns	1.00 ns	0.5228 ns	1.00 ns	1.00 ns	1.00 ns
	Femenino	25(71.4%)	15 (62.5%)	25 (61%)	19 (54.3%)	17 (36.2%)	12 (54.5%)								
Escolaridad – Mediana (RIC)		11 (3-16)	14 (5-17)	15 (3-20)	16 (12-20)	16 (11-20)	16 (12-20)	0,0008 ***	0.053 ns	1.00 ns	0.0000 ***	1.00 ns	0.0165 *	0.2448 ns	1.00 ns
MMSE – Media (DE)		27,77 (1,92)	28,87 (1,15)	26,70 (2,35)	29,22 (1,28)	21,08 (4,24)	29,27 (1,031)	0.1430 ns	0.0000 ***	0.0000 ***	0.2444 ns	0.0000 ***	1.00 ns	1.00 ns	1.00 ns

P: Portadores

NP: No portadores

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

CN_DCL: Control Deterioro Cognitivo Leve

CNEA_ADNI: Controles pacientes con Alzheimer de ADNI

DE: Desviación estándar

RIC: Rango intercuartil

*: valor p <0.05

**: valor p <0.01

***: valor p <0.001

ns: valor p > 0.05 (no hay diferencias estadísticamente significativas)

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Métricas de difusividad

Para el análisis estadístico de las métricas de difusividad se realizó pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov y se encontró normalidad para los valores de anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad radial y difusividad axial para todos los grupos como se observa en la Ilustración 30

Ilustración 30. Pruebas de normalidad para métricas de difusividad.

A) Prueba Kolmogorov Simirnov para la Difusividad Media (DM)				B) Prueba Kolmogorov Simirnov para la Anisotropía Fraccional (AF)			
Grupo	ks_statistic_DM	p_value_DM	normality_DM	Grupo	ks_statistic_AF	p_value_AF	normality_AF
PORTADORES	0,071	0,989	Normal	PORTADORES	0,0839	0,949	Normal
NO_PORTADORES	0,122	0,824	Normal	NO_PORTADORES	0,0766	0,997	Normal
DCL	0,107	0,698	Normal	DCL	0,102	0,746	Normal
CNDCL	0,157	0,322	Normal	CNDCL	0,111	0,745	Normal
EA_ADNI	0,12	0,467	Normal	EA_ADNI	0,0879	0,829	Normal
CNEA_ADNI	0,215	0,228	Normal	CNEA_ADNI	0,133	0,781	Normal

C) Prueba Kolmogorov Simirnov para la Difusividad Radial (DR)				D) Prueba Kolmogorov Simirnov para la Difusividad Radial (DA)			
Grupo	ks_statistic_DR	p_value_DR	normality_DR	Grupo	ks_statistic_DA	p_value_DA	normality_DA
PORTADORES	0,123	0,622	Normal	PORTADORES	0,132	0,533	Normal
NO_PORTADORES	0,157	0,546	Normal	NO_PORTADORES	0,115	0,871	Normal
DCL	0,0946	0,824	Normal	DCL	0,119	0,571	Normal
CNDCL	0,102	0,825	Normal	CNDCL	0,122	0,628	Normal
EA_ADNI	0,0891	0,818	Normal	EA_ADNI	0,127	0,4	Normal
CNEA_ADNI	0,184	0,397	Normal	CNEA_ADNI	0,178	0,436	Normal

En el análisis de las métricas de difusividad, se calcularon los valores medios, desviación estándar, mínimos y máximos para las variables FA, DM, DR y DA en diferentes grupos de estudio como se muestra en la *Tabla 12*

Tabla 12. Valores medios de métricas de difusividad por grupo.

Variable	Grupo	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
AF	EA_ADNI	0,33583	0,02183	0,29637	0,41024
	CNEA_ADNI	0,35237	0,01375	0,33290	0,38145
	CNDCL	0,35371	0,01535	0,33220	0,39020
	DCL	0,35657	0,01608	0,31751	0,39045
	NO_PORTADORES	0,37659	0,01796	0,33997	0,41628
	PORTADORES	0,36249	0,01416	0,32696	0,38554
DM	EA_ADNI	0,00087	0,00005	0,00077	0,00098
	CNEA_ADNI	0,00081	0,00003	0,00075	0,00086

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

96

	CNDCL	0,00080	0,00003	0,00076	0,00085
	DCL	0,00082	0,00005	0,00075	0,00095
	NO_PORTADORES	0,00076	0,00004	0,00071	0,00087
	PORTADORES	0,00080	0,00003	0,00075	0,00089
DR	EA_ADNI	0,00071	0,00005	0,00062	0,00082
	CNEA_ADNI	0,00065	0,00003	0,00059	0,00071
	CNDCL	0,00065	0,00003	0,00059	0,00070
	DCL	0,00067	0,00004	0,00059	0,00080
	NO_PORTADORES	0,00060	0,00004	0,00053	0,00071
	PORTADORES	0,00064	0,00003	0,00058	0,00073
DA	EA_ADNI	0,00117	0,00005	0,00108	0,00130
	CNEA_ADNI	0,00111	0,00003	0,00107	0,00118
	CNDCL	0,00111	0,00003	0,00107	0,00117
	DCL	0,00114	0,00005	0,00105	0,00127
	NO_PORTADORES	0,00109	0,00004	0,00102	0,00117
	PORTADORES	0,00112	0,00004	0,00107	0,00119

Para la anisotropía fraccional (AF)

Para la anisotropía fraccional (FA), los valores medios fueron de 0.36249 en el grupo Portadores, 0.37659 en el grupo No Portadores, 0.35657 en DCL, 0.35371 en CNDCL, 0.33583 en EA_ADNI y 0.35237 en CNEA_ADNI. Las desviaciones estándar correspondientes variaron entre 0.01375 en el grupo CNEA_ADNI y 0.02183 en EA_ADNI. Los valores mínimos y máximos de AF fueron de 0.32696 y 0.38554 en Portadores, 0.33997 y 0.41628 en No Portadores, 0.31751 y 0.39045 en DCL, 0.33220 y 0.39020 en CNDCL, 0.29637 y 0.41024 en EA_ADNI, y 0.33290 y 0.38145 en CNEA_ADNI como se observa en la *Tabla 12*.

Para analizar la diferencia entre grupos se realizó un ANCOVA con Edad como covariable y con posthoc Tukey como se muestra en la *Tabla 13* .

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

Tabla 13. ANCOVA para la anisotropía fraccional

ANCOVA para la Anisotropía fraccional					
Comparación	Diferencia	Límite Inferior	Límite Superior	Valor p	Significancia
PORTADORES - NO_PORTADORES	-0.0141	-0.0269	-0.0013	0.0221	*
EA_ADNI - CNEA_ADNI	-0.0165	-0.0291	-0.0040	0.0026	**
CNDCL - NO_PORTADORES	-0.0229	-0.0357	-0.0100	0.00001	***
DCL - NO_PORTADORES	-0.0200	-0.0325	-0.0076	0.0001	***
CNEA_ADNI - NO_PORTADORES	-0.0242	-0.0385	-0.0099	0.00003	***
EA_ADNI - NO_PORTADORES	-0.0408	-0.0529	-0.0286	0.0000	***
EA_ADNI - PORTADORES	-0.0267	-0.0375	-0.0158	0.0000	***
EA_ADNI - CNDCL	-0.0179	-0.0287	-0.0071	0.0001	***
EA_ADNI - DCL	-0.0207	-0.0311	-0.0104	0.0000	***
CNDCL - PORTADORES	-0.0088	-0.0204	0.0028	0.2510	ns
DCL - PORTADORES	-0.0059	-0.0171	0.0052	0.6471	ns
CNEA_ADNI - PORTADORES	-0.0101	-0.0233	0.0031	0.2384	ns
DCL - CNDCL	0.0029	-0.0083	0.0140	0.9768	ns
CNEA_ADNI - CNDCL	-0.0013	-0.0145	0.0118	0.9997	ns
CNEA_ADNI - DCL	-0.0042	-0.0170	0.0086	0.9345	ns

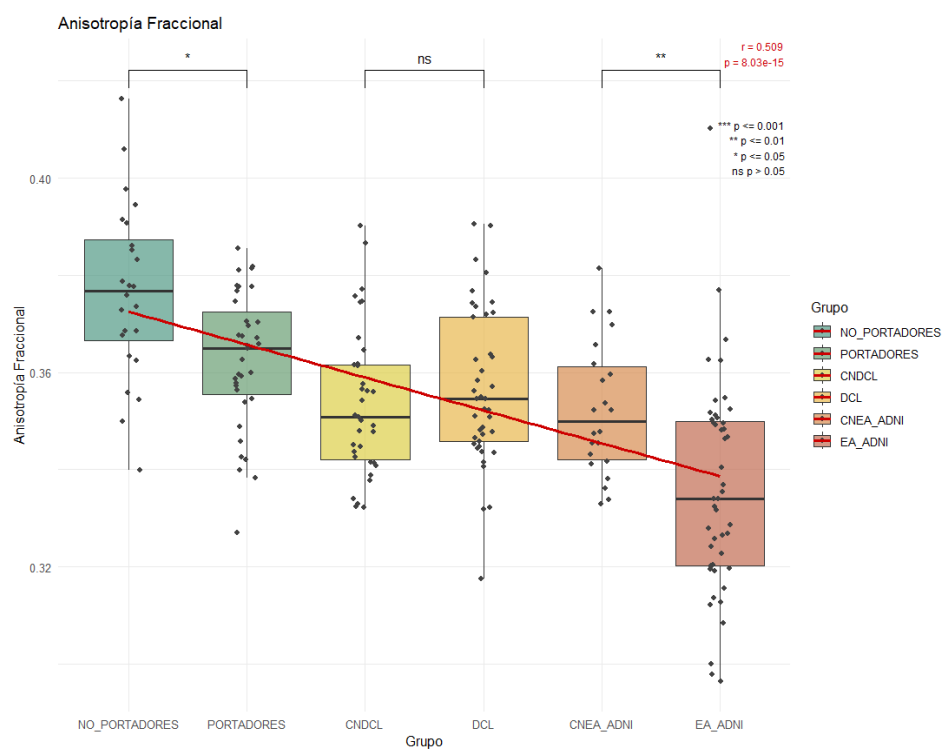
En el análisis de las diferencias entre los grupos, se encontraron las siguientes diferencias significativas para los grupos de interés, entre portadores y no portadores (p adj: 0.0221*) y EA_ADNI con sus controles CNEA_ADNI (p adj= 0.0026**), sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grupo con DCL y sus controles (p dj= 0.9768). No se encontraron diferencias entre los portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.6471) en contraste con el grupo de no portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.0001***). Las demás comparaciones entre grupos se observan en la Tabla 13.

Ilustración 31. Comparación entre grupos para valores de anisotropía fraccional.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

98

P: Portadores / **NP:** No portadores/ **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve/ **EA_ADNI:** Enfermedad de Alzheimer ADNI **CN_DCL:** Control Deterioro Cognitivo Leve / **CNEA_ADNI:** Controles pacientes con Alzheimer de ADNI. *: valor $p < 0.05$, **: valor $p < 0.01$, ***: valor $p < 0.001$, **ns:** valor $p > 0.05$ (no hay diferencias estadísticamente significativas). La línea roja en el gráfico representa una línea de tendencia general ajustada por regresión lineal para todos los grupos combinados.



Para la difusividad media (DM)

Para la difusividad media (DM), los valores medios fueron de 0.00080 en el grupo Portadores, 0.00076 en el grupo No Portadores, 0.00082 en DCL, 0.00080 en CNDCL, 0.00087 en EA_ADNI y 0.00081 en CNEA_ADNI, con desviaciones estándar entre 0.00003 en CNEA_ADNI y 0.00005 en EA_ADNI y DCL. Los valores mínimos y máximos de DM fueron de 0.00075 y 0.00089 en Portadores, 0.00071 y 0.00087 en No Portadores, 0.00075 y 0.00095 en DCL, 0.00076 y 0.00085 en CNDCL, 0.00077 y 0.00098 en EA_ADNI, y 0.00075 y 0.00086 en CNEA_ADNI como se observa en la *Tabla 12*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

En el análisis de las diferencias entre los grupos, se encontraron las siguientes diferencias significativas para los grupos de interés entre portadores y no portadores (p adj: 0.0144*) y EA_ADNI con sus controles CNEA_ADNI (p adj= 0.00000***), sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grupo con DCL y sus controles (p dj= 0.2575). No se encontraron diferencias entre los portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.1198) en contraste con el grupo de no portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.0000 ***). Las demás comparaciones entre grupos se observan en la Tabla 14.

Tabla 14. ANCOVA para los valores de difusividad media.

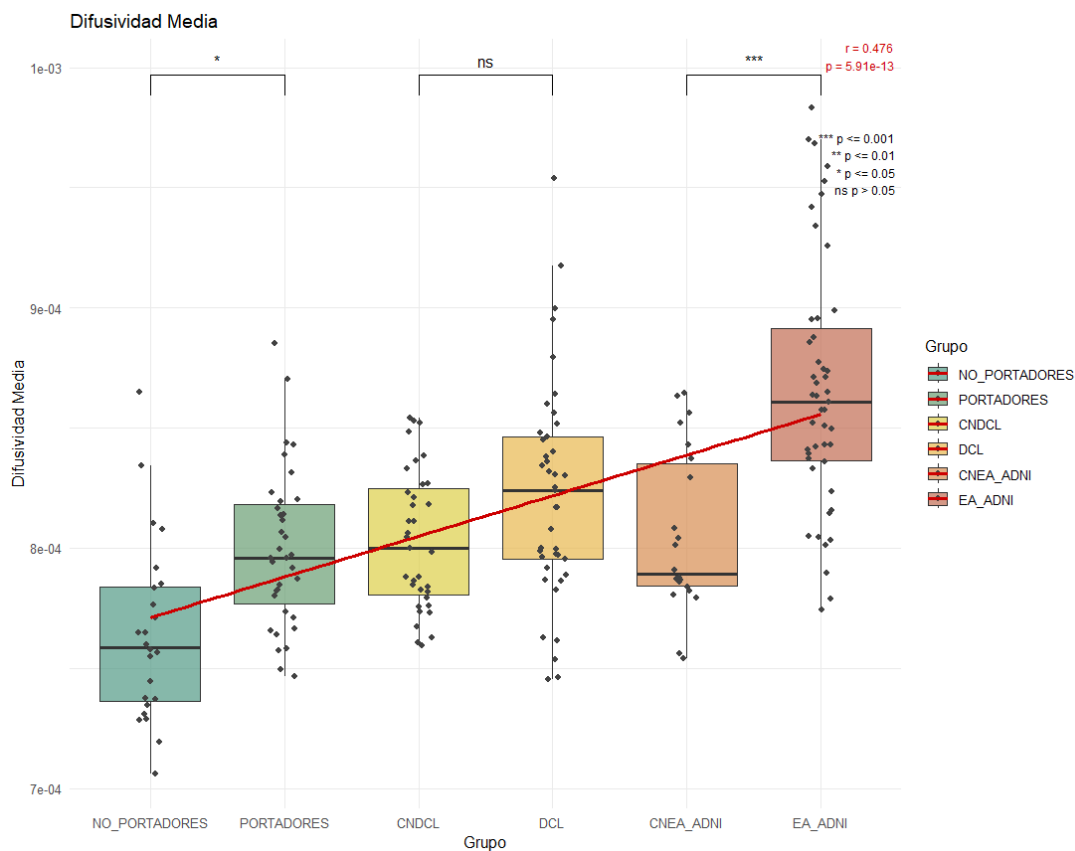
ANCOVA para la Difusividad Media					
Comparación	Diferencia	Límite Inferior	Límite Superior	Valor p	Significancia
PORTADORES - NO_PORTADORES	0.00003497	0.00000447	0.00006548	0.0144	*
CNDCL - NO_PORTADORES	0.00003833	0.00000782	0.00006883	0.0050	**
CNEA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00004083	0.00000686	0.00007481	0.0086	**
DCL - NO_PORTADORES	0.00005828	0.00002870	0.00008787	0.0000	***
EA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00010192	0.00007304	0.00013080	0.0000	***
EA_ADNI - PORTADORES	0.00006695	0.00004125	0.00009265	0.0000	***
EA_ADNI - CNDCL	0.00006360	0.00003790	0.00008929	0.0000	***
EA_ADNI - DCL	0.00004364	0.00001904	0.00006824	0.0000	***
EA_ADNI - CNEA_ADNI	0.00006109	0.00003135	0.00009082	0.0000	***
CNDCL - PORTADORES	0.00000335	- 0.00002416	0.00003087	0.9993	ns
DCL - PORTADORES	0.00002331	- 0.00000318	0.00004980	0.1198	ns
CNEA_ADNI - PORTADORES	0.00000586	- 0.00002546	0.00003718	0.9945	ns
DCL - CNDCL	0.00001996	- 0.00000653	0.00004645	0.2575	ns
CNEA_ADNI - CNDCL	0.00000251	- 0.00002881	0.00003383	0.9999	ns
CNEA_ADNI - DCL	- 0.00001745	- 0.00004787	0.00001297	0.5660	ns

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

100

Para las comparaciones de interés en el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer se muestran los resultados en la *Ilustración 32*.

Ilustración 32. Comparación entre grupos para valores de Difusividad Media.



P: Portadores / NP: No portadores/ DCL: Deterioro Cognitivo Leve/ EA_ADNI: Enfermedad de Alzheimer ADNI CN_DCL: Control Deterioro Cognitivo Leve / CNEA_ADNI: Controles pacientes con Alzheimer de ADNI. *: valor $p < 0.05$, **: valor $p < 0.01$, ***: valor $p < 0.001$, ns: valor $p > 0.05$ (no hay diferencias estadísticamente significativas). La línea roja en el gráfico representa una línea de tendencia general ajustada por regresión lineal para todos los grupos combinados.

Para la difusividad axial (DA)

La difusividad axial (AD) tuvo valores medios de 0.00112 en el grupo Portadores, 0.00109 en el grupo No Portadores, 0.00114 en DCL, 0.00111 en CNDCL, 0.00117 en EA_ADNI y 0.00111 en CNEA_ADNI, con desviaciones estándar de 0.00003 en

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

101

CNEA_ADNI y CNDCL a 0.00005 en EA_ADNI y DCL. Los valores mínimos y máximos de DA fueron de 0.00107 y 0.00119 en Portadores, 0.00102 y 0.00117 en No Portadores, 0.00105 y 0.00127 en DCL, 0.00107 y 0.00117 en CNDCL, 0.00108 y 0.00130 en EA_ADNI, y 0.00107 y 0.00118 en CNEA_ADNI como se observa en la *Tabla 12*.

En el análisis de las diferencias entre los grupos, se encontraron las siguientes diferencias significativas para los grupos de interés entre portadores y no portadores (p adj: 0.0117*) y EA_ADNI con sus controles CNEA_ADNI (p adj= 0.00000***), sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grupo con DCL y sus controles (p dj= 0.1130). No se encontraron diferencias entre los portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.6720) en contraste con el grupo de no portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.0000 ***). Las demás comparaciones entre grupos se observan en la *Tabla 15*

Tabla 15. ANCOVA para los valores de Difusividad Axial

ANCOVA para la Difusividad Axial					
Comparación	Diferencia	Límite Inferior	Límite Superior	Valor p	Significancia
PORTADORES - NO_PORTADORES	0.00003691	0.00000535	0.00006847	0.0117	*
EA_ADNI - DCL	0.00003473	0.00000928	0.00006018	0.0016	**
DCL - NO_PORTADORES	0.00005109	0.00002048	0.00008170	0.0000	***
EA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00008582	0.00005594	0.00011570	0.0000	***
EA_ADNI - PORTADORES	0.00004891	0.00002232	0.00007550	0.0000	***
EA_ADNI - CNDCL	0.00005908	0.00003249	0.00008567	0.0000	***
EA_ADNI - CNEA_ADNI	0.00005935	0.00002858	0.00009012	0.0000	***
CNDCL - NO_PORTADORES	0.00002673	- 0.00000483	0.00005830	0.1486	ns
CNEA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00002647	- 0.00000869	0.00006162	0.2581	ns
CNDCL - PORTADORES	- 0.00001018	- 0.00003865	0.00001829	0.9078	ns
DCL - PORTADORES	0.00001418	- 0.00001323	0.00004158	0.6720	ns
CNEA_ADNI - PORTADORES	- 0.00001044	- 0.00004285	0.00002196	0.9390	ns

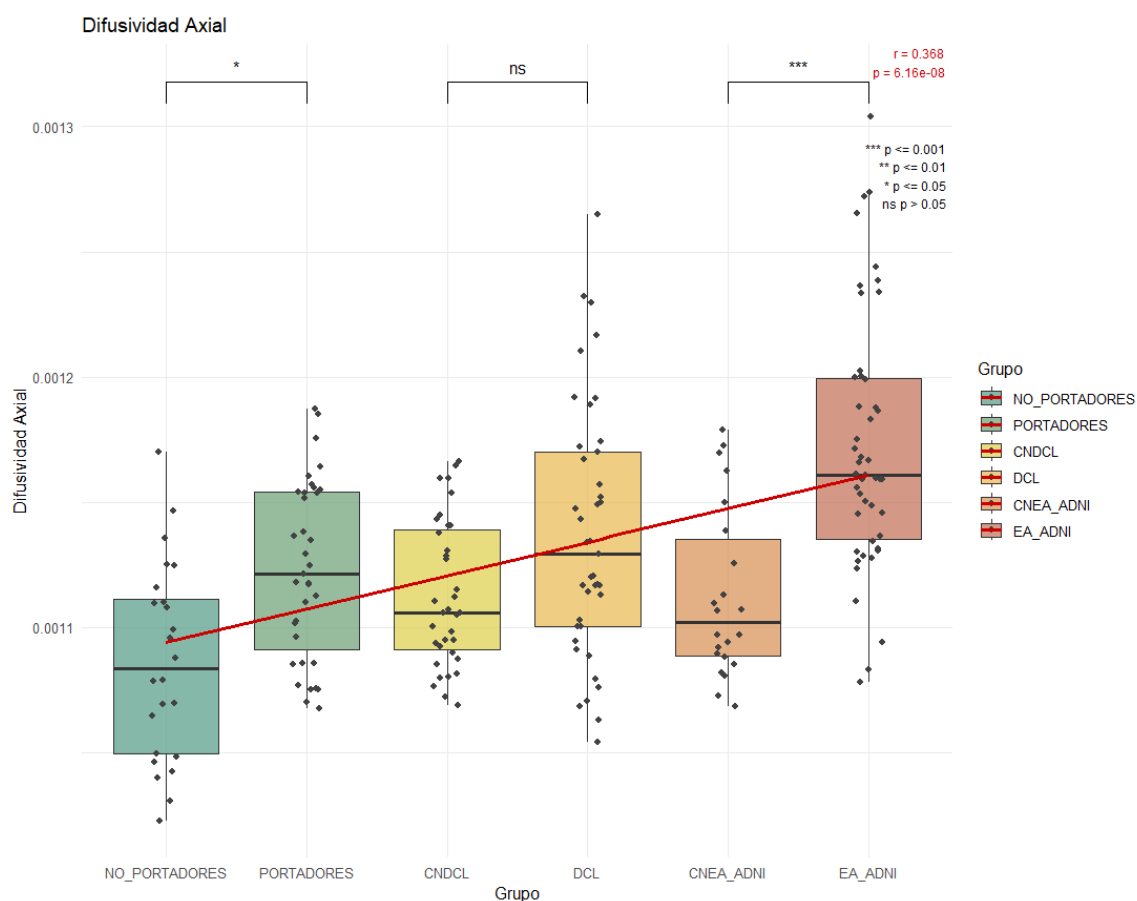
Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

102

DCL - CNDCL	0.00002435	- 0.00000305	0.00005176	0.1130	ns
CNEA_ADNI - CNDCL	- 0.00000027	- 0.00003267	0.00003214	10.000	ns
CNEA_ADNI - DCL	- 0.00002462	- 0.00005610	0.00000686	0.2195	ns

Para las comparaciones de interés en el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer se muestran los resultados en la *Ilustración 33*

Ilustración 33. Comparación entre grupos para valores de difusividad axial.



P: Portadores / NP: No portadores/ DCL: Deterioro Cognitivo Leve/ EA_ADNI: Enfermedad de Alzheimer ADNI CN_DCL: Control Deterioro Cognitivo Leve / CNEA_ADNI: Controles pacientes con Alzheimer de ADNI. *: valor $p < 0.05$, **: valor $p < 0.01$, ***: valor $p < 0.001$, ns: valor $p > 0.05$ (no hay diferencias estadísticamente significativas). La línea roja en el gráfico representa una línea de tendencia general ajustada por regresión lineal para todos los grupos combinados.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

103

Para la difusividad radial (DR)

La difusividad radial (DR) mostró valores medios de 0.00064 en el grupo Portadores, 0.00060 en el grupo No Portadores, 0.00067 en DCL, 0.00065 en CNDCL, 0.00071 en EA_ADNI y 0.00065 en CNEA_ADNI, con desviaciones estándar de 0.00003 en CNEA_ADNI y CNDCL a 0.00005 en EA_ADNI. Los valores mínimos y máximos de DR fueron de 0.00058 y 0.00073 en Portadores, 0.00053 y 0.00071 en No Portadores, 0.00059 y 0.00080 en DCL, 0.00059 y 0.00070 en CNDCL, 0.00062 y 0.00082 en EA_ADNI, y 0.00059 y 0.00071 en CNEA_ADNI como se observa en la *Tabla 12*.

En el análisis de las diferencias entre los grupos, se encontraron las siguientes diferencias significativas para los grupos de interés entre portadores y no portadores (p adj: 0.0304*) y EA_ADNI con sus controles CNEA_ADNI (p adj= 0.00000***), se encontraron diferencias entre los portadores y los sujetos con DCL (p adj= 0.0327*) y entre los no portadores y los DCL (p adj= 0.000***), sin embargo, no se encontraron diferencias entre el grupo con DCL y sus controles (p dj= 0.4079). Las demás comparaciones entre grupos se observan en la *Tabla 16*.

Tabla 16. ANCOVA para los valores de Difusividad Radial.

ANCOVA para la Difusividad Radial					
Comparación	Diferencia	Límite Inferior	Límite Superior	Val or p	Significancia
PORTADORES - NO_PORTADORES	0.00003306	0.00000191	0.00006421	0.0304	*
DCL - PORTADORES	0.00002847	0.00000143	0.00005552	0.0327	*
CNDCL - NO_PORTADORES	0.00004372	0.00001257	0.00007487	0.0011	**
CNEA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00004763	0.00001294	0.00008232	0.0015	**
DCL - NO_PORTADORES	0.00006154	0.00003133	0.00009174	0.0000	***
EA_ADNI - NO_PORTADORES	0.00010963	0.00008014	0.00013911	0.0000	***
EA_ADNI - PORTADORES	0.00007657	0.00005033	0.00010281	0.0000	***

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

104

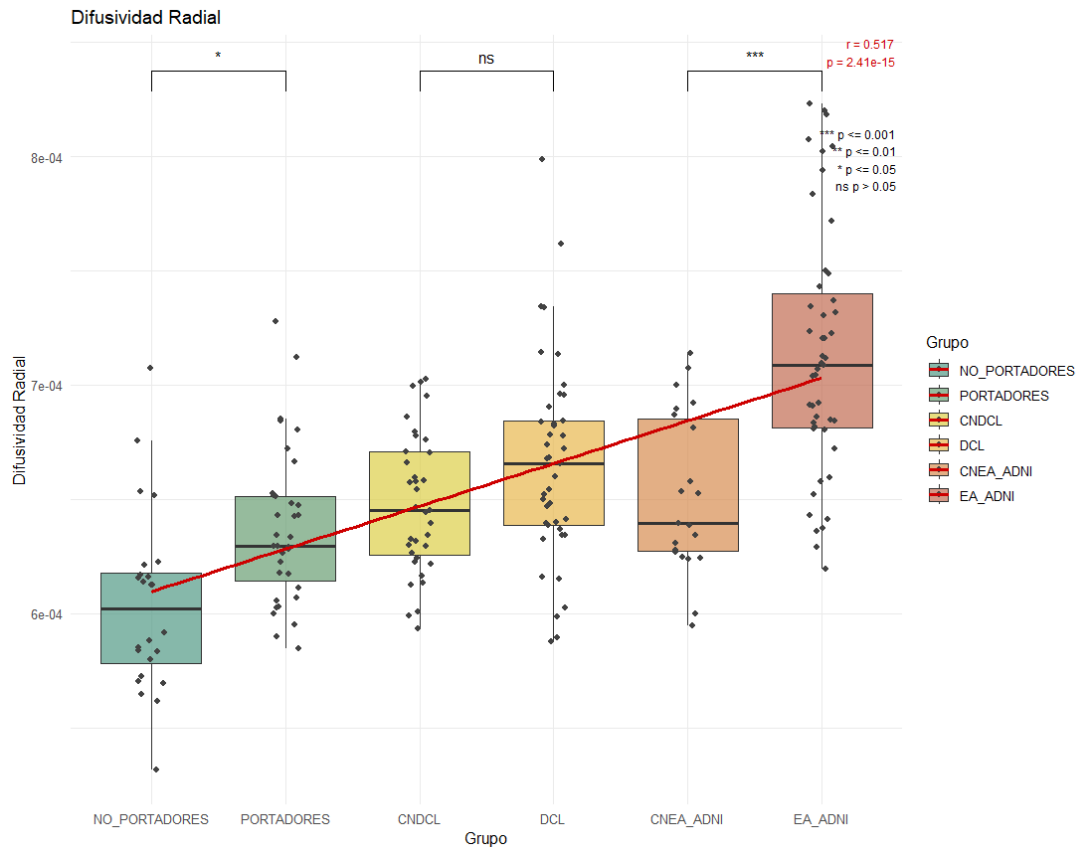
EA_ADNI - CNDCL	0.00006591	0.00003967	0.00009215	0.00 00	***
EA_ADNI - DCL	0.00004809	0.00002298	0.00007321	0.00 00	***
EA_ADNI - CNEA_ADNI	0.00006199	0.00003164	0.00009236	0.00 00	***
CNDCL - PORTADORES	0.00001066	-0.00001744	0.00003875	0.88 42	ns
CNEA_ADNI - PORTADORES	0.00001457	-0.00001741	0.00004655	0.77 85	ns
DCL - CNDCL	0.00001782	-0.00000923	0.00004486	0.40 79	ns
CNEA_ADNI - CNDCL	0.00000391	-0.00002806	0.00003589	0.99 93	ns
CNEA_ADNI - DCL	- 0.00001390	-0.00004496	0.00001716	0.79 12	ns

Para las comparaciones de interés en el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer se muestran los resultados en la *Ilustración 34*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

105

Ilustración 34. Comparación entre grupos para las métricas de Difusividad Radial.



P: Portadores / **NP:** No portadores/ **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve/ **EA_ADNI:** Enfermedad de Alzheimer ADNI **CN_DCL:** Control Deterioro Cognitivo Leve / **CNEA_ADNI:** Controles pacientes con Alzheimer de ADNI. *: valor $p < 0.05$, **: valor $p < 0.01$, ***: valor $p < 0.001$, ns: valor $p > 0.05$ (no hay diferencias estadísticamente significativas). La línea roja en el gráfico representa una línea de tendencia general ajustada por regresión lineal para todos los grupos combinados.

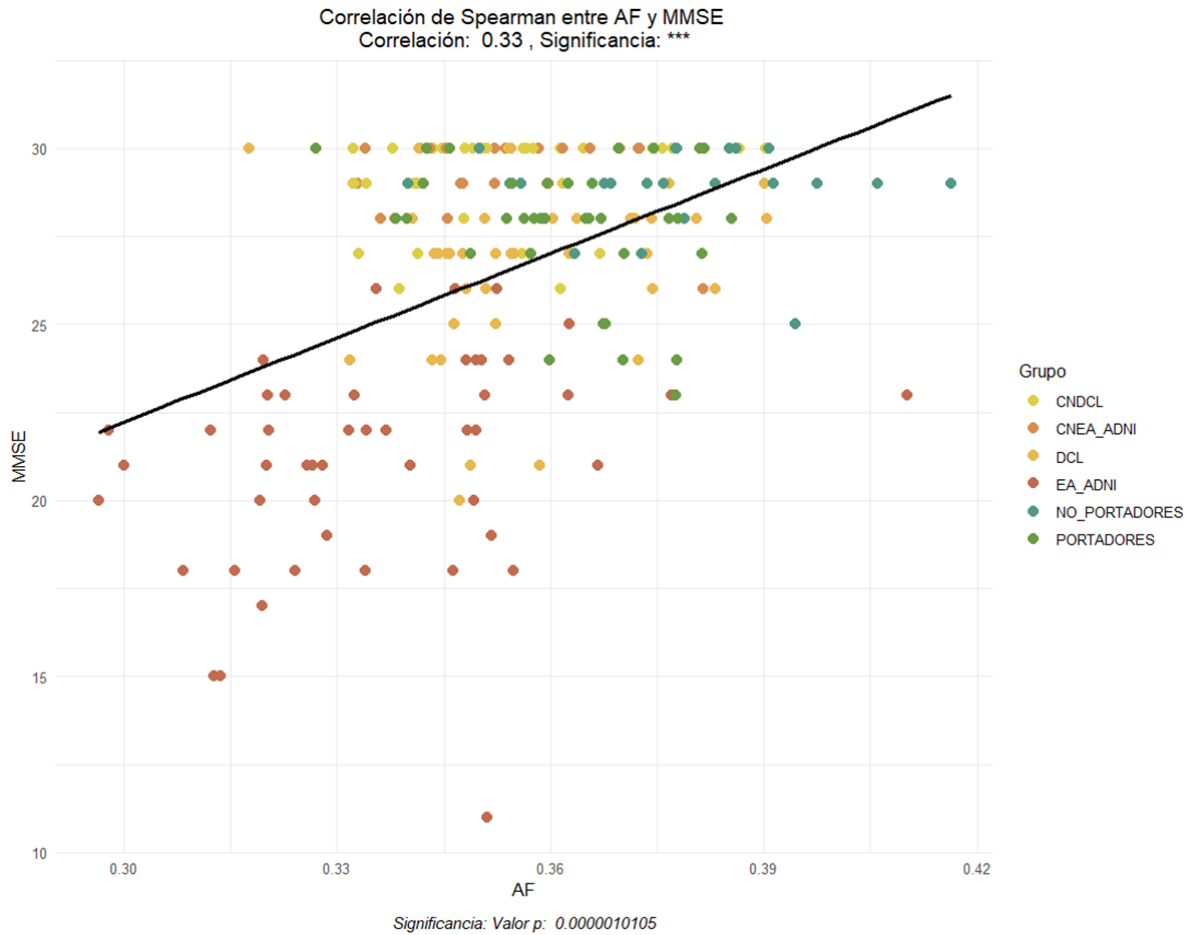
Correlación métricas de difusividad y puntaje MMSE

Para la Anisotropía fraccional (AF)

En el análisis de la correlación de Spearman entre AF y MMSE muestra una correlación débil y positiva ($r = 0.033444$, $p = 0.0000010105^{***}$) lo que sugiere que valores más altos de anisotropía fraccional están relacionados con puntajes más altos del MMSE como se observa en la Ilustración 35.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Ilustración 35. Correlación entre valores de Anisotropía fraccional y puntajes de MMSE.



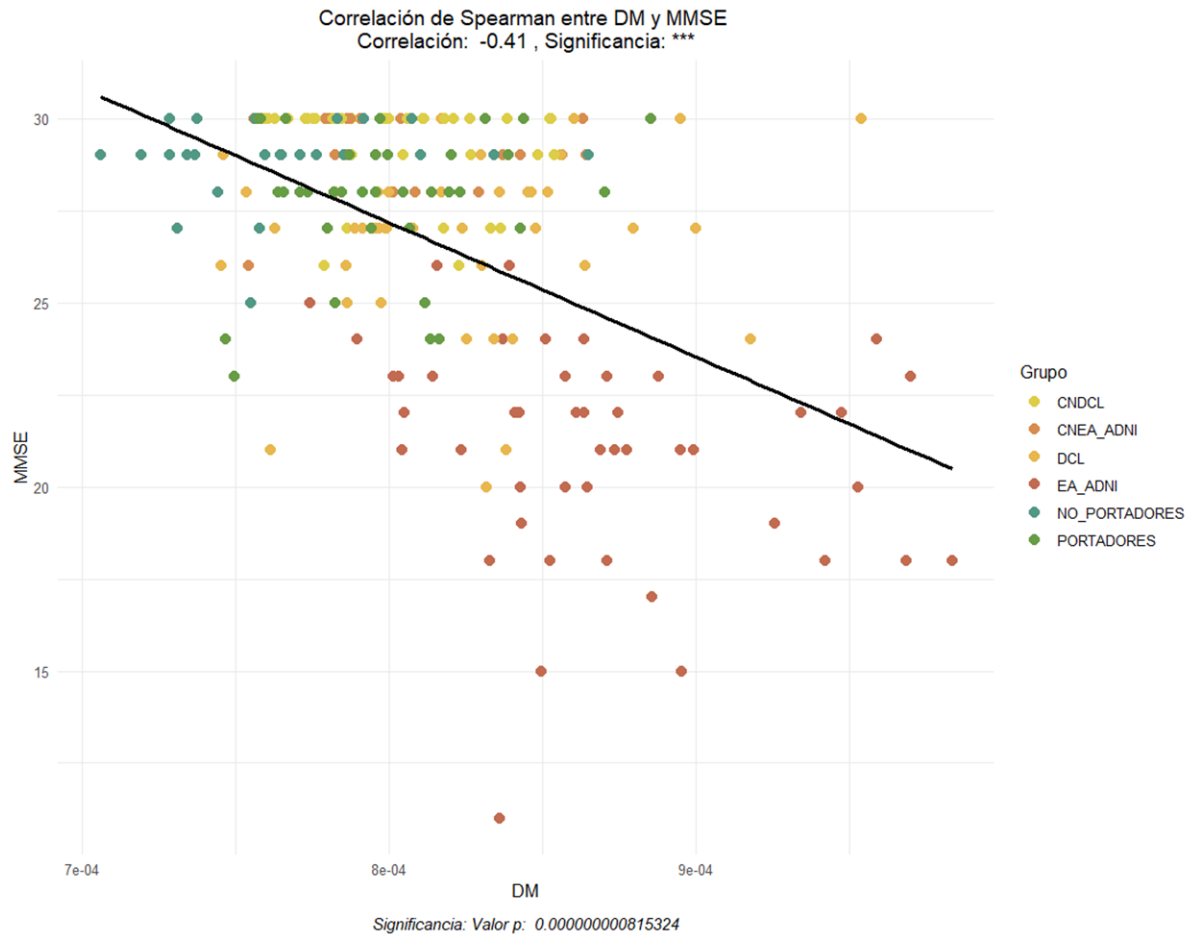
Para la difusividad media (DM)

En el análisis de la correlación de Spearman entre la difusividad media y MMSE muestra una correlación moderada y negativa ($r = -0.413189$, $p = 0.00000000$ ***) lo que sugiere que valores más altos de difusividad media están relacionados con puntajes más bajos del MMSE como se observa en la *Ilustración 36*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

107

Ilustración 36. Correlación entre los valores de difusividad media y los puntajes del MMSE.



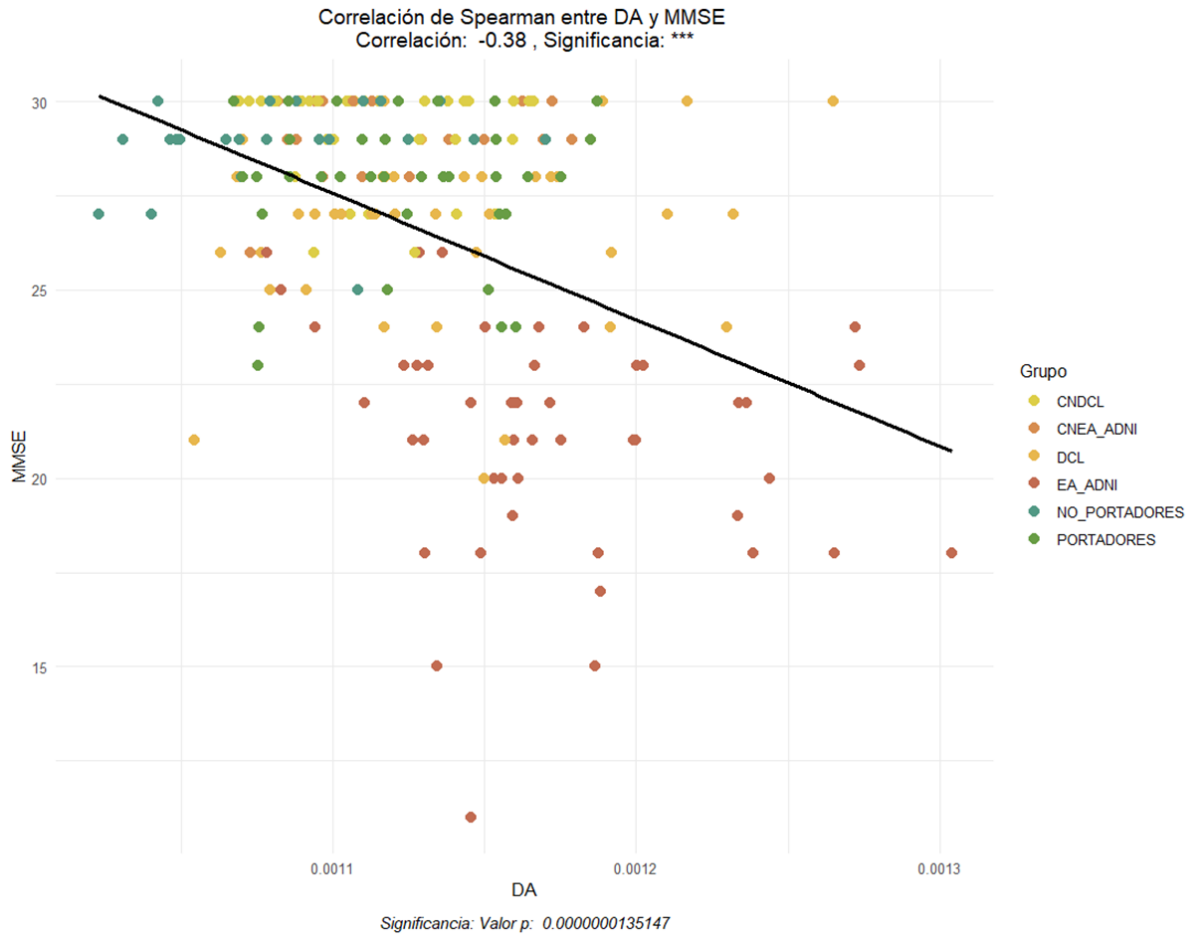
Para la difusividad axial (DA)

En el análisis de la correlación de Spearman entre la difusividad axial y MMSE muestra una correlación débil y negativa ($r = -0.384602$, $p = 0.000000001$ ***) lo que sugiere que valores más altos de difusividad media están relacionados con puntajes más bajos del MMSE como se observa en la *Ilustración 37*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

108

Ilustración 37. Correlación entre los valores de difusividad axial y los puntajes del MMSE.

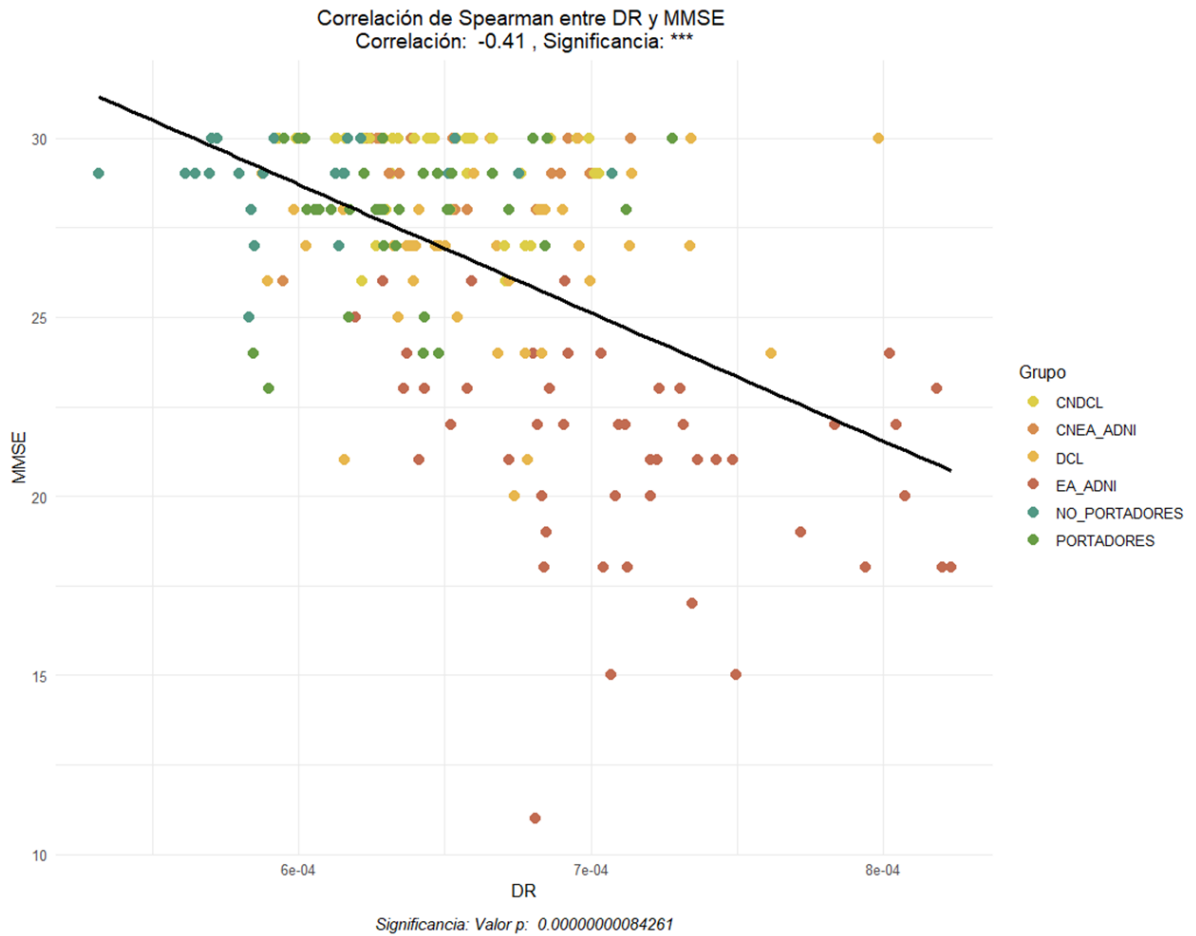


Para la difusividad radial (DR)

En el análisis de la correlación de Spearman entre la difusividad axial y MMSE muestra una correlación moderada y negativa ($r = -0.412869$, $p = 0.00000000008^{***}$) lo que sugiere que valores más altos de difusividad radial están relacionados con puntajes más bajos del MMSE como se observa en la *Ilustración 38*.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Ilustración 38. Correlación entre los valores de Difusividad Radial y los puntajes del MMSE.



Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

110

Discusión

El objetivo de este estudio fue Analizar el comportamiento de las medidas de difusividad evaluadas por imágenes por tensor de difusión en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer, en sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia por enfermedad de Alzheimer con sus controles. Se evaluaron las características sociodemográficas y clínicas de los grupos conformados y sus respectivos controles. Se conformaron los grupos de portadores de la mutación PSEN1 E280A y su grupo control con sujetos sanos de las mismas familias denominados no portadores, sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sus controles (CNDCL); y sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA_ADNI) y sus controles (CNEA_ADNI). Se buscó un control para cada sujeto pareado según su edad, sexo y escolaridad con el propósito de reducir los posibles sesgos introducidos por estas variables. Esta paridad se evidencia al no haber diferencias significativas para la edad, sexo y escolaridad en los grupos mencionados. Solo hubo diferencias significativas en la escolaridad para el grupo de portadores y no portadores (p adj. 0,0008397090***).

Al evaluar los puntajes del Minimental State Examination entre los grupos se encuentran diferencias significativas DCL/ CNDCL (p. adj 0.0000000003***), EA_ADNI/CNEA_ADNI (p. adj 0.0000000003***) y DCL/EA_ADNI (p. adj 0,0000003***) lo que es coherente con los puntajes de MMSE esperados para los diferentes estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer (51,147). Para el grupo de NO PORTADORES/PORTADORES no se encontraron diferencias significativas (p. adj 0.14308) lo que es esperable considerando el hecho de que los portadores se encuentran en un estadio preclínico y son asintomáticos.

Hallazgos similares se encontraron entre portadores y no portadores de la mutación PSEN1 E280A en el ensayo clínico API (Alzheimer Prevention Initiative) (148) y en un estudio retrospectivo con cerca de 400 sujetos con mutación PSEN1 E280A en donde encontraron cambios cognitivos preclínicos entre -14 y -9 años antes del inicio de la demencia (149).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Diversos estudios han sugerido que el MMSE no es lo suficientemente sensible para detectar sujetos con deterioro cognitivo leve (150–154). Jia X, et al. Compararon el MMSE y el MOCA y encontraron que el MOCA era más sensible y cuando se usaba había una mayor prevalencia de DCL (154). Un hallazgo similar fue descrito por Ciesielecka et al. Cuando evaluaron sujetos mayores de 60 años con MMSE y MOCA y encontraron que el MOCA cumple mejor los criterios de DCL que el MMSE (153). Estos hallazgos se complementan con los descritos por Cacho et al. Cuando evaluaron el MMSE en conjunto con la prueba del reloj del MOCA y determinaron que cuando se evaluaban en conjunto mejoraba la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del deterioro cognitivo leve (151)

En nuestro estudio se no se encontró diferencias significativas en los puntajes de MMSE entre DCL/PORTADORES (p adj. 0.24448), esto se puede explicar en parte por lo descrito anteriormente lo que sugiere que los sujetos con DCL obtuvieron puntajes que los acercan a una tendencia normal debido a que el MMSE es más sensible para el diagnóstico de la demencia y no de deterioro cognitivo leve (150–154).

La anisotropía fraccional es una métrica que cuantifica el grado de anisotropía, es decir, la distribución desigual de las moléculas de agua en el recipiente que las contenga (155,156). En condiciones normales, los axones presentan una difusión anisotrópica de las moléculas de agua debido a la predominancia de uno de sus ejes sobre los demás, es decir, presentan valores de anisotropía mayores con respecto al soma neuronal de la sustancia gris que presenta una difusión isotrópica restringida o la difusión sin restricciones del líquido cefalorraquídeo (105,156).

En estudios donde se correlacionaron los valores de anisotropía con los cambios neuropatológicos por p-TAU en los estadios de Braak postmortem se observó que a valores más bajos de anisotropía fraccional más avanzados eran los cambios descritos por los estadios de Braak (3,52,157). En estudios murinos donde se indujo a taupatía se demostró que previo a la formación del ovillo neurofibrilar el axón presentaba un cambio estructural que se caracterizaba por la retracción axonal, el cambio en el diámetro y ensanchamiento cónico (66,158–160). Esta reorganización axonal lleva consigo un

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

cambio estructural y por ende un cambio en la longitud de los ejes del axón, razón por la cual, cambia el eje principal y en consecuencia los valores de anisotropía fraccional (105,142,161,162).

Estas teorías sugieren que los cambios fisiopatológicos propios de la enfermedad de Alzheimer alteran los valores de anisotropía fraccional en sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia (66,145,158–160,163). Esto fue demostrado por Maggipinto T et al. Quienes evaluaron la anisotropía fraccional en sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia por enfermedad de Alzheimer con sus controles y mediante un modelo de aprendizaje automatizado pudieron diferenciar estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer con base en los valores de anisotropía (13). Otros estudios como Oishi K et al y los de Nir T et al. Evidenciaron valores más bajos de anisotropía fraccional en sujetos con Alzheimer con diferencias significativas con respecto a sus grupos control (15,51).

En este estudio, para la anisotropía fraccional global se encontraron diferencias significativas entre PORTADORES/NO_PORTADORES (p adj = 0.0221*) donde se observaron valores de anisotropía significativamente menores en los portadores, estos mismos hallazgos se encontraron en los sujetos con enfermedad de Alzheimer versus sus controles (EA_ADNI/CNEA_ADNI p adj = 0.0026 **), lo que sugiere un cambio en la microestructura de la sustancia blanca, diámetro axonal y mielinización compatible con el proceso de taupatía propio de la enfermedad de Alzheimer similar a los hallazgos descritos anteriormente.

A pesar de que no se demostraron diferencias significativas para los sujetos con deterioro cognitivo y su grupo control (CNDCL y DCL p adj = 0.09768) llama la atención que hay diferencias significativas entre los sujetos no portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL y NO_PORTADORES p adj = 0.0001***) que no se evidencia entre DCL y PORTADORES (p adj = 0.6471) lo que sugiere cambios estructurales en el axón desde estadios preclínicos orientados a los observados en los sujetos con deterioro cognitivo. Estos hallazgos se correlacionan con los descritos por los estudios en modelos murinos a los que se indujo taupatía y en los estudios en humanos que evaluaron métricas de difusividad con estadios de Braak postmortem (3,52,157).

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Por otro lado, la difusividad media es el promedio de la difusión de las moléculas en los tres ejes del espacio(104,106). Así pues, en la sustancia gris la difusividad media será mayor que en la sustancia blanca, ya que en los axones hay un eje predominante que explica su comportamiento anisotrópico por lo cual un aumento en la difusividad media de los axones refleja un daño en su microestructura producto de una reorganización axonal que cambia las relaciones en los ejes y aumentando la difusividad media a medida que se encoge el axón(104,106,164,165). Esta teoría se demostró en modelos murinos de taupatía en enfermedad de Alzheimer y en estudios en sujetos con enfermedad de Alzheimer en diferentes estadios donde se encontró una correlación entre la disminución de la anisotropía fraccional y un aumento de la difusividad media con respecto a los hallazgos de ovillos neurofibrilares postmortem en la clasificación Braak donde se encontraron diferencias significativas en las métricas de difusividad como en los estadios Braak entre sujetos sanos, deterioro cognitivo leve y demencia (3,47,121,122). Estos hallazgos coinciden con la tendencia observada en los grupos de esta investigación, donde se encontraron diferencias significativas entre portadores y no portadores ($p \text{ adj} = 0.0144^*$), entre sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia ($p \text{ adj} = 0.0000193^{***}$) y entre sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer y sus controles ($p \text{ adj} = 0.0000004^{***}$).

Resalta de nuevo el hecho, que tanto en los estudios de Kantarci et. al (3) como en este, se encuentran diferencias significativas entre los controles de cada grupo y entre los sujetos de cada estadio de la enfermedad, sin embargo, no se observan diferencias significativas entre el grupo de portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve ($p \text{ adj} = 0.1198$, ns) lo que refuerza la hipótesis del daño axonal y la reorganización axónica en estadios preclínicos previamente mencionada (3,47,121,122) .

En cuanto a la difusividad radial, se define como la media aritmética de los dos ejes menos del axón, es decir, el correspondiente al ancho (diámetro) y la altura; esta métrica entonces establece una relación entre dos dimensiones dentro del axón y está relacionada con alteraciones a nivel de mielina, diámetro y retracción axonal (50,105)

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

Esta métrica se ha postulado como una de las más importantes en la evaluación de integridad de sustancia blanca debido a la integración de dos dimensiones estructurales y se ha encontrado significativamente aumentada en sujetos con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer (3,13,15,50–52,79,104,106,166,167).

En este estudio se encontraron diferencias significativas entre portadores y no portadores (p adj = 0.0304*), entre no portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve (p adj = 0.0000006***), entre portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve (p adj = 0.0327*), entre sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia (p adj = 0.0000032***) y entre sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer y sus controles (p adj = 0.0000005***). Aunque se observa una tendencia similar, se encuentra, además, una diferencia significativa entre portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve, comportamiento que no se había observado en las medidas anteriores. Este comportamiento coincide con el descrito por Becerra-Laparra et al (50) cuando evaluaron 11 métricas DTI en sujetos con diferentes estadios de la enfermedad de Alzheimer y encontraron que la difusividad radial era, en palabras de ellos, *“el mejor biomarcador mundial capaz de discriminar ancianos sanos, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer”* con un área bajo la curva ROC hasta del 81% y una precisión del 64,5% (50).

En el caso de la difusividad axial se encontraron diferencias significativas entre los portadores y no portadores (p adj = 0.0117*), entre sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia por enfermedad de Alzheimer (p adj = 0.0016**), entre sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer y sus controles (p adj = 0.0000022***) y entre no portadores y sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer (p adj = 0.0000653***). También se observa el patrón de diferencias significativas entre no portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve (p adj = 0.0000653***) pero no entre portadores y sujetos con deterioro cognitivo leve (p adj = 0.6720, ns). Este comportamiento es el mismo de las métricas anteriores y teniendo en cuenta que la difusividad axial refleja el movimiento de las moléculas en el autovector principal, es decir, el eje principal dominante del axón, la disminución reflejará una afección directa en el autovector principal, es decir el axón. Esto se demostró en estudios de degeneración Walleriana en nervio periférico y es compatible

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

con la fisiopatología de la reorganización y encogimiento axonal propio de la taupatía de la enfermedad de Alzheimer (104).

Estos hallazgos coinciden además con una correlación de todas las métricas con los puntajes obtenidos en el Minimal State Examination (MMSE) donde la anisotropía fraccional tuvo una correlación débil y positiva ($r = 0.033444$, $p = 0.0000010105^{***}$) y una correlación moderada y negativa para la difusividad media ($r = -0.413189$, $p = 0.00000000^{***}$) similar a lo descrito por (3,10,168), una correlación débil y negativa ($r = -0.384602$, $p = 0.000000001^{***}$) para la difusividad axial y una correlación moderada y negativa ($r = -0.412869$, $p = 0.0000000008^{***}$) para la difusividad radial compatible con lo descrito previamente por (12,14,29,50,168).

Los hallazgos en las métricas de difusividad en los estadios preclínicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer subrayan el papel crucial de la sustancia blanca en su fisiopatología. En este estudio, se observaron diferencias significativas entre los grupos. No obstante, es importante señalar que los estudios actuales han centrado su análisis en tractos y regiones específicas, particularmente aquellas donde se ha demostrado la presencia de taupatía y amiloidosis mediante PET (11,13–15,50,51) El análisis global realizado en esta investigación, a pesar de identificar diferencias intergrupales, ofrece un enfoque limitado y posiblemente insuficiente para comprender completamente la progresión de la enfermedad. Esto es particularmente relevante en el contexto de la enfermedad de Alzheimer familiar, donde resulta fundamental investigar las métricas de difusividad en tractos específicos y en áreas conocidas por ser los focos iniciales de taupatía. Esta aproximación permitiría una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes que afectan la sustancia blanca y contribuiría a la identificación de biomarcadores preclínicos para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

116

Conclusiones

Del presente trabajo de investigación podemos concluir lo siguiente:

- Los sujetos portadores de la mutación PSEN1 E280A en estadios preclínicos son un modelo de estudio ideal para conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la sustancia blanca.
- Las imágenes por tensor de difusión son una técnica segura y no invasiva que permite estudiar el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer en estadios preclínicos y clínicos.
- Las métricas de difusividad globales permiten diferenciar los cambios preclínicos y los estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer.
- Los portadores de la mutación PSEN1 E280A presentan valores menores de anisotropía fraccional que los controles. Este mismo patrón se refleja a lo largo de los estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer.
- Los portadores de la mutación PSEN1 E280A presentan valores globales mayores de difusividad media, axial y radial que los no portadores. Este mismo patrón se refleja a lo largo de los estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer.
- El comportamiento de las métricas de difusividad evaluadas por imágenes de tensor de difusión en sujetos con riesgo genético muestra un patrón de progresión de afección coherente con el propuesto y observado en modelos murinos y en estudios longitudinales que incluyen análisis postmortem.
- El análisis de las medidas de difusividad se postula como un posible biomarcador preclínico que requiere de estudios que involucren el comportamiento de estas en tractos específicos donde inicia la taupatía en el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

117

Limitaciones

Este estudio se realizó en el marco de un macroproyecto y se analizaron las imágenes posterior a su toma sin haberse tenido en cuenta para su adquisición las secuencias multishell para DTI que para el caso del repositorio local se adquirieron en singleshell. Esta adquisición en single Shell, se constituye como una limitación de resolución para realizar análisis más precisos como la deconvolución esférica restringida y NODI (Neurite Orientation Dispersión and Density Imaging)(139) . Estas técnicas, permiten mayor precisión en la segmentación de tractos específicos por lo que se determinó para este estudio el uso de métricas globales en lugar de la segmentación de tractos específicos, esto disminuye el impacto de los resultados, pero genera una oportunidad para analizar las métricas de difusividad en tractos específicos en estudios posteriores. Adicionalmente, este no es un estudio longitudinal por lo que no se puede observar la progresión de los sujetos, sino, evaluar de manera independiente los diferentes estadios.

Recomendaciones

- Se recomienda el análisis de las medidas de difusividad a través de estudios longitudinales en poblaciones con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer y desde la infancia, así como el estudio en diferentes tractos en áreas típicas donde se inicia la taupatía tales como el lóbulo temporal medial.
- Se recomienda explorar la correlación de las medidas de difusividad globales y específicas con otras neuroimágenes como el P-TAU así como estudios de conectividad anatómica y funcional en resonancia magnética.
- El estudio de las métricas de difusividad globales y específicas en conjunto con análisis patológicos postmortem para comprender la fisiopatología de la axonopatía propia de la enfermedad de Alzheimer. Estos estudios permitirán la correlación de lo biológico con lo imagenológico y lo clínico permitiendo un abordaje hacia un diagnóstico preclínico.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

118

Referencias

1. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Neuropsiquiatr [Internet]. 2003 Nov [cited 2019 Jul 19];41:13–22. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
2. Lista S, Bryant SEO, Blennow K, Dubois B, Hugon J. Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer ' s Disease. 2015;47:291–317.
3. Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick T, et al. White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2017 Aug 1;56:172–9.
4. Polanco JC, Li C, Bodea LG, Martinez-Marmol R, Meunier FA, Götz J. Amyloid- β and tau complexity - Towards improved biomarkers and targeted therapies. Nat Rev Neurol [Internet]. 2018;14(1):22–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.162>
5. Filley CM. The Behavioral Neurology of White Matter [Internet]. Second Edition. BMC Public Health. New York ; 2012. Available from: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttp://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttp://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>
6. Lope-Piedrafita S. Diffusion Tensor Imaging (DTI). In: Preclinical MRI Methods in Molecular Biology [Internet]. 2018. p. 103–16. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7531-0_7
7. Mart M. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer : definición , significación diagnóstica y utilidad clínica. 2009;1(2):101–14.
8. Andica, Kamagata, Hatano, Saito, Uchida, Ogawa, et al. Free-Water Imaging in White and Gray Matter in Parkinson's Disease. Cells. 2019;8(8):839.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

119

9. Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito A, Uchida W, Ogawa T, et al. Free-Water Imaging in White and Gray Matter in Parkinson's Disease. 2019. p. 1–18.
10. Archer DB, Moore EE, Shashikumar N, Dumitrescu L, Pechman KR, Landman BA, et al. Free-water metrics in medial temporal lobe white matter tract projections relate to longitudinal cognitive decline. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
11. _Tractografía de difusión de eliminación de agua libre_ una comparación con las adquisiciones convencionales y FLAIR DTI.pdf.
12. Chapman CH, Lawrence TS. DTI measurements for Alzheimer ' s classification.
13. Maggipinto T, Bellotti R, Amoroso N, Diacono D, Donvito G, Lella E, et al. DTI measurements for Alzheimer's classification. *Phys Med Biol.* 2017 Feb 24;62(6):2361–75.
14. Brueggen K, Grothe MJ, Dyrba M, Fellgiebel A, Fischer F, Filippi M, et al. The European DTI Study on Dementia — A multicenter DTI and MRI study on Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage.* 2017;144:305–8.
15. Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. DTI Analyses and Clinical Applications in Alzheimer's Disease. *Bone.* 2008;23(1):1–7.
16. Ibañez A, Slachevsky A, Serrano C. Manual de Buenas Prácticas para el Diagnóstico de Demencias. 2020.
17. Kalaria R, Maestre G, Mahinrad S, Acosta DM, Akinyemi RO, Alladi S, et al. The 2022 symposium on dementia and brain aging in low- and middle-income countries: Highlights on research, diagnosis, care, and impact. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2024 May 2; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38696263>
18. Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GYR, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE, et al. Early-onset familial alzheimer's disease (EOFAD). *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2012 Jul 1;39(4):436–45.
19. Goate AM, Pastor P, Roe CM, Norton J, Chakraverty S, Lopera F, et al. Identification of Genes that Modify the Age of Onset in a Large Familial Alzheimer's Disease Kindred. In 2005. p. 61–71.
20. Gálvez M. NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS. DR; 2016.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

120

21. Risacher SL, Apostolova LG. Neuroimaging in Dementia [Internet]. 2023. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
22. McEvoy LK, Brewer JB. Quantitative structural MRI for early detection of Alzheimers disease. Vol. 10, Expert Review of Neurotherapeutics. 2010. p. 1675–88.
23. Appel J, Potter E, Shen Q, Pantol G, Greig MT, Loewenstein D, et al. A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of Alzheimer’s disease. Vol. 21, Behavioural Neurology. Hindawi Limited; 2009. p. 13–9.
24. Matsui T, Yamashita KI. Static and Dynamic Functional Connectivity Alterations in Alzheimer’s Disease and Neuropsychiatric Diseases. Brain Connect. 2023 Jun 1;13(5):307–14.
25. Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik AI, Erramuzpe A, et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. Nat Methods [Internet]. 2019;16(1):111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41592-018-0235-4>
26. Franco Macías E, Suárez González A, Bustamante Rangel A, Gil Néciga E. Enfermedad de Alzheimer. In: Tratado de Medicina Geriátrica [Internet]. Second Edi. Elsevier España; 2011. p. 5129–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-298-1/00088-0>
27. Maillard P, Fletcher E, Singh B, Martinez O, Johnson DK, Olichney JM, et al. Cerebral white matter free water A sensitive biomarker of cognition and function. 2019;1–12.
28. Dewenter A, Jacob MA, Cai M, Gesierich B, Hager P, Kopczak A, et al. Disentangling the effects of Alzheimer’s and small vessel disease on white matter fibre tracts. Brain [Internet]. 2023 Feb 13;146(2):678–89. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/146/2/678/6647593>
29. Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick T, et al. White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging [Internet]. 2017;56:172–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.024>

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

121

30. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu-Gaya L, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2022 Sep 1;28(9):1797–801.
31. Naseri NN, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. Vol. 705, *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 183–94.
32. Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):505–8.
33. Aguillon D, Langella S, Chen Y, Sanchez JS, Su Y, Vila-Castelar C, et al. Plasma p-tau217 predicts in vivo brain pathology and cognition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 May 12];19(6):2585–94. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.udea.lookproxy.com/doi/full/10.1002/alz.12906>
34. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. Vol. 20, *Journal of Neuroinflammation*. BioMed Central Ltd; 2023.
35. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud Colombia 2023. 2024.
36. Jayadev S. Genetics of Alzheimer Disease [Internet]. 2022. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
37. Lopera F, Ardilla A, Martínez; A, Madrigal L, Juan ;, Arango-Viana C, et al. Clinical Features of Early-Onset Alzheimer Disease in a Large Kindred With an E280A Presenilin-1 Mutation [Internet]. Vol. 277, *JAMA*. 1997. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
38. Acosta-Uribe J, Aguillón D, Cochran JN, Giraldo M, Madrigal L, Killingsworth BW, et al. A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Med*. 2022 Dec 1;14(1).
39. Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, González-Ortiz S, et al. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14(3):340–51.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

122

40. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia NIH Public Access [Internet]. Vol. 130, Brain. 2007 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
41. Parvizi J. Corticocentric myopia: old bias in new cognitive sciences. Trends Cogn Sci. 2009;13(8):354–9.
42. Wang P, Zhang H, Han L, Zhou Y. Cortical function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Transl Neurosci. 2016 Jan 1;7(1):116–25.
43. Garcia-Dias R, Scarpazza C, Baecker L, Vieira S, Pinaya WHL, Corvin A, et al. Neuroharmony: A new tool for harmonizing volumetric MRI data from unseen scanners. Neuroimage. 2020 Oct 15;220.
44. Larvie M, Fischl B. Volumetric and fiber-tracing MRI methods for gray and white matter [Internet]. 1st ed. Vol. 135, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2016. 39–60 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00003-9>
45. Rojas C. G, de Guevara DL, Jaimovich F. R, Brunetti E, Faure L. E, Gálvez M. M. Neuroimágenes En Demencias. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016;27(3):338–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.008>
46. Maestú Uturbe Fernando, Ríos Lago Marcos, Cabestrero Alonso R. Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos. 2007. 554 p.
47. Van Den Heuvel MP, Pol HEH. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. Vol. 18, Psiquiatria Biologica. Elsevier Doyma; 2011. p. 28–41.
48. Luo Y, Sun T, Ma C, Zhang X, Ji Y, Fu X, et al. Alterations of Brain Networks in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Resting State fMRI Study Based on a Population-specific Brain Template. Neuroscience. 2021 Jan 1;452:192–207.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

123

49. Ossenkuppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. Vol. 21, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 726–34.
50. Becerra-Laparra I, Cortez-Conradis D, Garcia-Lazaro H, Martinez-Lopez M, Roldan-Valadez E. Radial Diffusivity is the Best Global Biomarker Able to Discriminate Healthy Elders, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease: A Diagnostic Study of DTI-Derived Data. *Neurol India*. 2020 Mar 1;68(2):427–34.
51. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin*. 2013;3:180–95.
52. Magalhães TNC, Casseb RF, Gerbelli CLB, Pimentel-Siva LR, Nogueira MH, Teixeira CVL, et al. Whole-brain DTI parameters associated with tau protein and hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2023 Feb 1;
53. Real Academia Español. *Demente*. 2024.
54. Asociación Americana de Psiquiatría. *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5™* [Internet]. 2014. Available from: www.appi.org
55. OMS. *Demencia* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
56. Martínez DB, Soldevilla MAG, Santiago AP, Martínez JT. *Enfermedad de Alzheimer*. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2019;12(74):4338–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
57. Long S, Benoist C, Wirdner W. *World Alzheimer Report 2023:Reducing dementia risk: never too early, never too late*. London; 2023 Sep.
58. Lalli MA, Cox HC, Arcila ML, Cadavid L, Moreno S, Garcia G, et al. Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014 Oct 1;10(5):S277-S283.e10.
59. Breijyeh Z, Karaman R. *Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*. Vol. 25, *Molecules*. MDPI; 2020.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

124

60. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
61. Mcdade EM. Alzheimer Disease [Internet]. 2022. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
62. Sepulveda-Falla D, Glatzel M, Lopera F. Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. Vol. 32, *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2012. p. 1–12.
63. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. Vol. 51, *Folia Neuropathologica*. Termedia Publishing House Ltd.; 2013. p. 1–9.
64. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to alzheimer's disease. Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI; 2021.
65. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselmann LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. Vol. 29, *Reviews in the Neurosciences*. Walter de Gruyter GmbH; 2018. p. 613–27.
66. Terwel D, Dewachter I, Leuven F Van. Axonal Transport, Tau Protein, and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease [Internet]. Vol. 151, Terwel et al. *NeuroMolecular Medicine*. 2002. Available from: www.med.kuleuven.ac.be/legtegg/
67. Iqbal K. Tau and Alzheimer's disease: Past, present and future. Vol. 81, *Cytoskeleton*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 116–21.
68. Strain JF, Smith RX, Beaumont H, Roe CM, Gordon BA, Mishra S, et al. Loss of white matter integrity reflects tau accumulation in Alzheimer disease defined regions. *Neurology*. 2018;91(4):E313–8.
69. García-Montes M, Crespo I. Myelination as a modulating factor in memory circuitry. Vol. 76, *Revista de Neurologia*. *Revista de Neurologia*; 2023. p. 101–9.
70. Filley CM. White matter neurobiology. *White Matter Dementia*. 2016;

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

125

71. Filley CM. White matter and behavioral neurology. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1064:162–83.
72. Matejko AA, Ansari D. Drawing connections between white matter and numerical and mathematical cognition: A literature review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:35–52.
73. Ullén F. Is activity regulation of late myelination a plastic mechanism in the human nervous system? *Neuron Glia Biol.* 2009;5(1–2):29–34.
74. Turken AU, Whitfield-Gabrieli S, Bammer R, Baldo J V., Dronkers NF, Gabrieli JDE. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage.* 2008;42(2):1032–44.
75. Parvizi J. Corticocentric myopia: old bias in new cognitive sciences. *Trends Cogn Sci.* 2009;13(8):354–9.
76. Filley CM. White matter dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(5):267–77.
77. Filley CM. White matter dementia: Origin, development, progress, and prospects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2016;28(4):262–72.
78. Filley CM, Fields RD. White matter and cognition: Making the connection. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2093–104.
79. Filley CM. White matter dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(5):267–77.
80. Wang Y, Metoki A, Alm KH, Oslon IR. White Matter Pathways and Social Cognition. *Physiol Behav* [Internet]. 2018;176(90):350–70. Available from: file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf
81. Filley CM, Fields RD. White matter and cognition: Making the connection. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2093–104.
82. Schmidt RE. White Matter and Myelin Disorders [Internet]. 1st ed. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach.* Elsevier Inc.; 2010. 485–513 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06982-6.00022-5>

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

126

83. Filley CM. The Behavioral Neurology of White Matter. Vol. 5, BMC Public Health. 1–8 p.
84. Filley CM. White matter dementia: Origin, development, progress, and prospects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;28(4):262–72.
85. Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage* [Internet]. 2018;182(June 2017):207–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>
86. Al-Hajri Z, Del Bigio MR. Brain damage in a large cohort of solvent abusers. *Acta Neuropathol*. 2010;119(4):435–45.
87. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina D Della, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(12):1474–82.
88. Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, et al. White Matter Damage in Alzheimer Disease and Its Relationship to Gray Matter Atrophy 1. *Radiology* [Internet]. 258. Available from: <http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.10101284/-/DC1>
89. Maier-hein KH, Westin C fredrik, Shenton ME, Weiner MW, Raj A, Thomann P, et al. Widespread white matter degeneration preceding the onset of dementia. 2016;11(5):485–93.
90. Filley CM, Kozora E, Brown MS, Miller DE, West SG, Arciniegas DB, et al. White matter microstructure and cognition in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2009;22(1):38–44.
91. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: An update. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(3):157–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.10>
92. Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2004;61(10):1531–4.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

127

93. Rivera DM, Puentes S, Caballero L. Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. 2011;292–306.
94. SERAM. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. 2006.
95. Hernández C, Zudaire B, Castaño S, Azcárate P, Villanueva A, Bastarrika G. Principios básicos de resonancia magnética cardiovascular (RMC): secuencias, planos de adquisición y protocolo de estudio. Vol. 30, An. Sist. Sanit. Navar. 2007.
96. Romero C, Ghisi J, Mazzucco J, Ternak A. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. Revista argentina de neurocirugía. 2007;21(1):0–0.
97. Maestú Uturbe Fernando, Ríos Lago Marcos, Cabestrero Alonso R. Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos. 2007. 554 p.
98. Whitton C, Murray RC, Dyson SJ. Magnetic Resonance Imaging. In: Medical Imaging Systems. 2003. p. 216–22.
99. Anderson VC, Obayashi JT, Kaye JA, Quinn JF, Berryhill P, Riccelli LP, et al. Longitudinal relaxographic imaging of white matter hyperintensities in the elderly. Fluids Barriers CNS. 2014;11(1):1–10.
100. Zang Y, Jahng GH, Bayne W, Mori S, Schad L, Mueller S, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. 2007;68(1):13–9.
101. Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick T, et al. White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2017;56:172–9.
102. Romero C, Ghisi J, Mazzucco J, Ternak A. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. Revista argentina de neurocirugía. 2007;21(1):0–0.
103. Quintero G, Martín-landrove M. Análisis de la Difusión y Curtosis Aparentes en Imágenes por Resonancia Magnética. ResearchGate. 2019;(March):74.
104. Martín Noguerol T, Martínez Barbero JP. Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: a new approach. Radiologia. 2017 Jul 1;59(4):273–85.
105. Martín Noguerol T, Martínez Barbero JP. Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: a new approach. Radiologia. 2017 Jul 1;59(4):273–85.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

128

106. Wang YTT, Rosa-Neto P, Gauthier S. Advanced brain imaging for the diagnosis of Alzheimer disease. Vol. 36, Current opinion in neurology. NLM (Medline); 2023. p. 481–90.
107. Rokem A, Takemura H, Bock AS, Scherf KS, Behrmann M, Wandell BA, et al. The visual white matter: The application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science. *J Vis.* 2017;17(2):4.
108. Mandonnet E, Sarubbo S, Petit L. The nomenclature of human white matter association pathways: Proposal for a systematic taxonomic anatomical classification. *Front Neuroanat.* 2018;12(November):1–14.
109. Duque Martinez S, Ochoa Gómez JF. DESARROLLO DE METODOLOGÍA PARA ANÁLISIS CUANTITATIVO DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN. Medellín; 2018.
110. Duque A, Roa E, Castedo J. Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiologia.* 2008;50(2):99–111.
111. Lope-Piedrafita S. Diffusion Tensor Imaging (DTI). In: *Preclinical MRI Methods in Molecular Biology.* 2018. p. 103–16.
112. Mandonnet E, Sarubbo S, Petit L. The nomenclature of human white matter association pathways: Proposal for a systematic taxonomic anatomical classification. *Front Neuroanat.* 2018;12(November):1–14.
113. Tokariev M, Vuontela V, Perkola J, Lönnberg P, Lano A, Andersson S, et al. A protocol for the analysis of DTI data collected from young children. *MethodsX* [Internet]. 2020;7:100878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100878>
114. Maillard P, Fletcher E, Singh B, Martinez O, Johnson DK, Olichney JM, et al. Cerebral white matter free water A sensitive biomarker of cognition and function. 2019;1–12.
115. _Extracellular free water and glutathione in first-episode psychosis— a multimodal investigation of an inflammatory model for psychosis.pdf.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

129

116. Tanner JJ, Amin M, Hardcastle C, Parvataneni H, Vaillancourt DE, Mareci TH, et al. Better Brain and Cognition Prior to Surgery Is Associated With Elevated Postoperative Brain Extracellular Free-Water in Older Adults. 2019;11(May):1–11.
117. Tuozzo C, Lyall AE, Pasternak O, James ACD, Crow TJ, Kubicki M. Patients with chronic bipolar disorder exhibit widespread increases in extracellular free water. 2017;(March):1–8.
118. Tang Y, Ph D, Pasternak O, Ph D, Kubicki M, Ph D, et al. Altered Cellular White Matter But Not Extracellular Free Water on Diffusion MRI in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. (25):1–9.
119. Whitton C, Murray RC, Dyson SJ. Magnetic Resonance Imaging. In: Medical Imaging Systems. 2003. p. 216–22.
120. Sacu S, Slattery CF, Friston KJ, Paterson RW, Foulkes AJM, Yong K, et al. Neural mechanisms of disease pathology and cognition in young-onset Alzheimer's Disease variants. Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.03.11.24304042>
121. Strain JF, Smith RX, Beaumont H, Roe CM, Gordon BA, Mishra S, et al. Loss of white matter integrity reflects tau accumulation in Alzheimer disease defined regions. *Neurology*. 2018;91(4):E313–8.
122. Rose SE, Chen F, Chalk JB, Zelaya FO, Strugnell WE, Benson M, et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: An evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):528–30.
123. Ukmar M, Makuc E, Onor ML, Garbin G, Trevisiol M, Cova MA. Risonanza magnetica con tensori di diffusione nella valutazione delle alterazioni della sostanza bianca nei pazienti con malattia di Alzheimer e nei pazienti con mild cognitive impairment. *Radiologia Medica*. 2008;113(6):915–22.
124. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, et al. Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. Vol. 11, *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc.; 2015. p. 865–84.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

130

125. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin.* 2013;3:180–95.
126. Dumont M, Roy M, Jodoin PM, Morency FC, Houde JC, Xie Z, et al. Free Water in White Matter Differentiates MCI and AD From Control Subjects. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(October):1–9.
127. Neuroimaging Tools & Resources Collaboratory. NITRC Community: User Guide - NITRC Computational Environment Getting Started [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 26]. Available from: https://www.nitrc.org/plugins/mwiki/index.php/nitrc:User_Guide_-_NITRC_Computational_Environment_Getting_Started
128. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage.* 2020 Feb 1;206.
129. Sporns O. Connectome networks: From cells to systems. In: *Research and Perspectives in Neurosciences* [Internet]. Springer Verlag; 2016 [cited 2020 Oct 4]. p. 107–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435773/>
130. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage* [Internet]. 2013;80:105–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>
131. Oldham S, Arnatkevičiūtė A, Smith RE, Tiegó J, Bellgrove MA, Fornito A. The efficacy of different preprocessing steps in reducing motion-related confounds in diffusion MRI connectomics. *Neuroimage.* 2020;222(August).
132. Park BY, Byeon K, Park H. FuNP (fusion of neuroimaging preprocessing) pipelines: A fully automated preprocessing software for functional magnetic resonance imaging. *Front Neuroinform.* 2019;13(February):1–14.
133. Ubuntu Desktop Guide [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://help.ubuntu.com/22.04/ubuntu-help/index.html>

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

131

134. 2023 [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. The Python Standard Library — Python 3.12.4 documentation. Available from: <https://docs.python.org/3/library/index.html>
135. Lesh TA, Maddock RJ, Howell A, Wang H, Tanase C, Daniel Ragland J, et al. Extracellular free water and glutathione in first-episode psychosis—a multimodal investigation of an inflammatory model for psychosis. *Mol Psychiatry*. 2021 Mar 1;26(3):761–71.
136. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage*. 2016 Nov 15;142:394–406.
137. MRtrix3. dwi2response — MRtrix3 3.0 documentation [Internet]. [cited 2024 May 25]. Available from: <https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/reference/commands/dwi2response.html#dholander>
138. Raffelt D, Connelly A. Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image SEE PROFILE [Internet]. 2016. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/307863133>
139. Rüber T, Elger CE, Weber B. Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Tractography. In 2016. p. 411–42.
140. Pomponio R, Erus G, Habes M, Doshi J, Srinivasan D, Mamourian E, et al. Harmonization of large MRI datasets for the analysis of brain imaging patterns throughout the lifespan. *Neuroimage*. 2020 Mar 1;208.
141. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 2014 Sep 12;276:187–205.
142. Sexton CE, Walhovd KB, Storsve AB, Tamnes CK, Westlye LT, Johansen-Berg H, et al. Accelerated changes in white matter microstructure during aging: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Journal of Neuroscience*. 2014 Nov 12;34(46):15425–36.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

132

143. Damoiseaux JS. Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*. 2017 Oct 15;160:32–40.
144. Nicolas R, Hiba B, Dilharreguy B, Barse E, Baillet M, Edde M, et al. Changes Over Time of Diffusion MRI in the White Matter of Aging Brain, a Good Predictor of Verbal Recall. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2021 Nov 27];12:218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32922282>
145. Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex*. 2004;14(4).
146. _Un mejor cerebro y cognición antes de la cirugía se asocian con agua libre extracelular cerebral postoperatoria elevada en adultos mayores _ *Frontiers in Aging Neuroscience.pdf*.
147. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roquéi Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
148. Rios-Romenets S, Lopera F, Sink KM, Hu N, Lian Q, Guthrie H, et al. Baseline demographic, clinical, and cognitive characteristics of the Alzheimer's Prevention Initiative (API) Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Colombia Trial. *Alzheimer's and Dementia*. 2020 Jul 1;16(7):1023–30.
149. Fuller JT, Cronin-Golomb A, Gatchel JR, Norton DJ, Guzmán-Vélez E, Jacobs HIL, et al. Biological and Cognitive Markers of Presenilin1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Colombian Kindred. Vol. 6, *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. NLM (Medline); 2019. p. 112–20.
150. Lim MYL, Loo JHY. Screening an elderly hearing impaired population for mild cognitive impairment using Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jul 1;33(7):972–9.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

151. Cacho J, Benito-León J, García-García R, Fernández-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;22(3):889–96.
152. Tokumitsu K, Yasui-Furukori N, Takeuchi J, Yachimori K, Sugawara N, Terayama Y, et al. The combination of MMSE with VSRAD and eZIS has greater accuracy for discriminating mild cognitive impairment from early Alzheimer's disease than MMSE alone. *PLoS One*. 2021 Feb 1;16(2 February).
153. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? *Metaanaliza. Psychiatr Pol*. 2016;50(5):1039–52.
154. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2021 Dec 1;21(1).
155. Quintero G, Martín-landrove M. Análisis de la Difusión y Curtosis Aparentes en Imágenes por Resonancia Magnética. *ResearchGate*. 2019;(March):74.
156. Tromp D. Diffusion Tensor Image processing The basics Diffusion Tensor Imaging Basics. 2012;
157. Sarbu N, Shih RY, Jones R V., Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White matter diseases with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2016;36(5):1426–47.
158. Debanne D, Campanac E, Bialowas A, Carlier E, Alcaraz G. Axon physiology. *Physiol Rev*. 2011;91(2):555–602.
159. Wong KM, Babetto E, Beirowski B. Axon degeneration: Make the schwann cell great again. *Neural Regen Res*. 2017;12(4):518–24.

Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer

134

160. Eduardo E, Benarroch EE. Degeneración axonal adquirida y regeneración. Conocimientos recientes y correlaciones clínicas. 2015;33–42.
161. Kamagata K, Andica C, Kato A, Saito Y, Uchida W, Hatano T, et al. Diffusion magnetic resonance imaging-based biomarkers for neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10).
162. Zang Y, Jahng GH, Bayne W, Mori S, Schad L, Mueller S, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. 2007;68(1):13–9.
163. Huang SY, Tian Q, Fan Q, Witzel T, Wichtmann B, McNab JA, et al. High - gradient diffusion MRI reveals distinct estimates of axon diameter index within different white matter tracts in the in vivo human brain. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01961-2>
164. Hoy AR, Kecskemeti SR, Corps MS, Navy US. Tractografía de difusión de eliminación de agua libre : una comparación con las adquisiciones convencionales y FLAIR DTI. 2019;1–16.
165. Ukmar M, Makuc E, Onor ML, Garbin G, Trevisiol M, Cova MA. Risonanza magnetica con tensori di diffusione nella valutazione delle alterazioni della sostanza bianca nei pazienti con malattia di Alzheimer e nei pazienti con mild cognitive impairment. *Radiologia Medica*. 2008;113(6):915–22.
166. Verkhratsky A, Ho MS, Zorec R, Parpura V. Neuroglia in Neurodegenerative Diseases [Internet]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1175. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>
167. Bergamino M, Keeling EG, Mishra VR, Stokes AM, Walsh RR. Assessing white matter pathology in early-stage parkinson disease using diffusion mri: A systematic review. *Front Neurol* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 Dec 6];11. Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.3389%2Ffneur.2020.00314>
168. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer’s disease, MCI,

**Comportamiento de las medidas de difusividad en sujetos con riesgo genético
para enfermedad de Alzheimer**

135

and normal aging. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2013;3:180–95. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.006>