

Correlación entre funciones ejecutivas y volúmenes cerebrales de pacientes adultos mayores con y sin déficit cognitivo

Emmanuel Tovar-Rivera,* Coral López-Martínez,* Ivonne K. Becerra-Laparra,*
Carla Gómez-Sandoval,** Ernesto A. Roldán-Valadez***

RESUMEN

Introducción. La corteza pre frontal (CPF) es el área que presenta mayor pérdida de volumen a medida que envejece. El deterioro de las funciones ejecutivas del anciano se ha relacionado a esta atrofia sin patología neurológica asociada. **Objetivo.** Analizar la asociación entre el desempeño en pruebas que valoran funciones ejecutivas y el volumen de la corteza pre frontal en pacientes adultos mayores sin deterioro cognitivo (DC) y en pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Material y métodos.** Se incluyeron 20 pacientes de 65 años o más, 10 con diagnóstico previo de enfermedad de Alzheimer (EA) y 10 sin DC. Se les realizó una evaluación de las funciones ejecutivas y una resonancia magnética (RM) de cráneo con volumetría y post proceso de secuencia (DTI) de difusión. **Resultados.** Pacientes sin DC. Edad promedio: 71 años; 7 mujeres y 3 hombres; volumen promedio de CPF: 69.38 cm³; media de puntuación en la batería de evaluación frontal: 15.4 puntos. Pacientes con enfermedad de Alzheimer. Edad promedio: 76.8 años; 8 mujeres y 2 hombres, volumen promedio de la CPF: 55.77 cm³; media de puntuación en la batería de evaluación frontal: 10.1 puntos. **Conclusiones.** En los pacientes sin DC la correlación entre el volumen de la CPF y la batería de evaluación frontal fue negativa; las correlaciones con la fluidez semántica y la retención de dígitos fueron positivas. En los pacientes con EA la correlación fue positiva entre el volumen de la CPF y las pruebas de funciones ejecutivas. Los volúmenes cerebrales fueron menores en los pacientes con EA. El desempeño en la batería de evaluación frontal y fluidez semántica fue significativamente mayor en los pacientes sin DC.

Palabras clave. Envejecimiento cognitivo. Corteza prefrontal. Alzheimer.

ABSTRACT

Introduction. The prefrontal cortex (PFC) is the area that presents the greatest loss in volume as you age. The decrease of the executive functions of the elderly themselves have been linked to this atrophy without associated neurological disease. **Objective.** To analyze the association between tests performance that assess executive functions and prefrontal cortex volume in elderly patients without cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. **Material and methods.** We included 20 patients aged 65 years or older, 10 previously diagnosed with Alzheimer's disease and 10 without cognitive impairment. Underwent an assessment of executive functions and skull MRI volumetry and post processing sequence diffusion tensor. **Results.** Patients without cognitive impairment: mean age 71 years, 7 women and 3 men, average volume of PFC: 69.38 cm³, mean score on the frontal assessment battery: 15.4 points. Patients with Alzheimer's disease: mean age 76.8 years, 8 women and 2 men, average volume of the PFC: 55.77cm³, mean score on the Frontal Assessment Battery: 10.1 points. **Conclusions.** In patients without cognitive impairment correlation between the volume of the PFC and frontal assessment battery was negative correlations; with semantic fluency and digit span were positive. In AD patients was positive correlation between the volume of the PFC and executive function tests. Brain volumes were lower in patients with AD. The frontal assessment battery performance and semantic fluency was significantly higher in patients without cognitive impairment.

Key words. Cognitive aging. Prefrontal cortex. Alzheimer.

* Unidad de Geriatria, Fundación Clínica Médica Sur. ** Unidad de Psiquiatria, Fundación San Juan de Dios.
*** Unidad de Resonancia Magnética, Fundación Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Emmanuel Tovar-Rivera

Unidad de Geriatria, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. Deleg. Tlalpan, México, D.F.,
C.P.14050. Tel.: 5424-7200, Ext. 4402 Correo electrónico: etrivera79@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Al igual que en todo el cuerpo, el envejecimiento del sistema nervioso presenta cambios anatómicos y funcionales característicos. A nivel central se relaciona con una reducción generalizada del volumen cerebral, disminución en el peso y aumento en el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR).¹ Después de los 50 años de edad se ha estimado que el peso cerebral disminuye de 1 a 5% por década; para los 80 años, normalmente se reduce 10% en comparación con el cerebro de los adultos jóvenes.² En volúmenes cerebrales medidos por RM, longitudinalmente la tasa de contracción del volumen cerebral se calculó en 0.32% por año,³ con una reducción del lóbulo frontal alrededor de 12% y del lóbulo temporal en 9%.⁴ Esta disminución en el volumen cerebral se ha relacionado con múltiples factores como disminución de la sustancia gris secundario a muerte neuronal,⁵ disminución del volumen neuronal; disminución de la sustancia blanca, deterioro en las vainas de mielina, disminución en el árbol dendrítico neuronal y de sus sinapsis.⁶ Con base en lo anterior, se ha determinado que los cambios cerebrales relacionados con la edad no se presentan uniformemente en todas las regiones; en múltiples estudios se ha reportado que el área más afectada es la corteza pre frontal⁷ y en menor grado el cuerpo estriado, el lóbulo temporal, el vermis y el hipocampo; las áreas menos afectadas son las regiones parietal y occipital.⁸

La corteza pre frontal (CPF) es la región más anterior de los lóbulos frontales. Está más desarrollada en el humano que en cualquier otra especie. Su desarrollo estructural y funcional es el más tardío de toda la neo corteza y constituye 30% de ella.⁹ Se considera una zona de asociación cognitiva soporte de las funciones mentales más complejas, también llamadas funciones ejecutivas (FE).

La adquisición de las FE comienza alrededor de los 12 meses de edad, se desarrollan lentamente, logrando una estabilidad en la edad adulta y posteriormente declinan en la vejez⁹ en asociación con la atrofia progresiva de la CPF.¹⁰

La principal finalidad de las FE es la solución de problemas, tanto internos como externos, de una forma eficaz y aceptable para la persona y la sociedad.¹¹ Funciones como la planeación, el control conductual, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo y la fluidez, permiten que los sujetos se involucren exitosamente en conductas independientes, útiles y productivas.¹²

Con el envejecimiento normal sin una patología neurológica relacionada, se considera que estas funciones mentales son las que sufren mayor deterioro; se observa

disminución en la flexibilidad mental; lentitud y menos precisión al cambiar de actividad; reducción del razonamiento práctico ante tareas complejas y disminución en la capacidad de solución de problemas lógicos por la presencia de desorganización y redundancia.¹³

Una adecuada valoración cognitiva es trascendental en el adulto mayor para establecer el diagnóstico diferencial entre los cambios propios de la edad y un DC o una demencia incipiente. La aproximación diagnóstica sigue siendo principalmente clínica; sin embargo, es necesario disponer de herramientas accesorias para diferenciar lo normal de lo patológico en pacientes en los que una serie de factores psico-biológicos propios de la edad, como depresión, limitaciones físicas motoras o sensoriales, entre otras, pueden ser inductores de confusión.

OBJETIVO

Analizar la asociación entre el desempeño en pruebas específicas que valoran FE y el volumen de la CPF y describir las diferencias encontradas en pacientes de 65 años o más sin DC y en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo no-aleatorizado en el que se incluyeron 20 pacientes de consulta privada del hospital Médica Sur, a 10 de ellos se les diagnosticó previamente con EA probable¹⁴ y 10 pacientes sin DC franco, todos de 65 años de edad o más. A todos se les realizó una valoración geriátrica global, valoración de la función cognitiva y una RM de cerebro con volumetría cerebral y post proceso de secuencia DTI.

- **Criterios de exclusión:** Presencia de déficit sensorial (visual o auditivo), presencia de alteraciones que impidieran el movimiento adecuado de las manos; pacientes con delirium, antecedentes de enfermedades neurológicas, enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad psiquiátrica, demencia de otra etiología, consumo de medicamentos que afectaran el estado cognitivo; con contraindicaciones para realizarse RM (presencia de marcapasos, implantes metálicos o claustrofobia). Se eliminaron del estudio los pacientes con RM o pruebas neuropsicológicas incompletas y aquéllos con hallazgos de malformación estructural o lesiones cerebrales al realizarse la RM.
- **Valoración geriátrica integral:** Incluye valoración neurológica, evaluación de la funcionalidad: movilidad (Rosow-Breslow),¹⁵ índice de discapacidad (Nagi),¹⁶

actividades básicas de la vida diaria (Katz),¹⁷ (Barthel),¹⁸ actividades instrumentadas de la vida diaria (Lawton),¹⁹ evaluación nutricional (MNA: *mini nutritional assessment*),²⁰ valoración sensorial (visión y audición), valoración del estado de ánimo (GDS)²¹ (DSM IV); examen mínimo del estado mental (MMSE)²² y prueba del reloj.²³

- **Valoración neuropsicológica:** Incluye la batería de evaluación frontal (FAB),²⁴ prueba de dígitos en progresión y regresión (WAIS-R),²⁵ prueba de fluidez semántica (Neuropsi).²⁶

La batería de evaluación frontal (FAB) es una herramienta de tamizaje que incluye 6 módulos que valoran funciones ejecutivas específicas de forma rápida y sencilla. Tiene una puntuación máxima de 18 puntos y cada módulo tiene una puntuación máxima de 3 puntos; el punto de corte para considerar que hay un déficit subcortical es una puntuación entre 15 y 16 puntos, y para considerar un deterioro o demencia fronto-subcortical, una puntuación de 12 a 13 puntos. Las funciones ejecutivas evaluadas son conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a interferencia, control inhibitorio de estímulos y autonomía del medio ambiente.

La prueba de retención de dígitos, derivada de la escala de memoria de Wechsler, mide en progresión la atención auditiva, la capacidad de retención y la evocación inmediata. En regresión mide la memoria de trabajo y la capacidad de realizar dos tareas mentales a la vez.

La prueba de fluidez verbal semántica mide la velocidad y facilidad de producción verbal, evalúa la capacidad para iniciar una tarea novedosa a partir de una indicación, valora la organización mental, estrategias de búsqueda, memoria de trabajo y memoria a largo y corto plazo.

- **Adquisición de imágenes cerebrales:** La evaluación del cerebro mediante RM convencional se realizó con un equipo 3.0T Signa HDxt scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI); high-resolution 8-channel head coil (Invivo, Gainesville, FL). El examen incluyó secuencias clínicas estándar: secuencia FLAIR potenciada en T1 sagital; secuencia gradiente de eco axial (FSPGR); secuencia *fast spin-eco* potenciada en T2 coronal (FSE); secuencia FLAIR axial y secuencia de imágenes por DTI.

Análisis volumétrico

El volumen total del cerebro se estimó con un atlas cerebral, utilizando el programa Statistical Parametric Mapping (IBASPM Toolbox)²⁷ y la secuencia FSPGR. Las

imágenes de RM fueron segmentadas en tres tejidos diferentes del cerebro: líquido cefalorraquídeo (LCR), sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB).

- **Análisis de la secuencia DTI, medición de difusividad media global y fracción de anisotropía.** El uso de la secuencia DTI permite obtener información detallada, anatómica y funcional de los tejidos cerebrales normales y patológicos de una manera no invasiva. Las imágenes por DTI pueden utilizarse para visualizar los tractos principales de sustancia blanca del cerebro,^{28,29} e indirectamente evaluar su integridad.³⁰ La media global (MD) es una medida del movimiento promedio de las moléculas de agua, independientemente de la direccionalidad de los tejidos; la fracción de anisotropía (FA) mide la direccionalidad de la difusión del agua.³¹

Análisis estadístico

Se realizó una correlación en la que se empleó el coeficiente de correlación de Pearson (R) para describir el grado de relación lineal entre cada par de variables, considerando el diagnóstico clínico de los pacientes. La fuerza de la relación lineal correspondiente al valor del coeficiente de correlación se interpretó como muy fuerte (por lo menos 0.8), moderadamente fuerte (0.6 hasta 0.8), justo (0.3 hasta 0.6) y deficiente (menos de 0.3).³²

Se aplicó una prueba T Student para comparar las puntuación de las pruebas neuropsicológicas entre los dos grupos de pacientes.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS IBM statistics (versión 20.0.0 de IBM Corporation, Armonk, N.Y.). La significancia estadística fue indicada por una $P < 0.05$ (2-colas).

RESULTADOS

El grupo sin DC tuvo una edad promedio de 71 años (66-83), integrado por 7 mujeres y 3 hombres con escolaridad promedio de nueve (6-15). El grupo diagnóstico de EA probable tuvo una edad promedio de 76.8 años (65-94) integrado por 8 mujeres y 2 hombres, con escolaridad promedio de 12.6 años (6-16). En la tabla 1 se muestran las medias de las puntuaciones obtenidas en las pruebas aplicadas para valorar las funciones ejecutivas, así como el promedio de los volúmenes cerebrales. En la tabla 2 se muestran las correlaciones obtenidas entre el volumen de la corteza pre frontal y las puntuaciones en las pruebas aplicadas en los dos grupos de pacientes. La tabla 3 mues-

tra la comparación entre las medias de las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas en los 2 grupos de pacientes, así como las puntuaciones de las 6 sub pruebas que incluyen la batería de evaluación frontal.

Tabla 1. Medias de las pruebas neuropsicológicas y de los volúmenes cerebrales en los dos grupos de pacientes.

Diagnóstico	Pacientes sin deterioro cognitivo (n = 10)		Pacientes con enfermedad de Alzheimer (n = 10)	
	Media	Mínimo-Máximo	Media	Mínimo-Máximo
Edad (años)	71.00	66-83	76.80	65-94
Escolaridad (años)	9.10	6-15	12.60	6-16
FAB total (puntos/18)	15.40	12-17	10.10	4-16
Fluidez semántica (número de palabras)	16.20	9-22	7.40	0-12
Dígitos en progresión (número de series)	5.00	3-6	5.60	0-10
Dígitos en regresión (número de series)	4.40	2-6	4.20	0-7
Volumen cerebral total (cm ³)	1,389.47	1,211.81-1656.59	1,408.52	1,271.5- 1602.45
Volumen SG total (cm ³)	615.09	552.39-686.73	548.63	435.5-646.6
Volumen SB total (cm ³)	413.56	367.77-501.01	404.50	348.08-453.09
Volumen de LCR (cm ³)	454.99	330.77-572.11	549.79	471.55-677.55
Volumen de CPF (cm ³)	69.38	61.45-80.74	55.77	28.66-71.61
Volumen de hipocampos (cm ³)	2.98	2.13-3.71	2.79	2.15-3.42
Difusividad media (MD)	0.0012	0.0010-0.0013	0.0014	0.0013-0.0016
Fracción de anisotropía (FA)	0.2735	0.2454-0.2911	0.2693	0.2264-0.3672

FAB: batería de evaluación frontal. SG: sustancia gris. SB: sustancia blanca. LCR: líquido cefalorraquídeo. CPF: corteza pre-frontal.

Tabla 2. Correlación entre la puntuación de las pruebas neuropsicológicas y el volumen de la corteza pre-frontal.

Variables	Pacientes sin deterioro cognitivo		Pacientes con enfermedad de Alzheimer	
	R de Pearson	p	R de Pearson	p
Puntuación FAB vs. volumen de CPF	-0.133	0.575	0.457	0.043*
Fluidez semántica vs. volumen de CPF	0.063	0.792	0.676	0.001*
Dígitos progresivos vs. volumen de CPF	0.476	0.034 *	0.409	0.074
Dígitos regresivos vs. volumen de CPF	0.618	0.004 *	0.556	0.011*

FAB: batería de evaluación frontal. CPF: corteza pre-frontal. *Significancia estadística.

Tabla 3. Comparación de las medias en las pruebas neuropsicológicas entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y pacientes sin deterioro cognitivo.

Variables	Pacientes sin deterioro cognitivo		Pacientes con enfermedad de Alzheimer		T-Student	p
	Media	DE	Media	DE		
Puntuación FAB total	15.400	1.84676	10.100	4.52944	4.846	< 0.001*
Semejanzas	1.800	0.61559	1.500	1.14708	1.031	0.311
Fluidez verbal fonológica	2.700	0.47016	1.800	1.36111	2.795	0.010*
Serie motrices	2.600	0.68056	1.500	0.82717	4.593	< 0.001*
Instrucciones conflictivas	2.700	0.47016	1.400	1.39170	3.958	< 0.001*
“Go-No-Go”	2.500	0.68825	0.900	0.85224	6.532	< 0.001*
Conducta de prensión	3.000	0.000	3.000	0.000	-	-
Fluidez verbal semántica	16.200	4.25008	7.400	3.84434	6.867	< 0.001*
Dígitos progresivos	5.000	0.91766	5.600	2.90915	-0.880	0.388
Dígitos regresivos	4.400	1.23117	4.200	2.37531	0.334	0.741

FAB: batería de evaluación frontal. DE: desviación estándar. *Significancia estadística.

DISCUSIÓN

- **Volúmenes cerebrales:** En el presente estudio, al medir los volúmenes cerebrales en ambos grupos de pacientes, se observó que el volumen cerebral total (SG, SB y LCR) fue mayor en los pacientes con diagnóstico de EA que en los pacientes sin DC. Al segmentar el volumen cerebral total, se observó que el volumen de SG y SB total fue mayor en los pacientes sin DC y el volumen total del LCR fue mayor en los pacientes con EA.

Al tomar en cuenta únicamente el volumen de la CPF y el hipocampo, se observó que éstos fueron mayores en los pacientes sin DC que en los pacientes con EA. Como ya se refirió, el envejecimiento se relaciona con la disminución en el volumen y peso cerebral y con un aumento en el volumen del LCR;³³ inicialmente, la SG se contrae más que la SB en los hemisferios cerebrales, pero posteriormente el volumen de las fibras nerviosas mielinizadas disminuye rápidamente; el porcentaje de aumento del volumen ventricular y de los surcos cerebrales es proporcionalmente más rápido que el porcentaje de pérdida del tejido cerebral.³⁴ Aunque el envejecimiento y la EA son procesos independientes, una de las características principales en la EA es la presencia de atrofia cerebral importante, tanto en la SG como en la SB.³⁵ Sin embargo, esta atrofia se presenta en diferentes regiones específicas en cada uno de los casos.

El envejecimiento normal se asocia con atrofia, principalmente en el lóbulo frontal y en menor grado la corteza temporal.^{36,37} En los pacientes con EA también se observa atrofia de la región frontal;³⁸ sin embargo, presentan pérdidas más considerables en el lóbulo temporal, áreas límbicas, corteza entorrinal e hipocampo.³⁹ Se ha estimado que el volumen del hipocampo disminuye a una tasa del 4 al 6% por año.⁴⁰

Respecto a las imágenes obtenidas por DTI, se observó una FA menor y una MD mayor en los pacientes con EA. En estudios previos se ha observado una disminución en la FA relacionada con degeneración axonal, así como una asociación entre la elevación en la MD con la interrupción o lesión parcial de la citoarquitectura, esclerosis o procesos desmielinizantes del tejido.⁴¹

- **Correlaciones:** Al correlacionar los volúmenes cerebrales con las pruebas neuropsicológicas en los pacientes sin DC, se observó una correlación negativa entre la CPF y la FAB, así como una correlación positiva no significativa entre la fluidez semántica y la CPF.

La correlación entre la CPF y retención de dígitos, tanto en progresión como en regresión, fue positiva de forma significativa. En los pacientes con EA, se observó una correlación positiva entre el volumen de la CPF y las cuatro pruebas; siendo más significativa con la FAB, fluidez semántica y la prueba de retención de dígitos en regresión.

La correlación entre las funciones ejecutivas y la CPF en los pacientes sin DC ha presentado resultados controvertidos. Sin embargo, la correlación negativa que se observa en este estudio es similar a lo encontrado en estudios previos en ancianos, lo que traduciría que volúmenes más pequeños reflejan una mejor cognición.⁴² Esta misma asociación se ha observado en estudios en adultos jóvenes.⁴³ La explicación propuesta es que la depuración sináptica es insuficiente durante el desarrollo del cerebro en la adolescencia y puede conducir a la reducción de la cognición en la edad adulta⁴⁴ por la presencia de un mayor número de neuronas de bajo funcionamiento. Una transición en las correlaciones negativas a positivas puede ocurrir con la pérdida neuronal progresiva a medida que se envejece, dando lugar a una mayor contribución de las neuronas de alto funcionamiento en la cognición. En condiciones de envejecimiento con pérdida de volumen mínimo, estas relaciones negativas pueden permanecer, mientras que los adultos de edad más avanzada con más atrofia cerebral pueden demostrar asociaciones positivas.

Lo que se observa en los pacientes con EA es congruente con estudios previos donde las correlaciones son positivas.⁴⁵ En la EA volúmenes más pequeños se asocian con un menor funcionamiento cognitivo, en este caso, la atrofia cerebral sí impacta en la cognición.⁴⁶ Al correlacionar la escolaridad, existe una correlación positiva con FAB, fluidez semántica y retención de dígitos en ambos grupos. Aunque no es un factor concluyente, el nivel de escolaridad alto se ha considerado como un protector contra el DC; hay evidencia de estudios de cohorte longitudinal que el riesgo de la EA se incrementa en personas con periodos más cortos de educación.⁴⁷

- **Comparación entre los dos grupos:** La puntuación total FAB fue menor de forma significativa en el grupo con EA. Lo que se observó en los resultados de esta investigación es que la media de la puntuación clasifica a los ancianos sin DC franco en el rango de déficit, compatible con los datos obtenidos en otras poblaciones.⁴⁸ Se ha sugerido que tal vez el déficit no tenga una correlación directa con el volumen cerebral y esté más relacionado con una disminución en la fun-

ción de determinadas zonas. En estudios previos se ha medido el metabolismo por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) y se ha encontrado disminución a nivel de la corteza pre frontal (cíngulo anterior, región fronto-medial) en ancianos sanos, sugiriendo que la afección de las FE está más relacionada con una disminución en el metabolismo cerebral que en la pérdida neuronal.⁴⁹ En los pacientes con EA, la puntuación media obtenida en el FAB cae en el rango de demencia; como ya se ha referido, en la EA no se puede menospreciar la relación a nivel de la corteza pre-frontal. En estudios previos se ha observado una correlación lineal entre el FAB y el MMSE, se sugiere considerarlo como un complemento al MMSE en la búsqueda de DC en los ancianos.⁴⁸

La puntuación en la fluidez semántica tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos, el grupo con EA obtuvo menor puntuación. En esta prueba se ha observado una baja afectación por la edad, su desempeño se relaciona con la estimulación de la región fronto-temporal de la corteza cerebral, en contraposición con la fluidez verbal fonológica que activa preferentemente regiones frontales subcorticales.⁵⁰ Dada esta relación anatómica funcional, es una prueba que se ve disminuida en las patologías que afectan esta región con un alto nivel de sensibilidad en la EA. En este trabajo no se observó una diferencia significativa en las puntuaciones entre los dos grupos en las pruebas de retención de dígitos. Se ha cuestionado previamente si ésta es una prueba que valore el funcionamiento de la CPF, ya que la principal función que evalúa es la memoria de trabajo; sin embargo, en diversos estudios no se han encontrado correlaciones importantes.⁵¹ Este estudio sugiere que no hay diferencias en el desempeño entre los pacientes sin deterioro y aquéllos con enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

En los pacientes sin DC la correlación entre el volumen de la CPF y la FAB fue negativa; las correlaciones con la fluidez semántica y la retención de dígitos fueron positivas. En los pacientes con EA la correlación fue positiva entre el volumen de la CPF y las pruebas de FE. En los pacientes con EA, el volumen de SG, SB, CPF e hipocampo fue menor y el volumen del LCR fue mayor al compararlos con los pacientes sin DC. Los pacientes con EA tuvieron una puntuación significativamente menor en las pruebas FAB y fluidez semántica en comparación con los pacientes sin DC.

ABREVIATURAS

- **CPF:** corteza pre frontal.
- **EA:** enfermedad de Alzheimer.
- **FE:** funciones ejecutivas.
- **RM:** resonancia magnética.
- **DTI:** tensor de difusión.
- **MD:** medición de difusividad media global.
- **FA:** fracción de anisotropía.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **SG:** sustancia gris.
- **SB:** sustancia blanca.
- **FAB:** batería de evaluación frontal.

REFERENCIAS

1. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 1978; 4: 345-56.
2. Svennerholm L, Boström K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol* 1997; 94: 345-52.
3. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal ageing using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003; 60: 989-94.
4. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R, Beiser A. Measures of brain morphology and infarction in the Framingham Heart Study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 491-510.
5. Pakkenberg B, Gundersen HJG. Neocortical neuron number in human: Effect of sex and age. *J Comparative Neurology* 1997; 384: 312-20.
6. Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 393-8.
7. Cabeza R. Cognitive Neuroscience of Aging. Linking cognitive and cerebral aging. *Oxford University Press* 2004; 300-57.
8. Raz N. The ageing brain: structural changes and their implications for cognitive ageing. *New frontiers in cognitive ageing. Oxford University Press* 2004; 115-34.
9. Diamond A. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive function, anatomy, and biochemistry. *Principles of frontal lobe function. Oxford University Press* 2002; 466-503.
10. Sasson E, Doniger GM, Pasternak O, Tarrasch R, Assaf Y. Structural correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. *Brain Struct Funct* 2012; 217: 503-15.
11. Tirapu-Ustárrroz J, Muñoz-Céspedes JM, Pelegrín-Valero C. Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol* 2002; 34: 673-85.
12. Fernandez-Duque D, Baird JA, Posner M. Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and Cognition* 2000; 9: 288-307.
13. Spar JE, La Rue A. Clinical manual of geriatric psychiatry. 1st Ed. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the

- NINCDS ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
15. Rosow B. A guttman scale for the aged. *J Gerontology* 1966; 21: 556-9.
 16. Nagi SZ. An epidemiology of disability among adults in the United States. *Health and Society* 1976; 54: 439-67.
 17. Katz S, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the age: The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-9.
 18. Mahoney FI. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 14: 61-5.
 19. Lawton MP. Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
 20. Vellas B, Garry P. Mini nutritional assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol* 1994; 12: 15-55.
 21. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17(1): 37-49.
 22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
 23. Agrell B. The clock-drawing test. *Age and Ageing* 1998; 27: 399-403.
 24. Dubois B, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621-6.
 25. Weschler, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: The Psychological Corporation 1981.
 26. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M, NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5(5): 413-33.
 27. Alemán-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernández P. IBAS-PM: toolbox for automatic parcellation of brain structures. in 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 2006
 28. Bammer R, Acar B, Moseley ME. In vivo MR tractography using diffusion imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45(3): 223-34.
 29. Ciccarelli O, Toosy AT, Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. Diffusion tractography based group mapping of major white-matter pathways in the human brain. *Neuroimage* 2003; 19(4): 1545-55.
 30. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8(7-8): 333-44.
 31. Di Paola M, Spalletta G, Caltagirone C. In vivo structural neuroanatomy of corpus callosum in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using different MRI techniques: a review. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(1): 67-95.
 32. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J* 2003; 614-9.
 33. Esiri MM, Hyman BT, Beyreuther K, Masters CL. Ageing and dementia. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's neuropathology*. 6th ed. London: Arnold; 1997, p. 153-234.
 34. Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 24; 67: 1340-52.
 35. Pearson RCA, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK, Powell TPS. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 4531-4.
 36. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1403-8.
 37. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14: 21-36.
 38. Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003; 18: 895-907.
 39. Lee BC, Mintun M, Buckner RL, Morris JC. Imaging of Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* 2003; 13: 199-214.
 40. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55: 484-9.
 41. Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15(7-8): 543-52.
 42. Duarte A, Hayasaka S, Du A, Schuff N, Jahng GH, Kramer J, Miller B, et al. Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006; 406: 60-5.
 43. Sowell ER, Delis D, Stiles J, Jernigan TL. Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 312-22.
 44. Foster JK, Meikle A, Goodson G, Mayes AR, Howard M, Sunram SI, Cezayirli E, et al. The hippocampus and delayed recall: bigger is not necessarily better? *Memory* 1999; 7: 715-32.
 45. Kramer JH, Schuff N, Reed BR, Mungas D, Du AT, Rosen HJ, Jagust WJ, et al. Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 639-43.
 46. Deweer B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, Agid Y, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 590-7.
 47. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-46.
 48. Rodriguez del Alamo A, Catalan Alonso MJ, Carrasco Marin L. FAB: a preliminar Spanish application of the frontal assessment battery to 11 groups of patients. *Rev Neurol* 2003; 36(7): 605-8.
 49. Pardo JV, Lee JT, Sheikh SA, Surerus-Johnson C, Shah H, Munch KR, Carlis JV, et al. Where the brain grows old: decline in anterior cingulate and medial prefrontal function with normal aging. *Neuroimage* 2007; 35(3): 1231-7.
 50. Martin A, Wiggs CL, Lalonde F, Mack C. Word retrieval to letter and semantic cues: A double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia* 1994; 28: 823-9.
 51. D'Esposito M. The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1303-15.