



**FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN NEUROCIENCIA**

**“RELACIONES ENTRE LAS HIPERINTENSIDADES DE SUSTANCIA BLANCA, INTEGRIDAD
DE FIBRAS Y LA CARGA ALOSTÁTICA EN SUJETOS CON QUEJA COGNITIVA”**

PATRICIO FELIPE RIQUELME CONTRERAS

**Tesis para optar al grado de
Magíster en Ciencias Biológicas, mención Neurociencia**

Director de Tesis:

PROF. DR. WAEL EL-DEREDY

Centro de Investigación y Desarrollo en Ingeniería en Salud. Universidad de Valparaíso

Co-Director de Tesis:

PROF. DRA. PAMELA GUEVARA ALVEZ

Departamento de Ingeniería Eléctrica. Facultad de Ingeniería. Universidad de Concepción

PROF. DRA. ANDREA SLACHEVSKY CHONCHOL

Departamento de Neurología Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

2024

A Jorge

Por creer y siempre animarme a creer en mí.

Marzo 2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar este espacio para agradecer de forma especial a todas las personas, compañeros(as) y colaboradores(as) con quien me he encontrado en este camino de descubrimiento de la Neurociencia. En primer lugar, a mi familia, por apoyarme incondicionalmente en mi decisión de querer iniciar mi formación en investigación.

Agradezco a mis tutores; Prof. Wael El-Deredy, por sus asertivos consejos, Prof. Pamela Guevara, por confiar en mis capacidades para formarme en neurociencia y procesamiento de imágenes, además de siempre tener un tiempo para ayudarme, dar una retroalimentación y orientación en momentos de confusión. Agradezco especialmente a la Prof. Dra. Andrea Slachevsky, por confiar en mí, abrirme las puertas de su equipo de trabajo y su tremenda generosidad en este camino de formación.

A mis compañeros de ruta en esta investigación, Fernando Henríquez, Dra. Cecilia González y Dr. Claudio Román. Gracias por transmitirme su experiencia, su ayuda y enseñarme el valor de la colaboración en ciencia.

A la Dra. Graciela Muniz por su asesoría estadística, su cordialidad y buen sentido del humor en nuestras conversaciones.

A mi querido Departamento de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, por apoyarme desde el primer momento en la decisión de profundizar mi formación en investigación y abrir nuevos caminos de desarrollo para la Tecnología Médica en Chile. Agradezco especialmente a su director, Prof. Patricio Bustamante.

Finalmente, agradezco a todo el equipo del programa de Magíster en Ciencias Biológicas, mención Neurociencia, de la Universidad de Valparaíso. Especialmente al Prof. Alexies Dagnino, quien me ha orientado, aconsejado y entregado retroalimentación durante el desarrollo de este trabajo.

Ha sido un orgullo para mí tener la oportunidad de ser parte de esta tradicional escuela de investigadores en Neurociencia en Chile. Agradezco especialmente a mis compañeros de generación, gracias por el buen ambiente que formamos y por disfrutar de Valparaíso juntos.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1 Estrés, alostasis y carga alostática como factores que explican cambios estructurales cerebrales, relacionados con la edad	9
3.2 Estudio imagenológico estructural de la sustancia blanca: hiperintensidades de la sustancia blanca y análisis de integridad de fibras mediante el cálculo del tensor de difusión	13
3.3 Planteamiento del problema de investigación	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVOS	20
5.1 OBJETIVO GENERAL	20
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
6. MATERIAL Y MÉTODOS	21
6.1 Participantes	21
6.2 Biomarcadores y cálculo de la carga alostática	22
6.3 Neuroimágenes y procesamiento	23
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
9. RESULTADOS	27
10. DISCUSION	43
10.1 La carga alostática presenta, proporcionalmente, un mayor número de sujetos en riesgo en el grupo MCI.....	44
10.2 La carga lesional de WMH tiene relación con la carga alostática en el grupo MCI.....	45
10.3 La microintegridad de la sustancia blanca tiene relación con la carga alostática en todas las subdivisiones de la muestra.....	49
10.4 Limitaciones y futuras aproximaciones	53
11. CONCLUSIONES	54
12. BIBLIOGRAFÍA	55

1. RESUMEN

Introducción: la exposición crónica a factores estresores se propone como causa de cambios en el cerebro que determinan el deterioro cognitivo en la demencia. En la sustancia blanca estos cambios consideran las hiperintensidades de las fibras (WMH) en la imagen de resonancia magnética (MRI), potenciada en FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) y el deterioro microestructural de estas en la imagen del tensor de difusión (DTI). El estudio de relaciones entre estos cambios con la exposición a estrés en etapas subclínicas de la demencia ha sido poco estudiado. Este trabajo analizó estas relaciones en una muestra de sujetos chilenos con queja cognitiva subjetiva, aplicando un algoritmo de cálculo de carga alostática validado.

Materiales y métodos: 135 sujetos de la cohorte GEROChile fueron analizados y clasificados según rendimiento cognitivo global en un grupo de queja cognitiva subjetiva (SCC) y uno de deterioro cognitivo leve (MCI). La carga alostática fue estimada usando 15 marcadores y los sujetos fueron clasificados por nivel de riesgo. Las WMH fueron identificadas y segmentadas en 3 atlas utilizando SPM12 y sus relaciones con la carga alostática fueron calculadas mediante prueba de Kruskal Wallis y prueba de U – Mann Whitney. La microestructura de la sustancia blanca fue cuantificada mediante tractografía determinística para analizar por tractografía correlacional las relaciones entre los indicadores y la carga alostática. Se consideró FDR y la significancia estadística fue $p < 0.05$.

Resultados: se encontraron diferencias en el volumen de WMH según nivel de carga alostática en el grupo MCI. Llama la atención las diferencias presentes en el cíngulo, radiaciones talámicas y cuerpo caloso. Sujetos en riesgo medio y alto de carga alostática presentaron mayor volumen de WMH periventriculares. Se encontró pérdida de la microintegridad en todas las subdivisiones de la muestra con un compromiso especial de fibras del circuito límbico: cíngulo, radiaciones talámicas, fórnix y el cuerpo caloso. Hubo correlaciones significativas inversa con la FA y directa con la RD y MD.

Conclusiones: la carga alostática define diferencias en el volumen de WMH en sujetos MCI. La disfunción del sistema glinfático y cambios vasculares por estrés crónico podrían explicar el aumento de WMH en la sustancia blanca periventricular. La carga alostática explica la pérdida de microintegridad de la sustancia blanca del circuito límbico y cuerpo caloso en estos sujetos. Los indicadores que mejor muestran esta correlación fueron la FA, RD y MD.

PALABRAS CLAVES

Queja cognitiva subjetiva, hiperintensidades de la sustancia blanca, imagen del tensor de difusión, Difusión por RM, carga alostática.

2. ABSTRACT

Introduction: chronic exposure to stressors is proposed to cause changes in the brain that lead to cognitive impairment in dementia. In the white matter these changes consider fiber hyperintensities (WMH) in FLAIR MRI and microstructural deterioration of fibers in DTI. The study of relationships between these changes and stress exposure in subclinical stages of dementia has been little studied. This work analyzed these relationships in a sample of Chilean subjects with subjective cognitive complaints, applying a validated allostatic load calculation algorithm.

Material and methods: 135 subjects from the GEROChile cohort were analyzed and classified according to global cognitive performance into a subjective cognitive complaint (SCC) group and a medium cognitive impairment (MCI) group. Allostatic load was estimated using 15 markers and subjects were classified by risk level. WMH were identified and segmented into 3 atlases using SPM12 and their relationships with allostatic load were calculated by Kruskal Wallis test and Mann Whitney U-test. White matter microstructure was quantified by deterministic tractography to analyze by correlational tractography the relationships between indicators and allostatic load. FDR was considered and statistical significance was $p < 0.05$.

Results: differences in WMH volume in levels of allostatic load were found in the MCI group. The differences present in the cingulum, thalamic radiations, and corpus callosum are striking. Subjects at risk of allostatic load had a higher volume of periventricular WMH. Loss of microintegrity was found in all subdivisions of the sample with involvement of limbic circuit fibers: cingulum, thalamic radiations, fornix, and corpus callosum. There was an inverse correlation with FA and a direct correlation with RD and MD.

Conclusions: allostatic load determines differences in WMH volume in MCI subjects. Glymphatic system dysfunction and vascular changes due to chronic stress could explain the increase of WMH in the periventricular white matter. Allostatic load explains the loss of microintegrity of the white matter of the limbic circuit and corpus callosum in these subjects. The indicators that best show this correlation were FA, RD and MD.

KEYWORDS

Subjective cognitive complaint, white matter hyperintensities, diffusion tensor imaging, diffusion MRI, allostatic load.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Estrés, alostasis y carga alostática como factores que explican cambios estructurales cerebrales, relacionados con la edad

El concepto de estrés permea nuestra cultura en múltiples niveles. Para muchos círculos científicos, la palabra “estrés” está asociada con la caracterización de Selye de una respuesta de “pelea o huida” (fight or flight) a una amenaza, entendiéndola principalmente como una respuesta aguda y adaptativa a un estímulo ambiental (1). En respuesta a un estresor, el cuerpo activa múltiples procesos coordinados y dinámicos para reestablecer la homeostasis, preservar la vida y, en última instancia, alcanzar el éxito evolutivo de la especie (2).

El sistema de respuesta humano al estrés incluye componentes centrales y periféricos. El componente central se encuentra ampliamente interconectado y está localizado en el hipotálamo y el tronco encefálico, los cuales constituyen, respectivamente, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA, por sus siglas en inglés) y el sistema excitador del sistema nervioso autónomo, compuesto por el locus cerúleo y neuronas productoras de norepinefrina (3).

Estos sistemas promueven la adaptación mediante un proceso denominado “alostasis”. Sin embargo, esta respuesta también puede causar problemas en el cuerpo en el caso de que el sistema se encuentre sobre o sub activado. Así, la adaptación, o alostasis, a menudo tiene un desgaste y se ha denominado al “precio” que el organismo debe pagar por estar bajo los efectos del proceso de alostasis como “carga alostática”. La carga alostática resulta cuando la alostasis se encuentra actuando por tiempos prolongados, existe una falla en el sistema de retroalimentación negativa, luego de que el evento estresante ha terminado, o cuando estos sistemas fallan en la respuesta adecuada a la amenaza inicial, generando una sobre-reacción de otros sistemas. (4).

En un intento por entender los mecanismos por los cuales estos procesos ocurren, investigadores han puesto el foco en la fisiología del estrés, enfatizando que la desregulación biológica ofrece un marcador objetivo de respuesta a los estímulos estresores. De esta manera, el cortisol es quizás el indicador biológico más usado, pero también otros indicadores han sido relacionados al estrés, como cambios en la presión arterial o marcadores inflamatorios. De esta manera es que se ha propuesto la necesidad de una aproximación multisistémica que incluya indicadores de respuesta al estrés de naturaleza biológica diversa (5).

Es en este contexto que la carga alostática puede entenderse como una consecuencia de la activación frecuente de los sistemas neuroendocrino, inmunológico, metabólico y cardiovascular, el cual hace a los individuos más susceptibles a los problemas de salud relacionados al estrés (6). Una batería inicial de 10 biomarcadores ha sido propuesta como primera aproximación al cálculo de un índice de carga alostática. Esta batería está compuesta por 4 mediadores primarios (cortisol, norepinefrina, epinefrina y

dehidroepiandrosterona (DHEA-S)); que representan los cambios en el sistema neuroendocrino, donde la respuesta al estrés es iniciada, y 6 mediadores secundarios (presión sistólica, presión diastólica, razón cintura-cadera, colesterol total, colesterol HDL y hemoglobina glicosilada), los cuales representan la remodelación estructural de los sitios receptores de los sistemas cardiovascular, inmune y metabólico, debido a la activación de largo plazo de la respuesta al estrés. A través de los años, los marcadores usados para el cálculo de la carga alostática se han vuelto más variados entre los diferentes estudios (7), incluyendo marcadores relacionados con citoquinas inflamatorias o indicadores hematológicos relacionados a respuestas inflamatorias, como la velocidad de sedimentación y, en muchos casos, prescindiendo de la medida de cortisol.

En el caso específico de los efectos que la respuesta al estrés tiene en el cerebro, además de la activación del eje HPA, que desencadena la liberación de cortisol por parte de la corteza suprarrenal, el cortisol tiene un efecto en múltiples estructuras del cerebro. Los receptores de mineralocorticoides (MR) y de glucocorticoides (GR) se encuentran expresados de forma ubicua en todo el cerebro, incluyendo neuronas y células gliales. En cuanto a las neuronas, se ha encontrado una co-expresión considerable de MR y GR en células piramidales del hipocampo, el giro dentado, la amígdala y el núcleo lateral septal, así como también en áreas corticales (8).

Por otra parte, la respuesta al estrés se ha asociado a anomalías en la función de las células gliales, particularmente los astrocitos y los oligodendrocitos. La acción de los corticosteroides en los astrocitos estaría mediada por los receptores CORT, que se encuentran tanto en la membrana celular como en el citoplasma, y estarían involucrados en cambios morfológicos significativos como consecuencia de la exposición a estrés crónico (9). Se ha descubierto que los GR en el astrocito son más sensibles al estrés que en las neuronas y la ausencia de GR en el astrocito induciría conductas fenotípicas depresivas en modelos animales, lo que estaría relacionado con una actividad del calcio alterada en el astrocito y la liberación dinámica de ATP en el mismo, en respuesta al estrés (10). No obstante este rol “protector” que tendría el GR astrocítico en la respuesta al estrés, la cronicidad de esta respuesta ha demostrado un aumento en la activación astrocítica en el giro dentado ventral y dorsal, con un aumento de la inmunoreactividad GFAP(+) (11). Se ha demostrado también que esta activación en modelos animales de estrés crónico generaría cambios morfológicos en los astrocitos de la corteza prefrontal, los cuales se relacionan con respuestas conductuales al estrés crónico. Estos resultados sugieren que la reorganización morfológica del astrocito y su atrofia pueden contribuir a la generación de cambios conductuales inducidos por el estrés crónico (12).

Dada esta línea de evidencia, emerge de manera natural la pregunta respecto a la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB) en la exposición crónica al estrés. En este contexto, existe evidencia que sostiene que el estrés social crónico promueve alteraciones en la estructura de la BBB asociada a regiones

cerebrales relacionadas con el estado de ánimo en ratones hembra. De forma específica, uno de los mecanismos para estas alteraciones sería a través de la pérdida de la proteína de unión estrecha Cldn5, constituyente importante de la BBB, en la corteza prefrontal y en otras regiones relacionadas con el estado de ánimo como el núcleo accumbens. Del mismo modo, la evidencia sostiene que estas alteraciones vasculares también estarían presentes en muestras de cerebro humano *postmortem* de mujeres con trastorno depresivo mayor (13).

Estos receptores de cortisol también se encuentran en el oligodendrocito, donde también generarían cambios estructurales los cuales se reflejarían en la mantención y la plasticidad miélnica en el sistema nervioso central (9). Los modelos animales han mostrado evidencia que comprueba los efectos del estrés y la corticosterona en la estructura del oligodendrocito. En ratones expuestos a un protocolo de estrés crónico en adultez temprana, este provocó cambios en la densidad, proliferación y maduración de los oligodendrocitos en la corteza prefrontal y la amígdala. Además, este protocolo aumentó la densidad de la proteína básica de mielina y el grosor de la mielina en la corteza prefrontal (14). Otros protocolos de estrés en modelos animales también han mostrado cambios estructurales en el oligodendrocito y la mielinización axonal en el sistema nervioso central. En ratones sometidos a 8 semanas de aislamiento social, el análisis ultraestructural reveló un adelgazamiento de las vainas de mielina en la corteza prefrontal de los animales sometidos al protocolo y, a pesar de que el número de oligodendrocitos en los ratones aislados fue similar a los controles, los ratones aislados presentaron una menor proporción de heterocromatina nuclear, mayor acetilación de histonas y una menor cantidad del marcador represivo de metilación de histonas H3K9me3 (15). Estos hallazgos han encontrado su correlato en términos de conectividad estructural. Ratones sometidos a un protocolo de estrés crónico de contención mostraron disminución de la conectividad estructural e integridad de las fibras de la sustancia blanca, medida a través de resonancia magnética potenciada en difusión. Del mismo modo, se demostró que la estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia indujo efectos en la estructura de la sustancia blanca a través de un aumento en la mielinización de los axones (16).

A pesar de que la evidencia respecto a los efectos del estrés crónico en el cerebro se ha centrado en este proceso neurobiológico como una vía al conocimiento de los mecanismos que subyacen la emergencia de trastornos psiquiátricos, como la depresión, esquizofrenia o psicosis en general, existe un cuerpo de evidencia cada vez mayor que postula que el estrés y la exposición crónica a este tendría un papel en la aparición de trastornos cognitivos relacionados con la edad, o neurodegenerativos.

La exposición crónica a condiciones adversas, y la activación concomitante de la cascada neurobiológica de respuesta al estrés, ha sido asociada con un aumento del riesgo de presentación temprana de enfermedades relacionadas con la edad y con una mayor edad biológica (17). Se ha sugerido que el estrés crónico provocaría pérdida de dendritas y deterioro de la mielinización, lo que contribuiría a

la reducción del volumen de sustancia gris, sustancia blanca (GM y WM, por sus siglas en inglés) y la concentración de N-acetil-aspartato (NAA) en el hipocampo, observada en adultos mayores (18)

La hipótesis de que el estrés crónico puede ser un factor de riesgo para las demencias, y especialmente la enfermedad de Alzheimer (AD) está basada principalmente en las similitudes que existen entre los efectos de los mediadores primarios del estrés (cortisol, glucosa, DHEA-S y citoquinas proinflamatorias) y los mecanismos que desencadenan la AD en el cerebro. La exposición crónica a estos mediadores induce neuroinflamación, estados hiperglicémicos asociados con cambios en el metabolismo de la glucosa y la señalización de la insulina, acumulación de amiloide beta (A β) e hiperfosforilación de la proteína tau. Mediado por estrés oxidativo, la combinación de estos cambios afecta el funcionamiento neuronal, altera la transmisión sináptica y la neuroplasticidad, generando atrofia hipocampal y causando deterioro del desempeño cognitivo, especialmente el aprendizaje y la memoria (6) (tabla 1)

Mediadores primarios	Mecanismos	Efectos	Relación con la AD
Cortisol y glucosa	Aumento del cortisol induce hiperglicemia y resistencia a la insulina.	Aumento de la formación de péptido A β	En individuos con deterioro cognitivo medio (MCI) o AD, hay un cambio en el eje HPA y las concentraciones de cortisol. Diabetes mellitus II está asociada con un aumento en el riesgo de padecer AD
		Neuroinflamación, estrés oxidativo y daño celular	
		Hiperfosforilación de la proteína tau	
		Disminución de la neuroplasticidad	
		Atrofia hipocampal y pérdida de memoria	
DHEA -S	Disminución de la DHEA-S se asocia con disfunción inmunológica	Menor protección cerebral contra la toxicidad del A β	DHEA-S se encuentra disminuida en pacientes con AD
		Menores defensas antioxidantes y protección vascular	
		Aumento de la aterogénesis	
		Disminución del desempeño en la memoria	
Citoquinas proinflamatorias	Aumento de IL-6 e IL-1	Cambios en el metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP)	IL-6 se encuentra aumentada en pacientes con AD
		Aumento en el depósito de A β	
		Desmielinización	
		Desregulación sináptica y neurodegeneración	

Tabla 1: efectos de los mediadores primarios de estrés crónico y su similitud con los mecanismos que desencadenan la AD. Elaboración propia, extraído y traducido de Matos et.al. (2019) "How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease: An allostatic load approach". Dementia e Neuropsychologia. 11-21, 13(1).

Una evidencia adicional que reafirma la necesidad de estudiar cómo la neurobiología del estrés se relaciona con la aparición del deterioro cognitivo y la demencia en los adultos mayores dice relación con el rol que tiene la carga alostática en la asociación entre los síntomas depresivos y la incidencia de la demencia. En esta línea, un estudio publicado en el año 2023 sugiere que los perfiles de carga alostática pueden mostrar asociaciones similares tanto con la demencia, como con la depresión. El mayor riesgo de demencia se encontró en el grupo que presentó "desregulación multisistémica", la cual se caracterizó por factores metabólicos e inflamatorios. Estudios previos sobre carga alostática y depresión también encontraron una asociación entre depresión y perfiles de carga alostática caracterizados por desregulación de los subsistemas inflamatorios y metabólicos (19).

De esta manera, la carga alostática y los efectos multisistémicos que esta provoca puede entregarnos pistas respecto a un origen más temprano de las demencias relacionadas con la edad,

especialmente la AD, a través de un enfoque poco explorado. En el caso específico de la sustancia blanca, este es un componente cerebral especialmente importante y que en el estudio de la relación entre el deterioro de la conectividad estructural, las demencias, y más aún en sus estados tempranos, ha sido poco abordada, generando una brecha de conocimiento importante de explorar.

Los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética multimodal, nos entregan una herramienta para el estudio de los cambios estructurales en el cerebro expuesto a estrés crónico, la cual puede ser aplicada de forma relativamente accesible en modelos humanos, generando una evidencia más concretamente aplicable a los pacientes que actualmente padecen estos deterioros. Dentro de las modalidades de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) que nos permiten explorar los cambios estructurales de la sustancia blanca se encuentra la MRI FLAIR (FLuid Attenuated Inversión Recovery) y la imagen de difusión por MRI (dMRI, por sus siglas en inglés), las cuales a través del estudio de las hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH, por sus siglas en inglés) y los parámetros de integridad microestructural de la sustancia blanca, derivados del cálculo del tensor de difusión de las fibras (DTI), permiten tener una idea concreta de los cambios macro y microestructurales que tiene la WM en el cerebro in vivo, respectivamente.

3.2 Estudio imagenológico estructural de la sustancia blanca: hiperintensidades de la sustancia blanca y análisis de integridad de fibras mediante el cálculo del tensor de difusión

La imagen por resonancia magnética (MRI) usa las propiedades magnéticas naturales del cuerpo para producir imágenes detalladas de la anatomía. Para efectos de generar imágenes, el núcleo de hidrógeno (protón) es usado debido a la abundancia que presenta en el agua y la grasa que constituye el cuerpo. Cuando el cuerpo es situado en un campo magnético potente, como en un equipo de resonancia magnética clínica, los ejes de los protones se alinean con el campo magnético al que se exponen. Este alineamiento genera un vector alineado a lo largo del túnel del equipo de resonancia magnética. Cuando una energía adicional (como un pulso de radiofrecuencia) se envía a los protones alineados, el vector magnético se desvía, generando que el protón comience a resonar a una frecuencia que se relaciona con la magnitud del campo magnético principal y el entorno bioquímico en el cual se encuentra. Los pulsos de radiofrecuencia se pueden ordenar de forma múltiple para enfatizar tejidos o anomalías particulares en el cuerpo (20). Este ordenamiento de pulsos de radiofrecuencia descritos se conoce con el nombre de potenciación o secuencia. Así, cada potenciación o secuencia tendrá como característica el énfasis que entrega a la visualización de determinados componentes del cuerpo. Del mismo modo, estas potenciaciones pueden ser usadas para suprimir la señal de algún determinado tejido o sustancia dentro del cuerpo.

Uno de estos tipos de pulsos de radiofrecuencia utilizados puede tener la característica de invertir el vector de magnetización de los protones y, dado que el tiempo de relajación de los protones dependerá del entorno bioquímico en el cual se encuentra, cuando estos comienzan a recuperarse de la inversión a la que fueron sometidos, cada tejido tendrá un vector de magnetización igual a 0 en tiempos específicos. Si la imagen se adquiere precisamente en el tiempo que se conoce que determinado tejido tendrá magnetización igual a 0, entonces ese tejido no emitirá señal y, por lo tanto, su señal será suprimida de la imagen.

La secuencia FLAIR (FLuid Attenuated Inversión Recovery) fue propuesta por primera vez en los años 1990 por Hajnal y colaboradores y usa un pulso de radiofrecuencia inversor del vector de magnetización inicial, junto con un tiempo de inversión (TI) largo con el efecto de suprimir la señal del líquido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) (21) (fig. 1)

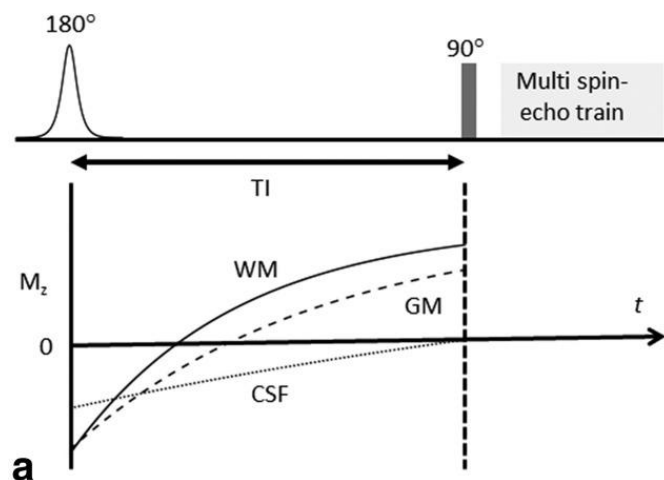


Figura 1: esquema de la secuencia de pulso FLAIR, junto con gráficos de la evolución del pulso de magnetización longitudinal (M_z) a lo largo del tiempo (t). Tres tejidos son representados: sustancia blanca (WM), sustancia gris (GM) y líquido cerebroespinal (CSF). Para esta secuencia, el tiempo de inversión (TI) es calculado debido a que la señal del CSF es anulada al tiempo que se emite el pulso lector (90°). Extraído de Saranathan, et.al. (2017). "Physics for clinicians: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging". *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 46(6), 1590-1600"

La secuencia FLAIR puede ser de utilidad en la diferenciación de lesiones quísticas intracraneales, con el fin de diferenciar quistes aracnoidales de quistes epidermoides, por ejemplo. Los quistes aracnoidales están compuestos únicamente por CSF, mientras que los epidermoides contienen células epidermoides descamadas (21). Los primeros serán totalmente suprimidos de su señal y los segundos no suprimirán completamente su señal en la imagen FLAIR. Otra utilidad que tiene la secuencia FLAIR se encuentra en la detección de las llamadas hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH).

Las WMH son un signo que se encuentra en las imágenes de MRI potenciadas en FLAIR. Una mayor intensidad de la señal en estas imágenes refleja una relajación prolongada, causada por el aumento del agua ligada en el tejido. La palidez de la mielina, pérdida axonal y la gliosis son las características

patológicas que más se han asociado con estas hiperintensidades, en el contexto de la patología de la sustancia blanca en personas con demencia. No obstante, la verdad es que los procesos patológicos que subyacen la aparición de las WMH en personas mayores sin demencia confirmada no se conocen por completo (22).

Las WMH están asociadas con un aumento en el riesgo de demencia en la población general (23) y, a pesar de que han sido tradicionalmente asociadas a factores de riesgo cardiovascular (24), la verdad es que su origen es motivo de controversia, sobre todo en etapas tempranas de la demencia. Nueva evidencia sugiere que el aumento en el volumen de WMH en la AD está asociada con neurodegeneración y amiloidosis tanto vascular como parenquimatosa, pero no con un elevado riesgo vascular sistémico (25).

Dada esta pregunta respecto al origen de las WMH, se han abierto camino hipótesis que buscan encontrar factores que puedan explicar cómo es que aparecen estos signos en la imagen. Así, la carga alostática y la exposición crónica a factores estresores que este índice refleja, emergen como un indicador que puede explicar de forma más integral los factores que subyacen la aparición de las WMH en adultos de edad media, cognitivamente sanos. En un estudio recientemente publicado por el grupo Prevent Dementia del Reino Unido, categorías de alto riesgo de carga alostática se asociaron con un aumento en el volumen de WMH total, periventricular, frontal y parietal izquierdo. Además, cuando los biomarcadores cardiovasculares usados para calcular la carga alostática fueron removidos del algoritmo de cálculo, solo las WMH frontales izquierda mantuvieron su asociación con esta variable, revelando que el factor cardiovascular influye de manera más fuerte en esta relación, pero no exclusivamente (26).

Otra técnica de MRI que permite estudiar la sustancia blanca es la imagen potenciada en difusión (dMRI) y el cálculo del tensor de difusión a partir de esas imágenes. La dMRI es una técnica especializada que es capaz de medir el grado de difusión de las moléculas de agua dentro del espacio extracelular y entre el espacio intra y extracelular (27). En un ambiente libre de obstáculos, el agua difundirá libremente, propiedad que se conoce con el nombre de “isotropía”. El movimiento Browniano hace que las moléculas difundan a una distancia similar en todas las direcciones. Sin embargo, si hay obstáculos en el ambiente, como pueden ser las membranas celulares de los axones empaquetados en un fascículo de WM, la difusión de las moléculas de agua será restringida en ciertas direcciones, en desmedro de otras. Este fenómeno se conoce como “anisotropía” (figura 2) (28).



Figura 2: difusión isotrópica versus anisotrópica. En este diagrama, el vaso de precipitado lleno de agua (arriba) representa un sistema isotrópico; cuando se añade una gota de colorante azul al vaso, el colorante se difunde libremente en todas direcciones. En la fila inferior, el vaso contiene agua y barras acrílicas. Cuando se añade una gota de colorante, esta difunde en dirección vertical a lo largo de las columnas de agua entre las barras, pero su difusión horizontal es mucho más lenta. Se trata de un sistema anisotrópico. Extraído de Santos, L.A, et.al (2023). “Diffusion tensor imaging of the physis: the ABC’s” *Pediatr Radiol* 53, 2355–2368

La imagen del tensor de difusión (DTI) es una técnica de procesamiento de la dMRI que usa la direccionalidad de la difusión de las moléculas de agua para calcular el tensor dominante a partir de los vectores que representan la difusión del agua en un tejido determinado (28). La DTI utiliza un modelo de tensor elipsoidal para representar la difusión de las moléculas de agua en el cerebro, basado en el campo tensorial simétrico positivo, derivado de la dMRI y así puede reflejar la organización y estructura de la WM. Los axones en la WM exhiben una tendencia hacia la difusión axial (a lo largo del eje del axón), mientras que en los somas y el CSF se muestra difusión más isotrópica. A partir de los valores de difusión en los 3 ejes del espacio pueden obtenerse medidas, como la anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), difusividad axial (AxD) y difusividad radial (RD), las cuales suelen utilizarse para describir la microestructura de la WM (29).

La FA es sensible a la mielinización, consistencia axonal, diámetro y densidad y se interpreta generalmente como la integridad general de la microestructura de la WM. La MD es el grado promedio de la dispersión de las moléculas de agua, la cual usualmente se correlaciona negativamente con la FA y es alta en el CSF y baja en la WM. La AxD y la RD representan la direccionalidad axial (en el eje del axón) y radial del movimiento microscópico del agua en el volumen, respectivamente. Cuando ocurre una injuria axonal en la WM, la AxD tiende a disminuir, mientras que la RD a menudo aumenta en axones desmielinizados, debido a la pérdida de difusión axial vertical (29).

Respecto a la evidencia que explica cambios en la estructura de la WM en demencias relacionadas con la edad, estimadas mediante DTI, en AD se ha observado aumento de la MD en áreas frontal, occipital, parietal y temporal, incluyendo el hipocampo, sin embargo, en deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) considerado como una etapa prodrómica de la demencia, este aumento está ausente en regiones frontales y occipitales. Del mismo modo, en AD se ha observado una disminución de la FA en el

cíngulo, cuerpo caloso, fascículo uncinado y a través de la WM temporal, occipital y frontal. Pacientes con MCI muestran un patrón similar, pero sin irregularidades en la FA de áreas occipital y parietal (30).

Estudios recientes han mostrado que el daño en la WM podría ser más severo y esparcido que la atrofia cerebral y que este daño puede aparecer incluso antes que el daño en la sustancia gris. Respecto a este punto, un estudio publicado en 2023 mostró alteraciones generalizadas en la integridad de la sustancia blanca de todo el cerebro, pero especialmente en el lobo temporal mesial (fórnix y cíngulo hipocampal), regiones especialmente afectadas por la AD y por MCI. Al querer establecer un modelo de regresión entre la integridad de estas fibras junto con marcadores de neurodegeneración en LCE, el volumen hipocampal predijo mejor la integridad de estos tractos en comparación con los marcadores en CSF (31).

El cortisol y los mediadores del estrés generan un compromiso estructural del lobo temporal y el volumen hipocampal, y por lo tanto se relacionan con los correlatos neuroanatómicos de la demencia y la AD. Se ha observado que altos niveles de cortisol predicen un alto nivel de atrofia hipocampal, la que a su vez es un factor de riesgo para el desarrollo de la AD (32). En otro estudio, realizado en adultos mayores cognitivamente sanos, un grupo de especial atención por ser un blanco susceptible de intervención temprana para la prevención de la demencia, los niveles de A β se asociaron con un mayor deterioro cognitivo y altos niveles plasmáticos de cortisol aceleraron los efectos del A β en el deterioro de la cognición global, memoria episódica y función ejecutiva (33).

Los cambios en la WM, debido a exposición a factores estresores en el contexto de etapas tempranas de la demencia han sido poco estudiados. Una aproximación a los efectos del estrés en la estructura de la sustancia blanca se ha realizado en el contexto de estrés postraumático. Una interesante aproximación que revela la relación de estos fenómenos se encuentra en un estudio publicado en 2021.. Aquí, las medidas del DTI detectaron anomalías en la WM que se correlacionaron con la severidad del deterioro cognitivo y el grado de depósito cortical de A β décadas después de un trauma encefálico y/o un trastorno de estrés postraumático. Estos resultados sugieren que el trastorno de estrés postraumático, en conjunto a un trauma encefálico o por separado, puede provocar secuelas cognitivas tardías y la persistencia de alteraciones de la microestructura cerebral (34).

Si analizamos los cambios en la WM en el contexto de la AD propiamente tal, podemos encontrar más luces respecto a la dimensión cerebral estructural de la enfermedad y, a partir de estos hallazgos reinterpretar la evidencia en la dirección de establecer a la alostasis permanente como un concepto global que ayude a entender los procesos biológicos que subyacen a la patología. Pacientes con AD presentan baja FA y alta MD, AxD y RD en comparación con adultos mayores sanos en tractos esparcidos por todo el cerebro, incluyendo regiones hipocampales (35). Por otro lado, se han reportado correlatos entre cambios de microestructura de WM con función cognitiva en la AD, específicamente en las dimensiones de memoria y función ejecutiva (36). Estos correlatos se muestran en la Figura 3.

La AD es un complejo y multifacético trastorno degenerativo. Entre sus características fisiopatológicas distintivas están la acumulación de ovillos neurofibrilares de proteína tau y A β . Sin embargo, otros signos también aparecen a lo largo del continuo de la AD, los cuales incluyen los cambios en la microestructura de la WM.

A pesar de que los cambios en la microestructura de la WM se conocen relativamente bien en grupos de pacientes con AD, menos se sabe en las etapas prodrómicas de esta enfermedad, como la queja cognitiva subjetiva y mucho menos de las causas que subyacen la aparición de estos cambios estructurales.

Este trabajo de investigación pretende encontrar pistas al respecto, apoyándose sobre la base de que el estrés y la exposición crónica a factores estresores puede jugar un rol en los procesos biológicos que están detrás de estos cambios estructurales.

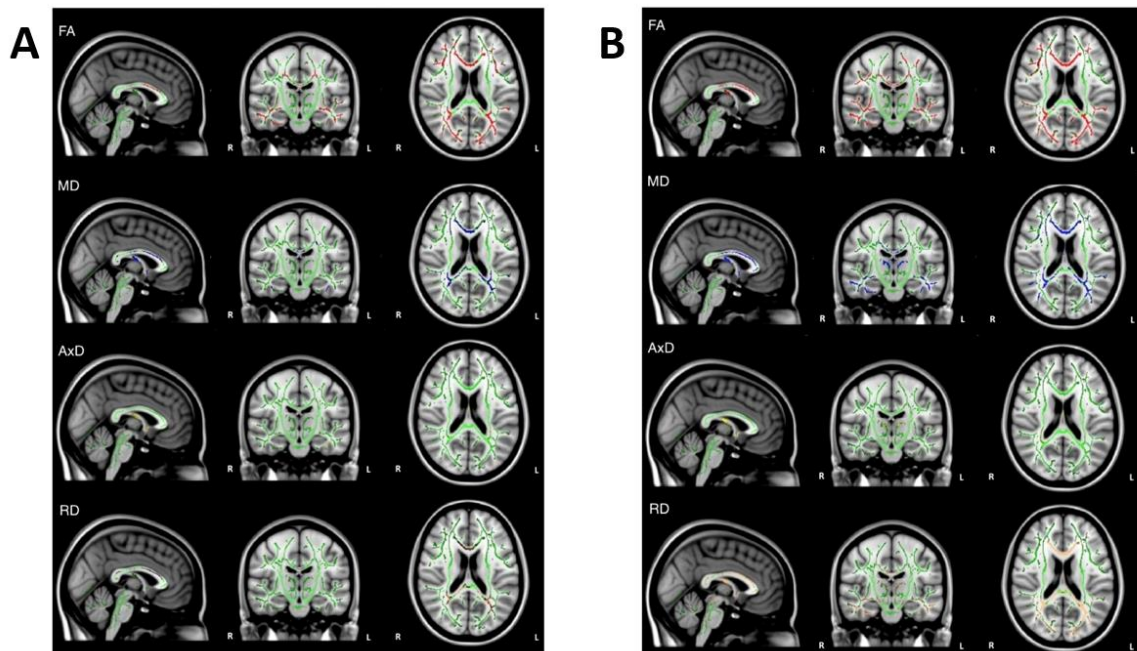


Figura 3: regiones de la sustancia blanca en donde un bajo desempeño en pruebas de memoria (A) y en pruebas de función ejecutiva (B) se correlacionaron con baja FA (rojo), alta MD (azul), alta AxD (amarillo) y alta RD (anaranjado) en un grupo de adultos mayores con AD. Destaca el compromiso del cuerpo calloso, cíngulo, sustancia blanca temporal y occipital. Extraído y adaptado de Mayo C, et.al. (2019). "Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease". *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10.

3.3 Planteamiento del problema de investigación

El estrés crónico y la carga alostática subyacente generan cambios estructurales en el cerebro, lo cual está ampliamente reportado en la evidencia, llegando a postular que su ocurrencia estaría detrás de la aparición de múltiples trastornos psiquiátricos como la depresión mayor, esquizofrenia y trastornos psicóticos en general.

La idea de que la respuesta crónica al estrés estaría detrás de la aparición de la demencia relacionada con la edad es relativamente emergente y encuentra su acervo en las similitudes que tienen los procesos biológicos relacionados con la respuesta al estrés y los procesos que se observan en la evolución de la demencia, especialmente la AD, tales como los efectos del cortisol (relacionado con cambios metabólicos y cardiovasculares) y producción de citoquinas inflamatorias. Esta idea cobra mucho más interés si ponemos el foco ya no en las etapas de demencia declarada, como pueden ser por ejemplo los pacientes con diagnóstico de AD confirmado, sino que las etapas preclínicas de la AD, como lo es la queja cognitiva subjetiva, estadio que se considera la primera manifestación clínica del continuo de la AD (37).

El estudio de la estructura de la WM cobra relevancia en este grupo de sujetos, puesto que estos han mostrado un extendido daño en la microestructura de la WM en un patrón similar a lo observado en el estadio de MCI (38), la cual es la etapa inmediatamente posterior de este continuo de la enfermedad, donde el sujeto que tiene esa impresión subjetiva tiene una evaluación objetivada de deterioro cognitivo, medido por alguna prueba neuropsicológica estandarizada.

Los efectos que la respuesta crónica al estrés tiene en la morfología y función de los astrocitos y la comunicación que este tipo celular tiene con los oligodendrocitos, hacen lógico postular que la integridad de la barrera hematoencefálica se encuentra comprometida en el estrés crónico, así como también la integridad microestructural de WM, lo cual puede encontrar un correlato en la emergencia de las WMH y cambios en las medidas derivadas del DTI.

La respuesta glial en el contexto de la AD ha sido reportada recientemente en humanos mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones y ha sido relacionada con el índice de masa corporal, factor que está involucrado en el cálculo de carga alostática (39), lo que reafirma la necesidad de indagar el rol que la respuesta crónica al estrés tiene en los procesos que están detrás de la aparición de la AD.

Las relaciones de este tipo en etapas tempranas de la demencia han sido muy poco estudiadas y disponer de estudios de cohorte locales que sigan a este tipo de sujetos, estudiando marcadores sanguíneos, antropométricos, psicosociales, cognitivos y exámenes de neuroimagen entrega una oportunidad para encontrar pistas que permitan aportar más evidencia en esta línea de investigación.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

Pregunta de investigación

¿Existen relaciones entre la carga lesional de WMH, la integridad de las fibras de sustancia blanca y la carga alostática en una muestra de sujetos chilenos con queja cognitiva subjetiva?

Hipótesis

Existe una mayor carga lesional de WMH en sujetos con mayor carga alostática y cambios microestructurales de la sustancia blanca que se correlacionan con este indicador de exposición crónica a factores estresores.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer relaciones entre la carga lesional y topografía de las WMH, parámetros de integridad de la WM derivados del cálculo del DTI y la carga alostática en una muestra de sujetos adultos mayores con queja cognitiva subjetiva.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i) Calcular la carga alostática de los sujetos y clasificar según nivel de riesgo.
- ii) Relacionar la carga lesional de WMH por tracto segmentado de WM con la carga alostática calculada.
- iii) Identificar los tractos de WM cuyas medidas de microintegridad se relacionan con la carga alostática calculada.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Participantes

Las MRI, los biomarcadores para el cálculo de la carga alostática y las variables demográficas de la muestra fueron obtenidas de la base de datos correspondientes al T1 del seguimiento de la cohorte del Geroscience Center for Mental Health and Metabolism (GERO Chile), compuesta en total por 300 sujetos con queja cognitiva subjetiva, reclutados en la comunidad. Los criterios de inclusión de la muestra consideraron:

- Adultos no diagnosticados con demencia que presenten quejas cognitivas subjetivas auto declaradas o declaradas por un informante
- Adultos mayores que no se encuentran institucionalizados (viviendo en hogares de larga estadía)

Los participantes se identificaron mediante un censo de hogares y el protocolo de evaluación se basó en un enfoque multidimensional que incluyó pruebas sociodemográficas, biomédicas, psicosociales, neuropsicológicas y motoras. También se incluyeron evaluación por neuroimágenes (MRI), muestras de sangre y heces. (40).

De los 300 participantes de la cohorte se seleccionaron un total de 135 (108 mujeres) en función de que contaran con la totalidad de los siguientes datos adquiridos: T1w (MRI estructural), FLAIR y dMRI disponibles, prueba neuropsicológica Montreal Cognitive Assessment (MoCA) validada en población chilena (41) y disponibilidad de todos los biomarcadores necesarios para el cálculo de la carga alostática (explicados en punto 6.2).

En función del puntaje total obtenido por cada sujeto en la prueba MoCA, validada en población chilena, la muestra se clasificó en 88 sujetos con queja cognitiva subjetiva, sin deterioro objetivo (SCC, MoCA \geq 21) y 47 sujetos con deterioro cognitivo medio (MCI, MoCA < 21).

El pipeline con los criterios para la selección final de los participantes en el estudio se muestra en la figura 4.

El acta de aprobación del protocolo para proyecto del Geroscience Center for Mental Health and Metabolism (GERO Chile), así como también el acta de aprobación del consentimiento informado del protocolo se encuentran en el documento 1 del anexo.

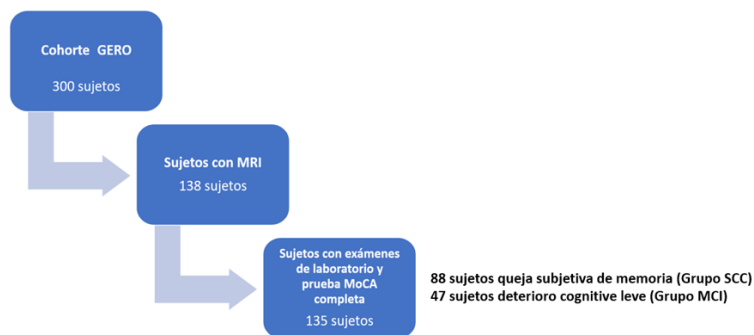


Figura 4: pipeline de selección de sujetos de la cohorte GERO para la realización del estudio. La selección entre pacientes SCC y MCI se basó en el puntaje de la prueba MoCA, validada para la población chilena según Delgado C, Behrens M. (2019), quedando en el grupo de SCC los sujetos que alcanzaron puntaje total > 21 en la prueba y en el grupo MCI quienes alcanzaron puntaje < 21. Elaboración propia en base a datos disponibles.

6.2 Biomarcadores y cálculo de la carga alostática

Para el cálculo de la carga alostática se replicó el algoritmo desarrollado para la cohorte PREVENT dementia study (<https://preventdementia.co.uk>), adaptado para la cohorte GERO, en colaboración con Dra. Ingrid Buller-Peralta (U. de Edimburgo, UK) y Dra. Graciela Muniz-Terrera (U de Edimburgo, UK – U de Ohio, USA). Este algoritmo desarrollado (26) constituye un sistema de puntuación integral compuesta, que recoge propuestas de evidencia previa, incluyendo el método clásico basado en cuartiles superiores derivados de la distribución poblacional, diferencias de edad y género, valores de referencia clínico y tratamiento farmacológico al momento de la evaluación. Se evaluaron 15 biomarcadores de estrés relativos a tres ejes:

- Eje inmunitario/inflamatorio: Creatinina, Albúmina, Velocidad de sedimentación (VHS), Proteína C-Reactiva e IL-6.
- Eje cardiovascular: Presión sistólica, presión diastólica, ritmo cardíaco en reposo y circunferencia de cintura.
- Eje metabólico: Colesterol total, LDL, HDL, glicemia, triglicéridos e índice de masa corporal.

En función de los índices séricos de cada biomarcador y los criterios descritos anteriormente, se estableció el percentil 75 como límite para ser considerado “sin riesgo”. De este modo, quienes obtuvieran índice del biomarcador superior al percentil 75 se consideró “en riesgo” y fue asignado con puntaje 1. Posteriormente la suma total de cada uno de los puntajes asignados por biomarcador constituyó la variable Carga Alostática Total (AL_{Total}).

Se otorgó una puntuación correspondiente a “en riesgo” a individuos que, al momento de la evaluación, se encontraban bajo tratamiento farmacológico que pueda enmascarar los valores obtenidos para el correspondiente marcador. La categorización de los medicamentos se realiza a partir de la

clasificación anatómica- terapéutica – clínica de la OMS (Anatomic Therapeutic Chemical, ATC, classification system, <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>), los cuales modifican los siguientes marcadores:

- Agentes modificadores de perfil lipídico (C10): Colesterol total, LDL y triglicéridos.
- Agentes antihipertensivos (C02, C03, C09): Presión sistólica y diastólica.
- Agentes beta-bloqueadores (C07) o bloqueadores de calcio (C08): Ritmo cardíaco.
- Agentes análogos de insulina (A10): Glicemia.

A partir de las AL_{Total} obtenidas se generaron las categorías finales de riesgo de carga alostática (AL_{Categ}) para cada individuo: 1= bajo riesgo, 2= riesgo medio y 3= alto riesgo.

6.3 Neuroimágenes y procesamiento

Para obtener las cargas lesionales de WMH se utilizaron las MRI FLAIR de cada uno de los sujetos de la cohorte seleccionados. Estas imágenes fueron adquiridas en un resonador magnético marca Siemens, Modelo Skyra 3.0T, perteneciente al Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Santiago de Chile. Los parámetros de adquisición de estas imágenes fueron los siguientes: TR: 8000 ms, TE: 90 ms, TI: 2500 ms, FoV: 220 mm, tamaño del vóxel: 0.7 x 0.7 x 4.0 mm, grosor de corte: 4.0 mm, flip angle: 150°. Una vez adquiridas, las imágenes se sometieron a un preprocesamiento que consideró correcciones por movimiento, inhomogeneidades de campo magnético y registro en base a la imagen estructural T1w de cada sujeto. Una vez preprocesada se procedió a segmentar, estimar el volumen de las WMH en el cerebro completo usando la herramienta Lesión Segmentation Tool (LST) y normalizar los volúmenes obtenidos con el volumen intracraneal total de cada sujeto, de manera de poder realizar comparaciones de las medidas obtenidas. Posteriormente a esto, las WMH fueron segmentadas en base a 2 atlas de sustancia blanca, con el objeto de obtener las cargas lesionales de WMH por tracto segmentado. Los atlas utilizados fueron el John Hopkins University (JHU) (42) que considera 20 tractos, Human Connectome Project 1065 (HCP1065) (43) que considera 77 tractos y el Automatic Lateral Ventricle delineation (ALVIN), el cual segmenta automáticamente las WMH en periventriculares y subcorticales, en función de la distancia que el parénquima tiene de los ventrículos laterales (44). Como resultado de esta etapa se obtuvo la carga lesional de WMH (medida en mm^3) en cerebro completo y para cada uno de los tractos que considera cada atlas.

El preproceso, estimación del volumen de las WMH y su segmentación fueron realizados usando SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>). Este procesamiento fue realizado por Fernando Henríquez (PhD©, investigador GERO) y Cecilia González Campo (PhD, GERO Chile, Universidad San Andres, Buenos Aires, Argentina) y para efectos de esta investigación se tomaron los resultados de

estos análisis para ejecutar el análisis estadístico. El pipeline para el procesamiento de las MRI FLAIR se esquematiza en la figura 5.

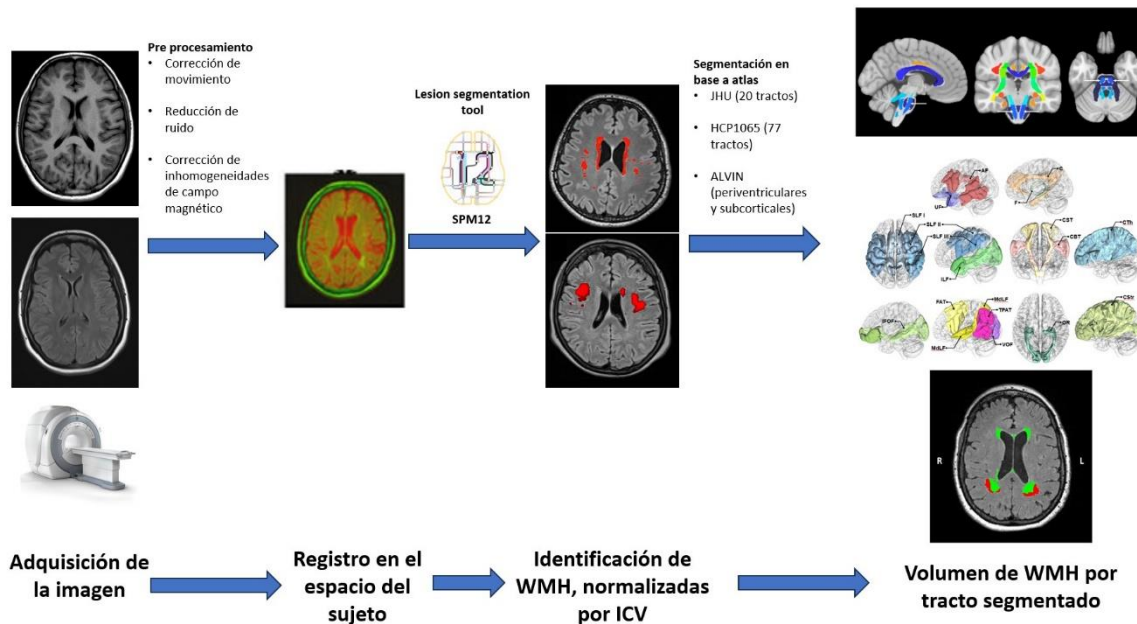


Figura 5: pipeline de procesamiento de MRI FLAIR para la identificación y segmentación de WMH, basado en la herramienta Lesion Segmentation Tool (LST) de SPM12.

Para obtener las medidas de integridad microestructural de la sustancia blanca, derivadas del cálculo del DTI, se usaron las dMRI de cada uno de los sujetos seleccionados en la muestra. Estas imágenes fueron adquiridas en un resonador magnético marca Siemens, Modelo Skyra 3.0T, perteneciente al Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Santiago de Chile, usando los siguientes parámetros: TR: 10000 ms, TE: 92 ms, FoV: 240 mm, tamaño del vóxel: 2.0 x 2.0 x 2.0 mm, grosor de corte: 2.0 mm, b-value: 1000 s/mm², 30 direcciones. Estas imágenes fueron preprocesadas considerando corrección de corrientes de Eddy, corrección por movimientos de la cabeza y de los ojos, registro en base a template ICBM152 y finalmente la obtención de un archivo .fib, el cual contiene la direccionalidad de las fibras de WM y constituye la base para el cálculo del tensor de difusión. Posteriormente a esto se crearon “bases de datos de conectometría” por cada uno de los parámetros del DTI a analizar, a saber: FA, MD, AD y RD. Estas bases de datos corresponden a un archivo que contiene la información contenida en todos los archivos .fib de la muestra y que posteriormente fueron complementadas con las variables a correlacionar. Este procesamiento se realizó usando el software DSI Studio (<https://dsi-studio.labsolver.org>). El pipeline para el procesamiento de las dMRI se esquematiza en la figura 6.

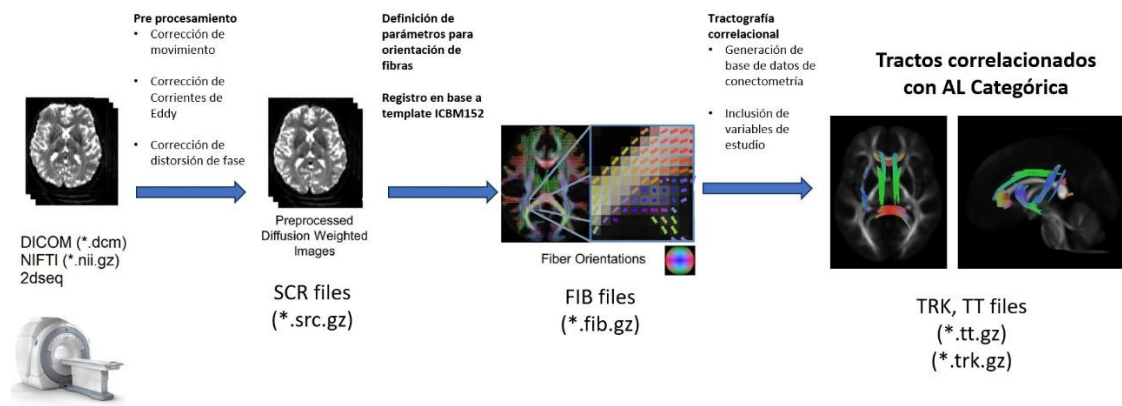


Figura 6: pipeline de procesamiento de dMRI usando la herramienta de tractografía correlacional del DSistudio. Elaboración propia en base esquema realizado por los desarrolladores del software DSistudio, disponible en https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_analyze_dmri.html

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como primer paso se estableció la estadística descriptiva de la muestra completa y por grupo cognitivo (SCC y MCI), así como también para las variables de biomarcadores usados para el cálculo de la carga alostática.

Para el cálculo de las diferencias de edad, años de educación y biomarcadores entre los 2 grupos cognitivos se realizó la prueba de t-test y para la estimación de diferencias de biomarcadores entre los dos grupos cognitivos, en primer lugar se estableció la normalidad de las variables mediante prueba de Shapiro-Wilk y posteriormente las comparaciones fueron estimadas mediante la prueba de t-test en las variables con distribución normal y mediante la prueba de U Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

Para el cálculo de las comparaciones de carga lesional de WMH en los grupos de $AL_{Categor}$ en la muestra completa y por grupo cognitivo se consideró: estimación de la distribución de las variables mediante prueba de Shapiro-Wilk, prueba de Kruskal-Wallis para buscar diferencias en los volúmenes lesionales entre los tres grupos de $AL_{Categor}$. En los tractos donde esta prueba resultó significativa se utilizó la prueba de U Mann – Whitney para estimar la significancia de la diferencia entre pares de grupos de $AL_{Categor}$. Estas relaciones se calcularon usando el software STATA 17/SE software package (StataCorp LLC - <https://www.stata.com>). Adicionalmente se exploró en busca de correlaciones entre las variables de volumen de WMH por tracto segmentado y AL_{Total} a través de una correlación de Spearman.

Para todas las pruebas mencionadas se estableció significancia estadística en todo $p < 0.05$.

Para la estimación de relaciones entre la carga alostática categórica y los parámetros de integridad se utilizó la herramienta de tractografía correlacional de cerebro completo de DSI Studio (<https://dsi-studio.labsolver.org>), usando como insumo las bases de datos de conectometría descritas en el apartado anterior y las variables a correlacionar, que para este caso fueron edad, sexo, educación y carga alostática categórica.

El método que utiliza la herramienta para obtener la correlación fue la correlación no paramétrica parcial de Spearman, ubicando semillas en diferentes puntos del cerebro. Para este caso, las variables a correlacionar fueron la carga alostática categórica y cada parámetro de integridad de sustancia blanca (FA, MD, AD y RD). El efecto de la edad y los años de educación fueron removidos usando un modelo de regresión múltiple, integrado en la herramienta del software. El análisis se realizó de forma separada en los grupos de cohorte completa, SCC y MCI. Finalmente se utilizó una prueba de falsos descubrimientos (FDR) para determinar los tractos que se correlacionaron directa e inversamente con la variable $AL_{Categor}$, considerando una significancia de la prueba $FDR < 0.05$. Una vez identificados los tractos correlacionados, se procedió a establecer el fascículo anatómico de sustancia blanca al cual pertenecían, a través de la generación de máscaras a partir del atlas HCP1065 (43). Estas máscaras fueron desarrolladas por el Dr. Claudio Román (PhD, investigador postdoctoral Universidad de Valparaíso).

9. RESULTADOS

9.1 Estadística descriptiva demográfica de la muestra

De los 135 participantes de la muestra, 108 fueron mujeres y 27 hombres, con un promedio de edad de 76.09 años, siendo el promedio de 75.66 años para los hombres y 76.20 años para las mujeres. Al separar la muestra por grupo cognitivo, el grupo SCC, compuesto por 88 sujetos de los cuales 67 fueron mujeres y 21 fueron hombres, tuvo un promedio de edad de 75.73 años, con un promedio de 75.85 años para las mujeres y 75.33 años para los hombres. Para el caso del grupo MCI, compuesto por 47 sujetos de los cuales 41 fueron mujeres y 6 fueron hombres, el promedio de edad fue de 76.09, con un promedio de 76.78 años para las mujeres y 76.83 para los hombres.

En el caso de la variable años de educación, para toda la muestra el promedio fue de 9.36 años, obteniendo un promedio de 10.55 años en el grupo SCC y 7.15 años en el grupo MCI. Para la estimación de diferencias de edad y años de educación entre los 2 grupos cognitivos (SCC y MCI), se realizó la prueba de t-test para comparación de medias. Así, la variable edad no tuvo diferencias significativas, siendo la significancia de la prueba para esta variable de $p = 0.236$. Para el caso de la variable educación sí existió diferencia significativa, con un valor de $p < 0.001$.

El resumen de la estadística demográfica de la muestra se resume en la tabla 2.

Variable	Muestra total	Grupo SCC	Grupo MCI	t-test (p-value)
Edad				
Hombres n (media \pm SD)	27 (75.66 \pm 4.34)	21 (75.33 \pm 3.56)	6 (76.83 \pm 6.70)	
Mujeres n (media \pm SD)	108 (76.20 \pm 5.08)	67 (75.85 \pm 5.15)	41 (76.78 \pm 4.97)	
Total n (media \pm SD)	135 (76.09 \pm 4.93)	88 (75.73 \pm 4.81)	47 (76.09 \pm 5.13)	0.236
Educación (media \pm SD)	9.36 \pm 4.66	10.55 \pm 4.72	7.15 \pm 3.68	< 0.001*

Tabla 2: caracterización de sexo, edad y educación en la muestra total y los grupos cognitivos establecidos en base a puntaje total de prueba MoCA, versión chilena. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

Para la estimación de diferencias de edad y años de educación entre los 2 grupos cognitivos (SCC y MCI), se realizó la prueba de t-test para comparación de medias. Así, la variable edad no tuvo diferencias significativas, siendo la significancia de la prueba para esta variable de $p = 0.236$. Para el caso de la variable educación sí existió diferencia significativa, con un valor de $p < 0.001$.

9.2 Cálculo de la carga alostática y categorización por nivel de riesgo

El resumen de la estadística para 14 de los 15 biomarcadores considerados para el cálculo de la carga alostática en la muestra completa y los grupos SCC y MCI se muestra en la tabla 3. De los 14 biomarcadores, la presión sistólica, presión diastólica, circunferencia de cintura y colesterol total presentaron distribución normal. El resto se consideró como variable no paramétrica.

Cabe destacar que ninguno de los biomarcadores presentó significancia estadística al aplicar t-test o prueba de U Mann - Whitney para comparación de medias o medianas, según corresponda, entre los grupos SCC y MCI.

Biomarcador	Shapiro-Wilk test (p)	Muestra total		SCC		MCI		t-test (p)	U Mann-Whitney test (p)
		media/mediana	SD / RIC	media /mediana	SD/RIC	media/mediana	SD/RIC		
Eje Inmunitario - Inflamatorio									
Creatinina (mg/dL)	<0.001	0.80	0.21	0.80	0.18	0.80	0.23		0.521
Albumina (g/dL)	<0.001	4.30	0.40	4.30	0.40	4.30	0.30		0.721
VHS (mm/h)	<0.001	10.00	14.00	10.00	14.00	11.00	14.00		0.349
PCR (ng/ml)	<0.001	6498.00	9842.00	6284.00	10296.00	6992.00	9602.00		0.720
IL-6 (pg/ml)	<0.001	0.37	1.11	0.32	1.16	0.41	1.09		0.590
Eje Cardiovascular									
Presión sistólica (mmHg)	0.369	139.86	20.72	139.73	20.79	140.11	20.83	0.921	
Presión diastólica (mmHg)	0.956	73.82	10.9	74.77	11.18	72.00	10.21	0.167	
Frecuencia cardíaca reposo (PPM)	0.004	68.00	13.00	68.00	12.00	66.00	13.00		0.203
Circunferencia cintura (cm)	0.284	96.47	11.77	97.83	11.30	93.90	12.33	0.073	
Eje Metabólico									
Colesterol total (mg/dL)	0.127	190.13	40.02	187.42	43.41	195.10	32.79	0.292	
Colesterol LDL (mg/dL)	0.019	106.15	45.40	99.00	47.00	110.10	34.10		0.369
Colesterol HDL (mg/dL)	<0.001	53.10	22.10	55.20	23.00	53.00	22.40		0.908
Glicemia (mg/dL)	<0.001	89.00	19.00	90.00	19.00	89.00	20.00		0.478
Triglicéridos (mg/dL)	<0.001	127.00	75.00	115.00	74.00	140.00	90.10		0.109

Tabla 3: estadística descriptiva de 14 de los 15 biomarcadores utilizados para el cálculo de la carga alostática en la muestra de sujetos. En naranja se muestran las variables con distribución normal, en azul las variables no paramétricas. El marcador índice de masa corporal fue considerado como variable categórica de 2 niveles, considerando sin riesgo a quienes presentaron IMC normal y en riesgo a quienes presentaron IMC compatible con sobrepeso u obesidad. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

De acuerdo con el método empírico de cálculo de la carga alostática, para considerar “en riesgo” a un determinado biomarcador se estableció al p75 como límite para considerar al biomarcador como “en riesgo”. Este punto de corte se definió para cada biomarcador, basándose tanto en valores de referencia clínicos proporcionados por el Hospital del Salvador (Santiago, Chile), como en cálculos de cuartiles basados en la distribución de la muestra por sexo. Para el caso de los biomarcadores con relación inversa (albúmina y colesterol HDL), el punto de corte para ser considerado “en riesgo” fue el p25. Los puntos de corte para cada uno de los biomarcadores, junto con los criterios para asignar los puntajes por cada biomarcador se muestran en la tabla 4.

Posteriormente, al sumar cada uno de los puntajes obtenidos, cada sujeto fue asignado con un puntaje de AL_{Total} y en base a ese puntaje, fue categorizado en uno de los 3 grupos de AL_{Categ} , siendo considerados en el grupo de “bajo riesgo” los sujetos con puntajes de AL_{Total} entre 0 y 4, en el grupo de “riesgo medio” los sujetos con puntajes entre 5 y 7, y en el grupo de riesgo alto los sujetos con puntajes entre 8 y 15. Los resultados de la clasificación según nivel de riesgo para la muestra total y por grupo cognitivo se muestran en la tabla 5.

Puntajes de corte para Carga Alostática					
Eje	Biomarcador	Sexo	p75 (p25*)	Puntaje empírico	
				Sin riesgo	En riesgo
Immune	Creatinina [mg/dL]	Male	1.10	<1.1	≥1.1
		Female	0.85	<0.85	≥0.85
	Albumina* [gr/dL]	Male	4.15	>4.15	≤1.5
		Female	4.10	>4.1	≤4.1
	Proteína C-Reactiva (PCR) [ng/ml]	Male	15808	<15808	≥15808
		Female	10869	<10869	≥10869
	VHS [mm/h]	Male	11.50	<11.5	≥11.5
		Female	21.50	<21.5	≥21.5
IL-6 [pg/ml]	Male	1.30	<1.3	≥1.3	
	Female	0.76	<0.76	≥0.76	
Metabólico	Colesterol Total [mg/dL]	Male	198.95	<198.95	≥198.95
		Female	214.2	<214.2	≥214.2
	Colesterol Total* [mg/dL]	Male	37.4	>37.4	≤37.4
		Female	45.2	>45.2	≤45.2
	Colesterol LDL [mg/dL]	Male	125.35	<125.35	≥125.35
		Female	127.3	<127.3	≥127.3
	Triglicéridos [mg/dL]	Male	151	<151	≥151
		Female	164.5	<164.5	≥164.5
Glicemia [mg/dL]	Male	113	<113	≥113	
	Female	102	<102	≥102	
Índice de masa corporal (IMC) [kg/m ²]	Male	30.76	<30.76	≥30.76	
	Female	31.67	<31.67	≥31.67	
Cardiovascular	Presión Sistólica [mmHg]	Male	148	<148	≥148
		Female	152	<152	≥152
	Presión Diastólica [mmHg]	Male	82.5	<82.5	≥82.5
		Female	79	<79	≥79
	Circunferencia de cintura [cm]	Male	108.5	<108.5	≥108.5
		Female	105	<105	≥105
Frecuencia cardíaca en reposo [PPM]	Male	72	<72	≥72	
	Female	72.5	<72.5	≥72.5	

* Puntajes reversos (p25 usado para ser considerado en riesgo)

Tabla 4: puntajes de corte para la categorización de riesgo en cada uno de los 15 biomarcadores considerados para el cálculo de la carga alostática en la muestra de sujetos participantes. Análisis realizado por Buller-Peralta, et.al, en colaboración con grupo clínico GEROChile, basado en algoritmo de cálculo desarrollado para la cohorte PREVENT Dementia, UK. Referencia: Buller-Peralta, et.al. (2024). "Comprehensive allostatic load risk index is associated with increased frontal and left parietal white matter hyperintensities in mid-life cognitively healthy adults" Scientific Reports, 14(1) 573.

Grupo	n	AL Categ		
		Bajo Riesgo	Riesgo Medio	Riesgo Alto
SCC	88	30	37	21
MCI	47	13	23	11
Total muestra	135	43	60	32

Tabla 5: categorización de riesgo de carga alostática en la totalidad de la muestra y en los 2 grupos cognitivos definidos en base a puntaje total MoCA. Análisis realizado por Buller-Peralta, et.al, en colaboración con grupo clínico GEROChile, basado en algoritmo de cálculo desarrollado para la cohorte PREVENT Dementia, UK. Referencia: Buller-Peralta, et.al. (2024). "Comprehensive allostatic load risk index is associated with increased frontal and left parietal white matter hyperintensities in mid-life cognitively healthy adults" Scientific Reports, 14(1) 573.

9.3 Relaciones entre carga lesional de WMH por tracto segmentado y la carga alostática

Al aplicar la prueba de Shapiro-Wilk para estimar la normalidad en la distribución de las variables volumen de WMH por tracto segmentado, ninguno de los tractos presentó una distribución normal. Debido a este hecho se procedió a estimar comparaciones entre cada uno de los volúmenes de WMH y las categorías de riesgo de AL_{Categ} mediante la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis.

Considerando la totalidad de la muestra, ninguno de los tractos mostró diferencias significativas según nivel de riesgo de AL_{Categ}. Lo mismo ocurrió al considerar al grupo SCC en cada uno de los 3 atlas utilizados (JHU, HCP y ALVIN).

Al realizar el análisis en el grupo MCI, para el atlas JHU se encontraron 10 tractos con comparaciones significativas y en el atlas HCP se encontraron 30 tractos. En cada uno de los fascículos con resultados significativos, se aplicó la prueba no paramétrica de U – Mann Whitney para establecer las diferencias entre los pares de grupos de AL_{Categ}, encontrándose una comparación significativa más frecuente entre el grupo de riesgo bajo y el grupo de riesgo medio. Dentro de los fascículos que destacan en estos resultados se encuentran: cuerpo caloso, radiaciones talámicas, fascículo del cíngulo, fascículo fronto occipital inferior y fascículo longitudinal superior. Los resultados de las pruebas aplicadas con significancia estadística para el atlas JHU se muestran en la tabla 6 y figura 7, y para el atlas HCP se muestran en la tabla 7 y figura 8.

Tracto JHU	Kruskal Wallis Test	Sig	Bajo riesgo AL vs Riesgo Medio AL		Bajo riesgo AL vs Alto Riesgo AL		Riesgo Medio AL vs Alto Riesgo AL	
			U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig
Radiación talmámica anterior izquierda	8,713	0,013*	-3,014	0,003*	-1,477	0,140	0,902	0,367
Tracto corticoespinal izquierdo	8,285	0,016*	-3,014	0,003*	-0,753	0,451	1,233	0,218
Fascículo del cíngulo parahipocampal der	7,627	0,022*	-2,711	0,007*	-1,965	0,049*	0,989	0,323
Cuerpo caloso - fórceps menor	7,535	0,023*	-2,421	0,016*	-2,404	0,016*	-0,166	0,868
Fascículo fronto occipital inferior izquierdo	6,892	0,032*	-2,717	0,007*	-1,188	0,235	0,828	0,408
Fascículo fronto occipital inferior derecho	10,803	0,005*	-3,244	0,001*	-1,535	0,125	1,417	0,156
Fascículo longitudinal inferior izquierdo	8,169	0,017*	-2,787	0,005*	-1,426	0,154	1,252	0,211
Fascículo longitudinal inferior derecho	8,397	0,015*	-2,749	0,006*	-1,610	0,108	1,386	0,166
Fascículo longitudinal superior izquierdo	9,651	0,008*	-3,086	0,002*	-1,430	0,153	1,308	0,120
Fascículo longitudinal superior derecho	6,456	0,040*	-2,655	0,008*	-0,323	0,747	1,237	0,216

Tabla 6: resultados significativos de la prueba de Kruskal-Wallis para la estimación de diferencias en el volumen lesional de WMH por tracto segmentado en base a atlas JHU en el grupo MCI. También se muestran los resultados de la prueba de U – Mann Whitney para la estimación de las diferencias significativas entre pares de grupos. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

Tracto HCP	Kruskal Wallis Test	Sig	Bajo riesgo AL vs Riesgo Medio AL		Bajo riesgo AL vs Alto Riesgo AL		Riesgo Medio AL vs Alto Riesgo AL	
			U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig
			Fascículo arqueado izquierdo	10,806	0,005*	-3,197	0,001*	-1,406
Cuerpo calloso	8,908	0,012*	-3,079	0,002*	-1,130	0,259	1,160	0,246
Tracto corticopontino frontal izquierdo	6,482	0,039*	-2,572	0,010*	-0,932	0,351	1,128	0,260
Tracto corticopontino frontal derecho	8,060	0,018*	-2,748	0,006*	-1,965	0,049*	0,608	0,543
Tracto corticopontino occipital derecho	11,811	0,003*	-3,369	<0,001*	-1,066	0,286	1,827	0,068
Tracto corticopontino parietal izquierdo	10,546	0,005*	-3,278	0,001*	-1,249	0,212	1,419	0,156
Tracto corticoespinal izquierdo	7,281	0,026*	-2,603	0,009*	-1,565	0,118	1,142	0,253
Tracto corticoespinal derecho	9,437	0,009*	-3,093	0,002*	-2,416	0,016*	-0,057	0,955
Tracto corticoestriatal anterior derecho	10,345	0,006*	-2,964	0,003*	-2,578	0,010*	0,497	0,619
Tracto corticoestriatal posterior izquierdo	7,903	0,019*	-2,696	0,007*	-0,743	0,458	1,630	0,103
Tracto corticoestriatal posterior derecho	8,736	0,013*	-2,869	0,004*	-0,550	0,582	1,696	0,090
Tracto corticoestriatal superior izquierdo	9,111	0,011*	-2,834	0,005*	-1,885	0,060	1,270	0,204
Tracto corticoestriatal superior derecho	8,466	0,015*	-3,017	0,003*	-1,606	0,108	0,497	0,619
Fascículo del cíngulo frontal parahipocampal izq	6,688	0,035*	**	**	-1,570	0,116	-2,076	0,038*
Tracto dentadorubrotalámico izquierdo	7,985	0,019*	-2,715	0,007*	-1,919	0,055	0,926	0,354
Tracto dentadorubrotalámico derecho	6,324	0,042*	-2,529	0,011*	-0,679	0,497	1,223	0,221
Tracto frontal aslant izquierdo	6,720	0,035*	-2,732	0,006*	-1,168	0,243	0,693	0,489
Tracto frontal aslant derecho	8,809	0,012*	-3,026	0,003*	-1,552	0,121	0,917	0,359
Fascículo fronto occipital inferior derecho	5,838	0,054*	-2,454	0,014*	-0,608	0,543	1,196	0,232
Leminisco medial izquierdo	7,481	0,024*	-2,730	0,006*	-0,474	0,636	1,468	0,142
Fascículo longitudinal medial izquierdo	7,364	0,025*	-2,642	0,008*	-1,204	0,228	1,256	0,209
Tracto rubroespinal izquierdo	6,390	0,041*	-2,547	0,011*	-1,673	0,094	0,391	0,695
Tracto rubroespinal derecho	6,410	0,041*	-2,467	0,014*	-1,654	0,098	0,757	0,449
Fascículo longitudinal superior sección 1 izq	8,884	0,012*	-2,777	0,006*	-2,727	0,006*	-0,284	0,776
Fascículo longitudinal superior sección 2 izq	9,037	0,011*	-2,992	0,003*	-1,219	0,223	1,336	0,182
Fascículo longitudinal superior sección 2 der	6,301	0,043*	-2,550	0,011*	-1,432	0,152	0,613	0,540
Fascículo longitudinal superior sección 3 izq	6,876	0,032*	-2,470	0,014*	-1,204	0,228	1,357	0,174
Radiación talámica posterior izquierda	9,954	0,007*	-3,185	0,001*	-0,738	0,461	1,606	0,108
Radiación talámica superior izquierda	10,722	0,005*	-3,343	<0,001*	-0,608	0,543	1,675	0,094
Radiación talámica superior derecha	7,792	0,020*	-2,820	0,005*	-1,367	0,172	0,976	0,329

Tabla 7: resultados significativos de la prueba de Kruskal-Wallis para la estimación de diferencias en el volumen lesional de WMH por tracto segmentado en base a atlas HCP en el grupo MCI. También se muestran los resultados de la prueba de U – Mann Whitney para la estimación de las diferencias significativas entre pares de grupos. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

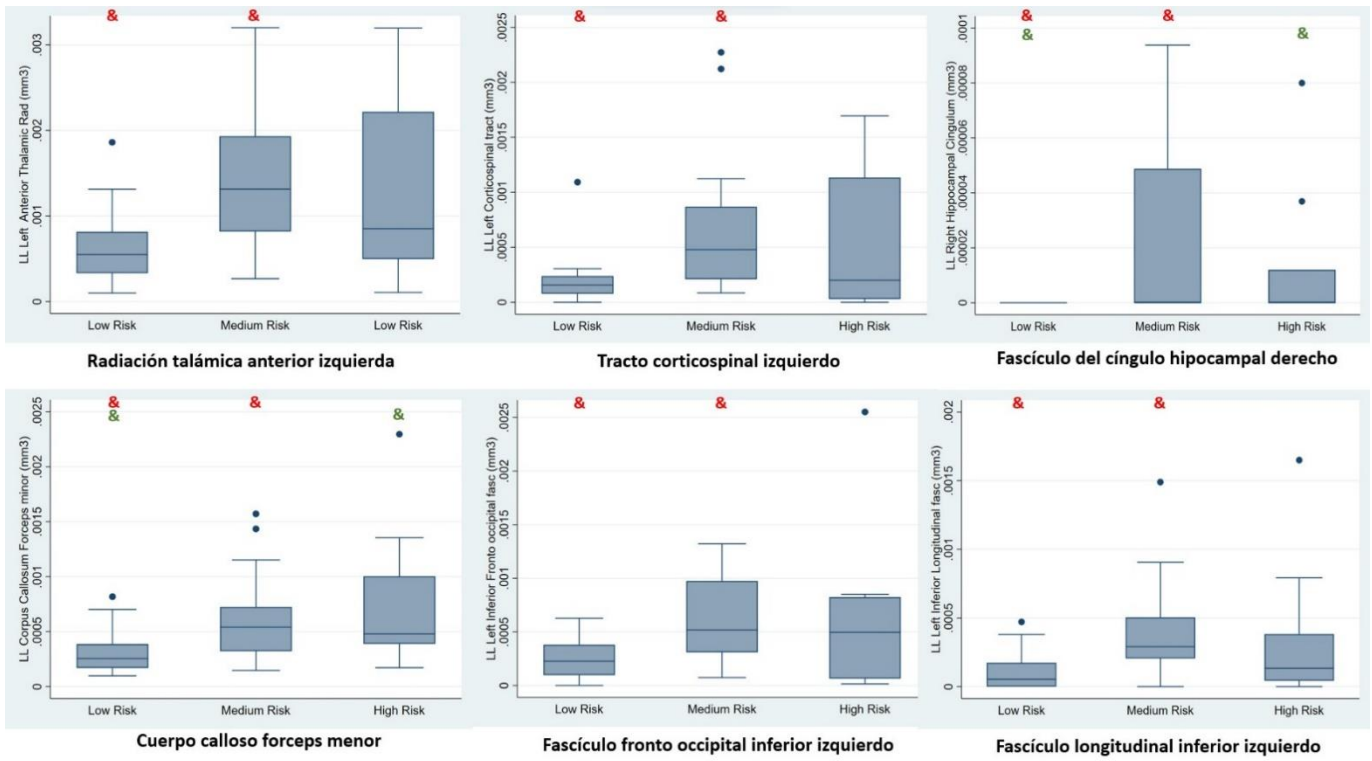


Figura 7: gráficos “box-plot” que muestran algunas de las relaciones significativas existentes entre la carga lesional de WMH por tracto del atlas JHU (medidas en mm³) y las 3 categorías de riesgo de carga alostática calculadas en el grupo MCI. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

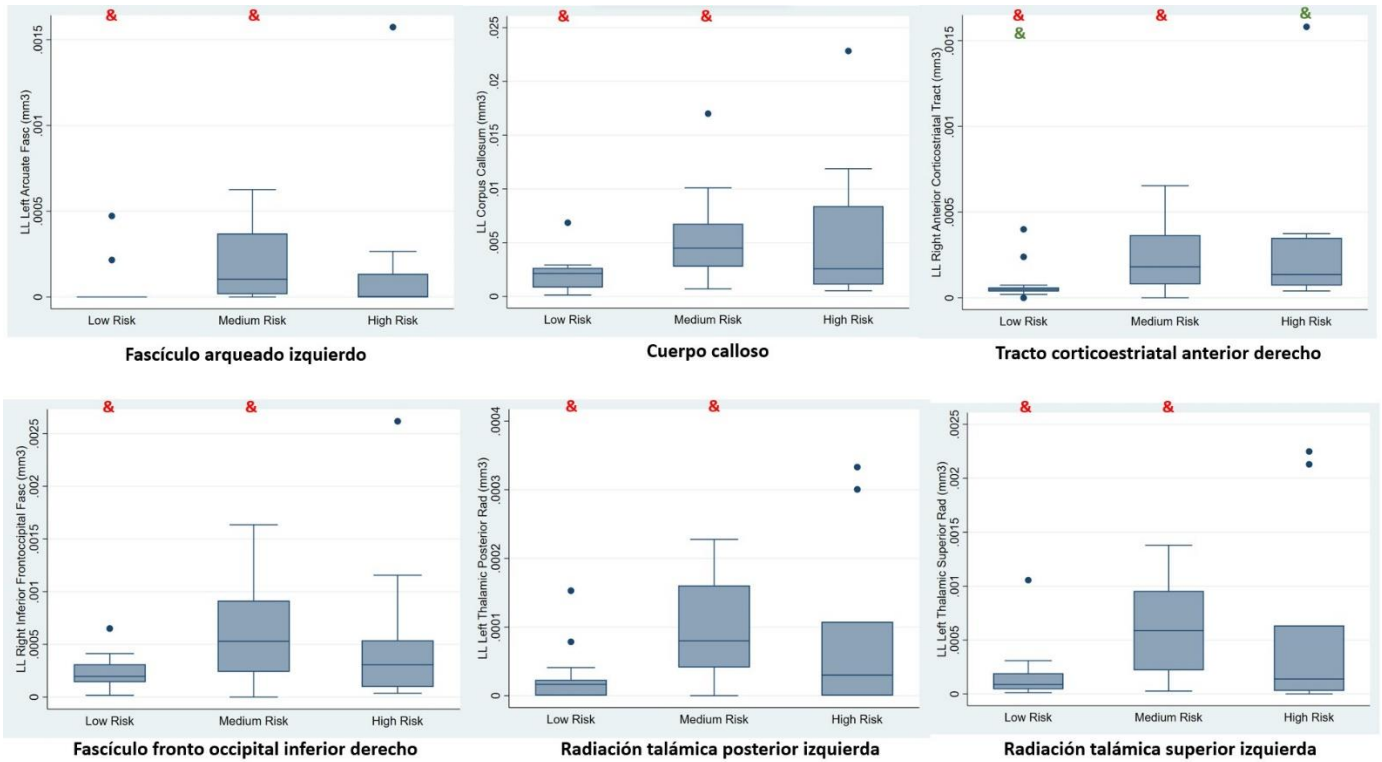


Figura 8: gráficos “box-plot” que muestran algunas de las relaciones significativas existentes entre la carga lesional de WMH por tracto del atlas HCP (medidas en mm³) y las 3 categorías de riesgo de carga alostática calculadas en el grupo MCI. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

Al realizar el análisis según el atlas ALVIN en el grupo MCI, la prueba de Kruskal Wallis resultó significativa sólo en la segmentación de fibras periventriculares ($p=0.008$). Al realizar la prueba de U- Mann Whitney para establecer las categorías de riesgo con diferencias significativas, se encontró significancia estadística entre el grupo de riesgo bajo y riesgo medio ($p=0.001$) y entre el grupo de riesgo bajo y riesgo alto ($p=0.022$). Los resultados de las pruebas aplicadas con significancia estadística para el atlas ALVIN se muestran en la tabla 8 y se encuentran graficadas en la figura 9.

Segmentación ALVIN	Kruskal Wallis Test	Sig	Bajo riesgo AL vs Riesgo Medio AL		Bajo riesgo AL vs Alto Riesgo AL		Riesgo Medio AL vs Alto Riesgo AL	
			U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig	U - Mann-Whitney Test	Sig
WM periventricular	9.659	0.008*	-3.211	0.001*	-2.279	0.022*	1.307	0.191
WM subcortical	3.953	0.138	-1.927	0.054	-1.152	0.249	0.239	0.810

Tabla 8: resultados significativos de la prueba de Kruskal-Wallis para la estimación de diferencias en el volumen lesional de WMH por tracto segmentado en base a atlas ALVIN, **en el grupo MCI**. También se muestran los resultados de la prueba de U – Mann Whitney para la estimación de las diferencias significativas entre pares de grupos. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

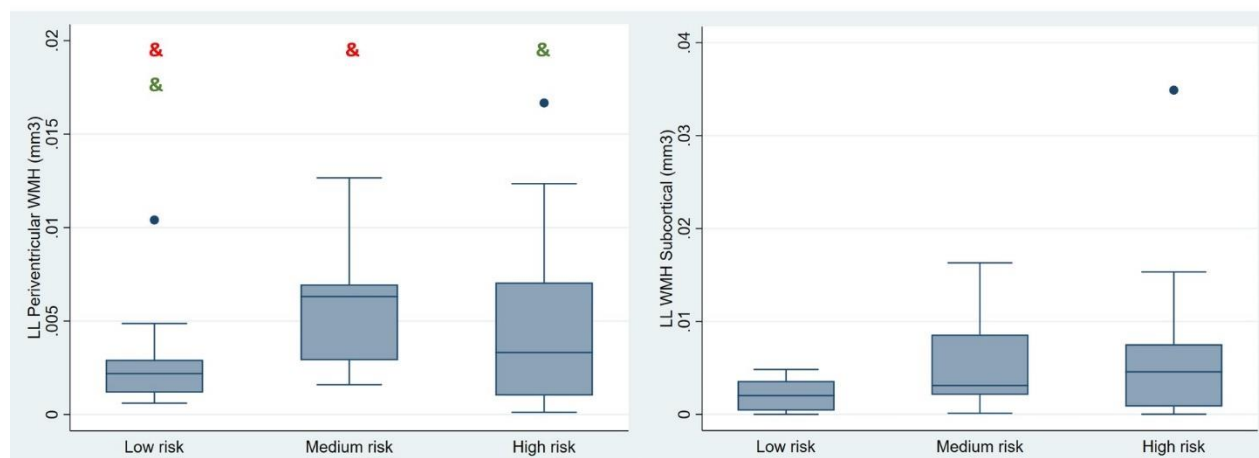


Figura 9: gráficos “box-plot” que muestran las relaciones significativas existentes entre la carga lesional de WMH por tracto del atlas ALVIN (medidas en mm³) y las 3 categorías de riesgo de carga alostática calculadas **en el grupo MCI**. Los signos “&” simbolizan los grupos donde existe significancia estadística. Elaboración propia en base a análisis realizado en STATA 17/SE.

9.4 Relaciones entre la integridad microestructural de las fibras de sustancia blanca y la carga alostática

De forma general, tanto en los grupos SCC y MCI, así como también al tomar la muestra completa, hubo tractos que presentaron una correlación significativa, en dirección inversa y directa, entre la integridad de sus fibras y la AL_{Categ} .

En el grupo SCC, la difusividad axial (AxD) no presentó relación directa en ninguno de los tractos considerados por el atlas HCP1065 y presentó relación inversa en el fascículo longitudinal medial izquierdo, tapetum del cuerpo caloso, tracto corticoestriatal posterior izquierdo, tracto corticopontino parietal izquierdo, radiación talámica posterior, entre otros. En el caso del índice de difusividad media (MD) en el mismo grupo, este indicador de integridad presentó relación directa en la radiación óptica derecha, tracto corticopontino occipital derecho, radiación talámica posterior derecha, tapetum del cuerpo caloso, tracto corticoestriatal posterior derecho, fórceps menor del cuerpo caloso, entre otros, y la relación inversa se presentó en el tapetum del cuerpo caloso, tracto corticopontino occipital izquierdo, radiación óptica izquierda, fórnix derecho, radiación talámica posterior izquierda, fórceps mayor del cuerpo caloso, entre otros.

Para el caso del grupo MCI, la AxD no presentó ningún tipo de relación con la AL_{Categ} . En el caso de la MD, podemos destacar la relación directa que se encontró en el fórnix izquierdo, tracto corticopontino frontal izquierdo, radiación talámica superior izquierda y se encontró relación inversa solo en el tapetum del cuerpo caloso.

Al realizar el mismo análisis en el grupo completo, sin distinción de grupo cognitivo, la AxD presentó relación directa con la AL_{Categ} en la radiación óptica derecha, radiación talámica posterior derecha, tapetum del cuerpo caloso, entre otros tractos en una menor medida y no presentó relaciones inversas destacables.

En el caso de la MD se encontró correlación directa en la radiación óptica derecha, radiación talámica posterior derecha, tracto corticopontino occipital derecho, tapetum del cuerpo caloso y tractos corticoestriatales posterior y parietal derechos. Para este indicador de integridad no se encontraron relaciones inversas destacables en esta clasificación de la muestra.

Pasando a los cambios en la anisotropía fraccional (FA) y sus correlaciones con la AL_{Categ} , en el grupo SCC se encontró una correlación inversa, principalmente en el cíngulo; en sus porciones paraolfatoria, frontal parahipocampal y frontal parietal. También se encontraron comprometidos el cuerpo caloso fórceps menor y el fascículo longitudinal superior. En el grupo MCI la relación inversa se encontró en el tapetum del cuerpo caloso, fórnix bilateral, radiaciones talámicas posterior y superior derecha, entre otras. El resultado de la cuantificación de estas relaciones se encuentra tabulado en las tablas 9 y 10 y representado en la figura 10.

Fascículo	Nº véxeles del tracto	Nº de véxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Cíngulo paraolfatorio izquierdo	8534	1335	15.643
Cíngulo frontal parahipocampal derecho	15661	1866	11.915
Cíngulo paraolfatorio derecho	12597	1430	11.352
Cíngulo frontal parietal derecho	30204	1963	6.499
Cíngulo frontal parahipocampal izquierdo	18330	899	4.905
Cíngulo frontal parietal izquierdo	29722	1231	4.142
Fásciculo longitudinal superior derecho	24418	785	3.215
Fórceps menor cuerpo caloso	115178	2375	2.062
Fásciculo longitudinal superior izquierdo	28782	470	1.633
Tracto corticoestriatal superior izquierdo	88287	1335	1.512

Tabla 9: identificación de los véxeles con relación inversa entre la FA y la ALCateg en el grupo SCC. Se muestra el total de véxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los véxeles comprometidos que presentaron la relación inversa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

Fascículo	Nº véxeles del tracto	Nº de véxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Tapetum cuerpo caloso	44230	3454	7.809
Fornix izquierdo	2397	158	6.592
Fórnix derecho	2896	166	5.732
Radiación talámica posterior derecha	35747	1051	2.940
Tracto corticopontino parietal derecho	25441	557	2.189
Tracto corticopontino occipital derecho	26345	508	1.928
Radiación óptica derecha	21010	402	1.913
Radiación talámica superior derecha	93088	1705	1.832
Tracto corticoestriatal posterior derecho	51564	880	1.707
Tracto corticoespinal derecho	33863	460	1.358

Tabla 10: identificación de los véxeles con relación inversa entre la FA y la ALCateg en el grupo MCI. Se muestra el total de véxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los véxeles comprometidos que presentaron la relación inversa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

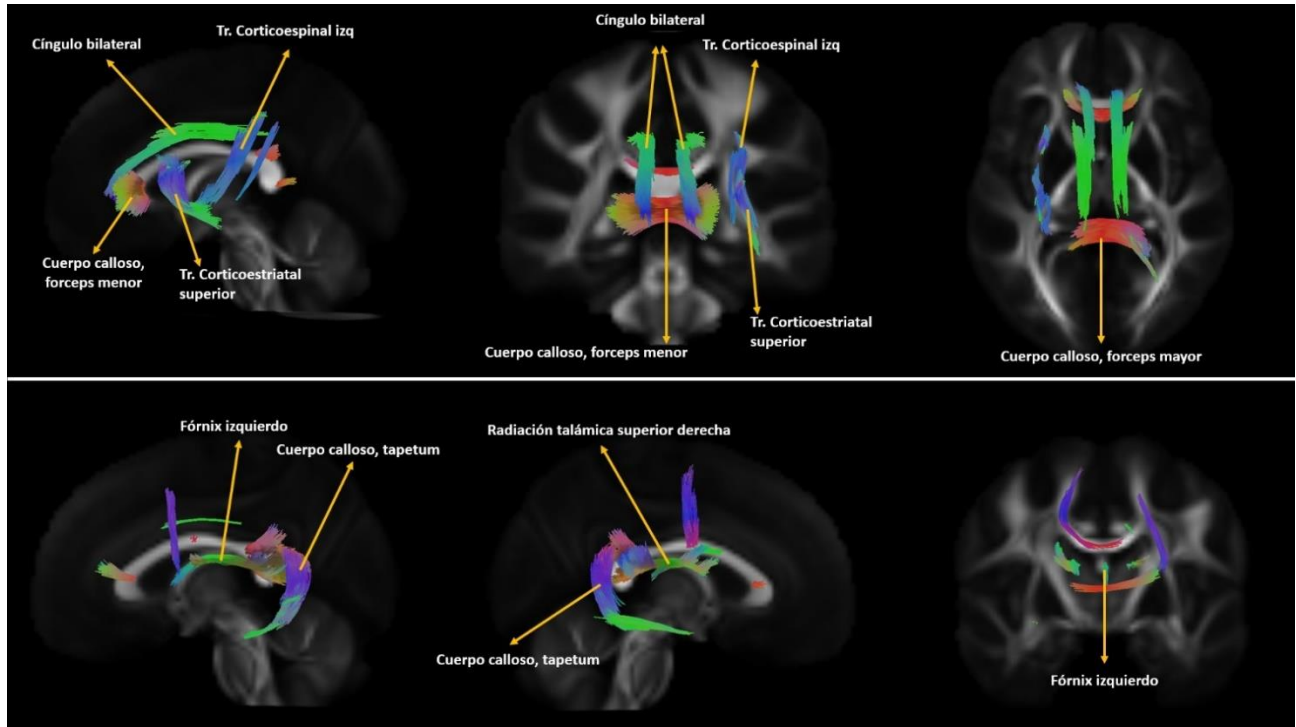


Figura 10: segmentación de tractos con relación inversa entre ALCateg y FA en el grupo SCC (arriba) y en el grupo MCI (abajo). Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsStudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

Al analizar la correlación entre la FA y la AL_{Categ}, pero ahora en el grupo completo, sin distinción de grupo cognitivo, destacan las correlaciones inversas encontradas en el cíngulo frontal parahipocampal derecho, cíngulos paraolfatorio derecho e izquierdo, cíngulo frontal parietal, tapetum del cuerpo calloso, fascículo longitudinal superior, cíngulo frontal parahipocampal izquierdo, cíngulo frontal parietal izquierdo y radiación talámica posterior derecha. El resultado de la cuantificación de estas relaciones se encuentra tabulado en la tabla 11 y representado en la figura 11.

Del mismo modo, se puede destacar la correlación directa encontrada en el tapetum del cuerpo calloso. Sin embargo, el porcentaje de fibras comprometidas por esta correlación en este tracto fue considerablemente menor al porcentaje de las fibras que obedecen a la correlación inversa. Estas correlaciones directas se muestran en la tabla 12.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Cíngulo frontal parahipocampal derecho	15661	2395	15.293
Cíngulo paraolfatorio derecho	12597	1904	15.115
Cíngulo paraolfatorio izquierdo	8534	1116	13.077
Cíngulo frontal parietal derecho	30204	2826	9.356
Tapetum cuerpo calloso	44230	3249	7.346
Fascículo longitudinal superior derecho	24418	1408	5.766
Cíngulo frontal parahipocampal izquierdo	18330	1039	5.668
Cíngulo frontal parietal izquierdo	29722	1575	5.299
Radiación talámica posterior derecha	35747	1632	4.565
Tracto corticopontino frontal izquierdo	39532	1544	3.906
Fascículo longitudinal superior izquierdo	28782	997	3.464
Radiación talámica anterior derecha	54727	1868	3.413

Tabla 11: identificación de los vóxeles con relación inversa entre la FA y la ALCateg en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva. Se muestra el total de vóxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los vóxeles comprometidos que presentaron la relación inversa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

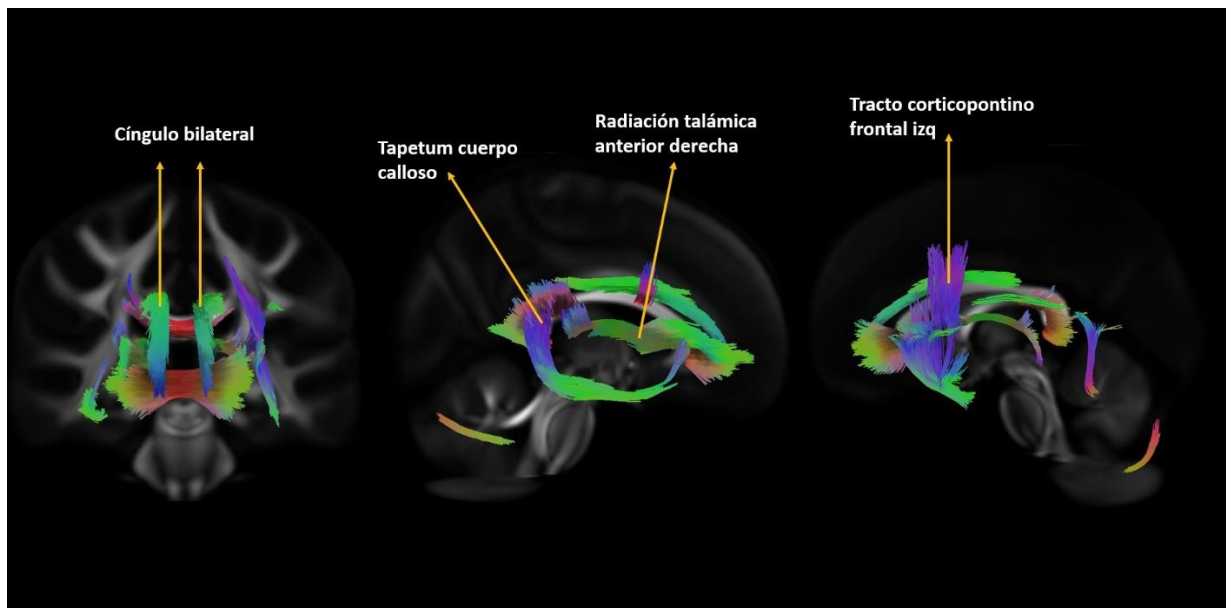


Figura 11: segmentación de tractos con relación inversa entre ALCateg y FA en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Tapetum cuerpo calloso	44230	1298	2.935
Fórnix derecho	2896	19	0.656
Radiación talámica posterior der	35747	219	0.613
Fórnix izquierdo	2397	14	0.584
radiación óptica izquierda	23529	121	0.514
Fórceps mayor cuerpo calloso	117410	522	0.445
Tr. Corticopontino parietal derecho	25441	92	0.362
Tr. Corticopontino occipital izquierdo	26840	87	0.324
Fascículo fronto occipital inferior izq	92570	237	0.256
Cuerpo del cuerpo calloso	269484	660	0.245

Tabla 12: identificación de los vóxeles con relación directa entre la FA y la ALCateg en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva. Se muestra el total de vóxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los vóxeles comprometidos que presentaron la relación directa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Nótese la diferencia en los porcentajes del tracto comprometidos por la correlación, en comparación con los porcentajes presentados para la correlación inversa. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, Universidad de Valparaíso.

Al analizar el resultado de las correlaciones entre la difusividad radial (RD) y la AL_{Categ}, encontramos que en el grupo SCC se encontró relación directa en la radiación óptica derecha, tracto corticopontino occipital derecho, radiación talámica posterior derecha, tapetum y fórceps menor del cuerpo calloso. Correlaciones inversas que destacar se encontraron en tapetum del cuerpo calloso, radiación óptica izquierda, fórnix derecho, tracto corticopontino occipital izquierdo, fórceps mayor del cuerpo calloso, radiación talámica posterior y fórnix izquierdo. Por su parte, en el grupo MCI podemos destacar las correlaciones directas encontradas en el fórnix izquierdo, tracto corticopontino frontal izquierdo, radiación talámica superior izquierda, tapetum del cuerpo calloso, tracto retículo espinal izquierdo, tracto corticoespinal izquierdo y fórnix derecho. En este grupo se encontró correlación inversa en la radiación óptica izquierda. El resultado de la cuantificación de estas relaciones se encuentra tabulado en las tablas 13 y 14 y representado en la figura 12.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Radiación óptica derecha	21010	543	2.584
Tracto corticopontino occipital derecho	26345	606	2.300
Radiación talámica posterior derecha	35747	728	2.037
Tapetum cuerpo calloso	44230	766	1.732
Fórceps menor cuerpo calloso	115178	1828	1.587
Tracto corticoestriatal posterior der	51564	694	1.346
Tracto corticoestriatal anterior der	69285	554	0.800
Tracto corticopontino parietal derecho	25441	198	0.778
Cíngulo paraolfatorio izquierdo	8534	52	0.609
Fasc fronto occipital inferior derecho	90058	527	0.585

Tabla 13: identificación de los vóxeles con relación directa entre la RD y la ALCateg en el grupo SCC. Se muestra el total de vóxeles del tracto, según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065; los vóxeles comprometidos que presentaron la relación directa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSStudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, Universidad de Valparaíso.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Fórnix izquierdo	2397	165	6.884
Tracto corticopontino frontal izquierdo	39532	2657	6.721
Radiación talámica superior izquierda	73671	3999	5.428
Tapetum cuerpo calloso	44230	2109	4.768
Tracto reticuloespinal izquierdo	80083	3296	4.116
Tracto frontal aslant izquierdo	48840	1940	3.972
Tracto corticoestriatal superior izquierdo	88287	2752	3.117
Tracto corticoespinal izquierdo	36695	926	2.524
Fórnix derecho	2896	69	2.383
Radiación talámica anterior izquierda	53164	1196	2.250

Tabla 14: identificación de los vóxeles con relación directa entre la RD y la ALCateg en el grupo MCI. Se muestra el total de vóxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los vóxeles comprometidos que presentaron la relación directa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSStudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, Universidad de Valparaíso.

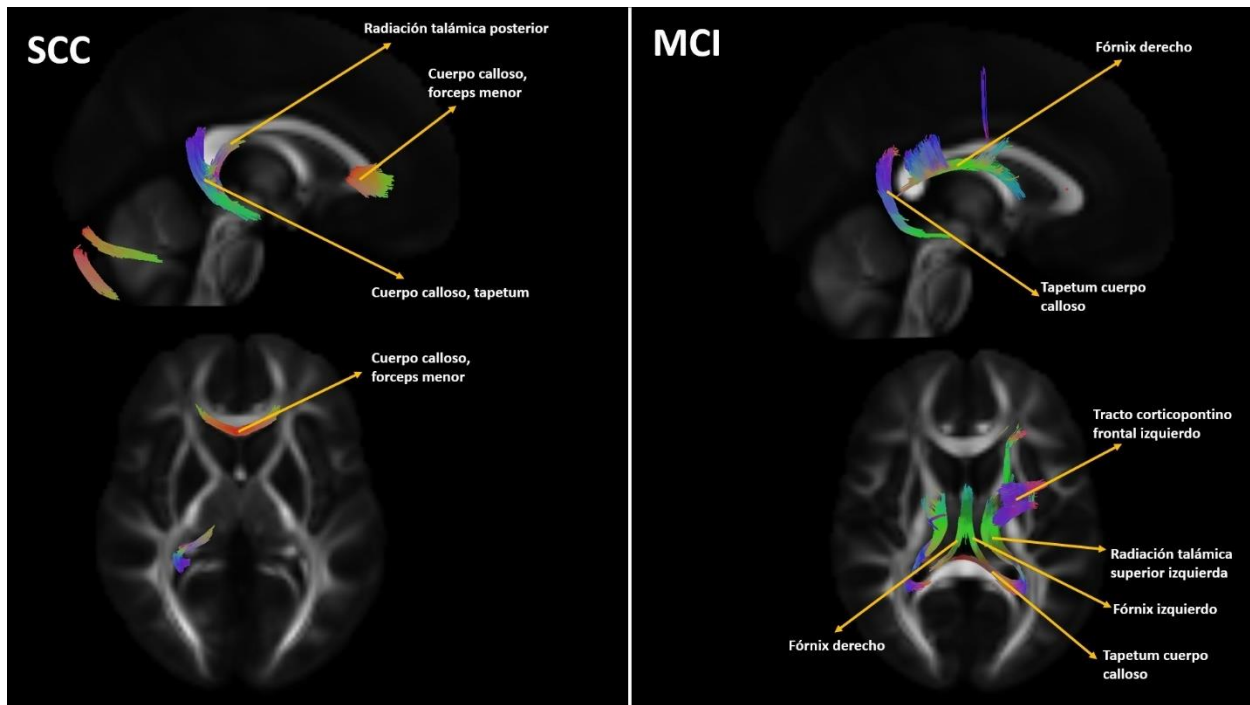


Figura 12: segmentación de tractos con correlación directa entre ALCateg y RD en el grupo SCC (izquierda) y el grupo MCI (derecha). Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSISTUDIO y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

Analizando la correlación de la RD y la AL_{Categ} en el grupo completo, sin distinción de grupo cognitivo, destacan las correlaciones directas encontradas en la radiación talámica posterior derecha, radiación óptica derecha, tapetum del cuerpo calloso, tractos corticopontinos occipital y parietal derechos, fórceps menor del cuerpo calloso y radiación talámica superior derecha. Las correlaciones inversas destacables se encontraron en el tapetum del cuerpo calloso, fórnix derecho, radiación óptica izquierda, fórnix izquierdo, radiación talámica posterior derecha y fórceps mayor del cuerpo calloso. A diferencia de las correlaciones encontradas en este grupo para el parámetro de la FA, los porcentajes de las fibras comprometidas en los tractos con correlación directa e inversa fueron similares, lo cual es un punto importante para considerar en la interpretación de estos resultados. Los resultados de la cuantificación de estas correlaciones se encuentran tabulados en las tablas 15 y 16 y representado en la figura 13.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Radiación talámica posterior derecha	35747	2182	6.104
Radiación óptica derecha	21010	1206	5.740
Tapetum cuerpo calloso	44230	2496	5.643
Tracto corticopontino occipital derecho	26345	1322	5.018
Tracto corticopontino parietal derecho	25441	1031	4.053
Tracto corticoestriatal posterior derecho	51564	1930	3.743
Cuerpo calloso forceps menor	115178	2534	2.200
Radiación talámica superior derecha	93088	1596	1.715
Fasc fronto occipital inferior derecho	90058	1322	1.468
Cíngulo frontal parahipocampal derecho	15661	226	1.443
Cíngulo paraolfatorio derecho	12597	181	1.437
Radiación talámica posterior izquierda	38864	516	1.328
Cíngulo paraolfatorio izquierdo	8534	94	1.101

Tabla 15: identificación de los vóxeles con relación directa entre la RD y la ALCateg en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva. Se muestra el total de vóxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los vóxeles comprometidos que presentaron la relación inversa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

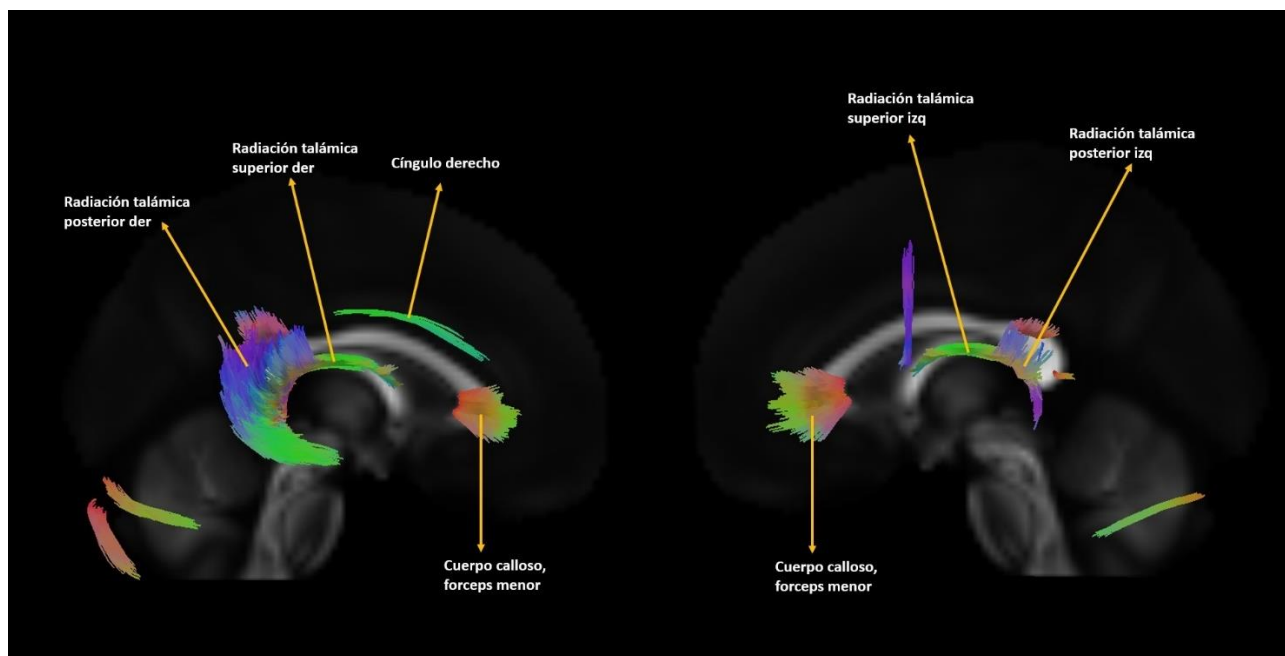


Figura 13: segmentación de tractos con correlación directa entre ALCateg y RD en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSIsstudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso.

Fascículo	Nº de vóxeles en el tracto	Nº de vóxeles con relación inversa	% del tracto con relación
Tapetum cuerpo calloso	44230	2838	6.416
Fórnix derecho	2896	156	5.387
Radiación óptica izquierda	23529	445	1.891
Fórnix izquierdo	2397	43	1.794
Radiación talámica posterior derecha	35747	617	1.726
Forceps mayor cuerpo calloso	117410	1980	1.686
Tracto corticopontino occipital izquierdo	26840	390	1.453
Radiación óptica derecha	21010	200	0.952
Tracto corticopontino occipital derecho	26345	234	0.888
Tracto corticoestriatal posterior derecho	51564	401	0.778

Tabla 16: identificación de los vóxeles con relación inversa entre la RD y la ALCateg **en la muestra completa de sujetos con queja cognitiva.**

Se muestra el total de vóxeles del tracto según la máscara correspondiente al tracto del atlas HCP1065, los vóxeles comprometidos que presentaron la relación inversa descrita y el porcentaje del tracto que presentó la relación. Elaboración propia en base a análisis de tractografía correlacional realizado en DSStudio y segmentación de los tractos identificados en base a máscaras en colaboración con Dr. Claudio Román, investigador postdoctoral, Universidad de Valparaíso

10. DISCUSION

Como se expuso en la introducción de este estudio, existe un cuerpo de evidencia robusto que relaciona al estrés y, específicamente, a las experiencias traumáticas, con la ocurrencia de trastornos de índole psiquiátrico y de salud mental en general. No obstante, el link entre estrés y carga alostática con la ocurrencia de las demencias relacionadas con la edad ha sido poco estudiado y se ha transformado en un campo fértil de conocimiento que puede orientar hacia el origen de estos cuadros que, debido al envejecimiento que experimentan poblaciones de países que han alcanzado ciertos grados de desarrollo, como es el caso de Chile, son cada vez más frecuentes y constituyen una carga creciente en el sistema de salud, con afectación no solo de los y las pacientes que padecen estas condiciones, sino también de sus familiares y, sobre todo, sus cuidadores, labor que recae frecuentemente en mujeres en edad productiva, estimándose que un 67% de los cuidadores de enfermos de Alzheimer son mujeres (45).

Dado esto, el foco de este estudio estuvo en buscar relaciones entre marcadores imagenológicos de cambios estructurales de la sustancia blanca y la carga alostática, calculada mediante un algoritmo validado que considera la influencia de los medicamentos utilizados para el control de los marcadores en que se basa este cálculo, como por ejemplo glicemia o presión arterial.

Es importante volver a destacar que estas relaciones fueron exploradas en un grupo de sujetos chilenos, con queja cognitiva reclutados en la comunidad y, por lo tanto, son personas que no han consultado voluntariamente por problemas cognitivos, no obstante, pueden estar en proceso de desarrollar algún tipo de demencia relacionada con la edad y por esta razón, son interesantes de ser estudiados en el contexto de un seguimiento de cohorte. Este modelo de seguimiento de cohorte es ampliamente usado a nivel internacional y es uno de los mejores diseños para el estudio de la demencia en humanos (46-48)

Las hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH) han sido reportadas, principalmente, como marcadores de enfermedad de pequeño vaso sanguíneo (49), aunque últimamente son objeto de debate por cuanto se postula que pueden tener mayor relación con factores neurodegenerativos (50). A pesar de estas discrepancias, es un hecho ya aceptado por la comunidad que las WMH tienen relación con la demencia y pueden detectarse décadas antes de la aparición de esta, sirviendo como marcadores tempranos de estos trastornos cerebrales (49). Paralelamente, las WMH han sido relacionadas con exposición a estrés y experiencias traumáticas (49)(51). Son estas relaciones, que hasta el momento se consideran aisladas o independientes una de la otra, las que justifican indagar en el rol que tiene la exposición crónica al estrés en la aparición de este marcador de cambio morfológico en la sustancia blanca el cual, como ya se dijo, se reconoce como la primera manifestación subclínica del continuo de la demencia.

10.1 La carga alostática presenta, proporcionalmente, un mayor número de sujetos en riesgo en el grupo MCI.

A través de la aplicación en la cohorte GEROChile de sujetos con queja cognitiva, del algoritmo generado por el grupo PREVENT Dementia del Reino Unido para el cálculo de la carga alostática y su clasificación según nivel de riesgo, se pudo establecer exitosamente una cuantificación de la exposición crónica a factores estresores en este grupo de sujetos.

Para efectos de esta tesis, es importante relevar el hecho de que, al dividir la muestra de sujetos seleccionados según rendimiento cognitivo, que en este caso generó los grupos SCC y MCI; en el grupo SCC el 65% de los sujetos (58 de 88 sujetos) se encontró entre los grupos de riesgo medio (37 sujetos) y riesgo alto (21 sujetos). Por su parte en el grupo MCI el 72% de los sujetos del grupo (33 de 47 sujetos) fue clasificado en riesgo medio (23 sujetos) o riesgo alto (11 sujetos). Esto abre el espacio para pensar que las personas que se encuentran en algún grado de riesgo de carga alostática tenderían a presentar un deterioro cognitivo relacionado con la edad. Creemos que es importante prestar atención al seguimiento de la cohorte para determinar si existe relación entre presentar algún nivel de riesgo de carga alostática y, en el caso del grupo SCC, evolucionar a un estadio de MCI y, para el caso del grupo MCI, pasar a un caso de demencia confirmada.

Esta conclusión tiene sustento en el hecho de que existe evidencia en modelos animales que muestra que la exposición a situaciones de adversidad en etapas tempranas de la vida altera el funcionamiento de los procesos fisiológicos clave que facilitan las respuestas adaptativas al estrés, poniendo en marcha una carga alostática acumulativa que altera la naturaleza y la cronología del envejecimiento saludable del cerebro (52). Las afectaciones fisiológicas involucradas comprenderían disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, deterioro en la proteostasis y autofagia, desregulación epigenética y transcripcional, neuroinflamación y deterioro estructural y cognitivo (52). En última instancia, creemos que estas afectaciones podrían ser factores que con capacidad para explicar la aparición de las WMH como signo de cambio estructural de la sustancia blanca. Creemos que esta idea podría contribuir a destrabar el debate respecto al origen de las WMH en el contexto de las demencias relacionadas con la edad; ya que la carga alostática, y los cambios morfológicos cerebrales que conlleva, tendrían la capacidad potencial de explicar de manera más amplia la aparición de las WMH en los sujetos con queja cognitiva.

Recientemente ha sido publicado un estudio de dos tiempos de una cohorte de adultos, donde se estudió en la relación entre función auditiva subjetiva, carga alostática y función cognitiva, así como también las relaciones de pares entre la carga alostática y función auditiva subjetiva, como también con la función cognitiva. En el T1 del estudio se observó una correlación significativa entre la función auditiva subjetiva y el aumento de la carga alostática. Además, este aumento de carga alostática en T1 estuvo vinculado a la posterior disminución de la función cognitiva en el T2. Los autores hipotetizan que una carga alostática alta influye en la pérdida del posterior rendimiento en pruebas de función cognitiva (53). Esta

evidencia reafirma la importancia que tiene, con proyección a continuar este estudio, el contrastar estos resultados con el seguimiento de la cohorte, con el fin de aproximarnos de mejor forma al efecto que, eventualmente, tiene el riesgo de carga alostática en la aparición de las WMH en la MRI FLAIR y el establecimiento de deterioro cognitivo o el paso a demencia en los sujetos reclutados.

10.2 La carga lesional de WMH tiene relación con la carga alostática en el grupo MCI

Siguiendo con la línea argumentativa sentada en el apartado anterior, los resultados de esta tesis hacen pensar que el hecho de que las diferencias significativas entre la carga lesional de WMH, en función de la AL_{categ} , se encuentren solo en el grupo MCI se deberían a que, en primer lugar, las WMH son un signo imagenológico macroscópico y, por lo tanto, es lógico que se encuentren en mayor cuantía en sujetos que presentan un deterioro cognitivo objetivado y, por ende, se encontrarían en una etapa más avanzada dentro del continuo de la demencia. En segundo lugar, y dado el resultado discutido en el apartado anterior, es plausible proponer que sujetos con mayor carga alostática (que se encuentran en riesgo medio o riesgo alto) tienden a presentar mayor deterioro cognitivo y, por lo tanto, también presentar mayor carga de WMH.

La relación entre carga lesional de WMH y rendimiento cognitivo, en etapas subclínicas de la demencia, ha sido reportada previamente (54–56). Un estudio longitudinal publicado en 2022 comparó la carga lesional de WMH en sujetos con y sin queja cognitiva subjetiva (SCD), usando cuatro métodos para objetivar esta queja. Los hallazgos indicaron que los cuatro métodos estuvieron asociados con diferentes patrones topográficos de WMH. Además, encontraron que el aumento de la carga de WMH a lo largo del tiempo de estudio en los participantes SCD+ (equivalentes al grupo MCI de nuestro estudio) fue mayor en comparación con los participantes SCD- (equivalentes al grupo SCC de nuestro estudio) en las regiones temporal y parietal (55). Otro estudio realizado en una cohorte reclutada por NYU, Estados Unidos, encontró que, en sujetos con queja cognitiva subjetiva, las WMH influyeron en la gravedad general de los síntomas, especialmente en función ejecutiva y los dominios de memoria, así como en el rendimiento objetivo en pruebas globales y específicas del dominio de memoria verbal y memoria visual de trabajo y asociación (56).

Los hallazgos de estos estudios se condicen con lo encontrado en esta tesis. Nuestra investigación viene a aportar nueva evidencia que, además de confirmar que la carga lesional de WMH tiene diferencias a mayor deterioro cognitivo global, viene a indicar que la exposición crónica a factores estresores es una variable que, al parecer, jugaría un rol en el aumento de volumen de WMH que presentan los sujetos con deterioro cognitivo objetivado. Este rol se esboza de forma estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo bajo y riesgo medio de nuestra muestra. Aunque el grupo de riesgo alto no presentó diferencias significativas en comparación con el grupo de riesgo bajo, revisando la representación gráfica y estadística de los resultados, podemos ver que existe una tendencia en el grupo de riesgo alto a presentar mayores cargas lesionales que el grupo de riesgo bajo. Creemos que un aumento en el tamaño muestral puede ser

un factor a considerar para que estas diferencias se vuelvan significativas. Otra aproximación puede ser centrar el análisis sólo en los sujetos que presentan WMH, dejando sin considerar a quienes presentan carga lesional igual a 0.

Respecto a la distribución topográfica de las diferencias en carga lesional de WMH encontrada en nuestro trabajo, y centrándonos siempre en el grupo MCI, llama la atención el compromiso que presentan las radiaciones talámicas, el cuerpo caloso, cíngulo parahipocampal y fascículos más grandes de la sustancia blanca profunda, como son el longitudinal superior, longitudinal inferior y fronto occipital.

Respecto a la relación entre la afectación de estos tractos en respuesta a la exposición a estrés, se ha reportado que altos niveles de estrés en la infancia se asocian con reducción en la conectividad en la radiación talámica posterior, fascículo del cíngulo y cíngulo hipocampal. Además, esta exposición a estrés en la infancia se asoció con disminución en el rendimiento en pruebas de función ejecutiva y memoria de trabajo, tanto en hombres como en mujeres (57).

También se ha reportado la relación entre el volumen de WMH con sintomatología neuropsiquiátrica, como la apatía. Entre los tractos comprometidos se encuentran el fórnix, cíngulo, radiaciones talámicas anteriores, fascículo longitudinal superior y uncinado (57). Esta evidencia es concordante con los resultados de este trabajo, sobre todo si consideramos el nexo que existe entre exposición a estrés crónico y sintomatología neuropsiquiátrica, lo que nos da para pensar que existirían estructuras comunes que se ven involucradas en tanto en trastornos neuropsiquiátricos como en las demencias relacionadas con la edad. Una asociación directa entre estas tres entidades (estrés, depresión de edad tardía y demencia) ha sido reportada recientemente, donde se encontró que perfiles de carga alostática y síntomas depresivos se relacionaron independientemente con la demencia. Además, individuos con desregulación multisistémica, como la generada al presentar carga alostática alta, podrían ser más susceptibles a los efectos negativos de la sintomatología depresiva en la demencia (19).

El compromiso del cuerpo caloso por WMH en pacientes con demencia, y especialmente AD, ha sido más estudiado que el resto de los tractos encontrados con relaciones en este estudio. El cuerpo caloso ha presentado mayor carga lesional de WMH en sujetos con Abeta(+) y AD diagnosticada, comparado con sujetos Abeta(-), controles; generándose un gradiente anteroposterior de WMH, con mayor carga hacia posterior. Dado esto, el esplenio del cuerpo caloso fue el tracto que presentó la mayor exactitud para diferenciar los sujetos Abeta(+)/AD de los sujetos Abeta(-)/CTR, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 65% (58).

Una aproximación interesante desde el punto de vista del estudio multimodal de neuroimágenes corresponde al análisis combinado de la carga lesional de WMH y parámetros de microintegridad de la WM a través del cálculo del tensor de difusión (DTI) en dMRI. Se ha reportado que la carga lesional de WMH en la rodilla, cuerpo y esplenio del cuerpo caloso, así como también en la corona radiada bilateral anterior, superior y posterior fue significativamente mayor en un grupo de MCI vascular, comparado con un grupo control. Además, los parámetros de integridad DTI de la penumbra de WMH de estas regiones fueron

predictores independientes de los puntajes globales de función cognitiva. Estos resultados indican que la disrupción de la microestructura del cuerpo calloso, especialmente la zona de penumbra de WMH en el cuerpo de este fascículo puede contribuir a déficits cognitivos en sujetos MCI (59).

Como ya se ha planteado en esta discusión, la relación específica entre WMH y exposición crónica al estrés, en el contexto de las demencias, ha sido poco estudiada. Este hecho obliga a indagar desde otra perspectiva las relaciones que hemos encontrado en nuestra investigación. Así, recientemente ha sido reportado un trabajo que reportó que la carga de WMH en la sustancia blanca posterior es susceptible a la hipertensión y la acumulación de A β . Además, la carga lesional de WMH posterior mediaba la asociación entre estas patologías y la disfunción cognitiva, lo que las convierte en un marcador prometedor que podría ralentizar o detener los daños en la sustancia blanca, provocados por estas patologías (60).

El compromiso diferenciado por WMH de la sustancia blanca periventricular, en comparación la sustancia blanca subcortical, y su relación con niveles mayores de riesgo de carga alostática, es un hallazgo que también es importante de relevar en esta discusión. En nuestro estudio encontramos que la carga lesional de WMH del espacio periventricular tiene una relación con la carga alostática categórica en el grupo MCI, encontrando que sujetos en riesgo medio y riesgo alto tienen una carga lesional significativamente mayor que los sujetos en riesgo bajo.

Si bien es cierto, las WMH periventriculares ya han sido reportadas como un marcador asociado a demencia y sus etapas previas (61,62), nuestra investigación viene a poner un foco de atención en la carga alostática, con sus alteraciones multisistémicas asociadas, como un factor que jugaría un rol en su aparición y cuantificación.

El sistema de aclaramiento cerebral recientemente descubierto, conocido con el nombre de sistema glinfático, es un sistema que se ha postulado que jugaría un importante rol en el desarrollo de las WMH periventriculares y profundas (63). Este sistema de aclaramiento cerebral incluye principalmente el influjo de líquido cerebroespinal (CSF) dentro del parénquima cerebral a través de los espacios periarteriales, el intercambio de líquido intersticial a través de canales de acuaporina-4 en los pies de los astrocitos y la salida de líquido intersticial a través de los espacios perivenosos (64).

Un estudio de neuroimagen multimodal demostró, en primer lugar, que una microestructura degradada de la sustancia blanca con una mayor degradación de las venas medulares profundas, asociadas a la pared interna de los ventrículos laterales, fueron factores de riesgo independientes para altos volúmenes de WMH periventriculares. Normalmente, el líquido intersticial paraventricular es absorbido en el espacio perivascular y luego de eso es llevado hacia el lumen del ventrículo para que, a través del sistema venoso, llegue a la circulación sanguínea. Sin embargo, cuando ocurre obstrucción venosa, el líquido intersticial paraventricular no puede ser reabsorbido, lo que generaría el edema que se observa en la MRI FLAIR. Esto sugiere que las WMH, y especialmente las periventriculares, podrían estar relacionadas a obstrucción venosa, secundaria a cambios patológicos en las venas medulares profundas (65). Como antecedente adicional, un estudio previo ha reportado que el deterioro de la función glinfática disminuiría

el aclaramiento de células inflamatorias y citoquinas, lo que dañaría aún más las células endoteliales vasculares (66).

En este contexto, el espacio perivascular ha cobrado interés últimamente porque se considera un elemento vital para el funcionamiento del sistema glinfático, que proporciona el flujo necesario para el aclaramiento de los desechos metabólicos cerebrales. Estos desechos incluyen las proteínas A β mal plegadas y tau, las cuales se sabe que se acumulan en el CSF, espacio subaracnoideo y líquido intersticial de las personas con AD en etapa tardía. Se cree que el aumento del diámetro del espacio perivascular ocurre por la obstrucción de este, asociado a neuroinflamación excesiva, estrés oxidativo y rigidez vascular que deteriora el flujo pulsátil arterial y arteriolar que ayuda al flujo convectivo de los desechos metabólicos dentro del sistema glinfático (67).

El estudio de la afectación del sistema glinfático producto de la exposición a factores estresores es una línea de investigación reciente y muy fértil. Los hábitos de sueño, patrones alimentarios, el estrés y la actividad física pueden afectar significativamente la actividad glinfática (68). Se ha descubierto que este sistema se encuentra fuertemente activado durante algunos estadios del sueño y asociaciones significativas se han encontrado entre la función del sistema glinfático y el sueño, destacando la importancia del sueño en la salud cerebral (69).

La asociación más evidente entre mediadores de estrés y actividad del sistema glinfático se ha encontrado en modelos animales. Ratones expuestos a un protocolo de estrés impredecible mostraron un deterioro en la función glinfática general. Este cambio estuvo acompañado de una disminución en la expresión y polarización del canal de acuaporina-4, junto con reducción en su transcripción junto con agrina, laminina y distroglicano, todos componentes de la lámina basal, en la corteza anterior cerebral. Además, la exposición del receptor glucocorticoide al agonista dexametasona redujo la función glinfática y la expresión del canal de acuaporina-4. La exposición del receptor glucocorticoide mifepristona restituyó la función glinfática y revirtió la expresión y polarización del receptor de acuaporina-4 (70).

Esta evidencia insta a indagar más respecto a de qué manera el astrocito y otras células gliales ven afectada su estructura y función en respuesta a la exposición crónica a estrés, de qué manera estos procesos afectan la actividad del sistema glinfático y cómo estos sucesos desencadenarían finalmente la aparición de las WMH en sujetos que se encuentran en etapas preclínicas de la demencia. Como ya fue expuesto en la introducción, existen estudios que demuestran estos cambios de forma independiente y estudiar su rol en conjunto se vuelve imperioso en este contexto.

10.3 La microintegridad de la sustancia blanca se correlaciona con la carga alostática en todas las subdivisiones de la muestra

A diferencia de lo encontrado en el análisis de WMH, la microintegridad de la sustancia blanca, derivada del cálculo del DTI, presentó correlaciones significativas con la carga alostática tanto en el grupo SCC como en el grupo MCI. Esta diferenciación en la presentación de los hallazgos se condice con el hecho de que los indicadores de microestructura de las fibras corresponden a signos mucho más tempranos de daño en la WM (71,72). Se ha reportado que individuos con SCC presentan un extenso daño en la microestructura de la WM en un patrón similar al que presentan individuos con MCI amnésico, a pesar de que presenten un rendimiento cognitivo comparable con sujetos cognitivamente sanos (71).

La evidencia respecto a la afectación de la AxD en diferentes tipos de demencia es contradictoria. Mientras algunos artículos asocian una disminución de la AxD con daño de la sustancia blanca (73), otros artículos relacionan un aumento de la AxD con condiciones patológicas en comparación con grupos controles sanos (74). La AxD es un indicador de microintegridad de sustancia blanca que tiene limitaciones reportadas cuando se le estima a través del modelo del DTI. El DTI provee un tensor promedio único por vóxel donde, en el caso de enfermedades crónicas, con alto componente inflamatorio, como la esclerosis múltiple por ejemplo, coexisten fibras cruzadas, infiltrado de células inflamatorias y espacio extracelular (75), generando que el aumento de la difusión isotrópica en el vóxel haga aumentar la AxD (76).

En los resultados de nuestro estudio vemos que la correlación inversa que buscamos, asociada a daño axonal, es contradictoria. Mientras que encontramos relaciones inversas en el grupo SCC, al mismo tiempo se encuentran relaciones directas en la muestra completa y no se encuentra ninguna correlación en el grupo MCI. Los fascículos que presentan las correlaciones también son contradictorios, ya que vemos que el tapetum del cuerpo calloso presenta relación inversa con la AL_{Categ} en grupo SCC, pero al mismo tiempo tiene una correlación directa en la muestra completa, lo mismo ocurre en el caso de la radiación talámica posterior. Creemos que esto puede deberse a que, además de que el modelo utilizado para el cálculo de la microintegridad fue DTI, las máscaras desarrolladas para identificar los tractos con correlaciones significativas corresponden a mapas de probabilidad de estos, por lo tanto siempre hay un margen de inexactitud al momento de identificar el tracto a partir de estas máscaras, sobre todo cuando los tractos a identificar son más periféricos o, como es el caso de nuestros resultados, el porcentaje del tracto comprometido es bajo (3% o menos). Por todo lo anteriormente descrito, consideramos que las correlaciones encontradas en la AxD no son concluyentes en el contexto de esta investigación.

Diferente es el caso de la MD, ya que los porcentajes de tracto comprometido son mayores (hasta 6%), lo que permite afirmar de mejor manera que los tractos identificados sí se corresponden con los del atlas a partir del cual se desarrolló la máscara. La MD es un indicador de microintegridad que ha sido asociado con el MCI. Se ha reportado que sujetos con MCI debida a enfermedad de pequeño vaso sanguíneo presentan aumento de la MD en tractos de sustancia blanca esparcidos por todo el cerebro,

además de que la MD en el fórceps menor del cuerpo caloso puede servir como un indicador que ayude a diferenciar la MCI amnésica de la MCI secundaria a enfermedad de pequeño vaso sanguíneo (77).

Respecto a este indicador, es necesario hacer énfasis en las correlaciones directas entre MD y AL_{categ} encontradas en la radiación talámica posterior y el cuerpo caloso. Se ha reportado aumento de la MD en sujetos con enfermedad de Parkinson y demencia asociada, particularmente en sus porciones anteriores, comparado con sujetos con la misma patología, pero sin demencia asociada y sujetos controles cognitivamente sanos (78). En el caso específico de sujetos en el continuo de la demencia tipo AD, se ha reportado aumento de la MD en sujetos con MCI y AD en extensas regiones cerebrales, que incluyen el cuerpo caloso y regiones cerebrales temporales (79). Respecto al compromiso de la radiación talámica posterior encontrado en esta investigación, es concordante con evidencia que muestra que las fibras de sustancia blanca asociadas al tálamo y al hipocampo se ven comprometidas en su microintegridad, específicamente en su MD en la etapa MCI del continuo de la demencia, encontrándose aumento de la MD en tractos como el fórnix, radiación talámica anterior y brazo anterior de la cápsula interna (80). Este hallazgo tiene acervo en el hecho de que en MCI se encuentra, en general, una afectación selectiva de la microintegridad de la sustancia blanca en componentes de sustancia blanca y gris del sistema límbico, donde el tálamo y el hipocampo tienen un rol importante (81). Este hecho establece el nexo entre los procesos asociados a la respuesta al estrés y la degeneración de los tractos, por cuanto, como se estableció en la introducción, las estructuras del sistema límbico son un blanco clave de las hormonas de respuesta al estrés en el cerebro.

El estudio de la microintegridad de la sustancia blanca reportado en la literatura hace especial énfasis en los indicadores de FA y RD, ya que están dentro de los biomarcadores más comúnmente utilizados para estudiar la microestructura de la sustancia blanca mediante DTI (82). Una disminución en la FA se relaciona con pérdida de la integridad de las fibras de WM, mientras que un aumento de la RD se interpreta como desmielinización de los axones estudiados (29). Es por esto que las correlaciones inversas encontradas entre la FA y la AL_{categ} , así como también las correlaciones directas entre la RD y la AL_{categ} , son atractivas de ser ampliamente analizadas en esta discusión. En primer lugar, porque establecen un nexo entre los efectos de la exposición crónica a factores estresores y la integridad de la WM. En segundo lugar, por los tractos que mostraron compromiso en estas correlaciones y, en tercer lugar, por el número de tractos que presentaron las correlaciones.

En esta investigación, la FA mostró correlaciones inversas con la AL_{categ} en estructuras clave del procesamiento de la memoria y emocional, correspondientes al circuito límbico. Es destacable el compromiso concreto que mostraron los fascículos del cíngulo en prácticamente todas sus subdivisiones tanto en el grupo SCC como al considerar la totalidad de la muestra. En el caso del grupo MCI el fórnix bilateral, el cuerpo caloso y la radiación talámica posterior derecha son fascículos importantes que mostraron correlación inversa y que también se relacionan con procesamiento de memoria y emocional, especialmente el fórnix y las radiaciones talámicas, siendo estructuras claves del circuito de Papez (83).

La integridad del cíngulo, cuantificado a través de la FA, se ha descrito como especialmente vulnerable al envejecimiento patológico (84) y sus cambios han sido reportados como marcador para el diagnóstico de la demencia tipo AD y de su etapa MCI. Existe evidencia que demostró que la disminución en la FA del cíngulo parahipocampal fue el marcador que mejor discriminó entre pacientes con demencia declarada y sujetos controles normales, con un 93% de exactitud, y entre sujetos con MCI y controles sanos, con un 90% (85) y, considerando solo sujetos en etapas previas de la demencia, sujetos con quejas subjetivas cognitivas tuvieron menor índice de FA comparado con sujetos controles sanos en 5 fascículos analizados por DTI: cíngulo parahipocampal, cíngulo anterior y posterior, además de cuerpo calloso anterior y posterior (86).

Nuevas técnicas de procesamiento de dMRI, como la multi-shell dMRI, ha mostrado que cambios focales en la integridad del fascículo del cíngulo y el cuerpo calloso anterior se generan en sujetos con MCI amnésica, comparado con sujetos controles. Además, los cambios en la microestructura del cíngulo predecían el rendimiento en pruebas de memoria y función cognitiva global, reafirmando el hecho de que la microestructura del cíngulo funciona como marcador temprano de AD, en etapa de MCI amnésica (87).

Para el caso de las correlaciones directas entre la RD y la AL_{categ} , llama la atención que el porcentaje de fibras comprometidas de cada tracto es menor que el que se observa en las correlaciones inversas con la FA, así como también el compromiso que presentan el fórnix, radiaciones talámicas y cuerpo calloso. El fórnix se conoce como el principal tracto eferente del hipocampo y se ha reportado el aumento de su RD en sujetos con angiopatía cerebral amiloide, AD y MCI, comparado con sujetos controles sanos (88). También se ha reportado aumento de la RD en sujetos con esclerosis múltiple, aumento que se correlaciona con medidas volumétricas de sustancia gris de estructuras del sistema límbico, como el tálamo y el hipocampo, y con deterioro cognitivo en el contexto de esta patología (89).

La plasticidad asociada a la mielina, que afecta al oligodendrocito y las vainas de mielina que producen, juega un rol crucial en los procesos de aprendizaje y memoria (90), es por esta razón que es importante entregar interpretación a los cambios en la RD observados, ya que es un indicador que se relaciona con la mielinización de los axones. En modelos animales se ha demostrado que el fortalecimiento de la mielinización funciona como estrategia terapéutica para aliviar el deterioro cognitivo asociado a la AD (91). Dado esto es que interpretamos que los cambios que se observan en la RD, relacionados con la AL_{categ} entregan pistas respecto al rol que tiene la exposición crónica a factores estresores en los procesos de mielinización y plasticidad mielínica en los tractos involucrados. Existe evidencia que sugiere estos cambios, la cual fue presentada en la introducción de este trabajo. Nuestros resultados confirman que los efectos del estrés pueden tener un rol en estos procesos en el contexto de las etapas prodrómicas de la demencia. Asociamos el hecho de que el porcentaje de fibras comprometidas sea menor a los encontrados en las correlaciones con la FA, a que la FA es un indicador de integridad global del tracto y que depende de todos los demás indicadores del DTI, en cambio la RD es un marcador más específico que podría presentar

un compromiso más tardío. Extender esta investigación a los datos de seguimiento de la cohorte podría entregar mayores pistas respecto a este punto que ayuden a confirmar esta interpretación.

Finalmente, la relación que existe entre la integridad general de las fibras de sustancia blanca cerebral y el estrés ha sido reportada principalmente en casos de estrés postraumático y otras enfermedades psiquiátricas. No obstante, llama la atención la similitud de los tractos comprometidos en este contexto con los tractos encontrados en esta investigación. Por ejemplo, se han reportado cambios en la integridad de la WM de sujetos con síndrome de estrés post traumático en el cíngulo, cuerpo calloso y fascículo uncinado (92,93). Existe evidencia en modelos animales que puede explicar estos cambios, ya que se ha reportado recientemente que ratones sometidos a estrés psicosocial presentan remodelamiento de los nodos de Ranvier en fibras asociadas al hipocampo, posterior a ser sometidos al protocolo de estrés y que este remodelamiento se genera en respuesta a actividad neuronal repetida en el circuito asociado a la ansiedad (94).

En resumen, podemos decir que las correlaciones encontradas entre la integridad de las fibras de WM en nuestra muestra de sujetos y la AL_{categ} , se condicen con la evidencia que muestra el compromiso de tractos específicos en etapas prodrómicas de la demencia y también son concordantes con los tractos que se sabe se ven afectados en respuesta al estrés. Tractos pertenecientes al circuito límbico, especialmente cíngulo, fórnix y radiaciones talámicas, muestran correlaciones importantes con la AL_{categ} , con diferencias en el grado de compromiso en función del rendimiento cognitivo global. Estos resultados nos llevan a pensar que la exposición crónica a factores estresores tiene un rol importante de la degeneración de la WM en etapas prodrómicas de la demencia, degeneración que puede ser explicada por el efecto que tienen los mediadores del estrés tanto en la estructura como función neuronal y glial en regiones clave, como lo son el hipocampo, corteza prefrontal y tálamo.

Los hallazgos de esta investigación abren una línea de investigación orientada a estudiar la carga alostática, con todas las manifestaciones multisistémicas que conlleva, y sus efectos en los cambios estructurales cerebrales que se observan en etapas previas de la demencia. Un abordaje que proponemos es estudiar no solo la carga alostática como variable única, sino que también desagregada en cada uno de sus componentes, lo que nos permitirá tener una visión más específica respecto a la manera en cómo estos componentes contribuyen de forma independiente a los cambios morfológicos observados. Este abordaje ha sido propuesto ya en investigaciones previas que ponen énfasis en los efectos de la diabetes, estrés oxidativo inducido por obesidad, neuroinflamación, rigidez arterial debida a hipertensión, isquemia derivada de enfermedad de pequeño vaso sanguíneo y disrupciones de la barrera hematoencefálica (95).

10.4 Limitaciones y futuras aproximaciones

Como primera limitación de este estudio proponemos al tamaño de nuestra muestra, el cual es reducido en comparación con otros estudios de cohorte con estas características. Una solución a esta situación podría ser sumar sujetos de cohortes diferentes con las mismas características, en un modelo multicéntrico o sumar sujetos que se encuentren reclutados en el mismo centro de investigación y que cumplan con los criterios inclusión del estudio, siempre y cuando se analicen bajo un algoritmo de cálculo de carga alostática común.

Otra limitación de este estudio corresponde al desequilibrio en términos de sexo de los integrantes de la muestra, la cual se compone en un porcentaje mayoritario de sujetos de sexo femenino. Esto es una limitación común en estudios de cohorte. Sugerimos explorar estas diferencias entre hombres y mujeres, en muestra diferentes.

También consideramos una limitación el hecho de que el índice de carga alostática calculado para esta cohorte no considere los niveles de cortisol, los cuales no fueron adquiridos en esta cohorte. Una solución podría ser incluir mediciones de cortisol que den cuenta de una temporalidad más amplia de exposición a esta hormona. La medición de niveles de cortisol en pelo es una herramienta accesible y económica de solucionar esta situación.

La identificación de los tractos con correlaciones significativas se realizó en base a máscaras elaboradas a partir de los tractos identificados por el atlas HCP1065, las cuales corresponden a mapas de probabilidad acerca de la pertenencia de una fibra a un determinado tracto. A pesar de que luego de la identificación de estas fibras se realizó una inspección visual que permitió establecer finalmente la correspondencia a cada tracto, esta identificación no está libre de sesgos, por cuanto existe superposición de fibras entre diferentes tractos delimitados por la máscara.

Como pasos a seguir para profundizar en los hallazgos de este estudio se sugiere hacer el seguimiento de la cohorte para contrastar y evaluar el impacto que la AL_{Categ} tiene en el curso del cuadro queja cognitiva subjetiva, estudiar la contribución de cada uno de los marcadores de carga alostática a la carga lesional de WMH e integridad de las fibras y realizar estudios multimodales que permitan relacionar estos hallazgos con medidas estructurales, como por ejemplo volumetría de sustancia gris y blanca, así como también relacionar con medidas de conectividad funcional, incluyendo los datos de resonancia magnética funcional adquiridos en este estudio.

Otra aproximación, mucho más específica, tiene relación con estudiar la integridad glial y actividad neuroinflamatoria cerebral a través de un estudio multimodal de neuroimágenes que incluya el uso de la tomografía por emisión de positrones en combinación con resonancia magnética (PET-RM), esto para estudiar de qué manera el estrés y sus marcadores interfieren en la actividad de la microglía, la integridad de la barrera hematoencefálica y el funcionamiento del sistema glinfático.

11. CONCLUSIONES

1. Los sujetos que presentan deterioro cognitivo objetivado en esta muestra presentan, proporcionalmente, un riesgo de carga alostática mayor que los sujetos en los cuales la queja cognitiva se mantiene en el plano subjetivo. Este hallazgo se condice con la evidencia que sostiene que la exposición a estrés es un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo.
2. La carga lesional de WMH tiene diferencias según niveles de riesgo de carga alostática categórica, en el grupo con deterioro cognitivo objetivado. Esta diferencia se observa, principalmente entre los grupos de riesgo bajo y riesgo medio. Existe un compromiso destacable en fascículos del cíngulo y radiaciones talámicas, concordante con la evidencia.
3. Las WMH periventriculares tienen diferencias significativamente mayores en los grupos de riesgo medio y riesgo alto de carga alostática, comparadas con el grupo de riesgo bajo. Proponemos que una razón que puede explicar esta diferencia es el efecto que tiene la exposición crónica a estrés en la estructura de las venas medulares internas y el funcionamiento del sistema glinfático. Se necesita de estudios multimodales de neuroimagen que incluyan técnicas moleculares para poder dirigir esta hipótesis.
4. La microintegridad de las fibras pertenecientes al circuito límbico (cíngulo, fórnix y radiaciones talámicas) se correlaciona con la carga alostática en la muestra de sujetos con queja cognitiva. Los sujetos con menor desempeño cognitivo global tienen más tractos correlacionados. Los indicadores de anisotropía fraccional y difusividad radial son los que mejor se condicen con la evidencia disponible.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. McEwen BS, Akil H. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. Vol. 40, *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 2020. p. 12–21.
2. Russell G, Lightman S. The human stress response. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 525–34.
3. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. Vol. 27, *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2022. p. 502–13.
4. Bruce E. McEwen. Stress, adaptation and disease. Allostasis and Allostatic load. *Annals New York Academy of Sciences*. 1998;33–44.
5. Doan SN. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure. Vol. 63, *Developmental Psychobiology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 825–36.
6. Matos TM, De Souza-Talarico JN. How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease: An allostatic load approach. Vol. 13, *Dementia e Neuropsychologia*. Academia Brasileira de Neurologia; 2019. p. 11–21.
7. Beese S, Postma J, Graves Janessa M. Allostatic Load Measurement: A Systematic Review of Reviews, Database Inventory, and Considerations for Neighborhood Research. *Int J Environ Res Public Health* . 2022 Dec;19(24).
8. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. Vol. 6, *Nature Reviews Neuroscience*. 2005. p. 463–75.
9. Miguel-Hidalgo JJ. Role of stress-related glucocorticoid changes in astrocyte-oligodendrocyte interactions that regulate myelin production and maintenance. Vol. 38, *Histology and Histopathology*. *Histology and Histopathology*; 2023. p. 1–8.
10. Lu CL, Ren J, Mo JW, Fan J, Guo F, Chen LY, et al. Glucocorticoid Receptor–Dependent Astrocytes Mediate Stress Vulnerability. *Biol Psychiatry*. 2022 Aug;92(3):204–15.
11. Du Preez A, Onorato D, Eiben I, Musaelyan K, Egeland M, Zunszain PA, et al. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:24–47.
12. Codeluppi SA, Chatterjee D, Prevot TD, Bansal Y, Misquitta KA, Sibille E, et al. Chronic Stress Alters Astrocyte Morphology in Mouse Prefrontal Cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021 Oct 23;24(10):842–53.
13. Dion-Albert L, Cadoret A, Doney E, Kaufmann FN, Dudek KA, Daigle B, et al. Vascular and blood-brain barrier-related changes underlie stress responses and resilience in female mice and depression in human tissue. *Nat Commun*. 2022 Jan 10;13(1):164.
14. Poggi G, Albiez J, Pryce CR. Effects of chronic social stress on oligodendrocyte proliferation-maturation and myelin status in prefrontal cortex and amygdala in adult mice. *Neurobiol Stress*. 2022 May;18:100451.
15. Antontseva E, Bondar N, Reshetnikov V, Merkulova T. The Effects of Chronic Stress on Brain Myelination in Humans and in Various Rodent Models. *Neuroscience*. 2020 Aug;441:226–38.

16. Seewoo BJ, Feindel KW, Won Y, Joos AC, Figliomeni A, Hennessy LA, et al. White Matter Changes Following Chronic Restraint Stress and Neuromodulation: A Diffusion Magnetic Resonance Imaging Study in Young Male Rats. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2022 Apr;2(2):153–66.
17. Polsky LR, Rentscher KE, Carroll JE. Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. Vol. 104, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2022. p. 97–109.
18. Lenart-Bugła M, Szcześniak D, Bugła B, Kowalski K, Niwa S, Rymaszewska J, et al. The association between allostatic load and brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Nov;145:105917.
19. Twait EL, Basten M, Gerritsen L, Gudnason V, Launer LJ, Geerlings MI. Late-life depression, allostatic load, and risk of dementia: The AGES-Reykjavik study. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Feb;148:105975.
20. Berger A. How does it work?: Magnetic resonance imaging. *BMJ*. 2002 Jan 5;324(7328):35–35.
21. Saranathan M, Worters PW, Rettmann DW, Winegar B, Becker J. Physics for clinicians: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017 Dec 17;46(6):1590–600.
22. Murray ME, Vemuri P, Preboske GM, Murphy MC, Schweitzer KJ, Parisi JE, et al. A Quantitative Postmortem MRI Design Sensitive to White Matter Hyperintensity Differences and Their Relationship With Underlying Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Dec;71(12):1113–22.
23. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341(jul26 1):c3666–c3666.
24. Sheibani N, Wong KH, Turan TN, Yeatts SD, Gottesman RF, Prabhakaran S, et al. White Matter Hyperintensity and Cardiovascular Disease Outcomes in the SPRINT MIND Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021 Jun;30(6):105764.
25. Shirzadi Z, Schultz SA, Yau WYW, Joseph-Mathurin N, Fitzpatrick CD, Levin R, et al. Etiology of White Matter Hyperintensities in Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2023 Dec 1;80(12):1353.
26. Buller-Peralta I, Gregory S, Low A, Dounavi ME, Bridgeman K, Ntalianis G, et al. Comprehensive allostatic load risk index is associated with increased frontal and left parietal white matter hyperintensities in mid-life cognitively healthy adults. *Sci Rep [Internet]*. 2024 Jan 5;14(1):573. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-49656-3>
27. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2002 Jun;22(2):118–22.
28. Santos LA, Sullivan B, Kvist O, Jambawalikar S, Mostoufi-Moab S, Raya JM, et al. Diffusion tensor imaging of the physis: the ABC's. *Pediatr Radiol*. 2023 Sep 2;53(12):2355–68.
29. Chen Y, Wang Y, Song Z, Fan Y, Gao T, Tang X. Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2023 Jun;87:101911.
30. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019 Jun 17;266(6):1293–302.

31. 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 4;13(2).
32. White S, Mauer R, Lange C, Klimecki O, Huijbers W, Wirth M. The effect of plasma cortisol on hippocampal atrophy and clinical progression in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2023 Jul 13;15(3).
33. Pietrzak RH, Laws SM, Lim YY, Bender SJ, Porter T, Doecke J, et al. Plasma Cortisol, Brain Amyloid- β , and Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: A 6-Year Prospective Cohort Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2017 Jan;2(1):45–52.
34. Mohamed AZ, Cumming P, Nasrallah FA. White Matter Alterations Are Associated With Cognitive Dysfunction Decades After Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury and/or Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021 Nov;6(11):1100–9.
35. Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, Fisk JD, Gawryluk JR. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2017;13:330–8.
36. Mayo CD, Garcia-Barrera MA, Mazerolle EL, Ritchie LJ, Fisk JD, Gawryluk JR. Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jan 9;10.
37. Wang X, Huang W, Su L, Xing Y, Jessen F, Sun Y, et al. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2020 Dec 22;15(1):55.
38. Luo C, Li M, Qin R, Chen H, Yang D, Huang L, et al. White Matter Microstructural Damage as an Early Sign of Subjective Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci.* 2020 Jan 28;11.
39. Biechele G, Rauchmann BS, Janowitz D, Buerger K, Franzmeier N, Weidinger E, et al. Associations between sex, body mass index and the individual microglial response in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2024 Jan 23;21(1):30.
40. Slachevsky A, Zitko P, Martínez-Pernía D, Forno G, Court FA, Lillo P, et al. GERO Cohort Protocol, Chile, 2017–2022: Community-based Cohort of Functional Decline in Subjective Cognitive Complaint elderly. *BMC Geriatr.* 2020 Dec 1;20(1).
41. Delgado C, Araneda A, Behrens MI. Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología.* 2019 Jul;34(6):376–85.
42. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage.* 2008 Jan;39(1):336–47.
43. Yeh FC, Panesar S, Fernandes D, Meola A, Yoshino M, Fernandez-Miranda JC, et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage.* 2018 Sep;178:57–68.
44. Kempton MJ, Underwood TSA, Brunton S, Stylios F, Schmechtig A, Ettinger U, et al. A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method. *Neuroimage.* 2011 Oct;58(4):1051–9.
45. ACE Alzheimer Center. Barcelona. El 67% de cuidadores de enfermos de Alzheimer son mujeres [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.fundacioace.com/es/noticias/sensibilizacion/el-67-de-cuidadores-de-enfermos-de-alzheimer-son-mujeres.html>

46. Yang Y, Lv C, Li H, Chen K, Li X, Chen Y, et al. Community-based Model for Dementia Risk Screening: The Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative (BABRI) Brain Health System. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Jul;22(7):1500-1506.e3.
47. Yang Z, Edwards D, Burgess S, Brayne C, Mant J. Association of major blood lipids with post-stroke dementia: A community-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2022 Apr 26;29(4):968–79.
48. Möllers T, Stocker H, Perna L, Rujescu D, Holleczeck B, Schöttker B, et al. Subjective short-term memory difficulties at ages 50–75 predict dementia risk in a community-based cohort followed over 17 years. *Age Ageing*. 2022 Jun 1;51(6).
49. Thurston RC, Jakubowski KP, Wu M, Aizenstein HJ, Chang Y, Derby CA, et al. Sexual assault and white matter hyperintensities among midlife women. *Brain Imaging Behav*. 2022 Apr 23;16(2):773–80.
50. Shirzadi Z, Schultz SA, Yau WYW, Joseph-Mathurin N, Fitzpatrick CD, Levin R, et al. Etiology of White Matter Hyperintensities in Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2023 Dec 1;80(12):1353.
51. Clark AL, Sorg SF, Schiehser DM, Luc N, Bondi MW, Sanderson M, et al. Deep white matter hyperintensities affect verbal memory independent of PTSD symptoms in veterans with mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2016 Jun 6;30(7):864–71.
52. Chaudhari PR, Singla A, Vaidya VA. Early Adversity and Accelerated Brain Aging: A Mini-Review. *Front Mol Neurosci*. 2022 Mar 22;15.
53. Yang L, Luo Y. The interrelationships of hearing function, allostatic load, and cognitive function: Evidence among middle-aged and older Chinese adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024 Feb;117:105205.
54. Dhana A, DeCarli C, Dhana K, Desai P, Krueger K, Evans DA, et al. Association of Subjective Memory Complaints With White Matter Hyperintensities and Cognitive Decline Among Older Adults in Chicago, Illinois. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 15;5(4):e227512.
55. Morrison C, Dadar M, Villeneuve S, Ducharme S, Collins DL. White matter hyperintensity load varies depending on subjective cognitive decline criteria. *Geroscience*. 2023 Feb 19;45(1):17–28.
56. Rothstein A, Zhang Y, Briggs AQ, Bernard MA, Shao Y, Favilla C, et al. Impact of white matter hyperintensities on subjective cognitive decline phenotype in a diverse cohort of cognitively normal older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023 Jun 8;38(6).
57. McManus E, Haroon H, Duncan NW, Elliott R, Muhlert N. The effects of stress across the lifespan on the brain, cognition and mental health: A UK biobank study. *Neurobiol Stress*. 2022 May;18:100447.
58. Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, Dautricourt S, Sherif S, Landeau B, et al. White matter hyperintensity topography in Alzheimer’s disease and links to cognition. *Alzheimer’s & Dementia*. 2022 Mar 28;18(3):422–33.
59. Qiu Y, Yu L, Ge X, Sun Y, Wang Y, Wu X, et al. Loss of Integrity of Corpus Callosum White Matter Hyperintensity Penumbra Predicts Cognitive Decline in Patients With Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2021 Feb 18;13.
60. Bernal J, Schreiber S, Menze I, Ostendorf A, Pfister M, Geisendörfer J, et al. Arterial hypertension and β -amyloid accumulation have spatially overlapping effects on posterior white matter hyperintensity volume: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther*. 2023 May 24;15(1):97.

61. Hu HY, Ou YN, Shen XN, Qu Y, Ma YH, Wang ZT, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jan;120:16–27.
62. Kim S, Choi SH, Lee YM, Kim MJ, Kim YD, Kim JY, et al. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study. *Int Psychogeriatr*. 2015 Dec 27;27(12):2069–77.
63. Zhang W, Zhou Y, Wang J, Gong X, Chen Z, Zhang X, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease. *Neuroimage*. 2021 Sep;238:118257.
64. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147).
65. Cai J, Sun J, Chen H, Chen Y, Zhou Y, Lou M, et al. Different mechanisms in periventricular and deep white matter hyperintensities in old subjects. *Front Aging Neurosci*. 2022 Aug 10;14.
66. Steyers C, Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2014 Jun 25;15(7):11324–49.
67. Shulyatnikova T, Hayden MR. Why Are Perivascular Spaces Important? *Medicina (B Aires)*. 2023 May 10;59(5):917.
68. Gędek A, Kozirowski D, Szlufik S. Assessment of factors influencing glymphatic activity and implications for clinical medicine. *Front Neurol*. 2023 Sep 7;14.
69. Siow TY, Toh CH, Hsu JL, Liu GH, Lee SH, Chen NH, et al. Association of Sleep, Neuropsychological Performance, and Gray Matter Volume With Glymphatic Function in Community-Dwelling Older Adults. *Neurology*. 2022 Feb 22;98(8).
70. Wei F, Song J, Zhang C, Lin J, Xue R, Shan LD, et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Apr 3;236(4):1367–84.
71. Luo C, Li M, Qin R, Chen H, Yang D, Huang L, et al. White Matter Microstructural Damage as an Early Sign of Subjective Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 28;11.
72. Chao YP, Liu PTB, Wang PN, Cheng CH. Reduced Inter-Voxel White Matter Integrity in Subjective Cognitive Decline: Diffusion Tensor Imaging With Tract-Based Spatial Statistics Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022 Feb 23;14.
73. Wang J, Ma L, Liu G, Bai W, Ai K, Zhang P, et al. Tractography in Type 2 Diabetes Mellitus With Subjective Memory Complaints: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Front Neurosci*. 2022 Apr 6;15.
74. Chen F, Wu T, Luo Y, Li Z, Guan Q, Meng X, et al. Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: White matter structural changes and mechanisms. *PLoS One*. 2019 Dec 12;14(12):e0226175.
75. Cross AH, Song SK. "A new imaging modality to non-invasively assess multiple sclerosis pathology." *J Neuroimmunol*. 2017 Mar;304:81–5.
76. Winklewski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the Physiopathology Behind Axial and Radial Diffusivity Changes—What Do We Know? *Front Neurol*. 2018 Feb 27;9.

77. Zhang Y, Lin L, Feng M, Dong L, Qin Y, Su H, et al. The mean diffusivity of forceps minor is useful to distinguish amnesic mild cognitive impairment from mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Front Hum Neurosci*. 2022 Nov 9;16.
78. Bledsoe IO, Stebbins GT, Merkitch D, Goldman JG. White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24).
79. Brueggen K, Dyrba M, Cardenas-Blanco A, Schneider A, Fließbach K, Buerger K, et al. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *J Neurol*. 2019 Oct 21;266(10):2465–74.
80. Zhou Y, Si X, Chen Y, Chao Y, Lin CP, Li S, et al. Hippocampus- and thalamus-related fiber-specific white matter reductions in mild cognitive impairment. *Cerebral Cortex*. 2022 Jul 21;32(15):3159–74.
81. Lee S hak, Seo J, Lee J min, Park H. Differences in early and late mild cognitive impairment tractography using a diffusion tensor MRI. *Neuroreport*. 2014 Dec 3;25(17):1393–8.
82. Figley CR, Uddin MN, Wong K, Kornelsen J, Puig J, Figley TD. Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure. *Front Neurosci*. 2022 Jan 14;15.
83. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:104–27.
84. Archer DB, Schilling K, Shashikumar N, Jasodanand V, Moore EE, Pechman KR, et al. Leveraging longitudinal diffusion MRI data to quantify differences in white matter microstructural decline in normal and abnormal aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2023 Oct 29;15(4).
85. Dalboni da Rocha JL, Bramati I, Coutinho G, Tovar Moll F, Sitaram R. Fractional Anisotropy changes in Parahippocampal Cingulum due to Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2020 Feb 14;10(1):2660.
86. Sambuchi N, Geda YE, Michel BF. Cingulate cortex in pre-MCI cognition. In 2019. p. 281–95.
87. Gozdas E, Fingerhut H, Chromik LC, O'Hara R, Reiss AL, Hosseini SMH. Focal white matter disruptions along the cingulum tract explain cognitive decline in amnesic mild cognitive impairment (aMCI). *Sci Rep*. 2020 Jun 23;10(1):10213.
88. Shaikh I, Beaulieu C, Gee M, McCreary CR, Beaudin AE, Valdés-Cabrera D, et al. Diffusion tensor tractography of the fornix in cerebral amyloid angiopathy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2022;34:103002.
89. Valdés Cabrera D, Smyth P, Blevins G, Emery D, Beaulieu C. Diffusion imaging of fornix and interconnected limbic deep grey matter is linked to cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Journal of Neuroscience*. 2022 Jan 2;55(1):277–94.
90. Xin W, Chan JR. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Dec 12;21(12):682–94.
91. Chen JF, Liu K, Hu B, Li RR, Xin W, Chen H, et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2021 Jul;109(14):2292–2307.e5.
92. Weis CN, Belleau EL, Pedersen WS, Miskovich TA, Larson CL. Structural Connectivity of the Posterior Cingulum Is Related to Reexperiencing Symptoms in Posttraumatic Stress Disorder. *Chronic Stress*. 2018 Jan 25;2:247054701880713.

93. O'Doherty DCM, Ryder W, Paquola C, Tickell A, Chan C, Hermens DF, et al. White matter integrity alterations in post-traumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp.* 2018 Mar 19;39(3):1327–38.
94. Koskinen MK, Laine M, Abdollahzadeh A, Gigliotta A, Mazzini G, Journée S, et al. Node of Ranvier remodeling in chronic psychosocial stress and anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Sep 22;48(10):1532–40.
95. Wang M, Norman JE, Srinivasan VJ, Rutledge JC. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline. *Am J Neurodegener Dis.* 2016;5(5):171–7.

Anexo, documento 1: acta de aprobación del proyecto de investigación clínica GERO.



Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 05 de Mayo de 2015, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el Proyecto de Investigación de Investigación Clínica que fue presentado al Concurso Nacional de Proyectos FONDAP, titulado:

“Geroscience Center for Brain Health and Metabolism,”

y que conducirán como Investigadores Principales la **Dra. Andrea Slachevsky** en el **Servicio de Neurología del Hospital del Salvador**, y la colaboración como Co-Investigador del **Dr. Christian González**.

Se analizó y aprobó los siguientes documentos del Proyecto:

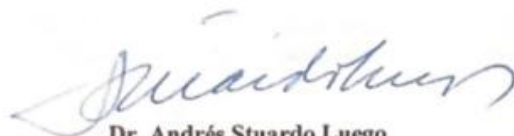
- Proyecto de Investigación in extenso N° 1140423 “Geroscience Center for Brain Health and Metabolism” (inglés);
- Consentimiento Informado para el estudio “Geroscience Center for Brain Health and Metabolism”, fechado por el CEC del S.S.M. Oriente el 05 de Mayo de 2015.
- Formulario de Consentimiento Informado Itemizado, fechado por el CEC del S.S.M. Oriente el 05 de Mayo de 2015.
- Consentimiento Informado: Estudio genético, fechado por el CEC del S.S.M. Oriente el 05 de Mayo de 2015.

Tomó conocimiento de:

- Carta de la Dra. Andrea Slachevsky, de fecha 23 Marzo 2015.

Envío la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 05 de Mayo de 2015:

Dr. Andrés Stuardo Luengo	Neurólogo (Presidente)	Hospital del Salvador
Dra. M. Esther Meroni Laves	Geriatra (Secretaria)	Inst. Nac. de Geriatria
Dr. Ricardo Vacarezza	Asesor en Bioética	No institucional
EU Elena Núñez	Coordinadora	No institucional
Dra. Sara Chernilo	Broncopulmonar	Inst. Nacional del Tórax
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional



Dr. Andrés Stuardo Luengo
 Presidente CEC S.S.M. Oriente





Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 20 de Septiembre de 2016, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el siguiente documento:

- Consentimiento Informado para el estudio "Geroscience Center for Brain Health and Metabolism", fechado por el CEC del S.S.M. Oriente el 20 de Septiembre de 2016.

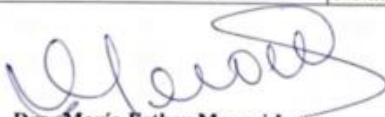
destinado al Proyecto de Investigación de Investigación Clínica que fue presentado al Concurso Nacional de Proyectos FONDAF, titulado:

"Geroscience Center for Brain Health and Metabolism,"

y que conducirán como Investigadores Principales la **Dra. Andrea Slachevsky** en el **Servicio de Neurología del Hospital del Salvador**, y la colaboración como Co-Investigador del **Dr. Christian González**.

Envío a usted la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 20 de Septiembre de 2016:

Dra. Sara Chernilo S.	Broncopulmonar (Presidente)	Inst. Nacional del Tórax
Dra. M. Esther Meroni L.	Geriatra (Secretaria)	Inst. Nac. de Geriatria
Dr. Ricardo Vacarezza	Asesor en Bioética	No institucional
EU Elena Núñez M.	Coordinadora	No institucional
Dr. Carlos Rey C.	Cardiólogo	Hospital del Salvador
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Lientur Taha M.	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional


Dra. María Esther Meroni-Layes
Secretaria

Santiago, 20 de Septiembre de 2016



