

## Volúmenes encefálicos, disfunción cognitiva y estado socioeconómico en adultos con y sin enfermedad de Alzheimer: un análisis exploratorio de datos

### Brain volumes, cognitive dysfunction, and socioeconomic status in adults with and without Alzheimer's disease: an exploratory data analysis

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

#### Resumen

**Antecedentes:** La neurodegeneración en la demencia de Alzheimer podría correlacionarse con manifestaciones cognitivas y factores socioeconómicos. **Objetivo:** Analizar la correlación entre volumen intracraneal y cerebral, con estados socioeconómicos y cognitivos de adultos con y sin enfermedad de Alzheimer (EA). **Método:** Estudio analítico y transversal, de datos secundarios de la colección de estudios de imágenes de acceso abierto (OASIS), conformado por 146 adultos con demencia y 190 sin demencia. **Variables:** sexo, edad, volumen intracraneal (eTIV), volumen cerebral normalizado (nWBV), nivel educativo, estado socioeconómico, Miniexamen de salud mental (MMSE), clasificación clínica de demencia (CDR). Se usó la prueba U de Mann-Whitney, correlación de Spearman y perceptrón multicapa. **Resultados:** Los promedios de años de educación, estado socioeconómico, eTIV y nWBV fueron menores en adultos con EA. En adultos sin EA, el nWBV se correlacionó moderadamente con la edad ( $Rho: -0.581$ ) y el estado socioeconómico ( $Rho: 0.235$ ). En adultos con EA, el nWBV se correlacionó moderadamente con la edad ( $Rho: -0.406$ ), levemente con la CDR ( $Rho: -0.285$ ) y moderadamente con el MMSE ( $Rho: 0.401$ ), mientras que el eTIV se correlacionó moderadamente con el estado socioeconómico ( $Rho: 0.467$ ) y años de estudio ( $Rho: 0.409$ ). El perceptrón multicapa pronosticó correctamente el 91.50% de los casos de EA y descartó correctamente el 74.80% de ellos. Su área bajo la curva fue 0.862, lo que indica un modelo de clasificación aceptable. **Conclusiones:** En adultos con EA, el volumen cerebral se correlaciona con la función cognitiva, mientras que el eTIV con el estado socioeconómico y años de estudio. El volumen cerebral e intracraneal, estado socioeconómico, años de estudio y sexo fueron predictores de demencia mediante análisis de redes neuronales.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer. Cerebro. Pruebas de estado mental y demencia. Factores socioeconómicos. Correlación de datos.

#### Abstract

**Background:** Neurodegeneration in Alzheimer's dementia could be correlated with cognitive manifestations and socioeconomic factors. **Objective:** To analyze the correlation between intracranial and brain volume and the socioeconomic and cognitive states of adults with and without Alzheimer's disease (AD). **Method:** An analytical and cross-sectional study of secondary data from the open access imaging studies collection (OASIS), made up of 146 adults with dementia and 190

#### Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado  
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 12-11-2024  
Fecha de aceptación: 13-11-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000022

Disponible en línea: 27-02-2025  
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(4):172-180  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

without dementia. The variables were sex, age, intracranial volume (eTIV), normalized brain volume (nWBV), educational level, socioeconomic status, mini mental health test (MMSE), and clinical dementia classification (CDR). The students' *t*-test, Mann-Whitney *U*, Spearman correlation, and multilayer perceptron were used. **Results:** Mean years of education, socioeconomic status, eTIV, and nWBV were lower in adults with AD. In adults without AD, nWBV was moderately correlated with age ( $Rho: -0.581$ ) and socioeconomic status ( $Rho: 0.235$ ). In adults with AD, nWBV was moderately correlated with age ( $Rho: -0.406$ ), slightly with CDR ( $Rho: -0.285$ ), moderately with MMSE ( $Rho: 0.401$ ), while eTIV was moderately correlated with socioeconomic status ( $Rho: 0.467$ ) and years of study ( $Rho: 0.409$ ). The multilayer perceptron correctly predicted 91.50% of AD cases and correctly ruled out 74.80% of them. Its area under the curve was 0.862, indicating an acceptable classification model. **Conclusions:** In adults with AD, brain volume correlates with cognitive function, while eTIV correlates with socioeconomic status and years of study. Brain and intracranial volume, socioeconomic status, years of study, and sex were predictors of dementia using neural network analysis.

**Keywords:** Alzheimer disease. Cerebrum. Mental status and dementia tests. Socioeconomic factors. Correlation of data.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de inicio lento y curso progresivo que causa alrededor del 60 al 70% de los casos de demencia, afectando a alrededor de 50 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>. Afecta a la memoria a corto plazo y provoca afasia progresiva, desorientación, alteraciones en el humor, motivación, autoabandono y conducta<sup>2</sup>. En fases más avanzadas, el deterioro de las funciones conduce a la muerte<sup>3</sup>. Las causas se han atribuido a defectos en la síntesis de acetilcolina<sup>4</sup>, proteínopatías de proteína beta-amiloide y tau<sup>5</sup>, con formación de filamentos helicoides emparejados, que forman ovillos neurofibrilares intracelulares, afectando a la citoarquitectura neuronal por desintegración de microtúbulos, colapsando las vías de neurotransmisión sináptica<sup>6</sup>. También se ha propuesto que representaría un ciclo inverso al neurodesarrollo fetal<sup>7</sup>, así como a causas infecciosas<sup>8</sup>.

La progresiva pérdida de neuronas y sinapsis en regiones corticales y subcorticales lleva a una atrofia del hipocampo, lóbulos frontal, parietal, temporal, circunvolución del cíngulo y tronco encefálico<sup>9</sup>. El diagnóstico definitivo es *post mortem*<sup>10</sup>; el diagnóstico clínico puede presentar discrepancias (entre el 11 y 22%)<sup>11</sup>, por lo que requiere la evaluación exhaustiva de la historia clínica, antecedentes familiares, estudios neuropsicológicos, y la exclusión de patologías cerebrales o subtipos de demencia<sup>12</sup>. Como factores de riesgo están la edad<sup>13</sup>, genética<sup>14</sup>, sexo femenino, hipertensión, traumatismos craneales, sedentarismo, tabaquismo<sup>15</sup> y baja reserva cognitiva<sup>16</sup>.

Es posible que factores vinculados a etapas tempranas de la vida que influyen en la neuroplasticidad, como la educación, afecten a la anatomía cerebral en personas con baja reserva cognitiva, así como disfunciones cognitivas. Por ello, el objetivo de esta investigación fue

analizar y comparar la correlación entre el volumen intracraneal (eTIV) y cerebral, con estados socioeconómicos y cognitivos de adultos con y sin demencia de Alzheimer. Ello permitirá determinar la importancia y posible impacto de la reserva cognitiva (y la plasticidad fenotípica del neurodesarrollo posnatal) sobre la arquitectura cerebral de adultos mayores afectados y no afectados por la demencia de Alzheimer.

## Métodos

### Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal, proveniente de una fuente secundaria preprocesada del conjunto de datos de la serie de imágenes de acceso abierto OASIS (*Open Access Series of Imaging Studies*), disponible gratuitamente para la comunidad científica internacional con el fin de facilitar futuros descubrimientos en neurociencia básica y clínica<sup>17</sup>. Comprendió 336 datos de resonancia magnética sin contraste de adultos entre 60 a 90 años, excepto en la variable «estado socioeconómico», donde hubo 19 datos faltantes en la comparación de promedios. Se estudió al total de la población disponible en la base de datos clasificada, por lo que no hubo cálculo de muestra ni aleatorización. Las características de la población de la base de datos se pueden observar en la [tabla 1](#).

### VARIABLES Y MEDICIONES

Las variables fueron:

- Presencia de EA, como variable dicotómica (sí/no). La EA fue determinada mediante pruebas neuropsicológicas y diagnósticos clínicos realizados por neurólogos, basados en criterios diagnósticos del Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades

**Tabla 1.** Características de la población estudiada

	n	Porcentaje
Sexo		
Masculino	141	41.96%
Femenino	195	58.04%
Alzheimer		
Sí	146	43.50%
No	190	56.50%
	Promedio	Desviación estándar
Edad (años)	77.01	7.641
SES (puntuación)	2.46	1.134
MMSE (puntuación)	27.34	3.683
Años de estudio	14.60	2.876
CDR (puntuación)	0.29	0.375
eTIV mm <sup>3</sup>	1,488.129	176.13
nWBV (porcentaje)	0.73	0.037

CDR: *Clinical Dementia Rating*; eTIV: *estimated total intracranial volumen* (volumen intracraneal estimado); MMSE: *Mini-mental State Examination* (miniexamen de salud mental); nWBV: *normalized whole brain volume* (volumen cerebral total normalizado).

(DSM-5) que implican la disminución de la memoria y el aprendizaje, así como al menos otro de los seis dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción, cognición motora y social).

- Edad (variable numérica, en años).
- Miniexamen de salud mental de Folstein (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) (variable numérica), el cual es un cuestionario de 30 puntos para medir el deterioro cognitivo, así como para detectar y estimar la gravedad de disfunción cognitiva, teniendo validez y confiabilidad para la evaluación de EA<sup>18</sup>, considerándose una puntuación de 24 a 30 como normal y por debajo de 24 puntos como deterioro cognitivo grave ( $\leq 9$  puntos), moderado (10 a 18 puntos) y leve (19 a 23 puntos)<sup>19</sup>.
- Clasificación clínica de demencia (CDR, *Clinical Dementia Rating*), la cual es una escala que cuantifica la gravedad de los síntomas de demencia según etapas cuya calificación compuesta va desde 0 (ninguna) a 3 (síntomas graves de demencia)<sup>20</sup>.
- Volumen cerebral total normalizado (nWBV, *normalized whole brain volume*), es la suma total de la sustancia gris y blanca medido en la resonancia magnética<sup>21</sup>, siendo una variable numérica.
- Volumen intracraneal estimado (eTIV, *estimated total intracranial volumen*, variable numérica), es el volumen

normalizado dentro del cráneo, incluido cerebro, meninges y líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>22</sup>, evaluado por resonancia magnética y expresado en milímetros cúbicos (mm<sup>3</sup>).

Tanto el nWBV como el eTIV fueron evaluados mediante el factor de escala de Atlas, que es una técnica de normalización del tamaño de la cabeza basada en un atlas para medir el eTIV total y el volumen cerebral para comparación, clasificación y predicción<sup>23</sup>, no estando disponibles datos relacionados con el *software* utilizado para la estimación.

- Años de educación, como años totales de estudios cursados desde la formación escolar.
- Estado socioeconómico (SES, *socioeconomic status*), medida combinada socioeconómica de la experiencia laboral y acceso de un individuo o familia a recursos económicos y posición social, clasificado desde el 1 (bajo) al 5 (alto)<sup>24</sup>.

## Análisis estadístico

Tras la realización de la prueba de Kolmogorov-Smirnov se concluyó que la distribución de las variables fue no normal, a excepción del nWBV, por lo que se realizaron pruebas estadísticas no paramétricas, empleándose la prueba U de Mann-Whitney para comparar los rangos de cada variable según presencia o ausencia de demencia. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar la correlación entre volúmenes encefálicos con factores socioeconómicos y cognitivos en adultos con y sin EA, correspondiendo al rango de 0.1 a 0.39 como correlación débil, 0.4 a 0.69 como correlación moderada y mayor a 0.7 como correlación alta<sup>25</sup>. Posterior a los resultados de correlación, se aplicó el método de corrección de Bonferroni, resultando, tras determinar diez comparaciones, un valor alfa para rechazar la hipótesis nula menor a 0.005. Se creó una red neuronal artificial tipo perceptrón multicapa, donde se planteó predecir la presencia de demencia de Alzheimer según volumen cerebral, intracraneal, edad, estado socioeconómico y años de estudios. También se estimó la capacidad de predicción del perceptrón mediante el área bajo la curva, definido con un rango entre 0.90 y 1 como un modelo excelente, aceptable al intervalo entre 0.80 y 0.89, regular al intervalo entre 0.70 y 0.79, y pobre entre 0.60 y 0.69<sup>26</sup>. Después se comparó el total de la población estudiada (n = 317), en una tabla bivariada según los valores pronosticados mediante el perceptrón frente a los resultados confirmados de EA, realizándose medidas de asociación como el coeficiente V de Cramer, *odds ratio*

**Tabla 2.** Comparación de rangos mediante prueba U de Mann-Whitney para variables socioeconómicas y de volumen encefálico en adultos mayores con y sin enfermedad de Alzheimer

EA	n	Rango promedio	Suma de rangos	p
Edad (años)				
Sí	146	162.51	23,726	0.321
No	190	173.11	32,890	
Años de educación (años)				
Sí	146	140.94	20,577	< 0.001
No	190	189.68	36,039	
Estado socioeconómico (puntuación)				
Sí	127	147.36	27,997	0.004
No	190	176.42	22,405	
MMSE (puntuación)				
Sí	146	93.38	13,446	< 0.001
No	190	223.68	42,448	
eTIV				
Sí	146	132.04	19,278	< 0.001
No	190	196.52	37,338	
CDR				
Sí	146	262.8	38,369	< 0.001
No	190	96.04	18,247	
nWBV				
Sí	146	132.04	19,278	< 0.001
No	190	196.52	37,338	

CDR: *Clinical Dementia Rating*; EA: enfermedad de Alzheimer; eTIV: *estimated total intracranial volumen* (volumen intracraneal estimado); MMSE: *Mini-mental State Examination* (minisexamen de salud mental); nWBV: *normalized whole brain volume* (volumen cerebral total normalizado).

(OR), razón de prevalencias, así como la determinación de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. Los datos fueron reunidos y procesados con el programa SPSS v. 25™.

### Consideraciones éticas

Al ser un estudio proveniente de una fuente secundaria, disponible en una base de datos abierta, solo se tuvo acceso a datos concernientes a la investigación, no siendo posible acceder a datos personales, ya que la información de cada participante había sido codificada, eliminándose cualquier dato que sugiriese la identidad personal. El enlace al sitio web del proyecto OASIS es el siguiente: <https://www.oasis-brains.org/>.

### Resultados

Al comparar los grupos con y sin EA, no hubo diferencias significativas respecto a la edad ( $p = 0.321$ ). Hubo diferencias significativas en los años de educación ( $p < 0.001$ ), donde los adultos con EA tuvieron menor promedio que adultos sin EA. En el estado socioeconómico, los adultos con EA tuvieron un promedio menor

( $p = 0.004$ ). En el MMSE y el CDR, los promedios fueron mayores en adultos con EA ( $p < 0.001$  en ambas variables). Respecto al eTIV y el nWBV, los adultos con EA tuvieron promedios inferiores a los de adultos sin EA ( $p < 0.001$  en ambas variables) (Tabla 2).

Se realizó el análisis de correlación de Spearman, aplicando el método corrección de Bonferroni, donde mediante la realización de diez comparaciones (en grupos con EA y sin EA), la hipótesis nula de cada comparación se rechazó si su grado de significación ( $p$ ) era menor que 0.05. En adultos sin EA, el nWBV se correlacionó moderada y negativamente con la edad (Rho:  $-0.581$ ;  $p < 0.001$ ) y baja y positivamente con el estado socioeconómico (Rho:  $0.235$ ;  $p = 0.001$ ). En adultos con EA, el nWBV se correlacionó moderada y negativamente con la edad (Rho:  $-0.406$ ;  $p < 0.001$ ), baja y negativamente con la clasificación clínica de demencia (Rho:  $-0.285$ ;  $p = 0.001$ ), moderada y positivamente con el MMSE (Rho:  $0.401$ ;  $p < 0.001$ ), mientras que el eTIV se correlacionó moderada y positivamente con el estado socioeconómico (Rho:  $0.467$ ;  $p < 0.001$ ) y los años de estudio (Rho:  $0.409$ ;  $p < 0.001$ ) (Tabla 3).

El método de redes neuronales (perceptrón multicapa), resultó en seis capas de entrada, cinco ocultas

**Tabla 3.** Correlación entre volúmenes encefálicos con factores socioeconómicos y cognitivos en adultos con y sin enfermedad de Alzheimer

	Adultos sin EA		Adultos con EA	
	nWBV	eTIV	nWBV	eTIV
Edad				
Rho	-0.581	0.143	-0.406	-0.121
p	< 0.001	0.049	< 0.001	0.147
Estado socioeconómico				
Rho	0.235	-0.149	-0.017	0.467
p	0.001	0.040	0.854	< 0.001
Años de estudio				
Rho	-0.153	0.115	0.062	0.409
p	0.035	0.112	0.460	< 0.001
CDR				
Rho	-0.015	0.135	-0.285	0.080
p	0.842	0.063	0.001	0.340
MMSE				
Rho	0.016	0.011	0.401	-0.103
p	0.827	0.876	< 0.001	0.217

CDR: *Clinical Dementia Rating*; EA: enfermedad de Alzheimer; eTIV: *estimated total intracranial volumen* (volumen intracraneal estimado); MMSE: *Mini-mental State Examination* (minisexamen de salud mental); nWBV: *normalized whole brain volume* (volumen cerebral total normalizado).

y dos de salida. En el entrenamiento, con 222 casos, tuvo un porcentaje de pronósticos incorrectos del 25% y en la prueba, con 95 casos, del 20%. El modelo en la etapa de prueba pronosticó correctamente el 76% de los casos de EA y descartó correctamente el 91% de ellos. Asimismo, la variable que aportó con mayor importancia al modelo fue el nWBV, mientras que la de menor aportación fue el sexo (Fig. 1). El área bajo la curva fue de 0.862, lo que indica que el modelo ha proporcionado una clasificación y modelo diagnóstico aceptable (Fig. 2)

Se realizó una tabla de contingencia con el fin de comparar las coincidencias obtenidas de los valores pronosticados del perceptrón multicapa para presencia o no de EA frente a los casos confirmados de EA de la misma población estudiada, juntando al grupo de entrenamiento y prueba ( $n = 317$ ), observándose que los valores pronosticados y los diagnósticos confirmados de EA coincidieron en un 91.50%, mientras que los casos pronosticados como negativos coincidieron en el 74.80% con los casos confirmados como negativos (Tabla 4).

Se realizó un análisis de la tabla anterior, observándose que la asociación entre casos pronosticados de EA mediante perceptrón multicapa y los casos confirmados de EA fue alta ( $V: 0.564$ ), los pacientes pronosticados

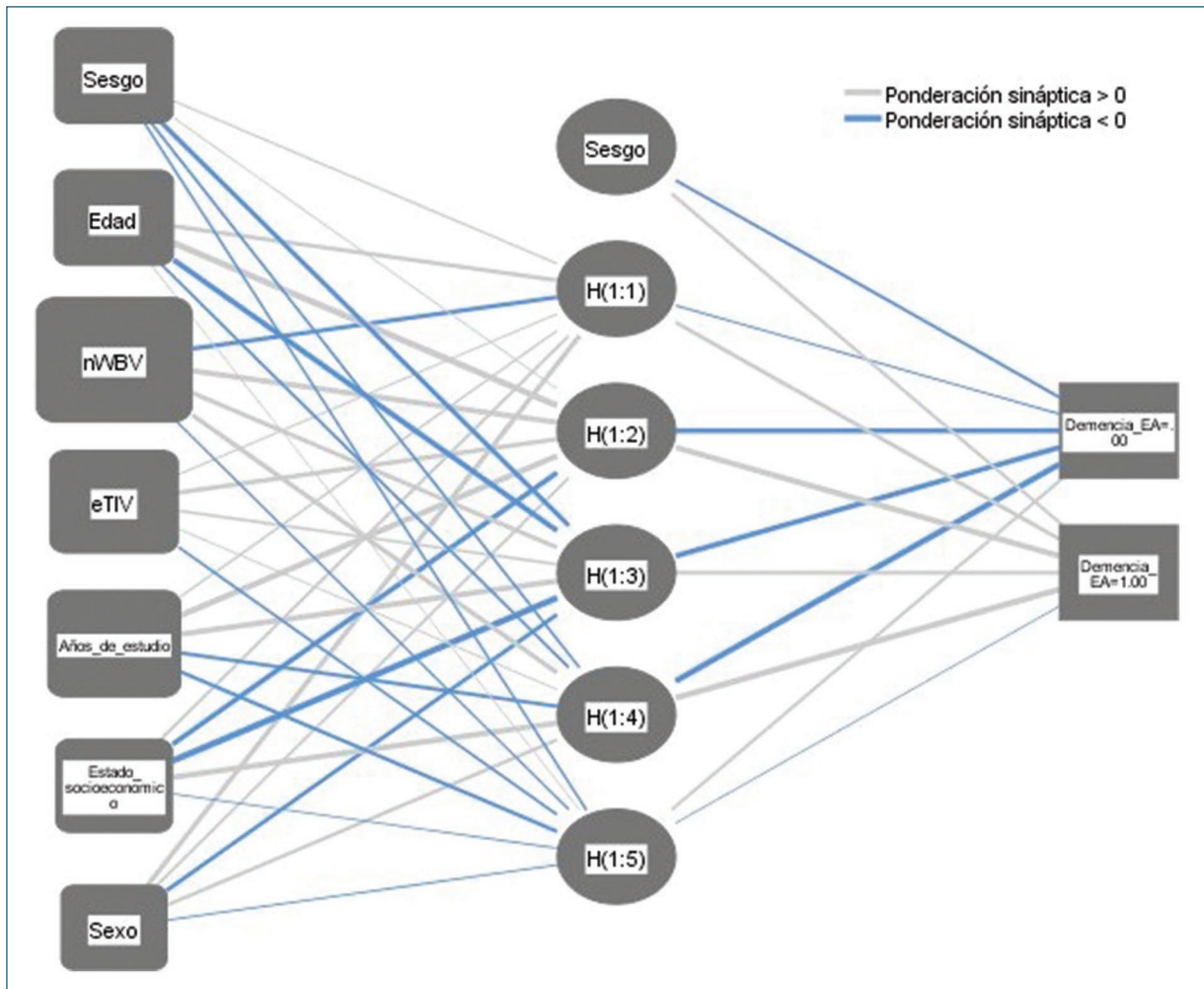
mediante perceptrón tuvieron una probabilidad (OR) 32.15 veces mayor de diagnóstico confirmado de EA que los pacientes negativos mediante el perceptrón, y una frecuencia (razón de probabilidades) 3.63 veces mayor. El modelo de perceptrón tuvo una sensibilidad del 51%, especificidad del 97% y altos valores positivos y negativos (VPP: 92%, VPN: 97%) (Tabla 5).

## Discusión

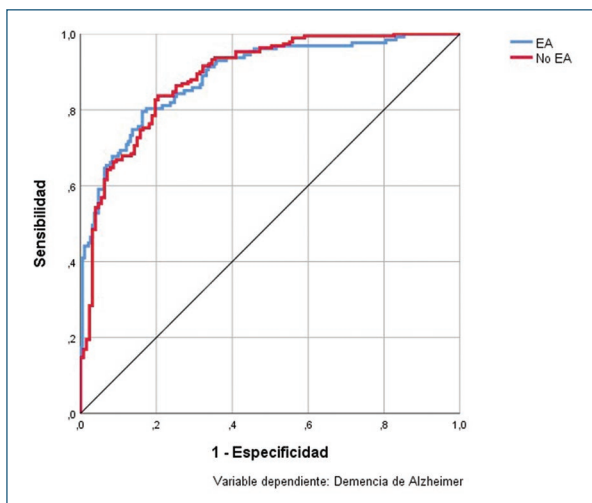
El promedio del MMSE fue normal en adultos sin EA, estando en el rango moderado y grave en adultos con EA. Hubo diferencias en los años de educación recibida, siendo menor en adultos con EA, lo que coincide con la acepción de que la mayor cantidad de años de educación aumenta la reserva cognitiva, preservando y compensando los déficits cognitivos, retrasando o evitando la aparición de demencias<sup>27</sup>. También se observó que el nWBV fue menor en adultos con EA, lo cual concuerda con hallazgos en estudios de imagen y *post mortem*, donde es común la atrofia cerebral con pérdida de circunvoluciones y surcos, prominentemente en los lóbulos temporal, parietal, parte de la corteza y circunvolución del cíngulo, atribuidos a la progresiva deficiencia de acetilcolina y proteinopatía subyacente<sup>28</sup>. En la actualidad, el uso de resonancia magnética en EA se centra principalmente en la evaluación de la atrofia cerebral a predominio hipocámpico, que sin embargo posee una especificidad limitada, proponiéndose la volumetría cerebral para la evaluación del estado clínico y progresión de EA, así como para la comprensión de los mecanismos subyacentes relacionados con la enfermedad, relacionados con una disminución del volumen por pérdidas progresivas de conexiones neuronales y disfunción celular<sup>29</sup>.

Asimismo, los adultos con EA tuvieron un promedio de estado socioeconómico menor, lo que concuerda con observaciones que sugieren que el menor estado socioeconómico (que puede estar relacionado con actividades laborales con menor estimulación cognitiva), así como menores ingresos económicos (que podrían predisponer a estilos de vida menos saludables), son factores que incrementan la prevalencia de demencia en este grupo de pacientes<sup>30</sup>. Estos resultados mostraron que las diferencias entre afectados y no afectados por EA comprenden aspectos que amplían los conceptos neurobiológicos a aspectos socioeconómicos y educativos.

En el análisis de correlación para adultos con EA, el nWBV se correlacionó con la clasificación clínica de demencia y el MMSE. La relación entre volumen cerebral



**Figura 1.** Estructura de red neuronal artificial tipo perceptrón multicapa para predictores de demencia de Alzheimer. Función de activación de capa oculta: tangente hiperbólica. Función de activación de capa de salida: Softmax. EDUC: años de educación; eTIV: *estimated total intracranial volume* (volumen intracraneal estimado); nWBV: *normalized whole brain volume* (volumen cerebral total normalizado); SES: estado socioeconómico.



**Figura 2.** Área bajo la curva del modelo de perceptrón multicapa para adultos con enfermedad de Alzheimer.

y cognición fue estudiada por Royle et al., quienes estudiaron la asociación entre biomarcadores cerebrales de imagen (incluyendo volúmenes cerebrales), con medidas de capacidad cognitiva en adultos de 73 años, hallando una relación positiva de la sustancia blanca y gris con la función cognitiva, siendo el volumen cerebral anterior (de la niñez y adultez) un predictor de reserva cognitiva actual<sup>31</sup>. Dinomais et al. estudiaron la posible correlación anatómica cerebral con el MMSE en mayores de 60 años con y sin deterioro cognitivo, encontrando que el MMSE se asoció con la sustancia gris, predominantemente del sistema límbico<sup>32</sup>. Los resultados sugieren que la correlación con el grado de disfunción cognitiva puede ser a predominio de la sustancia gris, encargada de procesar información, y blanca, que conduce y envía señales, habiéndose observado en esta

**Tabla 4.** Comparación de coincidencias del total de casos de EA predichos mediante perceptrón multicapa con el total de casos con diagnóstico confirmado de EA ( $p < 0.001$ )

Valor pronosticado de EA mediante perceptrón multicapa	Total = 317	Pacientes con diagnóstico confirmado de EA	
		EA	No EA
EA (n = 71)		65 (91.50%)	6 (8.50%)
No EA (n = 246)		62 (25.20%)	184 (74.80%)

EA: enfermedad de Alzheimer.

**Tabla 5.** Medidas de asociación, probabilidad y capacidad diagnóstica entre total de casos de EA predichos mediante perceptrón multicapa con el total de casos con diagnóstico confirmado de EA

	V	OR	RP	S	E	VPP	VPN
EA perceptrón-EA confirmado	0.564	32.5	3.63	51%	97%	92%	97%

E: especificidad; EA: enfermedad de Alzheimer; OR: *odds ratio*; RP: razón de probabilidades; S: sensibilidad; V: coeficiente V de Cramer; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

última que los cambios morfológicos como la desmielinización ocurren desde etapas preclínicas de Alzheimer, precediendo la acumulación de proteína beta-amiloide y tau<sup>33</sup>. Por ello, el uso de estudios de imagen, además de su utilidad para diagnóstico diferencial, podrían ser un posible predictor de deterioro funcional cognitivo.

El eTIV en adultos con EA fue menor que en adultos sin EA y se correlacionó moderada y positivamente con el estado socioeconómico y los años de educación. Hou et al., en un estudio que investigó las asociaciones entre estilos de vida y biomarcadores de EA en LCR, encontró menores niveles de proteína tau y beta-amiloide en adultos con estilos de vida saludables<sup>34</sup>. En ese sentido, si bien los estilos de vida saludables reducen el riesgo de desarrollar EA, se puede conjeturar que la disminución del eTIV, que comprende además de la sustancia blanca y gris, a las meninges y LCR, se ve influenciado por estilos de vida relacionados con la actividad laboral y educación vía LCR, ya que el flujo de LCR depende de oscilaciones cardíacas, respiratorias y ritmos circadianos<sup>35</sup>, afectando funciones como la eliminación de desechos, sustancias tóxicas y estabilización de la presión interna, por lo que el desequilibrio asociado a estilos de vida estresantes, generalmente asociados a bajos recursos económicos y nivel educativo, alterarían dichas oscilaciones, afectando la homeostasis del LCR en pacientes con EA, pudiendo considerarse como una posible vía de afectación en el desarrollo progresivo de EA.

Los mecanismos por los cuales el eTIV reducido se relaciona con la progresión de EA incluyen alteraciones de los componentes de la barrera hematoencefálica

(pericitos, astrocitos, células endoteliales vasculares y uniones estrechas), generando neuroinflamación, estrés oxidativo y un incremento de secretasas que promueven la formación de beta-amiloide<sup>36</sup>. El debilitamiento de la barrera hematoencefálica está asociado a la edad, pero también a la acumulación de productos neurotóxicos en sangre, que causan el debilitamiento progresivo de la barrera, con el acceso posterior de proteínas neurotóxicas como la fibrina, bacterias como *Chlamydomphila pneumoniae*, virus como el herpes zóster, metales como el plomo y aluminio, entre otros<sup>37</sup>, que incrementan el riesgo de EA y, por tanto, abriéndose la exposición a esta enfermedad por medio de la entrada de factores exógenos.

Considerando ambos volúmenes encefálicos en adultos con EA, es posible afirmar que el volumen cerebral, con énfasis en la materia gris, se correlaciona con la disfunción cognitiva actual, por lo que podría ser un predictor del deterioro cognitivo, mientras que el eTIV se correlaciona con factores relacionados con actividades desarrolladas en etapas anteriores a la condición actual de los pacientes, por lo que los estilos de vida pasados predecirían la gravedad de los cambios involutivos del eTIV, el cual está asociado al medio de equilibrio homeostático cerebral del LCR. La importancia de las variables estudiadas fue verificada en el análisis de redes neuronales, donde eTIV y nWBV tuvieron una importancia muy alta para predecir posibles casos de Alzheimer.

Las capacidades predictivas de las variables incluidas en el perceptrón se basan en fundamentos compatibles con cambios estructurales y funcionales debido a una

liberación y respuesta persistente a los corticosteroides influidos por la exposición crónica a factores estresores ambientales y socioeconómicos, generando una desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal asociada a una disminución del volumen encefálico y su neuroplasticidad, principalmente (pero no limitado) en áreas como la amígdala y el hipocampo. Estos efectos se atribuyen a que la elevación crónica de corticosteroides (por estrés multifactorial) reduce la expresión del factor neurotrófico cerebral, así como mecanismos epigenéticos de afectación de la plasticidad neuronal y glial. Los corticosteroides, junto con las catecolaminas, son relevantes para la adaptación conductual frente al estrés y la preservación de información emocional significativa, mediante la regulación y plasticidad sináptica, facilitando la codificación inicial de la memoria sistémica en el hipocampo y, posteriormente, en la neocorteza, y sus elevaciones persistentes se han asociado a un deterioro de la plasticidad sináptica y atrofia de dendritas, por lo que la capacidad neuronal para sobrevivir a diversos factores dañinos y la muerte neuronal se ve comprometida, sobre todo en el hipocampo, que posee una mayor sensibilidad receptiva a los corticosteroides, volviéndolo especialmente vulnerable a la neuroinflamación, neurodegeneración hasta el nicho subgranular y formación de redes neuronales aberrantes<sup>38</sup>.

En ese sentido, el efecto inducido por el estado socioeconómico y el menor nivel educativo como predictores de baja reserva cognitiva y EA está asociado, además de los estresores crónicos asociados a las carencias económicas del poder adquisitivo, a una menor estimulación lingüística, social y cognitiva que se ha asociado a un menor desarrollo cortical del hemisferio izquierdo, amígdala, corteza prefrontal e hipocampo desde etapas tempranas de la vida hasta la adultez temprana<sup>39</sup>. El sexo es un factor predictivo sobre todo por las diferencias sexuales en la presentación de la enfermedad, es más frecuente en mujeres. En ello intervienen una serie de factores: la caída de los niveles de estrógenos genera un desacoplamiento bioenergético durante la perimenopausia y un estado hipometabólico que produce disfunciones en vías moleculares metabólicas, inflamatorias y relacionadas con el procesamiento sensorial<sup>40</sup>, entre estos efectos se incluye el efecto protector del estrógeno por la generación de vesículas que contienen proteína precursora de amiloide en el aparato de Golgi, promoviendo así la entrega de beta-amiloide a la superficie celular, reduciendo sus concentraciones intracelulares; asimismo, reduce la cantidad de tau hiperfosforilada, incrementando la tau desfosforilada<sup>41</sup>. Otras diferencias son el efecto observado experimentalmente

de la hormona folículo estimulante sobre el aumento de la deposición de proteínas beta-amiloide y tau sobre neuronas corticales e hipocámpicas, reacciones inmunitarias específicas del sexo (se ha observado en mujeres una respuesta intensificada en las microglías), un incremento de la proteostasis a predominio de beta-amiloide y tau hiperfosforilada, diferencias en los microbiomas, factores socioculturales en referencia al acceso a la educación, diferencias de sexo y mayor longevidad, entre otros<sup>42</sup>.

Las limitaciones de este estudio estuvieron en relación con la fuente, que fue una base de datos secundaria, por lo que la información podría presentar sesgos. Asimismo, la efectividad del modelo mediante perceptrón multicapa fue inferior a lo esperado para predecir demencia de Alzheimer, sin embargo su utilidad principal en esta investigación fue determinar si las variables utilizadas eran predictores de la enfermedad, mas no crear un modelo predictivo de utilidad clínica debido a que los parámetros como los volúmenes cerebrales e intracraneales son altamente costosos, puesto que requieren pruebas de imagen, siendo el diagnóstico clínico mucho más eficiente en términos de costo-beneficio y efectividad.

En conclusión, en adultos con EA, el nWBV se correlaciona con la función cognitiva, mientras que el eTIV se correlaciona con el estado socioeconómico y años de estudio. Mediante redes neuronales, el volumen cerebral e intracraneal, el estado socioeconómico, los años de estudio y el sexo fueron predictores de EA. Los estudios de imagen podrían ser predictores de disfunción cognitiva en pacientes con EA. Se requieren estudios que determinen la influencia y mecanismos fisiopatológicos de cada factor asociado a los estilos de vida sobre la anatomía del eTIV en pacientes con EA. Asimismo, el uso de redes neuronales simples tipo perceptrón multicapa pueden complementar las decisiones clínicas tomadas por neurólogos frente al diagnóstico o descarte de esta enfermedad.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Domingues R, Pereira C, Cruz MT, Silva A. Therapies for Alzheimer's disease: a metabolic perspective. *Mol Genet Metab.* 2021;132(3):162-72.
- Kim J, Jang H, Park YH, Youn J, Seo SW, Kim HJ, et al. Motor symptoms in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2023;91(1):345-54.
- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1598-695.
- Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(3):821-7.
- Sharma C, Kim SR. Linking oxidative stress and proteinopathy in Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1231.
- DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):32.
- Xie C, Fong MC-M, Ma MK-H, Wang J, Wang WS. The retrogenesis of age-related decline in declarative and procedural memory. *Front Psychol.* 2023;14:1212614.
- Vigasova D, Nemergut M, Liskova B, Damborsky J. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):25.
- Chauveau L, Kuhn E, Palix C, Felisatti F, Ourry V, de La Sayette V, et al. Medial temporal lobe subregional atrophy in aging and Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:750154.
- Handen BL, Christian BT. PET imaging in Down syndrome and Alzheimer's disease. En: *The Neurobiology of Aging and Alzheimer Disease in Down Syndrome.* Elsevier; 2022. pp. 173-92.
- Hazan J, Liu KY, Fox N, Howard R. Advancing diagnostic certainty in Alzheimer's disease: A synthesis of the diagnostic process. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(2):473-82.
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484-96.
- Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ study. *Ann Neurol.* 2010;67(1):114-21.
- Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, et al. Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3754.
- Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87-105.
- Lee DH, Seo SW, Roh JH, Oh M, Oh JS, Oh SJ, et al. Effects of cognitive reserve in Alzheimer's disease and cognitively unimpaired individuals. *Front Aging Neurosci.* 2022;13:784054.
- OASIS brains. Open Access Series of Imaging Studies [Internet]. Washington University School of Medicine in St. Louis, OASIS [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.oasis-brains.org>
- Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, Martino P, Murray J, Calandra M, et al. 45 Years of the mini-mental state examination (MMSE): a perspective from ibero-america. *Dement Neuropsychol.* 2022;16(4):384-7.
- Mini-Mental State Examination (MMSE). Stroke Engine [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://strokengine.ca/en/assessments/mini-mental-state-examination-mmse>
- Huang H-C, Tseng Y-M, Chen Y-C, Chen P-Y, Chiu H-Y. Diagnostic accuracy of the Clinical Dementia Rating Scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: a bivariate meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(2):239-51.
- Kijonka M, Borys D, Psiuk-Maksymowicz K, Gorczewski K, Wojcieszek P, Kossowski B, et al. Whole brain and cranial size adjustments in volumetric brain analyses of sex- and age-related trends. *Front Neurosci.* 2020;14:278.
- Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage.* 2015;104:366-72.
- Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage.* 2004;23(2):724-38.
- Vincent K, Sutherland JM, editores. A review of methods for deriving an index for socioeconomic status in British Columbia [Internet]. Vancouver: UBC Centre for Health Services and Policy Research; 2013 [consultado el 9 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthcarefunding.ca/files/2013/04/Review-of-Methods-for-SES-Index-for-BC.pdf>
- Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.* 2018;18(3):91-3.
- Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36.
- Rosselli M, Uribe IV, Ahne E, Shihadeh L. Culture, ethnicity, and level of education in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2022;19(1):26-54.
- Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume analysis of brain cognitive areas in Alzheimer's disease: Interim 3-year results from the ASCOMALVA trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):317-29.
- Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(1):1-14.
- Lai KY, Webster C, Kumari S, Gallacher JEJ, Sarkar C. The associations of socioeconomic status with incident dementia and Alzheimer's disease are modified by leucocyte telomere length: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):1-13.
- Royle NA, Booth T, Valdés Hernández MC, Penke L, Murray C, Gow AJ, et al. Estimated maximal and current brain volume predict cognitive ability in old age. *Neurobiol Aging.* 2013;34(12):2726-33.
- Dinomais M, Celle S, Duval GT, Roche F, Henni S, Bartha R, et al. Anatomic correlation of the mini-mental state examination: A voxel-based morphometric study in older adults. *PLoS One.* 2016;11(10):e0162889.
- Nasrabad SE, Rizvi B, Goldman JE, Brickman AM. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):22.
- Hou X-H, Xu W, Bi Y-L, Shen X-N, Ma Y-H, Dong Q, et al. Associations of healthy lifestyles with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults: the CABLE study. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):81.
- Vijayakrishnan Nair V, Kish BR, Inglis B, Yang H-CS, Wright AM, Wu Y-C, et al. Human CSF movement influenced by vascular low frequency oscillations and respiration. *Front Physiol.* 2022;13:940140.
- Cai Z, Qiao P-F, Wan C-Q, Cai M, Zhou N-K, Li Q. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1223-34.
- Alkhalifa AE, Al-Ghraiyyah NF, Odum J, Shunnarah JG, Austin N, Kadoumi A. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's Disease: Mechanisms and targeted strategies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16288.
- Gulyaeva NV. Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: Growth points and translational aspects. *Biochemistry (Mosc).* 2023;88(5):565-89.
- Brito NH, Noble KG. Socioeconomic status and structural brain development. *Front Neurosci.* 2014;8:103217.
- Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(7):393-405.
- Yun J, Yeo IJ, Hwang CJ, Choi D-Y, Im H-S, Kim JY, et al. Estrogen deficiency exacerbates A $\beta$ -induced memory impairment through enhancement of neuroinflammation, amyloidogenesis and NF- $\kappa$ B activation in ovariectomized mice. *Brain Behav Immun.* 2018;73:282-93.
- Lopez-Lee C, Torres ERS, Carling G, Gan L. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2024;112(8):1208-21.