



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA

**MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES Y GROSOR CORTICAL CEREBRAL: EN
PACIENTES CON TRASTORNO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA POR PROBABLE
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
JAIME DANIEL MONDRAGÓN URIBE

DR. HÉCTOR MANUEL BARRAGÁN CAMPOS (TUTOR)
UNIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA, INB-UNAM

DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ
LABORATORIO DE CONECTIVIDAD CEREBRAL, INB-UNAM

DR. JUAN FERNÁNDEZ RUIZ
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

Juriquilla, Queretaro,
Diciembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Jaime Daniel Mondragón Uribe cuyo título es: “Morfometría basada en voxels y grosor cortical cerebral: en pacientes con trastorno cognitivo leve y demencia por probable enfermedad de Alzheimer” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente

Dr. Jorge Antonio Larriva Sahd

Secretario (Tutor)

Dr. Héctor Manuel Barragán Campos

Vocal

Dr. Horacio Senties Madrid

Suplente

Dr. Juan Fernández Ruiz

Suplente

Dra. Sofía Y. Díaz Miranda

Aprobado por el Comité Académico

Dra. Maricela Luna Muñoz
Coordinadora del Programa

AGRADECIMIENTOS

Agradezco su valiosísima ayuda y tutoría al Dr. Héctor Manuel Barragán Campos, sin la cual no hubiera sido posible la realización del presente trabajo.

Gracias también a los miembros de mi comité tutorial, Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez y Dr. Juan Fernández Ruiz, por sus valiosos comentarios y correcciones a mi trabajo a lo largo de la maestría.

Agradezco a los miembros del jurado Dr. Jorge Antonio Larriva Sahd, Dr. Héctor Manuel Barragán Campos, Horacio Senties Madrid, Juan Fernández Ruiz y Sofía Y. Díaz Miranda por sus comentarios y correcciones.

Un agradecimiento especial a los Técnicos Académicos Erick Humberto Pasaye Alcaraz, Juan José Ortiz Retana por su apoyo en el análisis de imágenes, a los técnicos radiólogos Sergio Oswaldo Sánchez Corona y Jorge Octavio Bravo-Gamboa y a la enfermera Alejandra Arenas Tecuapetla por el servicio extraordinario hacia los pacientes y su apoyo en la obtención de las secuencias de resonancia magnética. Gracias al personal administrativos de la Unidad de Resonancia Magnética por su apoyo en la captura de pacientes.

Agradezco la ayuda y apoyo de Leonor Casanova Rico y Guadalupe Amador Uribe, a lo largo de toda la maestría para la realización de los trámites necesarios para cursarla. Agradezco el apoyo de la beca recibida durante la maestría del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CVU No.619910), así como el apoyo del fomento a la graduación recibido de la Coordinación de los Estudios del Posgrado de la UNAM.

Gracias a los médicos César Celada Borja, Omar Jiménez Zarazúa y Edgar Fernando Gutiérrez Vela por poner su granito de arena en este proyecto. Un agradecimiento especial al actuario Martín Burgos Jaramillo por su apoyo en el análisis estadístico durante este proyecto. Agradezco también a mis compañeros y profesores de la maestría por su apoyo, ayuda y hacer esta maestría enriquecedora y divertida.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a aquellos que me han impulsado, me han dado su amor y cariño y han creído en mí antes que nadie, Laura Berenice Mondragón Uribe y Jaime Mondragón Aguilar. Aunque ya no estén aquí para motivarme, lo estarán siempre en mis recuerdos.

A mis sobrinos, Alán, Oscar y Miguel porque en ustedes encuentro el fuego que enciende la llama que me motiva cada día.

A mis pacientes, que depositan en mí la confianza para sanarlos, educarlos y consolarlos.

A Marianela Hernández Baños, que has sido parte fundamental en mi crecimiento personal. Gracias por ser mi compañera inseparable en las buenas y en las malas.

A mi familia, que en las buenas y en las malas siempre están juntos.

En especial a mi madre, Laura Patricia Uribe Román, te quiero y te respeto, aunque no te lo diga.

ÍNDICE

RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiv
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Epidemiología	1
2. Carga económica para el sistema de salud	2
II. ANTECEDENTES	3
1. Definiciones	3
2. Diagnóstico	3
3. Diagnóstico clínico	5
4. Biomarcadores	6
1. Biomarcadores Biológicos	7
2. Biomarcadores Imagenológicos	8
1. Resonancia magnética	8
1. Volumetría hipocámpica manual	8
2. Morfometría basada en voxels	10
3. Grosor cortical cerebral	12
2. Tomografía por emisión de positrones	13
3. Reserva cognitiva	14
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
IV. HIPÓTESIS	16
V. OBJETIVOS	17
VI. METODOLOGÍA	18
1. Definiciones operacionales de las variables	18
2. Tipo y diseño general del estudio	20
1. Universo del estudio	20
2. Procedimientos	21
1. Generalidades	22
2. Procedimiento	23
3. Criterios de selección	29

3. Procedimientos para la recolección de información	30
4. Procedimientos para garantizar aspectos éticos	30
VII. RESULTADOS	31
1. Volumetría hipocámpica manual	32
2. Volumen de la sustancia gris y grosor cortical	35
3. Morfometría basada en voxeles	40
VIII. DISCUSIÓN	41
1. Volumetría hipocámpica manual	41
2. Volumen cerebral total normalizado	44
3. Correlaciones	44
4. Grosor cortical	60
5. Volumen del lóbulo temporal medial y morfometría basada en voxeles	62
6. Puntos de fortaleza y debilidad del estudio	65
IX. CONCLUSIÓN	68
X. PERSPECTIVAS	70
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
XII. ANEXOS	77

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Reconstrucción de volúmenes hipocámpicos.
2. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en población total.
3. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad).
4. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad).
5. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad).
6. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población total.
7. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad).
8. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad).
9. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad).
10. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población total.
11. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad).
12. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad).
13. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad).
14. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con bajo nivel escolar (menos de 3 años).
15. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con bajo nivel escolar (menos de 3 años).
16. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con escolaridad intermedia (entre 4 y 11 años).
17. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con escolaridad intermedia (entre 4 y 11 años).
18. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con alto nivel escolar (mayor de 12 años).
19. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con alto nivel escolar (mayor a 12 años).
20. Correlación entre MMSE y volumen del lóbulo temporal por segmentación automatizada en población total.
21. Correlación entre MoCA y volumen del lóbulo temporal medial por segmentación automatizada en población total.

ÍNDICE DE TABLAS

1. Datos demográficos de la población acorde a grupo diagnóstico
2. Resultados de pruebas psicométricas acorde a grupo de escolaridad
3. Volumen hipocámpico observado por diagnóstico
4. Volumen hipocámpico promedio observado y normalizado, volumen cerebral total normalizado por diagnóstico
5. Volumen hipocámpico promedio normalizado pareado por sexo, edad y escolaridad
6. Volumen hipocámpico promedio normalizado y volumen cerebral total normalizado por escolaridad.
7. Volumen y grosor cortical lóbulo temporal medial
8. Volumen y grosor cortical lóbulo parietal
9. Volumen y grosor cortical préuneo
10. Volumen y grosor cortical lóbulo frontal dorsolateral
11. Volumen hipocámpico medido con morfometría basada en voxels comparado con volumen hipocámpico promedio normalizado.
12. Comparación entre población turca y población mexicana
13. Interpretación del coeficiente de correlación
14. Correlaciones
15. Comparación entre el grosor cortical de la población coreana y población mexicana.
16. Comparación entre el volumen hipocámpico medido con morfometría basada en voxels, segmentación automatizada y segmentación manual.

ABREVIATURAS

3DSPGR	Secuencia de Eco de gradiente adaptado en 3D
ADNI	Iniciativa de Neuroimagen para la Enfermedad de Alzheimer
Apoε4	Apolipoproteína ε4
APP	Proteína precursora de amiloide
BOLD	Blood oxygen level dependent
C-PIB	Compuesto de Pittsburg
CONAPO	Consejo Nacional de Población
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMN	Default-mode network
DSM IV-TR	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-TR
EA	Demencia por probable enfermedad de Alzheimer
EN	Envejecimiento normal
FDG	Fluorodeoxiglucosa
[F]FDDNP	2-(1-{6-[(2-[F]Fluoroetil) (metil)amino]-2-naftil}etilideno)malononitrilo
fMRI	Resonancia magnética funcional
FSL	FMRIB Software Library
FWHM	Full width at half maximum
GC	Grosor cortical
ICA	Independent component analysis
MBV	Morfometría basada en voxels
MMSE	Mini-mental State Exam
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NIA-AA	Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NINCDS-ADRDA	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Enfermedad de Alzheimer-Apoplejía y Trastornos Relacionados
OMS	Organización de la salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PSEN	Presenilina
p-tau	Proteína tau fosforilada en la treonina 181
RC	Reserva cognitiva
RM	Resonancia magnética
TCaL	Trastorno cognitivo amnésico leve
TCL	Trastorno cognitivo leve
t-tau	Proteína tau total
VHPN	Volumen hipocámpico normalizado promedio
VOI	Volume of interest

RESUMEN

Introducción: La demencia por probable enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común en la actualidad. El trastorno cognitivo amnésico leve (TCaL) es un estado transicional entre el envejecimiento normal (EN) y la demencia leve. El uso de la volumetría hipocámpica por resonancia magnética está considerada como el estudio de referencia en la investigación clínica del deterioro cognitivo.

Antecedentes: La morfometría basada en voxels (MBV) y la segmentación del grosor cortical cerebral (GC) son técnicas de imagenología en resonancia magnética que eliminan el sesgo del operador y por lo tanto es importante determinar si estas herramientas de procesamiento de imagen son capaces de diferenciar entre los pacientes, TCaL y EA, y el EN. La volumetría de la formación hipocámpica es un biomarcador no invasivo confiable en el apoyo diagnóstico del TCaL y la EA. En la EA hay un alto costo económico y social por lo que es importante su diagnóstico en su fase prodrómica de forma oportuna.

Objetivos: El objetivo general de este estudio es evaluar la asociación entre la hipotrofia hipocámpica y la EA, el TCaL y el EN en la población mexicana. Además, como objetivo específico es evaluar la capacidad de diferenciar entre los sujetos sanos y los pacientes con EA, TCaL y EN en la población mexicana de la MBV y el GC cerebral e hipocámpico.

Metodología: Se estudiaron 76 pacientes: 26 con EA, 20 con TCaL y 30 con EN en el periodo de febrero del 2013 a octubre del 2015. Los cuales fueron clasificados de acuerdo a los criterios diagnósticos del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) y se les aplicó los exámenes psicométricos MMSE (Mini-mental State Exam) y la valoración cognitiva de Montreal (MoCA) que forman parte de la valoración integral del paciente. Se realizó una resonancia magnética en resonador de 3.0 Teslas incorporando la secuencia 3DSPGR, entre otras, para realizar la volumetría hipocámpica con el programa AW Volumeshare 2, segmentación automatizada y GC con FreeSurfer V. 5.1 y MBV del hipocampo con FMRIB Software Library (FSL).

Resultados: El volumen hipocámpico normalizado promedio (VHPN) pareado por sexo, edad y años de escolaridad para cada grupo es de: $2.38\text{cm}^3 \pm 0.51$ ($p < 0.001$) en la EA; $2.91\text{cm}^3 \pm 0.78$ ($p = 0.019$) en el TCaL; y $3.07\text{cm}^3 \pm 0.76$ en el EN. El volumen cerebral total normalizado para cada grupo es de: $994.34\text{cm}^3 \pm 64.88$ ($p = 0.010$) en la EA; $1066.69\text{cm}^3 \pm 83.49$

($p=0.452$) en el TCaL; $1020.54\text{cm}^3\pm 73.2$ en el EN. La segmentación automatizada promedio del lóbulo temporal medial es de: $4.34\text{cm}^3\pm 0.74$ ($p=0.0001$) en la EA; $4.71\text{cm}^3\pm 0.92$ ($p=0.211$) en el TCaL; y $4.93\text{cm}^3\pm 0.86$ en el EN. Mientras que la segmentación promedio del hipocampo es de: $7.91\text{cm}^3\pm 0.46$ ($p=0.0035$) en la EA; $7.98\text{cm}^3\pm 0.42$ ($p=0.0386$) en el TCaL; y $8.18\text{cm}^3\pm 0.5$ en el EN. El GC promedio en la población mexicana es de: $1.78\text{mm}\pm 0.24$ ($p=0.0117$) en la EA; $1.83\text{mm}\pm 0.25$ ($p=0.412$) en TCaL; y $1.84\text{mm}\pm 0.23$ en el EN.

Discusión: Los volúmenes hipocámpicos reportados son superiores a los encontrados en la literatura; sin embargo, están dentro de los parámetros aceptados y mantienen el mismo patrón descendente al ser comparados con el deterioro cognitivo. Analizando la literatura disponible, se pueden establecer los puntos de corte aceptables en nuestra población para la medición hipocámpica promedio normalizada en: $\leq 2.8\text{cm}^3$ para la sospecha de EA ($p<0.001$) y $\geq 3.0\text{cm}^3$ para el EN ($p<0.001$); siempre y cuando sea complementado con el diagnóstico clínico y apoyado por pruebas psicométricas como el MMSE y el MoCA. El volumen hipocámpico promedio segmentado por MBV es 2.97 veces mayor que el del volumen segmentado manualmente; lo cual se debe a las propiedades intrínsecas de la técnica automatizada (normalización y suavizado). La segmentación automatizada del volumen del lóbulo temporal medial es 1.71 veces mayor que la segmentación manual del hipocampo. Al igual que la MBV con FSL, la segmentación del lóbulo temporal medial con FreeSurfer también modifica la imagen original por lo cual la segmentación por intensidades de estas regiones puede ser sobreestimada.

Conclusión: El grosor cortical y el volumen del lóbulo temporal medial y el hipocampo por técnicas automatizadas también muestra un patrón descendente conforme con la progresión del deterioro cognitivo; sin embargo, al igual que la volumetría hipocámpica manual, el diagnóstico en el TCaL no es tan concreto como para la EA. Mientras que el GC del lóbulo temporal medial entre los pacientes con EA y TCaL tienen diferencias significativas con los sujetos con EN; esto es sólo cierto para el hemisferio derecho. Sigue existiendo la problemática para el diagnóstico oportuno del TCaL ya que el volumen hipocámpico promedio normalizado se encuentra entre 2.3cm^3 a 3.6cm^3 . Cabe resaltar que únicamente existió una fuerte correlación estadísticamente significativa entre ambas pruebas psicométricas (el puntaje del MMSE y el puntaje del MoCA) y el VHPN de toda la población, en el subgrupo de EN y en la población de alto nivel escolar.

ABSTRACT

Introduction: Dementia due to probable Alzheimer's disease (AD) is currently the most common form of dementia. Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is an intermediate state between normal aging (NA) and mild dementia. The usage of hippocampal volumetry by magnetic resonance is considered the gold standard in cognitive impairment clinical research.

Background: Voxel based morphometry (VBM) and cortical brain thickness (CT) segmentation are imaging techniques in magnetic resonance which eliminate user bias, hence it is important to determine if these imaging processing tools are capable of distinguishing between patients, aMCI and AD, and NA. Hippocampal volumetry is a dependable non-invasive biomarker in the diagnostic support of aMCI and AD. AD has an elevated social and economic burden, consequently an early stage diagnosis is of importance.

Objectives: The main objective of this study is to evaluate the association between hippocampal atrophy and AD, aMCI and NA in the Mexican population. The specific objectives are: to evaluate the ability of brain and hippocampal VBM and CT to differentiate between AD, aMCI and NA in the Mexican population.

Methods: Seventy-six patients were included: 26 with AD, 20 with aMCI and 30 with NA from February 2013 to October 2015. The subjects were classified per the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) diagnostic criteria and were given the Mini-mental State Exam (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as part of the patient's evaluation. A magnetic resonance was performed in a 3.0 Tesla scanner acquiring a 3D SPGR sequence, among others, to perform a manual hippocampal volumetry using the program AW Volumeshare 2, automated segmentation and CT with FreeSurfer V. 5.1 and VBM of the hippocampus with FMRIB Software Library (FSL).

Results: The normalized mean hippocampal volume (NMHV) paired by sex, age and years of education for each group is: $2.38\text{cm}^3 \pm 0.51$ ($p < 0.001$) in AD; $2.91\text{cm}^3 \pm 0.78$ ($p = 0.019$) in aMCI; and $3.07\text{cm}^3 \pm 0.76$ in NA. The normalized total brain volume for each group is: $994.34\text{cm}^3 \pm 64.88$ ($p = 0.010$) in AD; $1066.69\text{cm}^3 \pm 83.49$ ($p = 0.452$) in aMCI; and $1020.54\text{cm}^3 \pm 73.2$ in NA. Automated segmentation of the mean medial temporal lobe for each group is: $4.34\text{cm}^3 \pm 0.74$ ($p = 0.0001$) in AD; $4.71\text{cm}^3 \pm 0.92$ ($p = 0.211$) in aMCI; and $4.93\text{cm}^3 \pm 0.86$ in NA. While the segmentation of the mean hippocampal volume is: $7.91\text{cm}^3 \pm 0.46$ ($p = 0.0035$) in

AD; $7.98\text{cm}^3 \pm 0.42$ ($p=0.0386$) in aMCI; and $8.18\text{cm}^3 \pm 0.5$ in NA. The mean CT in the Mexican population is: $1.78\text{mm} \pm 0.24$ ($p=0.0117$) in AD; $1.83\text{mm} \pm 0.25$ ($p=0.412$) in aMCI; and $1.84\text{mm} \pm 0.23$ in NA.

Discussion: While the hippocampal volumes are higher than those reported in the literature, these fall within the acceptable parameters and maintain a downward pattern when compared to cognitive decline. Analyzing the available literature, the following mean normalized hippocampal volume cutoff points could be established: $\leq 2.8\text{cm}^3$ for suspicion of AD ($p < 0.001$) and $\geq 3.0\text{cm}^3$ ($p < 0.001$) for NA; if it is supplemented with the clinical diagnosis and supported by psychometric tests like MMSE and MoCA. The mean hippocampal volume segmented by VBM is 2.97 times greater than the volume segmented manually; this is due to the intrinsic properties of the automated technique (normalization and smoothing). Automated segmentation of the medial temporal lobe volume is 1.71 times greater than the hippocampal manual segmentation. Just as VBM with FSL modifies the original image, the segmentation of the medial temporal lobe through intensities with FreeSurfer can overestimate the volume of these regions.

Conclusion: Cortical thickness and medial temporal lobe and hippocampal volumes by automated techniques also show a downward trend consistent with the progression of cognitive impairment; nonetheless, just like with manual hippocampal volumetry, aMCI diagnosis is not as definite as it is for AD diagnosis. While the CT of the medial temporal lobe between patients with AD and aMCI have significant differences with control subjects; this is only true for the right hemisphere. Early diagnosis of aMCI remains a problem since the average normalized hippocampal volume is between 2.3cm^3 to 3.6cm^3 . It's worth noting that only both psychometric test scores (MMSE and MoCA) and NMHV had a statistically significant different and strong correlation in the entire population and in the NA and high educational level subgroups.

I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología

En el año 2010 existían aproximadamente 35.6 millones de personas viviendo con demencia en el mundo, de los cuales el 54% viven en países de bajos y medianos ingresos (Wimo et al., 2013). La enfermedad de Alzheimer (EA) representa entre el 60% y el 80% de las demencias (Sosa-Ortiz et al., 2012). De acuerdo al reporte Global Burden Disease 2004 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de las enfermedades no transmisibles, la EA se ubica como la enfermedad número 18 a nivel mundial con total de 9,243,325, en personas mayores de 60 años. En cuanto al panorama americano se ubica como la enfermedad número 14 entre las enfermedades no transmisibles y novena entre las crónico-degenerativas. Cuenta con un total de casos de 1,920,390 en mayores de 60 años. Se considera una enfermedad que predomina en poblaciones con una pirámide poblacional con distribución en bulbo; sin embargo, es la cuarta causa de pérdida de años de vida productiva en los países de alto ingreso per cápita (disability-adjusted life years).

De acuerdo al censo del año 2010 la población mexicana fue de 114,289,406 con una población mayor de 60 años de 10,194,950; lo cual representa un 8.92% del total poblacional (CONAPO, 2013). Las proyecciones poblacionales para el año 2030 son de 137,477,524 con una población mayor de 60 años de 30,548,481, lo cual representa un 22.22% del total poblacional (CONAPO, 2012). Como se puede observar México está viviendo un cambio demográfico, en el cual la población está envejeciendo. Se estima que el número total de casos a nivel mundial para la enfermedad de Alzheimer para el año 2030 será de 65.7 millones y de 115.4 millones para el 2050; esto representa un incremento poblacional del doble cada 20 años (Sosa-Ortiz et al., 2012). Lo más alarmante es que la población latinoamericana es la que está sufriendo los cambios más drásticos a nivel de esta población ya que se espera un incremento entre el 77% y el 146% en los siguientes 20 años; siendo el incremento de incidencia más alto entre todas las regiones del mundo en este periodo (Sosa-Ortiz et al., 2012). Aunque en México no existen datos poblacionales publicados confiables sobre la morbilidad poblacional, se puede extrapolar, con sus reservas, las proyecciones sobre la carga de enfermedad demencial en poblaciones mayores de 65 años de los Estados Unidos de Norte América. La prevalencia etaria específica de las demencias varía poco entre las regiones mundiales y posiblemente convergerá aún más (Prince et al., 2013). Se estima que en el año 2010 en los E.E.U.U. existían 4.7 millones de personas mayores de 65

años con enfermedad de Alzheimer; mientras que para el año 2050 se espera que la población mayor de 65 años aumente a 13.8 millones, de los cuales se estima que 7 millones serán mayores de 85 años (Hebert et al., 2013). Estos datos son alarmantes ya que no sólo la población está envejeciendo, sino que está viviendo más tiempo y con esto se incrementan las enfermedades crónico-degenerativas; entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Se estima que para el año 2030 el 3.3% de la población entre 65-74 años tendrá EA, mientras que el 17.2% entre 75 y 84 y el 32.9% de la población mayor de 85 años (Hebert et al., 2013). Si se extrapolan estos porcentajes a la población mexicana para el año 2030, se puede considerar que un estimado razonable de pacientes con EA mayores de 65 años sería de 2,713,419 lo cual representa el 11.73% de la población en ese grupo etario. Estas cifras asumen que las poblaciones comparadas son de características similares; lo cual no es completamente cierto. Este ejercicio sirve para poner en perspectiva el impacto social que la enfermedad de Alzheimer tendrá en la población mexicana en el 2030.

2. Carga económica para el sistema de salud

El costo total a nivel mundial estimado, directo e indirecto, para las demencias en el 2010 fue de \$604 mil millones de dólares; representando aproximadamente 1% del producto interno bruto mundial (Wimo et al., 2013). Los costos estimados han ido incrementando los últimos años, de \$315 mil millones de dólares en el 2007 a \$422 mil millones de dólares en el 2009 a \$604 mil millones de dólares en el año 2010 (Wimo et al., 2013). En el 2010, el costo social anual para tratar las demencias en el Reino Unido, fue de £23 mil millones; lo que representa casi el total del gasto social que se emplea en: a) el cáncer; b) las cardiopatías; y c) las enfermedades vasculares, £25 mil millones combinadas (Wimo et al., 2013). Se estima que para el año 2030 el costo total para la atención social de las demencias incrementará en un 85% lo cual asciende a aproximadamente 1,117 mil millones de dólares (Wimo et al., 2013). El Reporte Mundial sobre la enfermedad de Alzheimer del 2009 (World Alzheimer Report, 2009) predice que la prevalencia de ésta patología incrementará entre un 134% y un 146% para el año 2030 en América Latina (Alzheimer DI, 2009).

II. ANTECEDENTES

1. Definiciones

- a. **Demencia por probable enfermedad de Alzheimer (EA):** Es una enfermedad cerebral progresiva definida por un componente clínico y uno patológico. En primer lugar, clínicamente, la enfermedad se caracteriza por un trastorno de la memoria anterógrada y déficit en uno o más de los siguientes dominios cognitivos: lenguaje, habilidad visual-espacial, praxis y función ejecutiva (Boughey et al., 2007).
- b. **Trastorno cognitivo leve (TCL):** Es el estado cognitivo transicional entre el EN y la demencia leve (Petersen et al., 2001). Otras presentaciones del TCL pueden existir, sin embargo, es de particular interés el trastorno cognitivo amnésico leve (TCaL) debido al énfasis que éste hace a la pérdida de la memoria. Los criterios diagnósticos para el TCaL son los siguientes: a) queja de pérdida de la memoria (corroborado por informante); b) trastorno de la memoria para la edad y la escolaridad; c) función cognitiva general preservada; d) capacidad para realizar actividades de la vida diaria; y e) sin demencia (Petersen et al., 2001).
- c. **Envejecimiento normal (EN):** Es un fenómeno fisiológico continuo donde se ponen en juego las capacidades adaptativas del organismo hasta que éste deja de hacerlo y en consecuencia resulta un declive de las funciones orgánicas, seguido por el declive de los tejidos y del aspecto general del cuerpo. Todos los sistemas fisiológicos envejecen a un ritmo y con consecuencias variables en función del órgano en cuestión. Mientras que el concepto de EN ha sido reemplazado por el de envejecimiento óptimo, éste puede retrasarse tomando medidas higiénico-dietéticas (de Jaeger, 2011).

2. Diagnóstico

Tradicionalmente el abordaje clínico para el diagnóstico de las demencias se realiza de manera escalonada; el primer paso consiste en el reconocimiento de la demencia o diagnóstico sindromático, seguido por determinación de la causa o diagnóstico etiológico (Dubois et al., 2007). Los criterios más aceptados para el diagnóstico de la EA son los descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-TR (DSM IV-TR) y los descritos por el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Enfermedad de Alzheimer-Apoplejía y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA, por sus siglas en inglés) (Dubois et al.,

2007). Una de las diferencias importantes para el diagnóstico de demencia por Alzheimer, entre estos criterios, radica en la presencia de discapacidad para realizar las actividades cotidianas, incluidas por el DSM IV-TR, o no (Dubois et al., 2007). Recientemente los criterios descritos por The National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) han sido diseñados para dos tipos de diagnósticos, el clínico y para la clasificación en la investigación clínica (McKhann et al., 2011, Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011, Jack Jr. et al., 2011). Los criterios centrales para el diagnóstico de la EA incluyen descartar síntomas neuropsiquiátricos y que los síntomas cognitivos o del comportamiento: a) interfieran con la capacidad de realizar sus actividades en el trabajo o actividades usuales; b) contribuyan al deterioro del funcionamiento; c) no estén explicados por delirio u otro trastorno psiquiátrico (McKhann et al., 2011). La discapacidad cognitiva es detectada y diagnosticada mediante la historia clínica del paciente, obtenida del mismo y de un informante, y corroborada mediante una valoración cognitiva objetiva; como un examen del estado mental o mediante pruebas neuropsicológicas (McKhann et al., 2011). Por último, la discapacidad cognitiva involucra al menos dos de los siguientes dominios cognitivos: a) habilidad de adquirir o recordar nueva información; b) habilidad de razonamiento y del juicio; c) habilidades visual-espaciales; d) funciones del lenguaje; y e) cambios en la personalidad (McKhann et al., 2011). En esta clasificación la enfermedad se divide en: a) probable demencia por enfermedad de Alzheimer; b) posible demencia por enfermedad de Alzheimer; y c) probable o posible demencia por enfermedad de Alzheimer con evidencia de proceso patofisiológico de enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 2011). La diferencia entre la definición de demencia por enfermedad de Alzheimer y trastorno cognitivo leve recae en la determinación de la existencia de interferencia en la habilidad de función en el área laboral o con las actividades cotidianas (McKhann et al., 2011). Con el advenimiento de nuevas herramientas diagnósticas ha surgido la necesidad de actualizar y ampliar los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer y el trastorno cognitivo amnésico leve. Donde los nuevos criterios diagnósticos incluyan tanto herramientas que midan el daño estructural como el daño funcional (Dubois et al., 2007). En cuanto a los criterios diagnósticos del trastorno cognitivo amnésico leve, los criterios de la NIA-AA se dividen en dos grandes grupos; los criterios diseñados para el uso clínico y los criterios empleados para la investigación clínica (Albert et al., 2011). A diferencia de los criterios clínicos, los criterios para la investigación incorporan el uso de biomarcadores; esto es debido a las limitaciones que aún existen para el uso de estas herramientas diagnósticas como el uso

apropiado de estos marcadores, la estandarización de los procedimientos para el uso de estos marcadores, asignación apropiada de los puntos de corte para establecer los diagnósticos y el acceso a los marcadores puede estar limitado a ciertos entornos (Albert et al., 2011). Al momento queda claro que el uso de los biomarcadores como herramienta diagnóstica clínica tanto para la enfermedad de Alzheimer como para el trastorno cognitivo amnésico leve no están recomendados por falta de evidencia y estandarización de los puntos de corte de los umbrales diagnósticos (McKhann et al., 2011, Albert et al., 2011).

3. Diagnóstico clínico

El uso de herramientas psicométricas para valorar los diferentes dominios cognitivos está aceptado, siendo el Mini-mental State Exam o prueba de Folstein (MMSE) el que actualmente se emplea con mayor frecuencia como herramienta diagnóstica para la demencia (Folstein et al., 1975, Babacan-Yildiz et al., 2013, Sikaroodi et al., 2012, Roalf et al., 2012, Mitchell, 2009). Existe una amplia batería diagnóstica para valorar las demencias, sin embargo, ante el surgimiento del concepto de TCL leve fue necesario el desarrollo de nuevas herramientas como la prueba diagnóstica Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). Las pruebas diagnósticas MMSE y MoCA tienen sensibilidad y especificidad aceptables cuando se trata de diferenciar entre un individuo sano y un paciente con demencia y con trastorno cognitivo amnésico leve, respectivamente (Folstein et al, 1975, Nasreddine et al., 2005, Roalf et al., 2012, Babacan-Yiliz et al., 2013); sin embargo, la precisión diagnóstica declina cuando estas herramientas son utilizadas para distinguir entre pacientes con TCaL y demencia por EA (Roalf et al., 2012). Aunque no existe una herramienta diagnóstica considerada como el estándar para diagnosticar el TCaL, existe una lista de pruebas clínicas para su diagnóstico dependiendo la población en estudio (Snyder et al., 2011).

La precisión diagnóstica del MMSE varía dependiendo del escenario en el que sea aplicado y por quien es aplicado (Mitchell, 2009). Hasta que no se realicen estudios pareados, se acepta que el MSSE tiene una sensibilidad entre 71.1-85.1%, especificidad del 81.3-95.6%, valor predictivo positivo del 34.5-94.2% y valor predictivo negativo del 73-98.5% (Mitchell, 2009). En cuanto al uso del MMSE como herramienta diagnóstica para valorar el trastorno cognitivo amnésico leve, aún no se tiene suficiente evidencia para validar su uso (Mitchell, 2009). Existen varios estudios que comparan el MMSE al MoCA como herramienta diagnóstica para el valorar

TCaL y la EA; los cuales coinciden en que el MoCA muestra propiedades psicométricas consistentemente superiores para el diagnóstico de la EA (Freitas et al., 2013, Roalf et al., 2012, Babacan-Yildiz et al., 2013, Sikaroodi et al., 2012). Otra ventaja del empleo del MoCA es en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, ya que es superior para detectar el TCL (Sikaroodi et al., 2012); sin embargo, esta prueba diagnóstica tiene sus limitantes ya que las subpruebas no son lo suficientemente precisas para diagnosticar déficits en dominios específicos (Moafmashhadi et al., 2013). En este mismo estudio se concluye que tienen mayor peso el número que el tipo de factor de riesgo cardiovasculares (Sikaroodi et al., 2012). Un gran problema surge al momento de evaluar el estado cognitivo de pacientes con bajo grado de escolaridad, ya que el MMSE y el MoCA no son lo suficientemente precisos para diagnosticar individuos con baja escolaridad y analfabetas (Babacan-Yildiz et al., 2013, Moafmashhadi et al., 2013) La precisión diagnóstica general mejora cuando MMSE o MoCA se combina con una medida funcional basada en la entrevista de un informante (Roalf et al., 2012).

4. Biomarcadores

El futuro del diagnóstico de la demencia por enfermedad de Alzheimer y el trastorno cognitivo amnésico leve seguirá basándose en los datos clínicos, sin embargo, los marcadores biológicos o biomarcadores continuarán expandiendo la frontera diagnóstica. Los biomarcadores son parámetros fisiológicos, bioquímicos y anatómicos que pueden ser medidos in vivo y reflejan los procesos fisiopatológicos relacionados con una enfermedad (Jack Jr. et al., 2011). A la fecha, hay cinco biomarcadores que están incorporados a los criterios diagnósticos con fines de investigación de la probable demencia por EA: a) proteína A β ₄₂ en líquido cefalorraquídeo; b) tomografía por emisión de positrones para detectar β -amiloide (C-PIB); c) proteína tau en líquido cefalorraquídeo; d) resonancia magnética estructural; e) tomografía con emisión de positrones empleando el radiofármaco fluorodeoxiglucosa (FDG) (Jack Jr. et al., 2011, Jack Jr. et al., 2013). Los biomarcadores se dividen en biológicos, imagenológicos y genéticos. Los marcadores biológicos comprenden la proteína A β ₄₂, las proteínas tau total y p-tau en el líquido cefalorraquídeo. Hasta el momento no se han podido aislar marcadores biológicos serológicos que sirvan para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Los marcadores de imagen que han sido validados para la investigación incluyen la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (Jack Jr. et al., 2011). En cuanto a los marcadores genéticos

existen tres proteínas con clara asociación y uno como factor de riesgo: proteína precursora de amiloide (APP), presenilinas (PSEN 1 y PSEN2) y apolipoproteína $\epsilon 4$ (Apo $\epsilon 4$); respectivamente (Dubois et al., 2007, Sperling et al., 2011); sin embargo, su uso diagnóstico está en debate inclusive para fines de investigación (McKhann et al., 2011). Hasta el momento los biomarcadores sólo se han validado para formar parte de los criterios de clasificación en la investigación clínica; sin embargo, existen varios esfuerzos para estandarizar los resultados y delimitar los límites y puntos de corte entre la EA, TCaL y el EN (Jack Jr. et al., 2011, Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011). El concepto de reserva cognitiva surge a partir de la necesidad para explicar la asociación entre los hallazgos positivos en las diversas pruebas diagnósticas en pacientes sin enfermedad clínica (Stern, 2012). La resonancia magnética funcional y la PET sirven para delimitar las redes de modo automático (Default-mode network, DMN) y por lo tanto sirven para cuantificar la reserva cognitiva (Greicius et al., 2004, Stern, 2012).

4.1. Biomarcadores Biológicos

Los tres marcadores de líquido cefalorraquídeo que están aceptados al momento para la discriminación entre pacientes con envejecimiento normal y pacientes con enfermedad de Alzheimer son: a) la proteína tau total (t-tau); b) la proteína tau fosforilada en la treonina 181 (p-tau); y c) la proteína $A\beta_{42}$ (Jack Jr. et al., 2013). La proteína $A\beta_{42}$ resultó el biomarcador de líquido cefalorraquídeo más sensible, en un estudio de cohorte post mortem, con una sensibilidad del 96.4% y un valor predictivo negativo del 95.2% (Shaw et al., 2009). Estos resultados fueron confirmados, en el mismo trabajo, al compararlos contra una cohorte de la Iniciativa de Neuroimagen para la Enfermedad de Alzheimer (ADNI, por sus siglas en inglés) (Shaw et al., 2009). La proteína tau total, sin embargo, tuvo una mayor especificidad del 92.3% en comparación con la proteína $A\beta_{42}$ que reportó una especificidad del 76.9% (Shaw et al., 2009). El valor predictivo positivo de la proteína t-tau se reportó de 90.7% (Shaw et al., 2009). De acuerdo a Shaw et al., la proteína p-tau no es lo suficientemente sensible (67.9%) ni específica (73.1%) para ser considerado un biomarcador informativo para la EA ya que el umbral de sensibilidad y especificidad es de 85%, según los reportes de consenso (Shaw et al., 2009). Tampoco puede ser considerado como un biomarcador útil para diagnosticar la EA ya que su valor predictivo positivo es del 73.1%, mientras que para ser considerado un biomarcador útil clínicamente debe tener un valor positivo mayor del 80% (Shaw et al., 2009). Los puntos de corte más sensibles y

específicos determinados por las curvas de característica operador receptor, ROC por sus siglas en inglés, para las dos proteínas de líquido cefalorraquídeo que mejor discriminan entre los pacientes con envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer son 93pg/mL para la proteína tau total y 192pg/mL para la proteína A β ₄₂ (Shaw et al., 2009). Aunque existe la necesidad de estudios longitudinales, ya existe la asociación entre la atrofia del lóbulo temporal y niveles bajos de proteína A β ₄₂ en el trastorno cognitivo amnésico leve (Lehmann et al., 2013).

4.2. Biomarcadores Imagenológicos

Las herramientas diagnósticas en la imagenología y medicina nuclear para el estudio de la demencia por probable EA son la resonancia magnética (RM) y la PET. Existen dos herramientas diagnósticas de la RM útiles en la investigación de los síndromes amnésicos, la volumetría hipocámpica y la medición de las redes en modo automático con imágenes por resonancia magnética funcional. Hasta el momento sólo las mediciones estructurales, volumetría hipocámpica y entorrinal, están aceptadas como criterios diagnósticos en la investigación (Jack Jr. et al., 2011). En cuanto a la PET, existe el uso de tres radiofármacos; el primero es el 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) que se utiliza para medir el metabolismo cerebral, el compuesto de Pittsburg (C-PIB o PiB) se emplea para la detección de placas β -amiloide intraparenquimatosas y el 2-(1-{6-[(2-[F]Fluoroetil) (metil)amino]-2-naftil}etilideno)malononitrilo ([F]FDDNP) que tiene afinidad por las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares (neurofibrillary tangles) (Ossenkoppele et al., 2012).

4.2.1. Resonancia magnética

4.2.1.1. Volumetría hipocámpica manual, está bien aceptada como herramienta diagnóstica para la detección temprana de la EA y el TCaL (Albert et al., 2004). Existe la correlación entre la hipotrofia hipocámpica y los hallazgos histológicos de pérdida neuronal y la severidad de la patología de la EA (Schmidt et al., 2008). También existe la correlación entre la atrofia hipocámpica y el deterioro cognitivo (Schmidt et al., 2008). Aunque la valoración volumétrica de referencia sirve para estadificar al paciente, la tasa de atrofia es el índice útil para determinar la progresión de la enfermedad (Apostalova et al., 2007, Colliot et al., 2008).

La volumetría estructural, hipocámpica y de la corteza entorrinal, se acepta como herramienta diagnóstica en la investigación de la conversión del TCaL a la EA (Chincarini et al.,

2011, Devanad et al., 2012, Velayudhan et al., 2013). De acuerdo al reporte del grupo de trabajo en neuroimagen de la Asociación de Alzheimer (Alzheimer's Association Neuroimaging Work Group Consensus Report), existen las siguientes recomendaciones para disminuir las limitantes del método, entre las que resaltan: a) la estandarización de los parámetros de imagen cuando esto sea posible; b) el uso de un protocolo ampliamente aceptado para la interpretación de la atrofia medial temporal en la RM; c) la necesidad de realizar estudios prospectivos para evaluar la utilidad de la resonancia magnética (Albert et al., 2004).

El volumen del hipocampo aún no está estandarizado, sin embargo, hasta el momento se considera que volúmenes por arriba de 3 centímetros cúbicos son normales, mientras que volúmenes por debajo de 2 centímetros cúbicos se consideran anormales (Pruesner et al., 2000, Colliot et al., 2008). Los volúmenes promedio en pacientes normales se consideran entre $2.86\text{cm}^3 \pm 0.46$, para los pacientes con TCaL de $2.30\text{cm}^3 \pm 0.46$ y para los pacientes con EA de $1.95\text{cm}^3 \pm 0.46$ (Colliot et al., 2008). Aunque existe un reporte reciente en la literatura de volúmenes de $5.195 \pm 0.656 \text{ cm}^3$, $4.786 \pm 0.781 \text{ cm}^3$, $4.427 \pm 0.903 \text{ cm}^3$; para los grupos de pacientes normales, con TCaL y EA, respectivamente (Cardoso et al., 2013).

Las tasas de atrofia anuales son de interés para el investigador clínico ya que eventualmente formaran parte de los criterios diagnósticos y pronósticos para la demencia por probable EA y TCaL. La atrofia hipocámpica en pacientes con EA reportada en la literatura es de -32%, mientras para el TCaL de -19% al comparar con grupos control pareados por edad y sexo (Colliot et al., 2008). Un estudio que analiza a pacientes incorporados a la Iniciativa de neuroimagen para la enfermedad de Alzheimer, ADNI, reporta que las tasas de atrofia hipocámpica anuales de $1.09\% \pm 3.0$, $2.74\% \pm 3.5$ y $4.04\% \pm 3.6$ para los grupos de pacientes normales, con TCaL y EA, respectivamente (Cardoso et al., 2013). Se acepta que hay una tasa de conversión anual del 8% al 19% en pacientes diagnosticados con TCaL (Colliot et al., 2008). La mayoría de los errores en la segmentación del hipocampo se encuentran en la cabeza y en la cola, así como en el límite anterior de la amígdala (Chupin et al., 2007). En general la segmentación automática sobreestima el volumen comparado con la segmentación manual (Chupin et al., 2007).

Por otra parte, existe poca literatura sobre las diferencias entre la lateralidad del paciente y los volúmenes hipocámpicos. En pacientes sanos, el volumen hipocámpico derecho parece ser mayor en pacientes con lateralidad derecha, mientras que los pacientes con lateralidad izquierda

parecen no tener algún predominio de volumen (Szabo et al., 2001). La falta de asociación entre el volumen hipocámpico y la lateralidad izquierda parece estar relacionada con el número insuficiente de sujetos con lateralidad izquierda y ambidiestros en los estudios hasta el momento (Szabo et al., 2001). Algunos pacientes con lateralidad izquierda poseen una contralateralización de las áreas cognitivas y del lenguaje hacia el hemisferio derecho; esto puede ser explorado con pruebas funcionales de resonancia magnética (fMRI) asociado a la prueba de generación de palabras en silencio (silent word generation test) (Vander Haegen et al., 2013). Sin embargo, no es estricta la asociación entre ambas lateralizaciones, manual y la cognitiva y del lenguaje (Szabo et al., 2001, Van der Haegen et al., 2013).

4.2.1.2. Morfometría basada en voxeles (MBV), es una técnica de imagen que investiga diferencias en la intensidad de los tejidos de cada voxel en un espacio estereotáctico. El objetivo de la MBV es identificar las diferencias regionales en la concentración de un tejido en particular (Ashburner et al., 2000). Lo que intenta hacer esta modalidad de análisis de imágenes es establecer diferencias estadísticamente significativas entre las intensidades encontradas a nivel de voxeles individuales. La MBV tiene la ventaja de poseer alta sensibilidad para localizar diferencias regionales a una pequeña escala entre la sustancia gris y blanca (Mechelli et al., 2005). La MBV involucra la comparación a nivel de voxeles de la materia gris y la sustancia blanca local entre dos grupos de sujetos (Mechelli et al., 2005). ¿Qué sucede cuando se tiene que analizar una imagen compleja, compuesta de diferentes elementos? Para resolver este problema, existen dos métodos de segmentación de imagen útiles: métodos basados en segmentación por intensidad y métodos basados en segmentación por geometría (Leemput et al., 2005). La MBV incorpora ambos métodos de segmentación para el análisis de imágenes ya que durante el procesamiento de la imagen, primero se realiza una normalización espacial de la imagen (segmentación geométrica); para después comparar voxel por voxel las diferencias estadísticas de intensidad entre ellos, determinando su origen (segmentación por intensidad). ¿Cómo podemos determinar que los componentes de esta imagen son diferentes? La MBV aborda este problema primero ajustando las imágenes de alta resolución de todos los sujetos a un espacio predeterminado, espacio estereotáctico, obtenido de un atlas poblacional que facilita la localización de regiones a priori. Sin embargo, para determinar si los componentes de la imagen poseen diferentes intensidades es necesario segmentar la imagen de voxel en voxel, de manera

dicotómica o binaria, entre materia gris y sustancia blanca; o en su debido caso líquido cefalorraquídeo. No obstante, como veremos en las siguientes secciones esto no es posible sin ciertas manipulaciones imagenológicas y estadísticas como el suavizado de las imágenes segmentadas, las pruebas estadísticas para generar el mapa de voxeles paramétrico de probabilidades y las correcciones para múltiples comparaciones dependientes.

De forma resumida la MBV es una herramienta de procesamiento de imágenes por RM que sirve para analizar las diferencias entre los tejidos de voxel en voxel para así utilizar estadística paramétrica con la cual se establecen diferencias en las intensidades de los tejidos. La importancia de la técnica de MBV reside en el hecho de ser una herramienta de procesamiento de imágenes poco sesgada, con lo cual proporciona una evaluación integral de las diferencias anatómicas en el cerebro; a su vez es una técnica de imagen simple y pragmática (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005).

La MBV se ha utilizado de manera extensiva para el estudio del deterioro cognitivo. No obstante, la heterogeneidad de la metodología empleada en esta técnica, la atrofia de la formación hipocámpica y el giro parahipocámpico del lóbulo temporal izquierdo medido a través de la MBV tiene un valor predictivo de importancia en la conversión de TCaL a EA (Ferreira et al., 2011). Otro meta-análisis sobre las anomalías estructurales en pacientes con TCaL y EA utilizando MBV conducido por Yang et al., indica que la pérdida de sustancia gris se encuentra de manera predominante, en las siguientes regiones: lóbulo medial temporal bilateral, corteza posterior del cíngulo/precúneo y el tálamo (Yang et al., 2012). En este mismo meta-análisis se menciona que además de estas estructuras, existe una afección cortical cerebral más amplia en la EA involucrando las siguientes regiones: frontal, temporal, parietal e insular (Karas et al., 2004, Hamalainen et al., 2007, Kakeda et al., 2010, Yang et al., 2012). Siendo las regiones del lóbulo medial temporal, el tálamo medial y el giro del cíngulo posterior los que se afectan de forma más temprana (Hamalainen et al., 2007, Kakeda et al., 2010). En cuanto a la sustancia blanca, también se ve afectada en la EA, ya que existe atrofia bilateral de la sustancia blanca en las estructuras aledañas al hipocampo, amígdala, corteza entorrinal, giro parahipocámpico y la parte posterior del cuerpo calloso derecho (Li et al., 2012a). Los pacientes con TCaL con una atrofia basal mayor de estas estructuras, progresan a desarrollar la EA con mayor frecuencia (Hamalainen et al., 2007, Ferreira et al., 2011). Estos cambios pueden estar presentes inclusive antes de las manifestaciones clínicas del síndrome demencial y son más prominentes en el hemisferio

izquierdo (Ferreira et al., 2011). En varios estudios longitudinales utilizando la MBV se registró la pérdida de materia gris en el TCL (Kakeda et al., 2010). La atrofia hipocámpica es mayor en pacientes con EA que en pacientes con TCaL lo que sugiere un patrón lineal descendente del deterioro cognitivo en el síndrome demencial (Ferreira et al., 2011). Pacientes con TCaL que progresaron a la EA mostraron mayor pérdida de materia gris en las regiones del lóbulo temporal medial e inferior, la neocorteza temporoparietal, el cíngulo anterior y posterior, el precúneo y los lóbulos frontales, en comparación con los pacientes con TCaL que no progresaron a la EA (Kakeda et al., 2010). La MBV proporciona información neuroestructural que podría ser útil como biomarcador temprano del deterioro cognitivo (Kakeda et al., 2010).

4.2.1.3. Grosor cortical cerebral, intra-sujeto se correlaciona de manera directa con la progresión del síndrome demencial, y ofrece una alternativa metodológica de análisis a los métodos basados en el área de interés, como la volumetría hipocámpica manual o MBV (Weiner et al., 2013). Existen algoritmos para el post-procesamiento de imágenes que mejoran el rendimiento diagnóstico de métodos previamente publicados (Weiner et al., 2013, Cardoso et al., 2011). Uno de los grandes problemas con los métodos de procesamiento de imagen automatizados es que con frecuencia existen errores sistemáticos a la hora de convertir los protocolos manuales a protocolos automatizados (Weiner et al., 2013). Otro sesgo que puede afectar la interpretación de los datos obtenidos de los métodos que miden grosor cortical es cuando la imagen de base utilizada para estimar el nivel de atrofia es de un cerebro con cambios patológicos en un estudio longitudinal (Weiner et al., 2013). Este sesgo puede ser corregido al emplear algoritmos que tomen en cuenta estos cambios y de esta manera normalizar los grosores corticales calculados (Weiner et al., 2013). Es necesario comparar el empleo de técnicas de procesamiento de imágenes automatizadas, el cálculo del grosor cortical tanto cerebral, y de segmentos específicos, la MBV de la formación hipocámpica, contra los métodos de procesamiento de imagen de referencia, la volumetría hipocámpica manual, para poder determinar la utilidad de estas herramientas de procesamiento de imagen que brindan la ventaja de eliminar el sesgo introducido por las técnicas usuario dependientes.

4.2.2. Tomografía por emisión de positrones

Esta tomografía proporciona información fisiológica y de los procesos bioquímicos. La utilidad de la PET para el estudio de los síndromes demenciales, radica en los diagnósticos diferenciales (Albert et al., 2004). El radiofármaco 18F-fluorodeoxyglucosa (FDG) sirve para establecer un diagnóstico diferencial entre diversas demencias degenerativas como la demencia por probable EA y la demencia frontotemporal (Albert et al., 2004). Como biomarcador en la enfermedad de Alzheimer, la PET con FDG, tiene una aparición tardía en la historia natural de la demencia; temporalmente se sitúa entre el aumento de la proteína tau en el mismo líquido y el inicio clínico del trastorno cognitivo (Jack Jr. et al., 2013). Dos radiofármacos han surgido para el estudio de la demencia por probable EA, el C-PIB y [F]FDDNP. Temporalmente la aparición del C-PIB se ubica entre la disminución de la proteína $A\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo y el aumento de la proteína tau en el mismo líquido, que es una aparición más temprana que la de la PET con FDG (Jack Jr. et al., 2013). Existe la relación entre mayor depósito de β -amiloide y mayor deterioro cognitivo en pacientes con TCaL (Ewers et al., 2012). Mientras que [F]FDDNP se une con mayor avidéz a los ovillos neurofibrilares que el C-PIB y tienen una progresión predecible y consistente a la histopatológica descrita por Braak y Braak (Protas et al., 2012). Recientes estudios reportan resultados mixtos en materia del uso de los diversos radiofármacos para determinar la progresión de la demencia por probable EA; unos considerandos mejores al FDG y C-PIB (Ossekoppele et al., 2012), mientras que otros considerandos mejores al [F]FDDNP (Protas et al., 20012) y otros comparables al FDG y al C-PIB (Zhang et al., 2012). En un meta-análisis reciente, el rango de sensibilidad para predecir la progresión clínica a la EA del C-PIB fue de 83.3 al 100 por ciento, mientras que la especificidad reportada fue del 41.7 al 76.5 por ciento (Zhang et al., 2012). En cuanto a la sensibilidad del FDG para la conversión de TCaL a EA fue de 37.5 al 100 por ciento, mientras que la especificidad fue del 47.4 al 100 por ciento (Zhang et al., 2012). Estos rangos tan variables se atribuyen a la alta heterogeneidad entre cómo fueron conducidos los estudios (Zhang et al., 2012). Es necesario realizar más estudios longitudinales donde se comparen los hallazgos post mórtem con los hallazgos por PET y RM para poder determinar las asociaciones de los estudios in vivo no invasivos con la progresión del TCaL a la EA.

4.2.3. Reserva cognitiva (RC)

Es un concepto que surge para explicar los cambios histopatológicos, como el depósito de placas amiloideas, hallados durante la autopsia en personas sin demencia clínica, es el de RC, considerada como la habilidad de un individuo para sostener altos niveles de lesión neuronal sin la presencia de síntomas clínicos (Sperling et al., 2011, Stern, 2012, Steffener et al., 2012). Este concepto proporciona una explicación para entender las diferencias entre la susceptibilidad hacia los cambios patológicos de ciertos individuos, mientras que otros son capaces de tolerar bien estos cambios manteniendo una función adecuada (Stern, 2012, Steffener et al., 2012). La RC está relacionada con la neuroplasticidad y está influenciada por factores genéticos y epigenéticos como son los factores ambientales (Vasile, 2013). Existe otro concepto que surge a la par de la reserva cognitiva, la reserva cerebral, cuyo concepto se refiere a la capacidad del cerebro para tolerar insultos patológicos, tal vez debido a una mayor densidad sináptica o mayor número de neuronas sanas, por lo cual existe suficiente sustrato neuronal para mantener una función cognitiva normal (Sperling et al., 2011). Mientras que el concepto de reserva cerebral es cuantitativo, ya que depende del número de neuronas o sinapsis disponibles, y describe un proceso pasivo; el concepto de RC es cualitativo y describe un proceso activo, en el cual el cerebro mediante procesos previamente establecidos (reserva neuronal) o mecanismos compensatorios (compensación neuronal) intenta hacer frente a una patología (Stern, 2012, Steffener et al., 2012). La RC, representa la habilidad de activar redes neuronales alternas o estrategias cognitivas para poder hacer frente a la patología que asedia (Sperling et al., 2011). Aunque los pacientes con mayor RC pueden tolerar mayor carga patológica, estos se deterioran con mayor rapidez cuando presentan sintomatología de deterioro cognitivo (Stern, 2012). Esto se explica por el hecho de que los individuos con mayor RC tendrán una patología más avanzada al inicio de su deterioro cognitivo y por lo tanto será menor el tiempo que transcurra hasta que la patología abruma a la función, dando como resultado una mayor tasa de deterioro (Stern, 2012). El estudio de la RC se realiza preferentemente por resonancia magnética funcional, mediante el estudio de las redes de modo automático a través de la obtención de la secuencia nivel dependiente de oxígeno en sangre (blood oxygen level dependent–BOLD) (Shin et al., 2011, Koch et al., 2012). Las redes de modo automático están estrechamente relacionadas con el procesamiento de memoria episódica (Greicius et al., 2004). La sensibilidad y especificidad calculadas para distinguir entre pacientes con EA y sujetos sanos del DMN es del 85% y el 75%,

respectivamente (Greicius et al., 2004); sin embargo, si se emplean conjuntamente las técnicas de evaluación de volúmenes de interés (VOI por sus siglas en inglés) y el análisis de componentes independientes (ICA por sus siglas en inglés) en la secuencia BOLD, la sensibilidad y especificidad son de 100% y 95%, respectivamente (Koch et al., 2012). Aunque considerar al concepto de RC como biomarcador es aún prematuro (Stern, 2012), el futuro de la valoración del deterioro cognitivo apunta hacia las pruebas de daño funcional más que a las de daño estructural; no obstante, estas herramientas diagnósticas tienen un valor complementario entre sí.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el estudio estructural en resonancia magnética de referencia como apoyo el diagnóstico para la demencia por probable EA y el trastorno cognitivo amnésico leve es la volumetría hipocámpica manual; sin embargo, al ser una técnica dependiente de usuario es vulnerable a los errores humanos. Por esta razón es importante estandarizar protocolos automatizados como la morfometría basada en voxeles y el grosor cortical cerebral e hipocámpico para poder evaluar si las técnicas automatizadas son capaces de diferenciar entre el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo.

Justificación y uso de resultados: Existe la necesidad de estandarizar protocolos automatizados como la morfometría basada en voxeles y el grosor cortical cerebral e hipocámpico para poder evaluar si las técnicas automatizadas son capaces de diferenciar entre el EN y el deterioro cognitivo; como ya ha sido establecido para la volumetría hipocámpica manual, el examen de referencia.

IV. HIPÓTESIS

- a. **Hipótesis nula:** A menor volumen hipocámpico, **no habrá** cambios cognitivos en la población pareada por edad y sexo.
- b. **Hipótesis alterna:** A menor volumen hipocámpico, **mayor** será el deterioro cognitivo en la población pareada por sexo y edad.
- c. **Hipótesis nula A:** La segmentación hipocámpica por morfometría basada en voxeles será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.
- d. **Hipótesis alterna A:** La segmentación hipocámpica por morfometría basada en voxeles **no** será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.
- e. **Hipótesis nula B:** La segmentación del lóbulo temporal medial será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.
- f. **Hipótesis alterna B:** La segmentación del lóbulo temporal medial **no** será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.

- g. **Hipótesis nula C:** El grosor cortical promedio será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.
- h. **Hipótesis alterna C:** El grosor cortical promedio **no** será capaz de diferenciar entre pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal.

V. OBJETIVOS

General

Evaluar la asociación entre el volumen hipocámpico y grosor cortical en pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo amnésico leve y el envejecimiento normal, en la población mexicana, y el deterioro cognitivo.

Específico

Comparar la capacidad de diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer y el trastorno cognitivo amnésico leve mediante la morfometría basada en voxels hipocámpica y el grosor cortical cerebral versus el estudio de referencia, la volumetría hipocámpica manual normalizada, en la población mexicana.

VI. METODOLOGÍA

1. Definiciones operacionales de las variables

- a. **Sexo:** Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (RAE, 2013). Variable cualitativa nominal; sus valores se resumen en masculino o femenino.
- b. **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (RAE, 2013). Variable cuantitativa discreta; sus valores se resumen en años cumplidos.
- c. **Talla:** Estatura o altura de las personas (RAE, 2013). Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en metros.
- d. **Peso:** Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo (RAE, 2013). Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en kilogramos.
- e. **Índice de masa corporal (índice de Quetelet):** Cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado. Constituye una estimación de la relación talla-ponderal del individuo. Se emplea para definir la condición de sobrepeso, obesidad o delgadez en la práctica clínica. Un valor superior a 30 es indicativo de obesidad (CUN, 2013). Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en: infrapeso menor de 18.49, peso normal de 18.5-24.99, sobre peso de 25-29.99, obesidad tipo I 30-34.99, obesidad tipo II de 35-39.99, obesidad tipo III mayor de 40.
- f. **Estado civil:** Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles. Condición de soltería, matrimonio, viudez, etc., de un individuo (RAE, 2013). Variable cualitativa nominal; para fines de éste protocolo se resumirán como casado, previamente casado, nunca casado.
- g. **Ocupación previa:** Trabajo, empleo, oficio previamente realizado (RAE, 2013). Variable cualitativa nominal; sus valores se resumen en desempeño físico y desempeño mental de acuerdo a las características principales de las tareas que desempeñaba en su labor.
- h. **Escolaridad:** Tiempo que dura el conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente (RAE, 2013). Variable cualitativa ordinal; sus valores se resumen en: menos de tres años de primaria, entre tres años de primaria y menos de bachillerato completo, bachillerato completo en adelante.
- i. **Antecedentes heredofamiliares demenciales:** Enfermedades demenciales que presenten o hayan presentado familiares cercanos por la posibilidad que sean heredables (adaptado Universidad Católica de Chile: manual de semiología). Variable cualitativa nominal; sus

valores se resumen en presencia o no de estos antecedentes. Tipos de demencia aceptadas: demencia senil, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia secundaria a enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewi y cualquier otra enfermedad demencial primaria del cerebro.

- j. **Enfermedad asociada:** Alteración patológica de uno o varios órganos, que da lugar a un conjunto de síntomas característicos vinculado con otra patología (CUN, 2013, RAE, 2013). Variable cualitativa nominal; sus valores se resumen en: enfermedades asociadas al síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemias e infarto agudo al miocardio), otras enfermedades, ninguna enfermedad asociada.
- k. **Lateralidad:** Preferencia espontánea en el uso de los órganos situados al lado derecho o izquierdo del cuerpo, como los brazos, las piernas, etc. (RAE, 2013). Es la extremidad que con mayor frecuencia es reclutada para realizar tareas motoras (Gooderham et al., 2013). Variable cualitativa nominal; sus valores se resumen en: derecho, izquierdo o ambidiestro.
- l. **Volumen hipocámpico derecho:** Magnitud física que expresa la extensión del hipocampo derecho en tres dimensiones: largo, ancho y alto. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.
- m. **Volumen hipocámpico izquierdo:** Magnitud física que expresa la extensión del hipocampo izquierdo en tres dimensiones: largo, ancho y alto. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.
- n. **Volumen hipocámpico promedio:** Magnitud física que expresa la extensión del promedio de ambos hipocampos en tres dimensiones: largo, ancho y alto. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.
- o. **Volumen hipocámpico normalizado:** El promedio del volumen intracraneal computado de todos los participantes multiplicado por el volumen hipocámpico del individuo, dividido por el volumen intracraneal del individuo. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.
- p. **Grosor cortical cerebral:** Es el espesor de la sustancia gris que corresponde a la corteza cerebral. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.

- q. **Grosor cortical hipocámpico:** Es el espesor de la sustancia gris que corresponde a la corteza de la formación hipocámpica. Variable cuantitativa continua; sus valores se resumen en centímetros cúbicos.

2. Tipo y diseño general del estudio

Finalidad analítica, secuencia temporal de tipo transversal, con control de asignación de los factores de estudio de tipo observacional, de característica cronológica de tipo prospectiva. Se realizó un estudio observacional con tres grupos de adultos mayores de 60 años, pacientes con enfermedad de Alzheimer, pacientes con trastorno cognitivo amnésico leve y sujetos con envejecimiento normal. Se seleccionarán pacientes referidos con el diagnóstico de trastorno o déficit cognitivo de diversas instituciones públicas, así como de la consulta privada a la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Se mantendrá ciego al diagnóstico del paciente al entrevistador y al medidor de los hipocampos. El estudio se inició a partir de febrero de 2013 y concluyó la incorporación de pacientes en octubre del 2015.

2.1. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación

- a. **Universo de estudio:** población referida a la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM
- b. **Selección y tamaño de muestra:** para calcular el tamaño mínimo de la muestra se utilizará la fórmula para comparar dos poblaciones utilizando promedios dado que el parámetro empleado por la hipótesis es la media y la desviación estándar del volumen hipocámpica manual como marco de referencia, ya que es la técnica de resonancia magnética de referencia para el apoyo diagnóstico de la demencia por probable enfermedad de Alzheimer. Con un intervalo de confianza del 95%, se calcula con la siguiente ecuación y constantes:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (s_1^2 + s_0^2)}{(x_1 - x_0)^2}; Z_{\alpha}: 1.64, Z_{\beta} = 0.842$$

Con un intervalo de confianza del 99%, se calcula con la siguiente ecuación y constantes:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (s_1^2 + s_0^2)}{(x_1 - x_0)^2}; Z_{\alpha}: 2.33, Z_{\beta} = 0.842$$

Utilizando los promedios ($x_0 = 2.86 \text{ cm}^3$, $x_1 = 2.30 \text{ cm}^3$ TCaL y $x_1 = 1.95 \text{ cm}^3$ EA) y las desviaciones estándar ($S_0 = \pm 0.46 \text{ cm}^3$, $s_1 = \pm 0.46 \text{ cm}^3$ TCaL, $s_1 = \pm 0.46 \text{ cm}^3$ EA) de los volúmenes hipocámpicos publicados en el artículo por Colliot et al., se calculó el tamaño de muestra mínimo para obtener resultados con intervalos de confianza del 95% y 99%. El número de pacientes para obtener un intervalo de confianza del 95% para poder establecer una asociación entre el grupo control y el grupo con EA es de 3.214; mientras que el número necesario para obtener un intervalo de confianza del 99% es de 5.143 pacientes de cada grupo. Para establecer una asociación entre el grupo control y el grupo TCaL se necesitan 8.485 pacientes con un intervalo de confianza del 95%; mientras que para establecer una asociación al 99% de intervalo de confianza se necesitan 13.578 pacientes de cada grupo.

- c. **Unidad de análisis y observación:** sujetos mayores de 60 años, de sexo masculino o femenino, con o sin deterioro cognitivo amnésico.

2.2. Procedimientos

Se iniciará con la anamnesis del paciente; donde se interrogarán entre otras cosas el estado civil, la escolaridad, la ocupación previa, los antecedentes heredofamiliares demenciales, las comorbilidades y lateralidad. Se continuará con el interrogatorio del informante donde se indagará el padecimiento actual del paciente; los mismos antecedentes interrogados previamente al paciente. A continuación, se aplicarán las pruebas psicométricas Mini-mental State Exam (MMSE) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA), se realizará valoración psicológica y cognitiva por médico de la unidad de resonancia magnética; se realizará resonancia magnética con secuencias T1, T2, T2*, FLAIR y 3D-SPGR.

Se estudiaron 76 pacientes: 26 con EA, 20 con TCaL y 30 con envejecimiento normal. Se clasificaron de acuerdo a los criterios diagnósticos de la NIA-AA y se les aplicará los exámenes psicométricos MMSE y la valoración cognitiva MoCA que forman parte de la valoración integral del paciente. Se realizó una resonancia magnética en resonador de 3.0 Teslas incorporando la secuencia de Eco de gradiente adaptado en 3D (3DSPGR) con la cual se realizó la volumetría hipocámpica utilizando el programa AW Volumeshare 2 de General Electric (Figura 1). Se realizó la morfometría basada en voxels utilizando el programa FMRIB Software Library (FSL)

y diversas herramientas para el análisis de las imágenes. Se utilizó el programa FreeSurfer Versión 5.1 (Massachusetts General Hospital, Boston) para calcular el grosor cortical cerebral y de diversas regiones corticales.

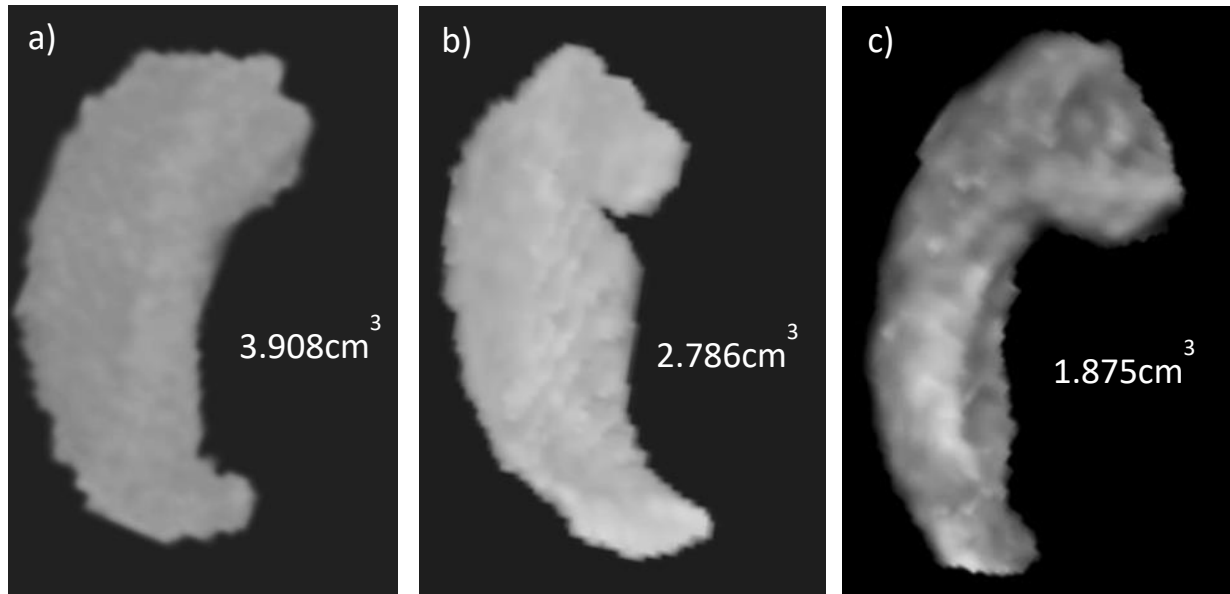


Figura 1. Reconstrucción de volúmenes hipocámpicos. Imágenes de la reconstrucción tridimensional de los hipocampos derechos en pacientes con: a) envejecimiento normal; b) trastorno cognitivo amnésico leve; y c) demencia por probable enfermedad de Alzheimer.

2.2.1. Generalidades: métodos de segmentación

Con el fin de hacer frente eficazmente a la morfología compleja y la ambigüedad de las imágenes por RM, los métodos de segmentación de imagen cerebral deben incorporar modelos descritos a base de conocimiento a priori acerca de la geometría y la intensidad de las características esperadas de los objetos anatómicos de interés en las imágenes (Leemput et al., 2005). Los métodos basados en intensidad se centran en la comparación de modelos fotométricos que se ajustan a los datos a analizar (Leemput et al., 2005). Los objetos analizados en este método son los propios voxeles, los cuales son comparados de manera escalar a través de una escala de grises basado en las intensidades proporcionadas por los valores proporcionados por las secuencias examinadas (e.g. imágenes ponderadas en T1, T2) (Leemput et al., 2005). Los límites entre las regiones son determinados por criterios determinados a priori basados en la distribución espacial ya conocida. Mientras que la clasificación paramétrica de los voxeles sigue un modelo paramétrico, usualmente un modelo Gaussiano multivariado (Leemput et al., 2005). Este modelo

de segmentación puede diseñarse para incluir artefactos como el efecto de volumen parcial e inhomogeneidades presentes en las imágenes por RM (Leemput et al., 2005).

Al igual que los métodos de segmentación basados en intensidades, los métodos basados en la geometría necesitan información previamente determinada; esto con el fin de discernir entre el objeto y su entorno. Este método incluye el uso de un atlas de imágenes previamente establecido con el cual las imágenes pueden ser empalmadas. Este proceso debe hacerse con ciertos grados de libertad y robustez para poder empalmar los datos con las imágenes del atlas, provista la variabilidad biológica y patológica que se encuentra en los sujetos (Leemput et al., 2005). Cabe resaltar que inclusive los métodos avanzados de registro no lineal, existe gran dificultad para la segmentación de la materia gris debido a la gran variabilidad anatómica provista por los pliegues corticales (Leemput et al., 2005).

Aunque estos dos métodos de segmentación son complementarios como en la MBV, existen ventajas y desventajas entre ellos. Una de las ventajas de la clasificación del tejido basado en intensidades es la alta nitidez para delimitar los bordes entre los tejidos (Leemput et al., 2005). Sin embargo, una notable desventaja de esta herramienta de segmentación surge cuando existe la superposición de dos tejidos, como ocurre en la interface del parénquima cerebral y el tejido extra axial (Leemput et al., 2005). Una ventaja del uso de la segmentación basada en geometría es la localización de estructuras anatómicas particulares, siempre y cuando suficiente información sobre su forma y contexto sea disponible (Leemput et al., 2005). Los métodos geométricos tienen la desventaja de no poder ajustarse a las regiones anatómicas altamente variables, como la corteza cerebral (Leemput et al., 2005).

2.2.2. Procedimiento

La normalización de las intensidades en las imágenes es el paso inicia en la MBV, seguido de la normalización espacial de imágenes en un mismo espacio estereotáctico. Se continúa con la segmentación y suavización de los márgenes entre la materia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo (Ashburner et al., 2000). Ya con el procesamiento de las imágenes finalizado, se realizan pruebas estadísticas paramétricas de los voxeles con lo cual se comparan las imágenes de la materia gris suavizadas para los grupos en estudio; con lo cual, se localiza y se realizan inferencias sobre las diferencias entre grupos de sujetos analizados (Ashburner et al., 2000). Como resultado se obtiene un mapa estadístico paramétrico que muestra

regiones donde la concentración de materia gris difiere significativamente entre los grupos analizados (Ashburner et al., 2000).

a. Normalización de intensidades

La primera suposición que se hace con el uso de la MBV, involucra la normalización de las intensidades entre los cortes de las imágenes; esto lo hacen los equipos de RM aplicando un filtro desde la adquisición de la imagen. Dependiendo del equipo que se emplee este filtro tomará los siguientes nombres: Siemens lo llama “Prescan Normalize”; General Electric se refiere a él como “PURE”; mientras que Philips lo nombra “CLEAR” (Boyes et al., 2007). Esta técnica de corrección se llama “Non-parametric non-uniform intensity normalization (N3)” (Sled et al., 1998); en la cual N3 procede al estimar una distribución de Gauss de las verdaderas intensidades de la imagen y luego utiliza esta distribución y el escaneo original para obtener una estimación del campo no uniforme (Boyes et al., 2007). Este campo es luego suavizado al ajustar la intensidad del campo ranura-B cúbica (“cubic B-spline intensity field”) a la estimación, utilizando una distancia de punto básico seleccionado (Boyes et al., 2007). De forma más simple, se utiliza un método de deformación no-lineal que se basa en el cubo de la tercera derivada para reconstruir una función para el análisis de datos cuantitativos (Tuistison et al., 2010). Es importante señalar que la corrección contra la falta de homogeneidad de la intensidad es el primer paso para el análisis de imágenes por RM mediante la MBV. Otro punto a señalar antes de describir el procedimiento para el análisis de imágenes mediante la MBV, es que las secuencias a utilizar para son las secuencias T1 volumétricas conocidas como “Ultrafast Gradient Echo 3D” (Eco de gradiente ultrarápido en 3D) o “3D Spoiled Gradient Echo” (Eco de gradiente estropeado en 3D) que dependiendo del equipo de RM que se emplee se llamará: MPRAGE o 3D FLASH para Siemens; 3DFSPGR o 3D SPGR para General Electric; 3D TFE o 3D T1-FFE para Philips; MPRAGE o 3D RSSG o 3D RF Spoiled SARGE para Hitachi; y 3D Fast FE o 3D Fast FE para Hitachi.

b. Normalización espacial

Ya normalizada la intensidad de las imágenes se inicia el procedimiento de la MBV con la normalización espacial de imágenes de alta resolución de todos los sujetos en el estudio en un mismo espacio estereotáctico (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). La normalización

espacial de las imágenes involucra transformar la información obtenida de cada sujeto al mismo espacio estereotáctico (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Es un procedimiento de ajuste inter-sujeto, en el cual se ajustan los datos imagenológicos a un espacio predeterminado. Esto se logra minimizando la suma de las diferencias al cuadrado residual, conocida también como la suma del error al cuadrado, al registrar cada imagen sobre una plantilla (Ashburner et al., 2000). La plantilla ideal consiste en el promedio de un gran número de imágenes de RM que han sido registradas previamente en un mismo espacio estereotáctico (Mechelli et al., 2005). El primer paso involucra la normalización lineal de las imágenes contra una plantilla obtenida de un atlas poblacional previamente establecido; lo que involucra el conocimiento a priori de la variabilidad normal del tamaño cerebral (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Para lograr esto se realiza una inferencia de estadística Bayesiana con la cual se calcula un estimado máximo de la transformación espacial (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). En otras palabras, se deriva el espacio probable a partir de imágenes previamente adquiridas con lo cual se crea un modelo estadístico de los datos observados; la probabilidad de Bayes es una herramienta donde se emplean dos probabilidades, previamente conocidas, al mismo tiempo para crear una probabilidad conjunta. El segundo paso involucra el registro no lineal de las diferencias en la forma de las imágenes en estudio. Esto se logra al minimizar la suma de las diferencias al cuadrado residual entre las imágenes de los sujetos y de la plantilla que se está utilizando y al maximizar el suavizado de las deformaciones (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). La normalización espacial sólo intenta corregir de manera global las diferencias en la forma cerebral y no ajustar a cada punto o estructura anatómica cortical; por lo cual la MBV intenta encontrar las diferencias en la concentración regional de sustancia gris, mientras que a la vez intenta disminuir las diferencias globales de la forma encefálica (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Dada la relativa alta resolución de las imágenes (1mm o 1.5mm en voxeles isotrópicos), la segmentación subsecuente de la materia gris y sustancia blanca posee mayor precisión; disminuyendo el efecto de volumen parcial (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Debido a la naturaleza no lineal de la normalización espacial, los volúmenes de ciertas regiones cerebrales aumentarán de tamaño, mientras otras se achicarán (Ashburner et al., 2000).

c. Segmentación

La segmentación de las imágenes normalizadas busca determinar la separación del tejido basado en las intensidades que se encuentra dentro de los voxeles; por ende, este paso involucra un procesamiento de la imagen a nivel intra-sujeto. La segmentación tiene como fin de fraccionar a las imágenes en tres tipos de tejidos, materia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo; lo cual se obtiene al combinar mapas probabilísticos establecidos a priori contra las imágenes del sujeto a analizar (Mechelli et al., 2005). El siguiente paso dentro de la segmentación es la binarización. La binarización involucra separar y clasificar de manera dicotómica el contenido de cada voxel de acuerdo al tejido a que se asemeje (Mechelli et al., 2005); por consiguiente, es una segmentación dura, con lo cual existe el factor de confusión proporcionado por el efecto de volumen parcial.

d. Suavizado

El suavizado de las imágenes es el paso subsecuente a la segmentación de las imágenes. Es otro proceso de análisis intra-sujeto, el cual se obtiene al entrelazar la materia gris y la sustancia blanca con un núcleo isotrópico Gaussiano (“isotropic Gaussian kernel”) (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Al convolucionar o entrelazar las imágenes utilizando estadística Gaussiana mediante la comparación del valor de la anchura a media altura de la distribución de las intensidades de las imágenes (full width at half maximum, FWHM), usualmente de 12mm (Ashburner et al. 2000, Mechelli et al., 2005); se asume la existencia de dependencia entre los voxeles aledaños. El tamaño del núcleo Gaussiano a emplearse depende de la diferencia mínima entre las diferencias regionales de los cerebros que están siendo comparados contra el atlas cerebral empleado (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). El empleo de funciones Gaussianas de distribución de puntos en tercera dimensión ayuda a compensar a la naturaleza inexacta de la normalización espacial (Ashburner et al., 2000); así realizando una modulación entre la normalización espacial y la segmentación. Esta modulación consiste en una conversión, en la cual se multiplica la segmentación original por diversos factores que ayudan a compensar las modificaciones que se realizaron a la imagen; por ende, modulado las correcciones que se realizaron para que se las imágenes normalizadas y segmentadas se asemejaran a las imágenes encontradas en el atlas. Esta modulación es una estrategia para preservar las cantidades reales de materia gris o sustancia blanca con la cual la MBV no sólo provee información sobre las

diferencias en concentración de la sustancia observada, sino que permite la comparación de cantidades absolutas de materia gris o blanca en las diferentes regiones cerebrales (Ashburner et al., 2000). En resumen, la multiplicación del tejido espacialmente normalizado en cuestión por su volumen relativo antes y después de ser transformado (“warping”) proporciona el ajuste que permite comparar el volumen absoluto de las estructuras analizadas (Mechelli et al., 2005). Sin embargo, si se omite este ajuste, la MBV sólo permite las concentraciones relativas de las estructuras en las imágenes espacialmente normalizadas (Mechelli et al., 2005). Estos dos abordajes son llamados MBV modulada cuando existe el ajuste y no modulada cuando no existe el ajuste (Mechelli et al., 2005).

e. Análisis estadístico

Después del pre-procesamiento de las imágenes (normalización de intensidades y espacial, segmentación y suavizado), el paso final del análisis por MBV es el análisis estadístico a nivel de voxel. El análisis estadístico del mapa generado en los pasos previos es una operación que se realiza intra-sujeto y no a nivel poblacional. Después del suavizado de las imágenes los resultados proporcionados por las diferentes pruebas estadísticas (pruebas t y pruebas F) sobre los datos, voxel por voxel, proporcionarán resultados con una distribución paramétrica (Ashburner et al., 2000, Mechelli et al., 2005). Sin embargo, debido a las múltiples pruebas estadísticas que se realizan de voxel en voxel, es necesario corregir para la significancia debido a las comparaciones múltiples (Ashburner et al., 2005, Mechelli et al., 2005). Esta corrección se hace utilizando la teoría de campos aleatorizados (“Random field theory”), donde se emplea el máximo local de la estadística t (Mechelli et al., 2005). Una corrección de Bonferroni no es apropiada en este caso dado que los voxeles contiguos de la sustancia blanca o materia gris, en su defecto, están relacionados entre ellos y dado a que estos datos han sido modificados después de realizar el suavizado (Mechelli et al., 2005).

f. Límites y desventajas de la segmentación automatizada

Existen límites y desventajas de la MBV; sin embargo, en particular el concepto de concentración de materia gris o sustancia blanca. ¿En realidad es concentración? ¿Cuál es el significado biológico de concentración de materia gris? Resulta más natural pensar en términos de volumen o grosor cuando nos estamos refiriendo a la sustancia blanca o materia gris dado que

el concepto de concentración crea confusión semántica y conceptual. Aunque didácticamente el concepto de concentración de materia gris o sustancia blanca puede ser ilustrativo, el significado biológico de estos términos no es coherente. La primera limitante de la MBV es el uso del mismo resonador y secuencias idénticas para poder realizar este método de análisis de imágenes (Mechelli et al., 2005). Las anormalidades en la anatomía presentan un particular problema a la MBV, donde el registro inadecuado inicia una cadena de errores que se magnifican con el progreso del método. Existe la particularidad que la sustancia blanca es heterogénea; estas anormalidades anatómicas provocan desajustes en otras regiones cerebrales resultantes del suavizado de los mapas de deformación creados (Mechelli et al., 2005). Otra limitante de esta técnica es la baja precisión para determinar diferencias volumétricas (Mechelli et al., 2005). Las inferencias estadísticas empleadas por la MBV asumen que los datos tienen una distribución paramétrica, invalidando esta técnica en los estudios donde los datos se comportan de forma no paramétrica (Mechelli et al., 2005). La falta de consistencia en el empleo de los parámetros empleados en la MBV en diversos estudios, es otra limitante de esta técnica; incluyendo el uso de datos modulados o no modulados y el tamaño del núcleo (“kernel”) utilizado (Henley et al., 2010). La susceptibilidad de hallazgos que son falsos positivos con la MBV en el cerebro es otra preocupación para los investigadores que utilizan esta herramienta. Scarpazza y cols., analiza la tasa de falsos positivos en diversos estudios que emplearon la MBV y encontraron tres hallazgos: 1) cuando los grupos tenían la misma muestra de tamaño no es mayor de lo esperado, alrededor del 5%; 2) el tamaño de la muestra, el grado del suavizado y la modulación no parecen tener efecto sobre la tasa de falsos positivos; y 3) cuando existen en los resultados falsos positivos, se distribuyen de manera aleatoria en todo el cerebro (Scarpazza et al., 2015). Con esto en mente se puede concluir que la MBV no es una técnica más vulnerable a obtener falsos positivos dentro de sus resultados, cuando se utiliza para comparar cambios cerebrales morfológicos.

La MBV se ha utilizado extensivamente para el estudio del deterioro cognitivo. No obstante, la heterogeneidad de la metodología empleada en esta técnica, la atrofia de la formación hipocámpica y el giro parahipocámpico del lóbulo temporal izquierdo medido a través de la MBV tiene un valor predictivo de importancia en la conversión de TCaL a EA (Ferreira et al., 2011). Otro meta-análisis sobre las anormalidades estructurales en pacientes con TCaL y EA utilizando MBV conducido por Yang et al., indica que la pérdida de sustancia gris se encuentra predominantemente en las siguientes regiones: lóbulo medial temporal bilateral, corteza posterior

del cíngulo/precúneo y tálamo (Yang et al., 2012). En este mismo meta-análisis se menciona que además de estas estructuras, existe una afección cortical cerebral más amplia en la EA involucrando las siguientes regiones: frontal, temporal, parietal e insular (Karas et al., 2004, Hamalainen et al., 2007, Kakeda et al., 2010, Yang et al., 2012). Siendo las regiones del lóbulo medial temporal, el tálamo medial y el giro del cíngulo posterior los que se afectan de forma más temprana (Hamalainen et al., 2007, Kakeda et al., 2010). En cuanto a la sustancia blanca, también se ve afectada en la EA, ya que existe atrofia bilateral de la sustancia blanca en las estructuras aledañas al hipocampo, amígdala, corteza entorrinal, giro parahipocámpico y la parte posterior del cuerpo calloso derecho (Li et al., 2012a). Los pacientes con TCaL con una atrofia basal mayor de estas estructuras, progresan a desarrollar la EA con mayor frecuencia (Hamalainen et al., 2007, Ferreira et al., 2011). Estos cambios pueden estar presentes inclusive antes de las manifestaciones clínicas del síndrome demencial y son más prominentes en el hemisferio izquierdo (Ferreira et al., 2011). En varios estudios longitudinales utilizando la MBV se registró la pérdida de materia gris en el TCL (Kakeda et al., 2010). La atrofia hipocámpica es mayor en pacientes con EA que en pacientes con TCaL lo que sugiere un patrón lineal descendente del deterioro cognitivo en el síndrome demencial (Ferreira et al., 2011). Pacientes con TCaL que progresaron a la EA mostraron mayor pérdida de materia gris en las regiones del lóbulo temporal medial e inferior, la neocorteza temporoparietal, el cíngulo anterior y posterior, el precúneo y los lóbulos frontales, en comparación con los pacientes con TCaL que no progresaron a la EA (Kakeda et al., 2010). La MBV proporciona información neuroestructural que podría ser útil como biomarcador temprano del deterioro cognitivo (Kakeda et al., 2010).

2.2.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión: a) pacientes mayores de 60 años de edad; b) diagnóstico de referencia por déficit cognitivo leve; c) sospecha clínica de trastorno cognitivo amnésico leve o enfermedad de Alzheimer; d) aceptación a participar en el estudio mediante consentimiento informado; e) pacientes con diagnóstico establecido de síndrome demencial.

Criterios de exclusión: a) negarse a participar en el estudio; b) no proporcionar un consentimiento informado; c) diagnóstico de deterioro cognitivo secundario a patología orgánica de base neurológica como, pero no limitada a, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewi, demencia frontotemporal (enfermedad de Pick), demencias vasculares ya establecidas,

enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski), degeneración corticobasal, hidrocefalia con presión normal (síndrome de Hakim-Adams), atrofas corticales focales ; d) paciente con enfermedad psiquiátrica con datos clínicos de pseudodemencia secundaria; e) pacientes con síndromes amnésicos permanentes y transitorios como, pero no limitados a, síndrome de Korsakoff, síndromes amnésicos paraaxiales (accidentes vasculares talámicos y ruptura de la arteria comunicante anterior), ictus amnésico, amnesia epiléptica transitoria; f) pacientes con tumoraciones intra y extra-axiales en intracraneales; g) pacientes con antecedentes de intervenciones neuroquirúrgicas.

2.3 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Se valorarán a los pacientes con pruebas psicométricas (MMSE y MoCA) y con una valoración médica para descartar otras etiologías del trastorno cognitivo y para clasificarlos en alguno de los tres grupos según los criterios establecidos por The National Institute on Aging-Alzheimer's Association (McKhann et al., 2011, Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011, Jack Jr. et al., 2011). Se realizará resonancia magnética de cráneo con resonador de 3.0 Teslas y se complementará con la volumetría hipocámpica bilateral utilizando una secuencia "three-dimensional spoiled gradient recalled acquisition in steady state" 3DSPGR. Se realizará valoración de las imágenes por neuroradiólogo para determinar lesiones estructurales.

2.4 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

Se seguirán las normas establecidas por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos. Se proporcionará información sobre los riesgos y beneficios del procedimiento, así como información sobre la enfermedad al paciente y a sus familiares. Se obtendrá un consentimiento informado firmado para la realización de la resonancia magnética. Se someterá el protocolo de investigación al comité de bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Autónoma de México, Campus Juriquilla. El paciente recibirá una copia del resultado, la cual será incluida en el reporte de interpretación. El paciente puede abandonar el protocolo de investigación en cualquier momento sin demérito a su atención médica. Todos los datos serán guardados en anonimato para la protección de la identidad del paciente.

VII. RESULTADOS

Durante el periodo de febrero del 2013 a octubre del 2015, se reclutaron 76 sujetos para participar en este estudio, de los cuales se reportan los siguientes datos demográficos (Tabla 1): 25 Hombres, 51 Mujeres; 26 con EA, 20 con TCaL y 30 con EN; edad promedio de la población de 74.6 años (rango, 60-93), edad promedio de pacientes con EA de 78.1 años (rango, 60-93), edad promedio de pacientes con TCaL de 74.5 años (rango, 62-93), edad promedio de grupo testigo de 71.5 años (rango, 60-87). En cuanto a los resultados de las pruebas psicométricas, en el MMSE: el grupo con EA promedió 17.7 puntos (rango, 11-23); mientras que el grupo con TCaL promedió 26.2 puntos (rango, 20-30); y el grupo con EN promedió 27.5 puntos (rango, 20-30). Los resultados obtenidos por grupo diagnóstico para la prueba psicométrica MoCA fueron los siguientes: pacientes con EA promediaron 12.5 puntos (rango, 3-24); pacientes con TCaL promediaron 24.0 puntos (rango, 17-29); el grupo testigo promedió 25.1 puntos (rango, 15-30). La escolaridad de la población en general fue de 8.7 años (rango, 0-22); mientras que para el grupo con EA fue de 7.4 años (rango, 0-18), para el grupo con TCaL fue de 9.0 años (rango, 0-22) y para el grupo con EN fue de 9.5 años (rango, 0-22).

Tabla 1. Datos demográficos de la población acorde a grupo diagnóstico

Grupo Diagnóstico	N	Edad Promedio (años)	MMSE (puntos)	MoCA (puntos)	Escolaridad (años)
EA	26	78.1	17.7	12.5	7.4
TCaL	20	74.5	26.2	24.0	9.0
EN	30	71.5	27.5	25.1	9.5
Población	76	74.6	23.8	20.5	8.7

N: número; MMSE: Mini mental state exam; MoCA: Montreal cognitive assessment; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Los resultados de las pruebas psicométricas acorde a grupo de escolaridad (Tabla 2) fueron los siguientes: para el grupo con menos de tres años de escolaridad de 22.1 puntos (rango, 13-30) en el MMSE y de 14.3 puntos (rango, 3-29) en el MoCA; para el grupo con escolaridad de 4 a 11 años de 24.3 puntos (rango, 11-30) en el MMSE y de 22.8 puntos (rango, 8-29) en el MoCA; y para el grupo con 12 o más años de escolaridad de 24.5 puntos (rango, 11-30) en el MMSE y de 22.9 puntos (rango, 7-30) en el MoCA.

Tabla 2. Resultados de pruebas psicométricas acorde a grupo de escolaridad

Grupo de Escolaridad	N	MMSE (puntos)	p	MoCA (puntos)	p
≤3 años	21	22.1	0.1	14.3	0.6565
4-11 años	22	24.3	0.2306	22.8	0.8917
≥12 años	33	24.5	0.8917	22.9	0.9705

N: número; MMSE: Mini mental state exam; MoCA: Montreal cognitive assessment.

1. Volumetría hipocámpica manual

Los volúmenes hipocámpicos observados son los volúmenes medidos sin normalizar, contra la población, ni ajustar al volumen intracraneal de cada paciente. El volumen hipocámpico promedio observados para cada grupo fue de: $2.34\text{cm}^3 \pm 0.53$ en la EA ($p=0.005$); $2.80\text{cm}^3 \pm 0.80$ en el TCaL ($p=0.007$); $3.04\text{cm}^3 \pm 0.64$ en el EN ($p<0.001$). Por otra parte, el volumen hipocámpico derecho observado para cada grupo fue de: $2.44\text{cm}^3 \pm 0.57$ en la EA ($p=0.008$); $2.84\text{cm}^3 \pm 0.89$ en el TCaL ($p=0.007$); $3.15\text{cm}^3 \pm 0.67$ en el EN ($p<0.001$). Mientras que el volumen hipocámpico izquierdo reportado para cada grupo fue de: $2.20\text{cm}^3 \pm 0.66$ en la EA ($p=0.004$); $2.76\text{cm}^3 \pm 0.76$ en el TCaL ($p=0.007$); $2.93\text{cm}^3 \pm 0.64$ en el EN ($p<0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Volumen hipocámpico observado por diagnóstico

Grupo Diagnóstico	VHD (cm ³)	p	VHI (cm ³)	p	VHP (cm ³)	p
EA	2.44 ±0.57	0.008	2.20 ±0.67	0.004	2.34 ±0.53	0.005
TCaL	2.84 ±0.89	0.007	2.76 ±0.76	0.007	2.80 ±0.80	0.007
EN	3.15 ±0.64		2.93 ±0.64		3.04 ±0.64	

VHD: volumen hipocámpico derecho; VHI: volumen hipocámpico izquierdo; VHP: volumen hipocámpico promedio; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Los volúmenes hipocámpicos promedio fueron normalizados de forma previamente descrita; con lo cual, el volumen hipocámpico normalizado promedio para cada grupo fue de: 2.37cm³ ±0.50 en la EA (p=0.016); 2.80cm³ ±0.79 en el TCaL (p=0.002); 3.05cm³ ±0.66 en el EN (p<0.001) (Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Volumen hipocámpico promedio observado y normalizado, volumen cerebral total normalizado por diagnóstico

Grupo Diagnóstico	VHP (cm ³)	p	VHPN (cm ³)	p	VCTN (cm ³)	p
EA	2.34 ±0.53	0.005	2.37 ±0.50	0.016	994.34 ±64.88	0.010
TCaL	2.80 ±0.80	0.007	2.80 ±0.79	0.002	1066.69 ±83.49	0.452
EN	3.04 ±0.64		3.00 ±0.66		1020.54 ±73.20	

VHP: volumen hipocámpico promedio; VHPN: volumen hipocámpico promedio normalizado; VCTN: volumen cerebral total normalizado; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

El volumen cerebral total normalizado para cada grupo fue de: $994.34\text{cm}^3 \pm 64.88$ en la EA ($p=0.010$); $1066.69\text{cm}^3 \pm 83.49$ en el TCaL ($p=0.452$); $1020.54\text{cm}^3 \pm 73.2$ en el EN ($p=0.025$) (Tabla 4). Al parear los sujetos por sexo, edad y años de escolaridad, los volúmenes hipocámpicos promedio normalizados son: $2.38\text{cm}^3 \pm 0.51$ ($p<0.001$) en la EA; $2.91\text{cm}^3 \pm 0.78$ ($p=0.019$) en el TCaL; y $3.07\text{cm}^3 \pm 0.76$ ($p<0.001$) en el EN (Tabla 5).

Tabla 5. Volumen hipocámpico promedio normalizado pareado por sexo, edad y escolaridad

Grupo Diagnóstico	VHPN (cm^3)	p	VHPN pareado por sexo, edad, escolaridad (cm^3)	p
EA	2.37 ± 0.50	0.016	2.38 ± 0.51	<0.001
TCaL	2.80 ± 0.79	0.002	2.91 ± 0.78	0.019
EN	3.00 ± 0.66		3.07 ± 0.76	

VHPN: volumen hipocámpico promedio normalizado; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Cuando se agruparon a los sujetos de acuerdo a su escolaridad en tres grupos independientemente del diagnóstico: 1) 3 años o menos; 2) entre 4 y 11 años; y 3) más de 12 años se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 6). El volumen hipocámpico promedio normalizado para cada grupo fue de: $2.72\text{cm}^3 \pm 0.68$ para los sujetos con 3 o menos años de escolaridad ($p=0.51$); $2.67\text{cm}^3 \pm 0.72$ para los sujetos con escolaridad entre 4 y 11 años ($p=0.33$); y $2.83\text{cm}^3 \pm 0.73$ para los sujetos con más de 12 años de escolaridad ($p=0.41$). En cuanto el volumen cerebral total normalizado para estos mismos grupos se encontró lo siguiente: $1019.17\text{cm}^3 \pm 68.57$ para los sujetos con menos de 3 años de escolaridad ($p=0.34$); $1028.32\text{cm}^3 \pm 87.92$ para los sujetos con escolaridad entre 4 y 11 años ($p=0.27$); y $1025.47\text{cm}^3 \pm 79.40$ para los sujetos con más de 12 años de escolaridad ($p=0.63$) (Tabla 6). Ningún volumen teniendo diferencias estadísticamente significativas cuando los sujetos son agrupados por escolaridad.

Tabla 6. Volumen hipocámpico promedio normalizado y volumen cerebral total normalizado por escolaridad.

Escolaridad	VHPN (cm ³)	p	VCTN (cm ³)	p
≤3 años	2.72 ±0.68	0.51	1019.17 ±68.57	0.34
4-11 años	2.67 ±0.72	0.33	1028.32 ±87.92	0.27
≥12 años	2.83 ±0.73	0.41	1025.47 ±79.40	0.63

VHPN: volumen hipocámpico promedio normalizado; VCTN: volumen cerebral total normalizado.

Se analizaron las siguientes variables en busca de diferencias estadísticamente significativas: 1) sexo; 2) edad; 3) talla; 4) peso; 5) índice de masa corporal; 6) estado civil, subdividido en casado, previamente casado y nunca casado; 7) ocupación previa, subdividida en aquellas que involucraban primordialmente desempeño físico y aquellas que involucraban principalmente desempeño mental; 8) antecedentes heredofamiliares demenciales; 9) enfermedades asociadas, subdivididas en aquellas propias del síndrome metabólico, otras enfermedades y ninguna comorbilidad; 10) lateralidad, subdividida en diestro, zurdo o ambidiestro; 11) resonador. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas al tener una $p \leq 0.05$; sin embargo, ninguna variable mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los volúmenes previamente descritos.

2. Volumen de la sustancia gris y grosor cortical

Se han descrito tres patrones de atrofia en pacientes con demencia por probable enfermedad de Alzheimer: 1) del lóbulo temporal medial bilateral; 2) del lóbulo parietal bilateral, precúneo y lóbulo frontal dorso-lateral bilateral; y 3) la atrofia difusa (Noh et al, 2014). Por consiguiente, las áreas de interés reportadas en la siguiente sección son: el lóbulo temporal medial bilateral, el precúneo, el lóbulo parietal bilateral y el lóbulo frontal dorso-lateral bilateral.

El volumen de la sustancia gris del giro temporal medial para los tres grupos estudiados es: EA con 4.35 cm³ (p=0.0159) en el hemisferio derecho y 4.32cm³ (p=0.0037) en el hemisferio izquierdo; TCaL con 4.70 cm³ (p=0.4401) en el hemisferio derecho y 4.71cm³ (p=0.3309) en el hemisferio izquierdo; y EN con 4.90cm³ en el hemisferio derecho y 4.97cm³ en el hemisferio izquierdo (Tabla 7). La segmentación automatizada promedio del lóbulo temporal medial fue de: 4.34cm³±0.74 (p=0.0001) en la EA; 4.71cm³±0.92 en al TCaL (p=0.211); y 4.93cm³±0.86 en el EN. Mientras que el grosor cortical del giro temporal medial es de: 1.56mm ±0.56 (p=0.0001) en el hemisferio derecho y 1.62mm ±0.57 (p=0.3385) en el hemisferio izquierdo en EA; 1.72mm ±0.61(p=0.0001) en el hemisferio derecho y 1.72mm ±0.61(p=0.4455) en el hemisferio izquierdo en TCaL; y 1.76mm ±0.58 en el hemisferio derecho y de 1.75mm ±0.59 en el hemisferio izquierdo en EN (Tabla 7). El grosor cortical promedio en la población mexicana fue de: 1.78mm±0.24 en la EA (p=0.0117); 1.83mm±0.25 (p=0.412); y 1.84mm±0.23 en el EN.

Tabla 7. Volumen y grosor cortical lóbulo temporal medial

Grupo diagnóstico	N	Volumen sustancia gris (cm ³)				Grosor cortical (mm)			
		HD	p	HI	p	HD	p	HI	p
EA	26	4.35	0.0159	4.32	0.0037	1.56±0.56	0.0001	1.62±0.57	0.3385
TCaL	20	4.70	0.4401	4.71	0.3309	1.72±0.61	0.0001	1.72±0.61	0.4455
EN	30	4.90		4.97		1.76±0.58		1.75±59	

N: número; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Para términos de segmentación automatizada utilizando el programa FreeSurfer v. 5.1 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital) el lóbulo parietal comprende de la suma de tres regiones: 1) el giro parietal inferior angular; 2) el giro parietal inferior supra-marginal; y 3) el giro parietal superior. El volumen de la sustancia gris del lóbulo parietal para los tres grupos estudiados es: EA con 13478cm³ (p=0.891) en el hemisferio derecho y 13469cm³ (p=0.942) en el hemisferio izquierdo; TCaL con 12949cm³ (p=0.391) en el hemisferio derecho y 13160cm³ (p=0.657) en el hemisferio izquierdo; y en EN con 13571cm³ en el hemisferio derecho y 13520cm³ en el hemisferio izquierdo (Tabla 8). El grosor cortical del lóbulo es el promedio de las tres regiones previamente mencionadas. El grosor cortical del lóbulo parietal es de: 1.93mm ±0.66 (p=0.619) en el hemisferio derecho y 1.93mm ±0.67 (p=0.653) en el hemisferio izquierdo en EA; 1.97mm ±0.68(p=0.402) en el hemisferio derecho y 1.95mm ±0.67(p=0.739) en el hemisferio izquierdo en TCaL; y 1.95mm ±0.66 en el hemisferio derecho y de 1.97mm ±0.67 en el hemisferio izquierdo en EN (Tabla 8).

Tabla 8. Volumen y grosor cortical lóbulo parietal

Grupo diagnóstico	N	Volumen sustancia gris (cm ³)				Grosor cortical (mm)			
		HD	p	HI	p	HD	p	HI	p
EA	26	13478	0.891	13469	0.942	1.93±0.66	0.619	1.93±0.67	0.653
TCaL	20	12949	0.391	13160	0.657	1.97±0.68	0.402	1.95±0.67	0.739
EN	30	13571		13520		1.95±0.66		1.97±0.67	

N: número; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

El volumen de la sustancia gris del precúneo para los tres grupos estudiados es: EA con 3160cm³ (p=0.0069) en el hemisferio derecho y 3085cm³ (p=0.3006) en el hemisferio izquierdo; TCaL con 3083cm³ (p=0.2399) en el hemisferio derecho y 3071cm³ (p=0.4942) en el hemisferio izquierdo; y en EN con 3013cm³ en el hemisferio derecho y 3021cm³ en el hemisferio izquierdo (Tabla 9). Mientras que el grosor cortical del precúneo es de: 1.59mm ±0.58 (p=0.5392) en el hemisferio derecho y 1.59mm ±0.57 (p=0.6419) en el hemisferio izquierdo en EA; 1.55mm ±0.57(p=0.4263) en el hemisferio derecho y 1.56mm ±0.56(p=0.4588) en el hemisferio izquierdo en TCaL; y 1.57mm ±0.59 en el hemisferio derecho y de 1.58mm ±0.59 en el hemisferio izquierdo en EN (Tabla 9).

Tabla 9. Volumen y grosor cortical precúneo

Grupo diagnóstico	N	Volumen sustancia gris (cm ³)				Grosor cortical (mm)			
		HD	p	HI	p	HD	p	HI	p
EA	26	3160	0.0069	3085	0.3006	1.59±0.58	0.5392	1.59±0.57	0.6419
TCaL	20	3083	0.2399	3071	0.4942	1.55±0.57	0.4263	1.56±0.56	0.4588
EN	30	3013		3021		1.57±0.59		1.58±0.59	

N: número; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Se utilizó a la suma de la segmentación del giro frontal medio y superior para valorar el volumen y el grosor cortical del lóbulo frontal dorso-lateral, dada la superposición de estas regiones en múltiples atlas de neuroanatomía. El volumen de la sustancia gris del lóbulo frontal dorso-lateral para los tres grupos estudiados es: EA con 16363cm^3 ($p=0.384$) en el hemisferio derecho y 16872cm^3 ($p=0.9891$) en el hemisferio izquierdo; TCaL con 16521cm^3 ($p=0.6678$) en el hemisferio derecho y 16569cm^3 ($p=0.4192$) en el hemisferio izquierdo; y en EN con 16699cm^3 en el hemisferio derecho y 16867cm^3 en el hemisferio izquierdo (Tabla 10). Mientras que el grosor cortical del lóbulo frontal dorso-lateral es de: $1.99\text{mm} \pm 0.65$ ($p=0.0893$) en el hemisferio derecho y $2.0\text{mm} \pm 0.68$ ($p=0.4954$) en el hemisferio izquierdo en EA; $2.14\text{mm} \pm 0.68$ ($p=0.1435$) en el hemisferio derecho y $2.02\text{mm} \pm 0.66$ ($p=0.825$) en el hemisferio izquierdo en TCaL; y $2.06\text{mm} \pm 0.64$ en el hemisferio derecho y de $2.02\text{mm} \pm 0.66$ en el hemisferio izquierdo en EN (Tabla 10).

Tabla 10. Volumen y grosor cortical lóbulo frontal dorsolateral

Grupo diagnóstico	N	Volumen sustancia gris (cm^3)				Grosor cortical (mm)			
		HD	p	HI	p	HD	p	HI	p
EA	26	16363	0.384	16872	0.9891	1.99 ± 0.65	0.0893	2.00 ± 0.68	0.4954
TCaL	20	16521	0.6678	16569	0.4192	2.14 ± 0.68	0.1435	2.02 ± 0.66	0.825
EN	30	16699		16867		2.06 ± 0.64		2.02 ± 0.66	

N: número; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

3. Morfometría basada en voxeles

La región de interés para valorar la asociación entre el deterioro cognitivo y el volumen seleccionado a priori fue la formación hipocámpica. El volumen hipocámpico mediante el la MBV con FSL fue de: $7.89\text{cm}^3 \pm 0.77$ ($p=0.173$) para el hipocampo derecho y $7.92\text{cm}^3 \pm 0.79$ ($p=0.0041$) para el hipocampo izquierdo en la EA; $7.96\text{cm}^3 \pm 0.77$ ($p=0.427$) para el hipocampo derecho y $8.0\text{cm}^3 \pm 0.78$ ($p=0.0161$) para el hipocampo izquierdo en el TCaL; y $8.09\text{cm}^3 \pm 0.79$ para el hipocampo derecho y $8.27\text{cm}^3 \pm 0.79$ para el hipocampo izquierdo en el EN (Tabla 11).

Tabla 11. Volumen hipocámpico medido con morfometría basada en voxeles comparado con volumen hipocámpico promedio normalizado.

Grupo diagnóstico	N	Morfometría basada en voxeles (cm^3)				Volumen hipocámpico promedio normalizado (cm^3)	
		HD	p	HI	p	Volumen hipocámpico (cm^3)	p
EA	26	7.89 ± 0.77	0.173	7.92 ± 0.79	0.0041	2.37 ± 0.50	0.016
TCaL	20	7.96 ± 0.77	0.427	8.00 ± 0.78	0.0161	2.80 ± 0.79	0.002
EN	30	8.09 ± 0.79		8.27 ± 0.79		3.00 ± 0.66	

N: número; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

VIII. DISCUSIÓN

Las herramientas diagnósticas en la imagenología y medicina nuclear para el estudio de la demencia por EA son la RM y la PET. Existen dos herramientas diagnósticas de la RM útiles en la investigación de los síndromes amnésicos: 1) la volumetría hipocámpica y 2) la medición de las redes en modo automático con imágenes por fMRI. Hasta el momento sólo las mediciones estructurales, volumetría hipocámpica y entorrinal, están aceptadas como criterios diagnósticos en la investigación (Jack et al., 2011). En cuanto a la PET, existe el uso de tres radiofármacos: 1) el primero es el [18F]FDG, que se utiliza para medir el metabolismo cerebral; 2) el [C]-PIB, que se emplea para la detección de placas de beta amiloide intraparenquimatosas; y 3) el [18F]FDDNP, que tiene afinidad por las placas de beta amiloide y los ovillos neurofibrilares o neurofibrillary tangles, como se le conoce en inglés (Ossenkoppele et al., 2012).

La volumetría hipocámpica está bien aceptada como herramienta diagnóstica en la investigación para la detección temprana de la EA y el TCaL (Albert et al., 2004). Existe la correlación entre la hipotrofia hipocámpica y los hallazgos histológicos de pérdida neuronal y la severidad de la patología en la enfermedad de Alzheimer (Schmidt et al., 2008). También existe la correlación entre la atrofia hipocámpica y el deterioro cognitivo (Schmidt et al., 2008). Aunque la valoración volumétrica de referencia, sirve para estadificar al paciente con déficit cognitivo; la tasa de atrofia es el índice de mayor utilidad para determinar la progresión de la enfermedad (Apostalova et al., 2007, Colliot et al., 2008).

1. Volumetría hipocámpica manual

El volumen del hipocampo aún no está estandarizado. Sin embargo, hasta el momento se considera que volúmenes por arriba de 3 centímetros cúbicos son normales; mientras que volúmenes por debajo de 2 centímetros cúbicos se consideran anormales (Pruessner et al., 2000, Colliot et al., 2008). Existen estudios en adultos que reportan volúmenes promedio de 3.267cm^3 (Pruessner et al., 2000) y de 3.244cm^3 (Jeukens et al., 2009) como normal en población sana con edad entre 24-42 años y promediando 40 ± 13 años, respectivamente. Varios grupos han reportado volúmenes hipocámpicos promedio normalizados en sujetos con EN entre $2.436\text{-}2.860\text{cm}^3$, mientras que para los pacientes con TCaL entre $1.993\text{-}2.557\text{cm}^3$ y en cuanto a los pacientes con EA entre $1.804\text{-}2.160\text{cm}^3$ (Colliot et al., 2008, Boccardi et al., 2013, Yavuz et al., 2006). Boccardi y colaboradores reportan volúmenes hipocámpicos promedio normalizados para el volumen

intracraneal de: 2.436cm^3 en pacientes con EN, con nivel de escolaridad promedio de 16 años y edad promedio de 76 años; 1.993cm^3 en pacientes con TCaL, con nivel de escolaridad promedio de 16 años y edad promedio de 76 años; 1.804cm^3 en pacientes con EA, con nivel de escolaridad de 15 años y edad promedio de 76 años.

Si comparamos la población obtenida de la ADNI, descrita por Boccardi y cols., con la de este estudio, se observa que los volúmenes hipocámpicos promedio normalizados son mayores en la población mexicana a razón de: 2.436cm^3 a 3.00cm^3 en pacientes con EN; 1.993cm^3 a 2.80cm^3 en pacientes con TCaL; y 1.804cm^3 a 2.37cm^3 en pacientes con EA. Este fenómeno de diferencia volumétrica puede explicarse por el concepto de reserva cognitiva. El concepto de reserva cognitiva surge a partir de la necesidad para explicar la asociación entre los hallazgos positivos en las diversas pruebas diagnósticas para la EA en pacientes sin enfermedad clínica (Stern, 2012); haciendo la correlación entre mayor nivel de escolaridad y mayor capacidad para tolerar carga patológica (Stern, 2012, Steffner et al., 2012), en este caso atrofia hipocámpica.

Conviene explorar las similitudes y diferencias volumétricas de dos poblaciones con educación similar, ya que este análisis facilita la tarea de establecer puntos de corte entre los grupos previamente mencionados. Esta comparación es posible si se comparan los resultados obtenidos por los grupos de investigación mexicanos y turcos. Yavuz y colaboradores, reportan volúmenes hipocámpicos promedio normalizados de: 2.858cm^3 en sujetos con EN, con nivel de escolaridad promedio de 9.5 años, edad promedio de 70.8 años y resultados promedio del MMSE de 28.9 puntos; 2.557cm^3 en pacientes con TCaL, con nivel de escolaridad de 8 años, edad promedio de 71.3 años y resultados promedio del MMSE de 26.6 puntos; 2.160cm^3 en pacientes con EA, con escolaridad promedio de 5 años, edad promedio de 73.9 años y resultados promedio del MMSE de 21.4 puntos (Yavuz et al., 2006). Al comparar los volúmenes hipocámpicos promedio normalizados de la población turca con la mexicana en este estudio, se observa que los volúmenes de la población mexicana son mayores a razón de: 2.858cm^3 a 3.00cm^3 en pacientes con EN; 2.557cm^3 a 2.80cm^3 en pacientes con TCaL; y 2.160cm^3 a 2.37cm^3 en pacientes con EA (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación entre población turca y población mexicana

Grupo Diagnóstico	N	Edad Promedio (años)	MMSE (puntos)	Escolaridad (años)	VHPN (cm ³)	Diferencias poblacionales
EA	26	78.1	17.7	7.4	2.37	+0.14cm ³
EA (turca)	26	73.9	21.4	5.0	2.16	-4.67%
TCaL	20	74.5	26.2	9.0	2.80	+0.24cm ³
TCaL (turca)	22	71.3	26.6	8.0	2.56	-8.57%
EN	30	71.5	27.5	9.5	3.00	+0.21cm ³
EN (turca)	15	70.8	28.9	9.5	2.86	-8.86%

N: número; MMSE: Mini mental state exam; MoCA: Montreal cognitive assessment; VHPN: volumen hipocámpico promedio normalizado; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Las diferencias de volúmenes, en pacientes con EA, puede explicarse debido a la diversidad asociada a las variantes anatómicas, ya que los datos demográficos, con la excepción de la edad, son prácticamente idénticos; donde la población mexicana tiene mayor edad promedio y en el grupo de EA el puntaje del MMSE es menor (21.4 versus 17.7), sin embargo, los pacientes en ambos grupos se clasifican como demencia leve (15-23) de acuerdo a los criterios establecidos por Folstein en 1975. A diferencia de la población estudiada en Turquía, el volumen del grupo testigo en la población mexicana se encontró dentro de los parámetros mínimos aceptados internacionales de normalidad, 3.0cm³ contra 2.86cm³, para pacientes con EN; con una diferencia de 0.14cm³ y una variación de 4.67%. Los volúmenes del grupo con TCaL en la población mexicana son mayores por 0.24cm³, una variación del 8.57%; encontrándose dentro de los límites diagnósticos ambiguos entre la demencia y EN, en el rango de 2-3cm³. Estas variaciones en los volúmenes pueden explicarse por variaciones anatómicas propias de los sujetos y a la heterogeneidad de la muestra; ya que las muestras son prácticamente iguales demográficamente. Los volúmenes del grupo con EA en la población mexicana nuevamente fueron mayores por 0.21cm³ con una variación del 8.86% (Tabla 12).

2. Volumen cerebral total normalizado

El volumen cerebral total normalizado es reportado en este estudio para tener un punto de referencia sobre la atrofia generalizada que se presenta en la EA y en el TCaL, previamente descrito (Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011). Los volúmenes cerebrales totales son similares a los reportados para el grupo con EA en la población japonesa a razón de 966.718cm^3 a 994.34cm^3 (Yasuda et al., 1998). Cabe resaltar, que la proporción de mujeres a hombres es de 2.96 a uno en la población japonesa, mientras que en la población estudiada en este estudio es de 2.04:1. Se acepta que el volumen cerebral total normalizado es menor en las mujeres que en los hombres, propio de un dimorfismo sexual (Skup et al., 2011), por lo cual se podría explicar el menor volumen reportado en la población japonesa, previamente mencionada. Otra razón por la cual se podría explicar la diferencia entre los volúmenes, es debido a la diferencia en los niveles de escolaridad entre la población japonesa y la mexicana; ya que la población mexicana tiene un nivel de escolaridad de 7.4 años mientras que la japonesa de 8.6 años, suponiendo que la escolaridad tenga alguna correlación en mayor volumen cerebral total normalizado. Ambas poblaciones tienen demencia leve a moderada de acuerdo a la prueba psicométrica MMSE; mientras que la población mexicana promedió 17.7 puntos, la población japonesa promedio de 18.9 puntos. En cuanto al volumen cerebral total en el grupo con TCaL en la población mexicana no se encontró diferencias significativas con el grupo testigo ($p=0.452$). Mientras que las diferencias entre los volúmenes cerebrales totales normalizados en el grupo testigo y el grupo con EA es estadísticamente significativos ($p=0.025$); de igual forma que las diferencias entre el grupo con TCaL y el grupo con EA ($p=0.02$) (Tabla 4).

3. Correlaciones

Las medidas de asociación para el análisis de datos estadísticos nos permiten establecer si dos variables tienen asociación entre una y otra. Para establecer la correlación entre dos medidas cuantificables, el coeficiente de correlación de Pearson (r) permite medir esta asociación. La interpretación del coeficiente de correlación en la investigación médica, epidemiológica y psicosocial es variable. Mukaka M.M. establece una guía para la interpretación del coeficiente de correlación en la investigación médica en el 2012; mientras que Alvan R. Feinstein en su libro *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research* (1985), sugiere parámetros para la interpretación del coeficiente de correlación. Mukaka sugiere que: un valor de 0.90 a 1.00 (-0.90

a -1.00) indica una correlación muy alta positiva (negativa); un valor de 0.70 a 0.89 (-0.70 a -0.89) indica una correlación alta positiva (negativa); un valor de 0.50 a 0.69 (-0.50 a -0.69) indica una correlación moderada positiva (negativa); un valor de 0.30 a 0.49 (-0.30 a -0.49) indica una correlación baja positiva (negativa); y un valor de 0.00 a 0.29 (0.00 a -0.29) indica una correlación insignificante (Tabla 13). Debido a la variabilidad de los datos médicos la interpretación del coeficiente de correlación en estudios epidemiológicos y psicosociales el interpretador puede utilizar parámetros con mayor laxitud para establecer una correlación. Feinstein sigue los siguientes parámetros: un valor de 0.70 a 1.00 (-0.70 a -1.00) indica una correlación muy fuerte; un valor de 0.50 a 0.69 (-0.50 a -0.69) indica una fuerte correlación; un valor de 0.14 a 0.49 (-0.14 a -0.49) indica una buena correlación; y un valor de 0.00 a 0.13 (0.00 a -0.13) indica una correlación débil (Tabla 13).

Tabla 13. Interpretación del coeficiente de correlación

Tamaño de la correlación	Interpretación en investigación médica (Mukaka, 2012)	Tamaño de la correlación	Interpretación in investigación epidemiológica y psicosocial (Feinstein, 1985)
0.90 a 1.00 (-0.90 a -1.00)	Correlación muy alta positiva (negativa)	0.70 a 1.00 (-0.70 a -1.00)	Correlación muy fuerte
0.70 a 0.89 (-0.70 a -0.89)	Correlación alta positiva (negativa)		
0.50 a 0.69 (-0.50 a -0.69)	Correlación moderada positiva (negativa)	0.50 a 0.69 (-0.50 a -0.69)	Fuerte correlación
0.30 a 0.49 (-0.30 a -0.49)	Correlación baja positiva (negativa)	0.14 a 0.49 (-0.14 a -0.49)	Buena correlación
0.00 a 0.29 (0.00 a -0.29)	Correlación insignificante	0.00 a 0.13 (0.00 a -0.13)	Correlación débil

Considerando ambos parámetros de interpretación consideraremos para el análisis de nuestros datos como insignificante a la correlación menor o igual a 0.13, correlación débil a un valor entre 0.14 y 0.29, correlación buena a un valor entre 0.30 y 0.49, correlación fuerte a un valor entre

0.50 y 0.69 y correlación muy fuerte a un valor entre 0.70 y 1.00. Una síntesis de todas las correlaciones analizadas en los siguientes párrafos se encuentra en la Tabla 14.

Tabla 14. Correlaciones

Correlación	r	p	Interpretación	F.
Escolaridad y VHPNp en PT	0.0423	0.717	Correlación insignificante	2
Escolaridad y VHPNp en EA	-0.2005	0.372	Débil correlación negativa; sin diferencias estadísticamente significativas	3
Escolaridad y VHPNp en TCaL	0.002	0.994	Correlación insignificante	4
Escolaridad y VHPNp en EN	0.168	0.350	Débil correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	5
MMSE y VHPNp en PT	0.4169	0.000179	Buena correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas	6
MMSE y VHPNp EA	0.0935	0.678974	Correlación insignificante	7
MMSE y VHPNp en TCaL	0.2702	0.27819	Débil correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	8
MMSE y VHPNp en EN	0.5062	0.00265	Fuerte correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas	9
MoCA y VHPNp en PT	0.3648	0.001195	Buena correlación	10

			positiva con diferencias estadísticamente significativas	
MoCA y VHPNp en EA	-0.0544	0.809988	Correlación insignificante	11
MoCA y VHPNp en TCaL	-0.3292	0.197247	Buena correlación negativa; sin diferencias estadísticamente significativas	12
MoCA y VHPNp en EN	0.5896	0.000305	Fuerte correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas	13
MMSE y VHPNp en BE	0.3517	0.11795	Buena correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	14
MoCA y VHPNp en BE	0.2837	0.212665	Débil correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	15
MMSE y VHPNp en EI	0.3033	0.170019	Buena correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	16
MoCA y VHPNp en EI	0.2783	0.209805	Débil correlación positiva; sin diferencias estadísticamente significativas	17
MMSE y VHPNp en AE	0.5739	0.000479	Fuerte correlación positiva con diferencias estadísticamente	18

			significativas	
MoCA y VHPNp en AE	0.5963	0.00025	Fuerte correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas	19

F: figura; VHPNp: volumen hipocámpico promedio normalizado pareado por sexo, edad, escolaridad; PT: población total; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal; MMSE: Mini mental state exam; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; BE: bajo nivel escolar (menos de 3 años); EI: escolaridad intermedia (entre 4 y 11 años); AE: alto nivel escolar (mayor de 12 años).

Al comparar la escolaridad contra el volumen hipocámpico promedio normalizado en toda la población se encontró un coeficiente de correlación (r) igual a 0.0423 con una $p=0.717$, por lo cual se establece una asociación insignificante entre años de escolaridad y el VHPN en la población en general (Figura 2). Al hacer esta misma comparación en el grupo con EA pareado por sexo, edad y escolaridad el coeficiente de correlación es igual a -0.2005 estableciéndose una débil correlación negativa, sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.372$) (Figura 3). Para el grupo con TCaL pareado por sexo, edad y escolaridad el coeficiente de correlación es igual a 0.002 con una $p=0.994$, por lo cual se establece una asociación insignificante entre la escolaridad y el VHPN en la población TCaL (Figura 4). En el grupo testigo (EN) pareado por sexo, edad y escolaridad el coeficiente de correlación es igual a 0.168 y una $p=0.35$, estableciéndose una débil correlación positiva, pero sin diferencias estadísticamente significativas, entre la escolaridad y VHPN (Figura 5).

Figuras 2-5: Escolaridad en relación al volumen hipocámpico por segmentación manual.

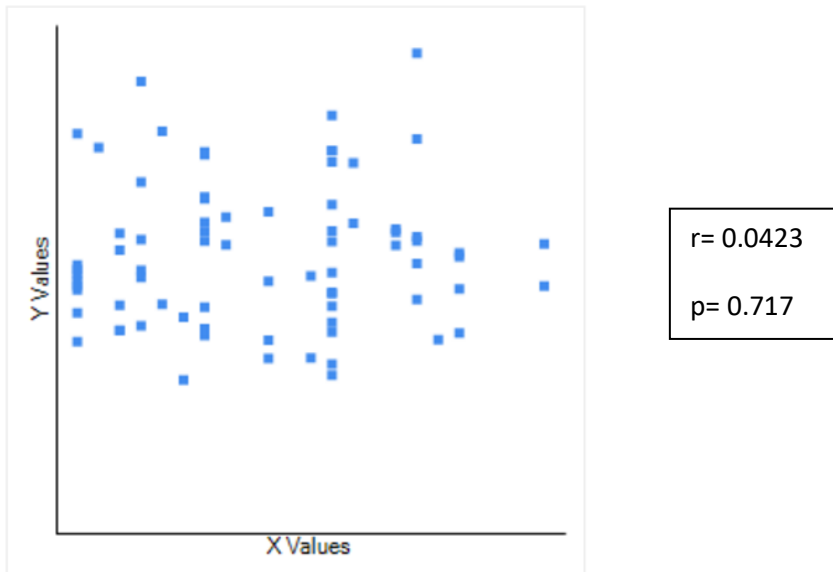


Figura 2. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en población total. Abscisa: Escolaridad; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

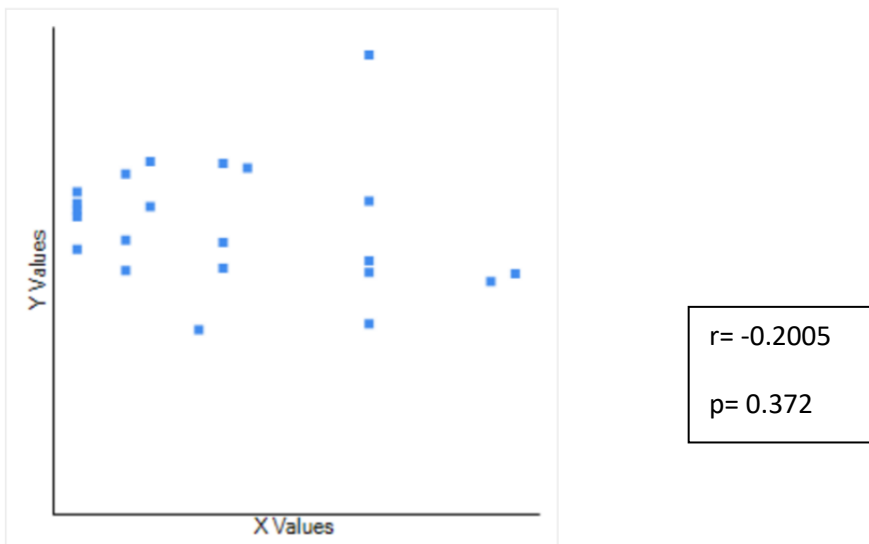


Figura 3. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: Escolaridad; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

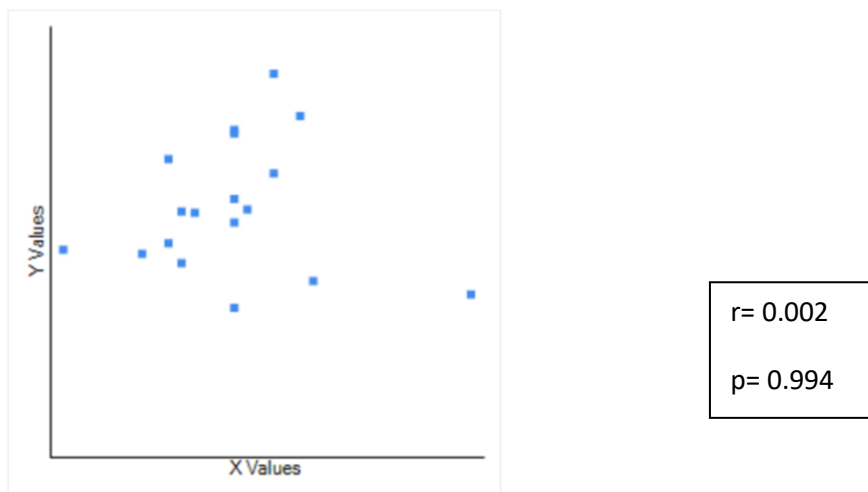


Figura 4. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: Escolaridad; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

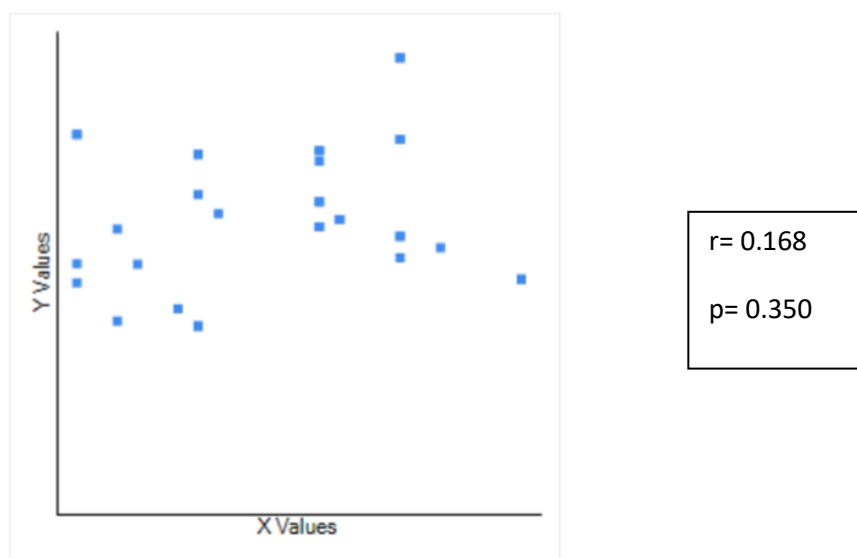


Figura 5. Correlación entre escolaridad y volumen hipocámpico normalizado en pacientes con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: Escolaridad; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

Al comparar el puntaje obtenido en el MMSE con el VHPN en la población total se encontró un coeficiente de correlación igual a 0.4169 con una $p=0.000179$, por lo cual existe una buena correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas (Figura 6). Al realizar el análisis de correlación para cada grupo (EA, TCaL y EN) pareado por sexo, edad y

escolaridad, para los puntajes del MMSE y el VHPN encontramos que el coeficiente de correlación en los pacientes: con EA es de 0.0935 con una significancia estadística de $p=0.678974$ (Figura 7), por lo cual la correlación es insignificante; con TCaL es de 0.2702 con una $p=0.27819$ (Figura 8), por lo cual la correlación positiva es débil pero sin diferencias estadísticamente significativas; con EN es de 0.5062 con una $p=0.00265$ (Figura 9), por lo cual la correlación positiva entre el puntaje del MMSE y el VHPN es fuerte con diferencias estadísticamente significativas.

Figuras 6-13: Deterioro cognitivo en relación al volumen hipocámpico por segmentación manual.

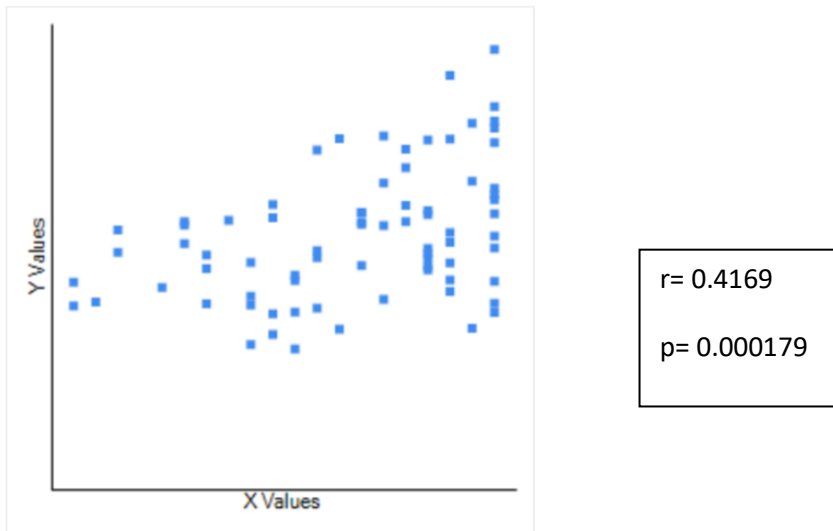
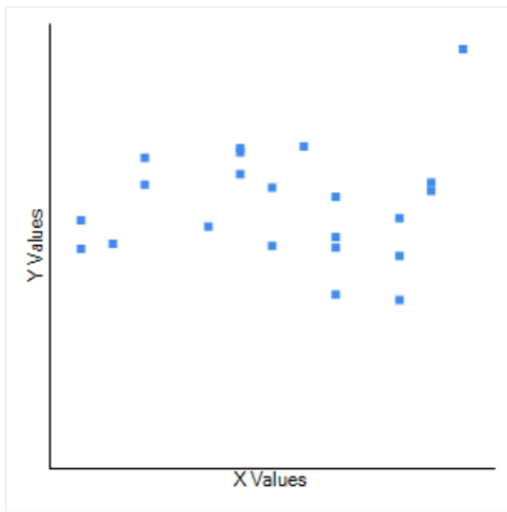
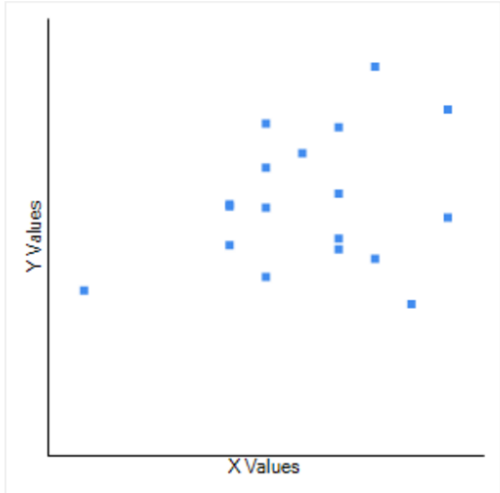


Figura 6. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población total. Abscisa: puntaje Minimal State Exam; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.



$r = 0.0935$
 $p = 0.678974$

Figura 7. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Minimental State Exam; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.



$r = 0.2702$
 $p = 0.27819$

Figura 8. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Minimental State Exam, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

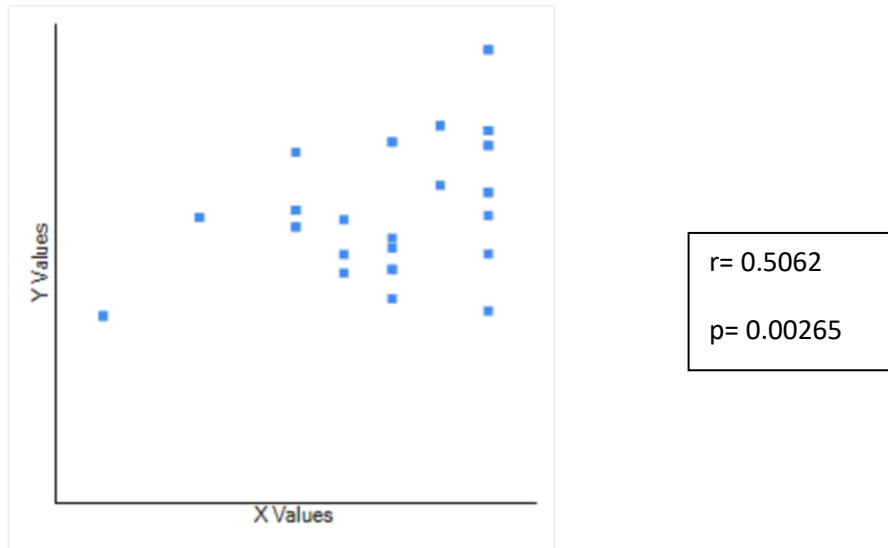


Figura 9. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Minimal State Exam, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

Al comparar el puntaje obtenido en el MoCA con el VHPN el coeficiente de correlación es de 0.3648 con una $p= 0.001195$, por lo cual existe una buena correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas en toda la población (Figura 10). Al realizar el análisis de correlación para cada grupo (EA, TCaL y EN) pareado por sexo, edad y escolaridad, para los puntajes del MoCA y el VHPN encontramos que el coeficiente de correlación en los pacientes: con EA es de -0.0544 con una $p=0.809988$, por lo cual existe una correlación insignificante (Figura 11); con TCaL es de -0.3292 con una $p=0.197247$, por lo cual existe una buena correlación negativa pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Figura12); y con EN es de 0.5896 con una $p=0.000305$, por lo cual existe una fuerte correlación con diferencias estadísticamente significativas (Figura 13).

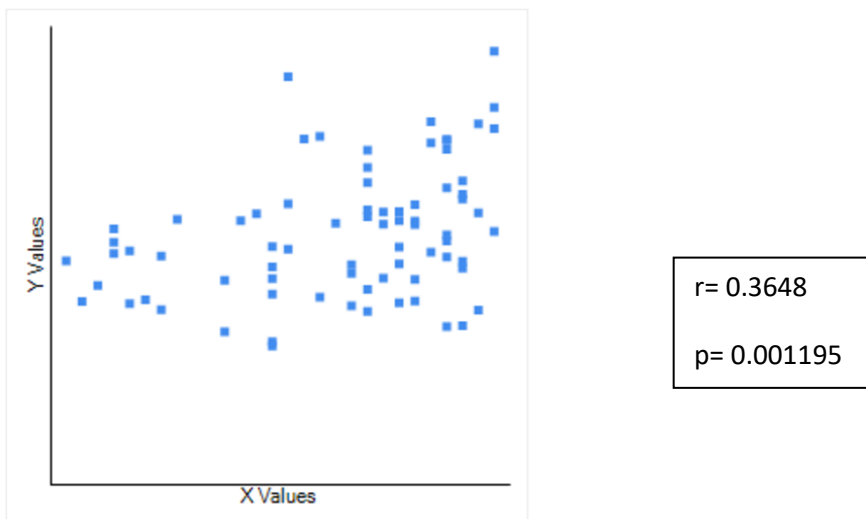


Figura 10. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población total. Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment; Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

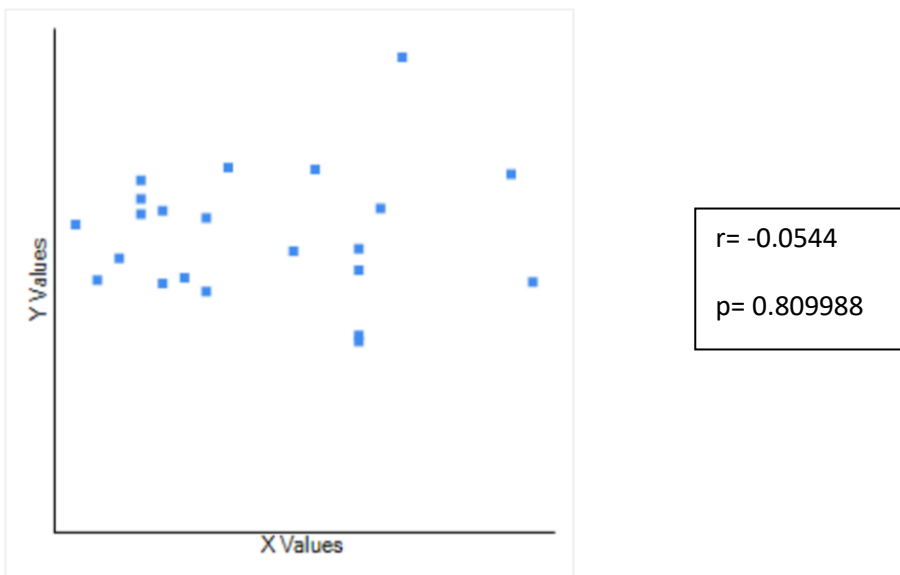


Figura 11. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con EA (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

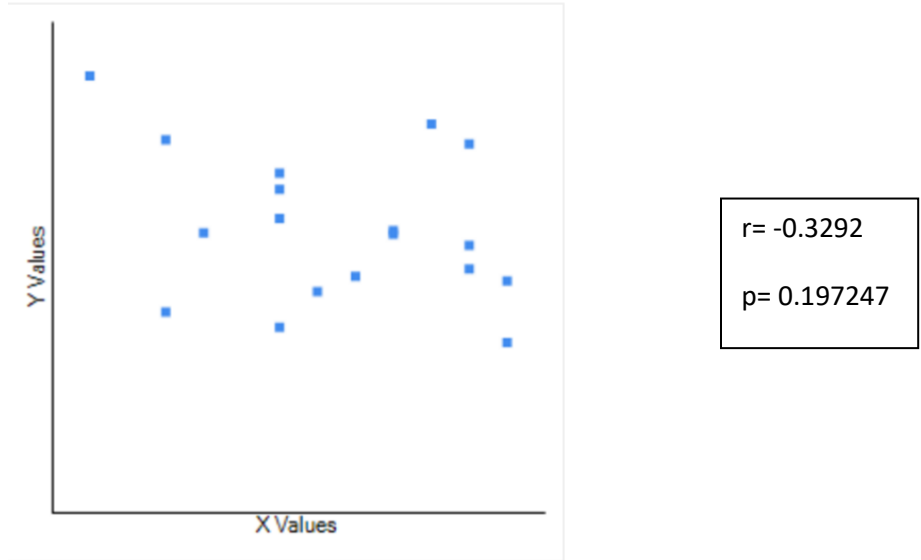


Figura 12. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con TCaL (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

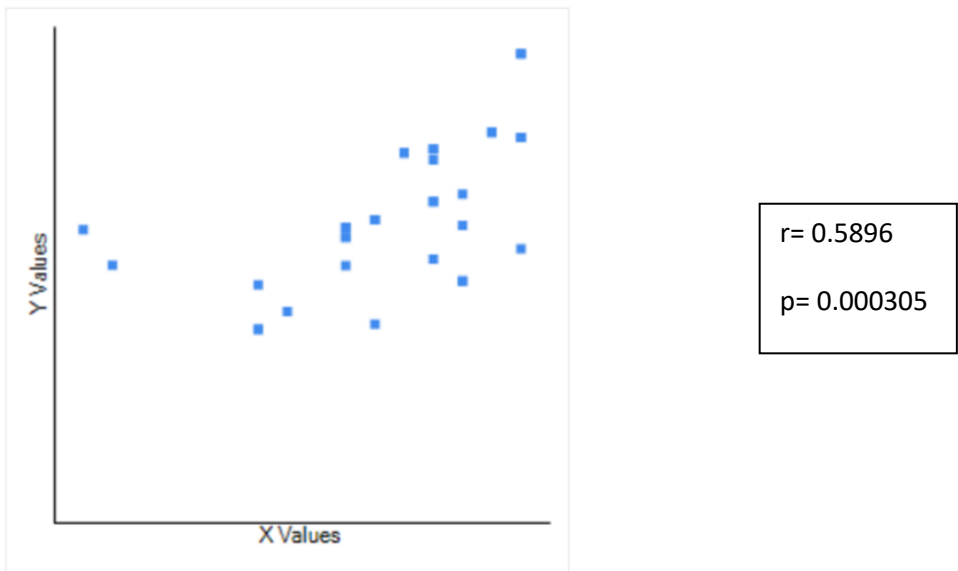


Figura 13. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con EN (pareado por sexo, edad y escolaridad). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

Si se analiza la correlación entre el puntaje de estas pruebas psicométricas en esta población estratificada por nivel escolar, bajo (≤ 3 años), intermedio (4-11 años) y alto (≥ 12 años), se observa que para la población con bajo nivel escolar el coeficiente de correlación entre el puntaje del MMSE y el VHPN es igual a 0.3517 con una $p= 0.11795$, por lo cual existe una buena correlación positiva, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Figura 14). La correlación entre el puntaje del MoCA y el VHPN para el grupo con bajo nivel escolar es igual a 0.2837 con una $p=0.212665$; por lo cual la correlación positiva es débil, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Figura 15). En el grupo con nivel escolar intermedio el coeficiente de correlación en el MMSE y el VHPN es igual a 0.3033 con una $p=0.170019$, con lo cual se integra que existe una buena correlación positiva sin significancia estadística (Figura 16). En cuanto a la correlación entre el puntaje del MoCA y el VHPN en esta población con nivel escolar intermedio es igual a 0.2783 con una $p=0.209805$, con lo cual integramos que existe una débil correlación positiva, pero sin significancia estadística (Figura 17). En cuanto al grupo con mayor nivel escolar, la correlación entre el puntaje del MMSE y el VHPN es igual a 0.5739 con una $p=0.000479$, teniendo una fuerte correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas (Figura 18). En esta misma población la correlación entre el puntaje del MoCA y el VHPN es igual a 0.5963 con una $p=0.00025$, con lo que interpretamos que existe una fuerte correlación positiva entre el puntaje de esta prueba psicométrica y el VHPN con significancia estadística (Figura 19).

Figuras 14-19: Deterioro cognitivo en relación al volumen hipocámpico por segmentación manual subdividido por nivel de escolaridad; a) baja, b) media, c) alta.

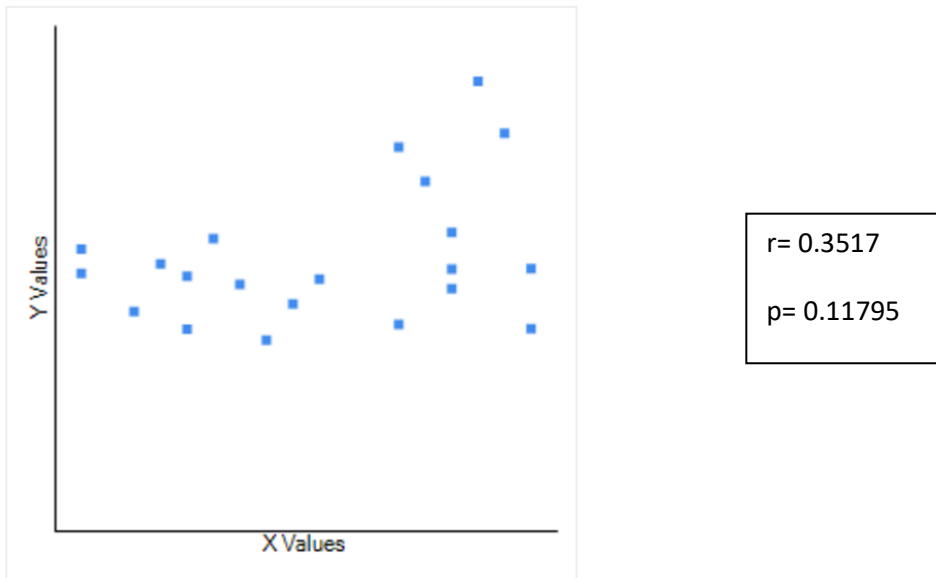


Figura 14. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con bajo nivel escolar (menos de 3 años). Abscisa: puntaje Minimal State Exam, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

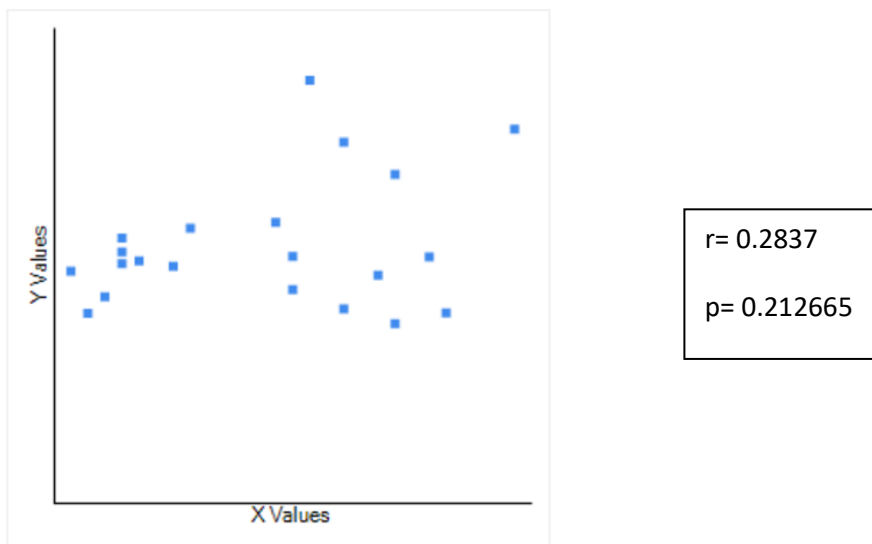


Figura 15. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con bajo nivel escolar (menos de 3 años). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

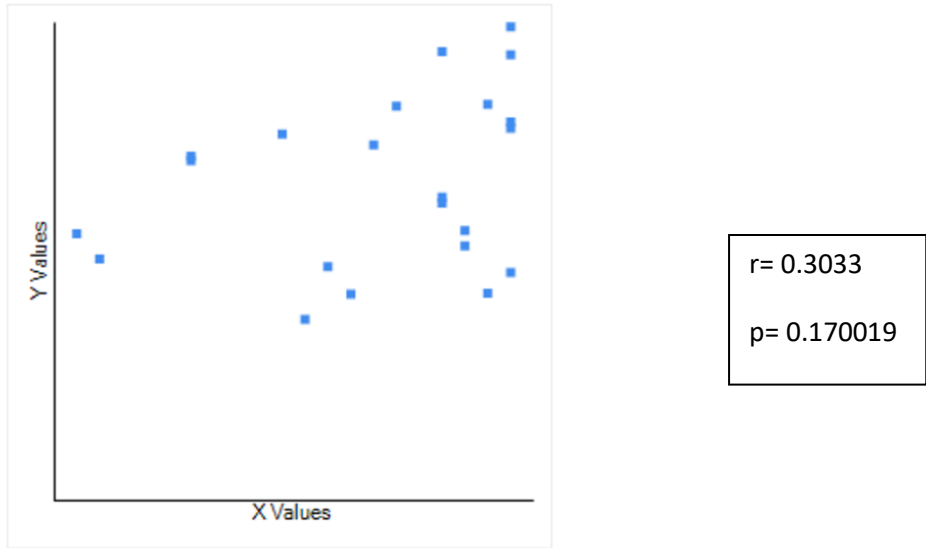


Figura 16. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con escolaridad intermedia (entre 4 y 11 años). Abscisa: puntaje Minimental State Exam, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

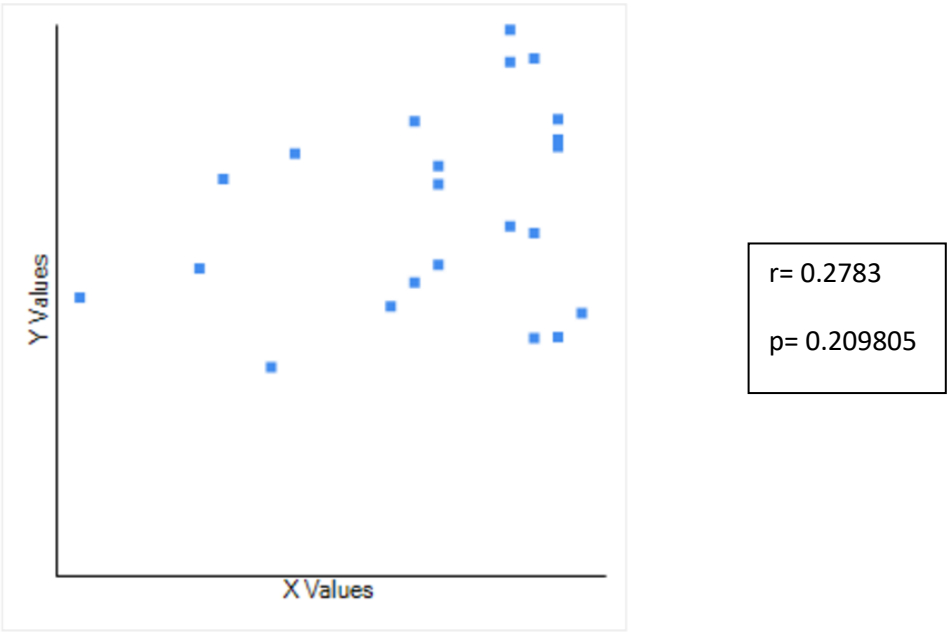


Figura 17. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con escolaridad intermedia (entre 4 y 11 años). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

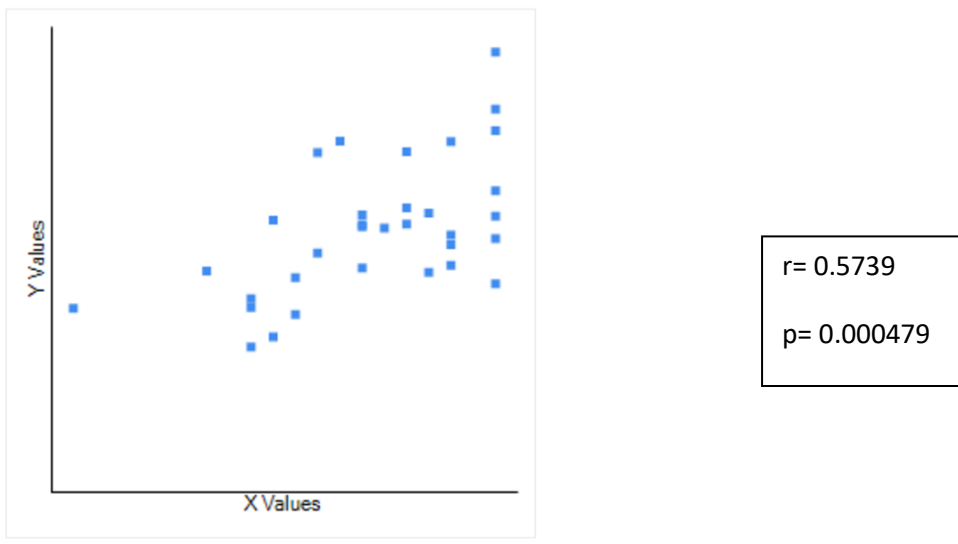


Figura 18. Correlación entre MMSE y volumen hipocámpico normalizado en población con alto nivel escolar (mayor de 12 años). Abscisa: puntaje Minimental State Exam, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

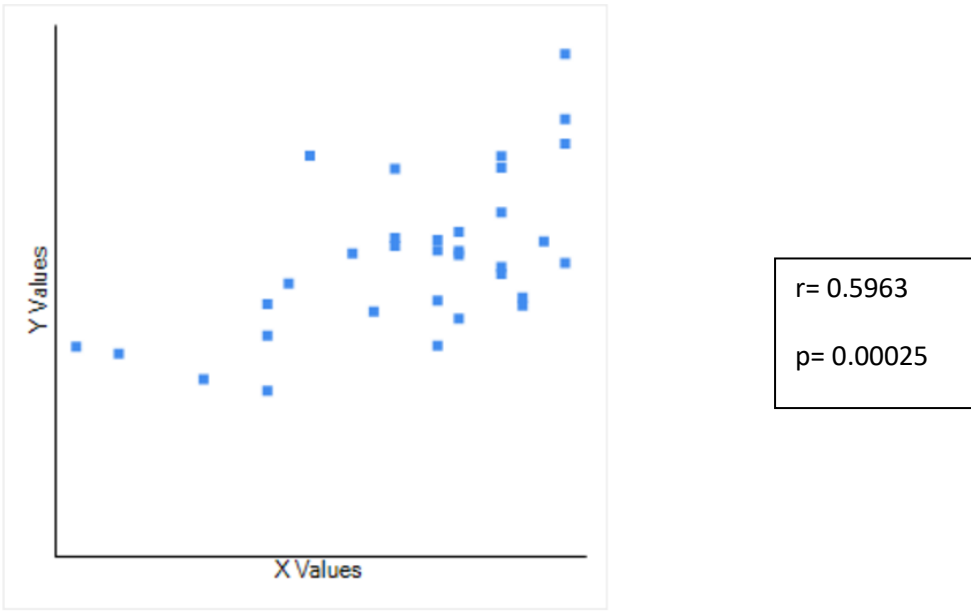


Figura 19. Correlación entre MoCA y volumen hipocámpico normalizado en población con alto nivel escolar (mayor a 12 años). Abscisa: puntaje Montreal Cognitive Assessment, Ordenada: volumen hipocámpico normalizado.

4. Grosor cortical

El grosor cortical es un biomarcador que por el momento no está aceptado como herramienta de apoyo diagnóstico en la demencia por probable enfermedad de Alzheimer, como lo es la volumetría hipocámpica. Sin embargo, el grosor cortical de ciertas regiones asociadas clásicamente con la memoria tiene el potencial de servir como un biomarcador adicional. Entre estas regiones encontramos el lóbulo medial temporal, la corteza parietal y la corteza frontal dorsolateral (Karas et al, 2003, Noh et al., 2014); entre otras regiones asociadas a la hipotrofia en pacientes con EA se encuentran el hipocampo, corteza entorrinal, giro parahipocámpico, amígdala y el cíngulo posterior (Westman et al., 2011). En la población del Instituto de Neurobiología se analizó el grosor cortical del lóbulo medial temporal, lóbulo parietal y lóbulo frontal dorsolateral. El grupo Samsung Medical Center's Memory Disorders Clinic estudió a pacientes con EA y EN y los clasificó en tres subgrupos de acuerdo al patrón de atrofia: del lóbulo temporal medial, del lóbulo parietal, del lóbulo frontal dorsolateral y difusa (Tabla 15). Podemos comparar el grosor cortical obtenido por este grupo con el nuestro estudio, donde podemos observar que el grosor cortical promedio para la población coreana estudiada con EA es de 2.85 ± 0.13 mm; mientras que de 1.78 ± 0.24 mm en la población mexicana total (Tabla 15). El grosor cortical varía dependiendo de la región observada dentro del mismo grupo diagnóstico estudiado. En la EA el grosor cortical del lóbulo temporal medial es de 1.58 ± 0.57 mm, del lóbulo parietal de 1.93 ± 0.67 mm, del precúneo 1.59 ± 0.58 mm y del lóbulo frontal dorsolateral 2.00 ± 0.67 mm. Este mismo patrón lo podemos observar en el TCaL donde el grosor cortical del lóbulo temporal medial es de 1.72 ± 0.61 mm, del lóbulo parietal de 1.96 ± 0.68 mm, del precúneo 1.56 ± 0.57 mm y del lóbulo frontal dorsolateral 2.08 ± 0.67 mm. Por último, este patrón heterogéneo puede ser observado en el grupo control donde el grosor cortical del lóbulo temporal medial es de 1.76 ± 0.59 mm, del lóbulo parietal de 1.96 ± 0.67 mm, del precúneo 1.58 ± 0.59 mm y del lóbulo frontal dorsolateral 2.04 ± 0.65 mm.

Tabla 15. Comparación entre el grosor cortical de la población coreana y población mexicana.

Grupo Diagnóstico	N	Edad Promedio (años)	MMSE (puntos)	Escolaridad (años)	Grosor cortical promedio (mm)	p
EA	26	78.1	17.7	7.4	1.78±0.24	0.0117
EA (coreana)	152	71.8	21.0	9.4	2.85±0.13	<0.001
EA (coreana, MTL)	52	72.9	21.5	8.4	2.91±0.13	<0.001
EA (coreana, P)	28	60.4	21.5	12.4	2.86±0.12	<0.001
EA (coreana, D)	72	75.5	20.5	8.9	2.81±0.13	<0.001
EN	30	71.3	27.5	9.5	1.84±0.23	
EN (coreana)	72	70.8	28.6	9.8	3.02±0.11	

N: número; MMSE: Mini mental state exam; EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal; MTL: subgrupo con patrón de atrofia del lóbulo temporal medial; P: subgrupo con patrón de atrofia del lóbulo parietal; D: subgrupo con patrón de atrofia difusa.

Dada esta heterogeneidad de las regiones asociadas a la atrofia durante el deterioro cognitivo, conviene preguntarnos si estas diferencias son estadísticamente significativas dentro de los mismos grupos diagnósticos. Podemos observar que únicamente el grosor cortical del hemisferio derecho del lóbulo parietal derecho en la EA y el TCaL poseen diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control. Es interesante apuntar que las diferencias en el grosor cortical del lóbulo temporal medial del hemisferio izquierdo no son estadísticamente significativas (Tabla 7). Trabajos previos se centran en los cambios globales del grosor cortical, dada la falta en la estandarización y la aceptación de la disminución del grosor cortical como biomarcador en el deterioro cognitivo en los síndromes demenciales. Se propone con los

resultados de este trabajo que el uso de múltiples biomarcadores imagenológicos se pueden agregar a la ya establecida batería diagnóstica disponible, la volumetría hipocámpica manual, agregando al grosor cortical del lóbulo temporal medial como biomarcador asociado al deterioro cognitivo.

5. Volumen del lóbulo temporal medial y morfometría basada en voxels

La volumetría hipocámpica manual es el estándar de referencia en imagenología para el apoyo diagnóstico en la clínica y la investigación de la demencia por probable enfermedad de Alzheimer (Jack Jr. et al., 2011). Uno de los ejercicios que se intenta realizar con este trabajo es comparar la segmentación manual contra la segmentación automatizada del hipocampo y del lóbulo temporal medial; al mismo tiempo, valorando la capacidad de estas técnicas automatizadas de distinguir entre los pacientes con EA y TCaL contra los pacientes sanos. Al comparar el volumen hipocámpico promedio manual, el volumen hipocámpico obtenido por segmentación automatizada con FSL y el volumen del lóbulo temporal medial obtenido mediante la parcelación con FreeSurfer podemos observar una disminución del volumen mediante estas tres técnicas de segmentación conforme incrementa el deterioro cognitivo. Podemos observar que existe una correlación entre el volumen del lóbulo temporal medial y el deterioro cognitivo determinado por el puntaje del MMSE (Figura 20). Con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.2463, la correlación entre el deterioro cognitivo cuantificado mediante el MMSE y el volumen del lóbulo temporal medial es buena, estadísticamente significativa la diferencia ($p=0.002222$), si se interpreta este valor usando criterios epidemiológicos y psicosociales. Sin embargo, la correlación entre los puntajes del MoCA y el volumen del lóbulo temporal medial es débil, insignificante y sin diferencias estadísticamente significativas (Figura 21). La existencia de una correlación positiva entre el puntaje del MMSE y no del MoCA aunado a la débil e insignificante correlación entre el MoCA y la volumetría hipocámpica nos habla sobre la poca confiabilidad de la prueba psicométrica que de las técnicas volumétricas automatizadas (Figura 11, 12, 15, 17).

Figuras 20 y 21: Deterioro cognitivo en relación al volumen hipocámpico por segmentación automatizada.

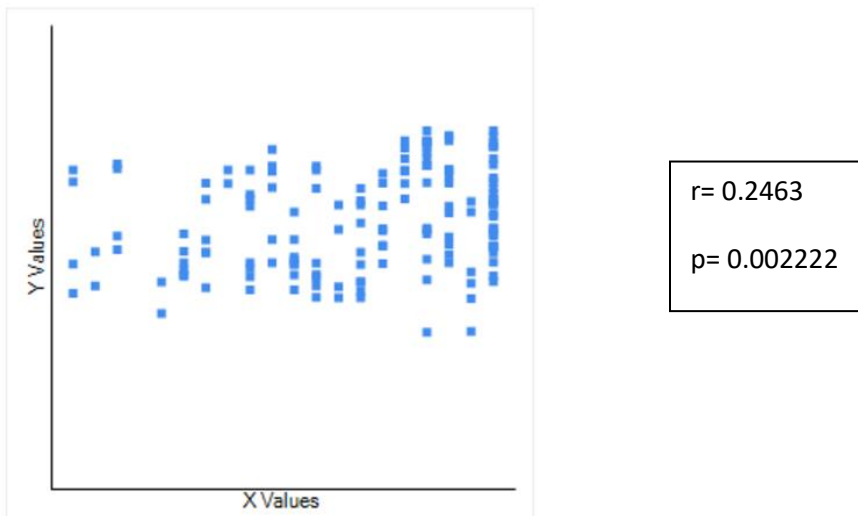


Figura 20. Correlación entre MMSE y volumen del lóbulo temporal por segmentación automatizada en población total. Abscisa: puntaje Minimal State Exam, Ordenada: volumen lóbulo temporal medial.

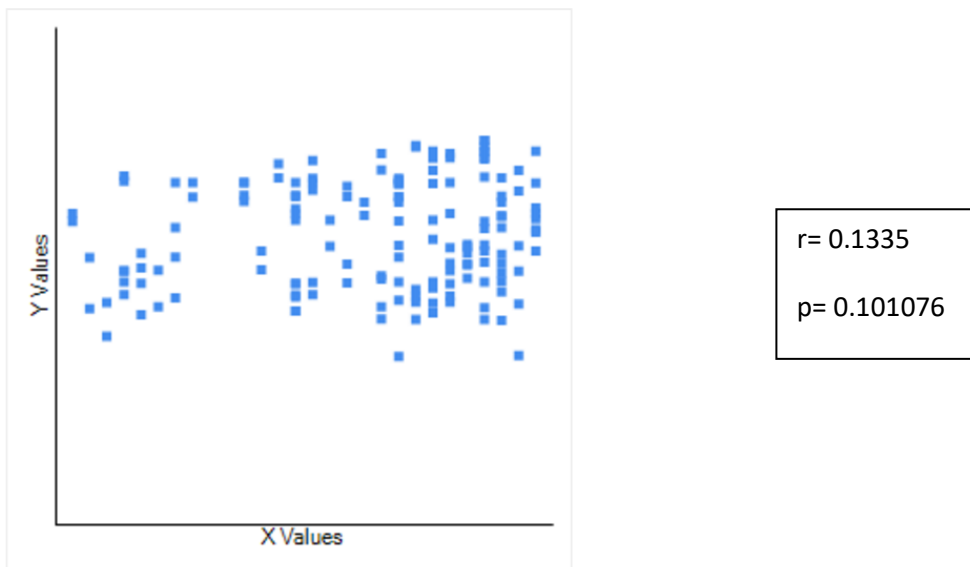


Figura 21. Correlación entre MoCA y volumen del lóbulo temporal medial por segmentación automatizada en población total. Abscisa: puntaje Minimal State Exam, Ordenada: volumen lóbulo temporal medial.

La segmentación automatizada del lóbulo temporal medial e hipocampo tiene la capacidad de diferenciar entre la EA y el EN, en la población mexicana. La diferencia del volumen de segmentación del lóbulo temporal medial en pacientes con EA de $4.34 \pm 0.74 \text{ cm}^3$ comparada con $4.93 \pm 0.86 \text{ cm}^3$ es estadísticamente significativa ($p=0.0001$); al igual que la diferencia entre el volumen hipocámpico determinado por morfometría basada en voxeles de $7.91 \pm 0.46 \text{ cm}^3$ para el grupo diagnóstico con EA y el grupo con EN de $8.18 \pm 0.5 \text{ cm}^3$, que es igual a $p=0.0035$ (Tabla 16). En cuanto al grupo diagnóstico TCaL, las diferencias de volumen son estadísticamente significativas ($p=0.0386$) únicamente para la morfometría basada en voxeles del hipocampo promedio, siendo de $7.98 \pm 0.42 \text{ cm}^3$ en TCaL y de $8.18 \pm 0.5 \text{ cm}^3$ en el EN; las diferencias entre TCaL y EN para la segmentación automatizada del lóbulo temporal medial no son estadísticamente significativas con una $p=0.211$ (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación entre el volumen hipocámpico medido con morfometría basada en voxeles, segmentación automatizada y segmentación manual.

Grupo diagnóstico	N	Segmentación automatizada del lóbulo temporal medial e hipocampo (cm^3)				Volumen hipocámpico promedio normalizado (cm^3)	
		LTM	p	MBV	p	Volumen hipocámpico (cm^3)	p
EA	26	4.34 ± 0.74	0.0001	7.91 ± 0.46	0.0035	2.37 ± 0.50	0.016
TCaL	20	4.71 ± 0.92	0.211	7.98 ± 0.42	0.0386	2.80 ± 0.79	0.002
EN	30	4.93 ± 0.86		8.18 ± 0.5		3.00 ± 0.66	

N: número; LTM: lóbulo temporal medial; MBV: segmentación hipocámpica por morfometría basada en voxeles; HD: hemisferio derecho; HI: hemisferio izquierdo, EA: demencia por probable enfermedad de Alzheimer; TCaL: trastorno cognitivo amnésico leve; EN: envejecimiento normal.

Los volúmenes del hipocampo promedio no son iguales a través de las diferentes técnicas segmentación; sin embargo, el patrón descendente del volumen se mantiene conforme progresa el deterioro cognitivo (Tabla 16). El volumen hipocámpico promedio segmentado por morfometría basada en voxeles es 2.97 veces mayor que el del volumen segmentado manualmente; lo cual se debe a las propiedades intrínsecas de la técnica automatizada (normalización y suavizado). El suavizado y la normalización deforman la imagen, al mismo tiempo que reducen la diferencia de

intensidad entre la sustancia blanca y gris. Las diferencias entre el volumen calculado mediante la técnica automatizada y la manual pueden ser disminuidas al incrementar el contraste en la adquisición de la imagen volumétrica; esto se puede lograr disminuyendo el tiempo de repetición y el tiempo de eco. La segmentación automatizada del volumen del lóbulo temporal medial es 1.71 veces mayor que la segmentación manual del hipocampo. Esta diferencia puede explicarse debido a que el lóbulo temporal medial comprende las siguientes regiones: la formación hipocámpica comprendida de las subregiones del Cuerno de Amón, el giro dentado, y el subiculum; la corteza perirrinal; la corteza entorrinal; y la corteza parahipocámpica (Squire et al., 2004). Al igual que la morfometría basada en voxels con FSL la segmentación del lóbulo temporal medial con FreeSurfer también modifica la imagen original por lo cual la segmentación por intensidades de estas regiones puede ser sobreestimada.

6. Puntos de fortaleza y debilidad del estudio

Una de las fortalezas de este estudio es la heterogeneidad de la población; demográficamente y geográficamente la muestra es representativa de la diversidad de la población mexicana ya que los sujetos fueron reclutados de diversos entornos sociales y el rango de escolaridad permitió un análisis de una población con menor nivel educativo. Al tener una muestra vasta de pacientes (21) con baja escolaridad y una muestra suficiente (22) con escolaridad intermedia, este estudio aporta información que contribuye al eventual estudio del concepto de reserva cognitiva. Otra ventaja de este estudio es el uso de resonadores 3.0 Teslas, dado que el contraste entre los tejidos y la definición de los bordes del hipocampo en las imágenes es superior que el contraste y la definición proporcionada por resonadores de 1.5 Teslas utilizados en otros estudios (Briellmann et al., 2001, Jeukens et al., 2009). Esta mejora en el contraste y la definición facilita la medición manual de la formación hipocámpica, proporcionando una mayor precisión y menos errores en la medición (Briellmann et al., 2001, Jeukens et al., 2009).

Uno de los puntos débiles de este estudio, es su característica de secuencia temporal de tipo transversal. Las tasas de atrofia hipocámpica anuales son de interés para el investigador clínico ya que éstas eventualmente formaran parte de los criterios diagnósticos y pronósticos para la EA y el TCaL. Un estudio reciente que analiza a pacientes incorporados a la ADNI, reporta que las tasas de atrofia hipocámpica anual de 1.09% \pm 3.0, 2.74% \pm 3.5 y 4.04% \pm 3.6 para los grupos de pacientes con EN, TCaL y EA, respectivamente (Cardoso et al., 2013). La tasa de

conversión anual aceptada en pacientes diagnosticados con TCaL a AD es del 8% al 19% (Colliot et al., 2008). Al realizarse únicamente una medición, es imposible calcular la tasa de atrofia y con esto el porcentaje de conversión de pacientes con TCaL a EA; la cual tiene una relevancia importante al momento de predecir la evolución del síndrome demencial. Debido a que la población estudiada es de conveniencia, existe un sesgo de selección; sin embargo, este sesgo es mínimo ya que la población incorporada es bastante heterogénea y representativa de las características demográficas de la población mexicana en general, al provenir de más de una tercera parte de los estados del país.

Un problema que existe con la segmentación automatizada es que depende del contraste entre los tejidos; sustancia blanca y materia gris, principalmente. Durante el procesamiento de las imágenes posterior a su adquisición, es necesario convertir las imágenes de formato Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) a formato Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) para el procesamiento de las imágenes en FSL y FreeSurfer. La falta de uniformidad de los formatos utilizados en la clínica y en la investigación es un factor que puede crear confusión (confounding factor), ya que cada paso adicional que añade en un proceso determinado introduce más variables y por ende mayores fuentes de errores (Larobina et al., 2014). La fuerza de asociación entre el deterioro cognitivo y el volumen del lóbulo temporal medial y sus estructuras, es menor para el grupo diagnóstico TCaL que para el grupo diagnóstico EA, debido a que las diferencias de intensidad entre la sustancia gris y blanca en la imagen de adquisición. Si el contraste de la imagen original no es adecuado, las técnicas automatizadas pueden sobreestimar los volúmenes de las regiones de interés; este es un problema recurrente cuando las imágenes obtenidas tienen como su principal función la aplicación clínica y no la de investigación. Un nuevo protocolo de adquisición de imágenes de la secuencia T1 en tercera dimensión (3D-SPGR y 3D T1FFE) para ambos resonadores fue creado por los técnicos físicos de la unidad de resonancia magnética del instituto de neurobiología para incrementar el contraste de las imágenes nativas; así facilitando e incrementando la verosimilitud de los datos obtenidos con las segmentaciones automatizadas. El contraste de las imágenes nativas obtenidas para este estudio es adecuado; sin embargo, no óptimo.

Otro aspecto que puede fortalecer la fuerza de asociación en entre la reserva cognitiva de la población en estudio y el volumen hipocámpica es la realización de secuencias de fMRI como la secuencia BOLD con paradigma de reposo para esbozar el DMN y los cambios en las áreas de

activación asociados al deterioro cognitivo de los pacientes a través del tiempo (Shin et al., 2011, Koch et al., 2012). El incorporar secuencias de fMRI permitiría comparar el DMN de los pacientes con baja y alta escolaridad; proporcionando una idea más clara sobre el concepto de reserva cognitiva en la población mexicana.

IX. CONCLUSIÓN

El futuro del diagnóstico de la demencia por probable enfermedad de Alzheimer y el trastorno cognitivo amnésico leve seguirá basándose en los datos clínicos; sin embargo, los marcadores biológicos o biomarcadores continuarán expandiendo la frontera diagnóstica. Los biomarcadores son parámetros fisiológicos, bioquímicos y anatómicos que pueden ser medidos in vivo y reflejan los procesos fisiopatológicos relacionados con una enfermedad (Jack et al., 2011). A la fecha, únicamente cinco biomarcadores están incorporados a los criterios diagnósticos con fines de investigación de la demencia por probable enfermedad de Alzheimer: a) proteína A β 42 en líquido cefalorraquídeo; b) tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar beta amiloide como el compuesto de Pittsburg ([C]PIB) y el 2-(1-{6-[(2-[F]Fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil}etilideno) malono nitrilo ([18F]FDNNP); c) proteína tau en líquido cefalorraquídeo; d) RM estructural; e) tomografía con emisión de positrones empleando el radiofármaco 18F-fluorodeoxiglucosa ([18F]FDG) (Jack et al., 2011, Jack et al., 2013). Los biomarcadores se dividen en biológicos, imagenológicos y genéticos. Los marcadores biológicos comprenden la proteína A β 42, las proteínas tau total y tau fosforilada (P-tau) en el líquido cefalorraquídeo. Hasta el momento no se han podido validar marcadores biológicos serológicos que sirvan para el diagnóstico de la EA; mientras que los marcadores de imagen y medicina nuclear que han sido validados para la investigación incluyen RM y la PET (Jack et al., 2011). En cuanto a los marcadores genéticos, existen tres con clara asociación y uno como factor de riesgo: APP, PSEN 1, PSEN2 y Apo ϵ 4, respectivamente (Dubois et al., 2007, Sperling et al., 2011). Sin embargo, el uso diagnóstico del gen Apo ϵ 4 está en debate inclusive para fines de investigación (McKhann et al., 2011). Hasta el momento los biomarcadores sólo se han validado para formar parte de los criterios de clasificación en la investigación clínica; sin embargo, existen varios esfuerzos para estandarizar los resultados y delimitar los límites y puntos de corte entre la EA, el TCaL y el EN (Jack et al., 2011, Sperling et al., 2011, Albert et al., 2011).

En este estudio, los volúmenes hipocámpicos reportados son superiores a los encontrados en la literatura; sin embargo, están dentro de los parámetros aceptados y manteniendo el mismo patrón descendiente al ser comparados con el deterioro cognitivo. Analizando la literatura disponible, se pueden establecer los puntos de corte aceptables en nuestra población para la medición hipocámpica promedio normalizada en: $\leq 2.8\text{cm}^3$ para la sospecha de EA ($p < 0.001$) y $\geq 3.0\text{cm}^3$ para el EN ($p < 0.001$); siempre y cuando sea complementado con el diagnóstico clínico y

apoyado por pruebas psicométricas como el MMSE y el MoCA. Sigue existiendo la problemática para el diagnóstico oportuno del TCaL ya que el volumen hipocámpico promedio normalizado se encuentra entre 2.3cm^3 a 3.6cm^3 . Cabe resaltar que únicamente existió una fuerte correlación estadísticamente significativa entre ambas pruebas psicométricas (el puntaje del MMSE y el puntaje del MoCA) y el VHPN de toda la población, en el subgrupo de EN y en la población de alto nivel escolar.

El grosor cortical y el volumen del lóbulo temporal medial y el hipocampo por técnicas automatizadas también muestra un patrón descendente conforme con la progresión del deterioro cognitivo; sin embargo, al igual que la volumetría hipocámpica manual el diagnóstico en el TCaL no es tan concreto como para la EA. Mientras que el grosor cortical del lóbulo temporal medial entre los pacientes con EA y TCaL tienen diferencias significativas con los sujetos con EN; esto es sólo cierto para el hemisferio derecho. Este dato nos obliga a preguntarnos sobre la razón por la cual el volumen y el grosor cortical del lóbulo temporal medial izquierdo no muestran diferencias estadísticamente significativas. Lo mismo sucede para el resto de las medidas automatizadas del volumen y grosor cortical de regiones previamente asociadas a la demencia por probable enfermedad de Alzheimer: lóbulo parietal, precúneo y lóbulo frontal dorso lateral. Al comparar el grosor cortical promedio de la población mexicana contra el grosor cortical promedio descrito en otras poblaciones, observamos que este es menor para la estudiada en este trabajo. La incapacidad de las herramientas automatizadas para diferenciar entre los sujetos sanos y los grupos diagnósticos de interés, se debe parcialmente al contraste entre la sustancia gris y sustancia blanca de las imágenes adquiridas en el protocolo clínico; los tiempos de eco y de repetición fueron ajustados en la secuencia de tercera dimensión ponderada en T1 por los físicos médicos, posterior a la terminación de este estudio.

Una explicación por la cual la población en estudio promedió valores hipocámpicos mayores que los reportados en la literatura, es la baja escolaridad de la muestra. Al comparar estos datos con otra población con baja escolaridad, los volúmenes se encontraron dentro del rango propuesto para los grupos con EA, TCaL y EN. Tener una población con menor nivel educativo, se podría correlacionar con una menor reserva cognitiva; por lo cual las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo se presentan a mayor volumen hipocámpico. En pocas palabras, a menor escolaridad, mayor volumen hipocámpico tendrá el paciente cuando presente el cuadro clínico de deterioro cognitivo; ya que su reserva cognitiva es menor.

X. PERSPECTIVAS

La reserva cognitiva incrementa la habilidad de un individuo para sostener altos niveles de lesión neuronal sin la aparición de síntomas clínicos (Sperling et al., 2011, Stern, 2012, Steffener et al., 2012). Este concepto proporciona una explicación para entender las diferencias entre la susceptibilidad hacia los cambios patológicos de ciertos individuos; mientras que unos son capaces de tolerar bien estos cambios manteniendo una función adecuada, otros no lo son (Stern, 2012, Steffener et al., 2012). La reserva cognitiva está relacionada con la neuroplasticidad y está influenciada por factores genéticos y epigenéticos, como son los factores ambientales (Vasile, 2013); sin embargo, estas asociaciones necesitan ser exploradas en un futuro.

El concepto de reserva cognitiva representa la habilidad de activar redes neuronales alternas o estrategias cognitivas para poder hacer frente a la patología que asedia (Sperling et al., 2011). Aunque los pacientes con mayor reserva cognitiva pueden tolerar mayor carga patológica, estos se deterioran con mayor rapidez cuando presentan sintomatología de deterioro cognitivo (Stern, 2012). Esto se explica por el hecho de que los individuos con mayor reserva cognitiva tendrán una patología más avanzada al inicio de su deterioro cognitivo y por lo tanto será menor el tiempo que transcurra hasta que la patología abruma a la función, dando como resultado una mayor tasa de deterioro (Stern, 2012).

La fMRI y la PET sirven para delimitar el DMN y por lo tanto sirven para cuantificar la reserva cognitiva (Greicius et al., 2004, Stern, 2012). El estudio de la reserva cognitiva se realiza preferentemente mediante la fMRI, mediante el estudio del DMN, a través de la obtención de la secuencia BOLD (Shin et al., 2011, Koch et al., 2012). Las redes de modo automático están estrechamente relacionadas con el procesamiento de memoria episódica (Greicius et al., 2004). La sensibilidad y especificidad calculada para los cambios en el DMN para distinguir entre pacientes con EA y sujetos sanos es del 85% y el 75%, respectivamente (Greicius et al., 2004); sin embargo, si se emplean conjuntamente las técnicas de evaluación de volúmenes de interés y el análisis de componentes independientes en la secuencia BOLD, la sensibilidad y especificidad son de 100% y 95%, respectivamente (Koch et al., 2012). Aunque considerar al concepto de reserva cognitiva como biomarcador es aún prematuro (Stern, 2012), el futuro de la valoración del deterioro cognitivo apunta hacia las pruebas de daño funcional más que a las de daño estructural; no obstante, estas herramientas diagnósticas tienen un valor complementario.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert M, DeCarli C, DeKosky S, et al. (2004). The use of MRI and PET for clinical diagnosis of dementia and investigation of cognitive impairment: a consensus report. Alzheimer's Association: San Francisco, USA.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*; **7**:270-79.
- Alloul K, Sauriol L, Kennedy W, et al. (1998). Alzheimer's disease: a review of the disease, its epidemiology and economic impact. *Archives of gerontology and geriatrics*; **27**:189-221.
- Alzheimer Disease International (2009). World Alzheimer report 2009: Alzheimer Disease International: London.
- Apostolova LG, Thompson PM (2008). Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*; **46**:1597-1612.
- Ashburner J, Friston KJ. (2000). Voxel-based morphometry- the methods. *Neuroimage*; **11**: 805-21.
- Bacacan-Yildiz G, Isik AT, Ur E, et al. (2013). COST: Cognitive State Test, a brief screening battery for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *International psychogeriatric*; **25**:403-12.
- Boyes RG, Gunter JL, Frost C, et al. (2008). Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils. *Neuroimage*; **39**(4):1752-62.
- Boughey JGF, Graff-Radford NR (2007). Alzheimer's disease. In: Schapira A, (1ra ed). *Neurology and clinical neuroscience*, Philadelphia: Mosby Elsevier; 846-58.
- Cardoso MJ, et al. (2011). LoAd: a locally adaptive cortical segmentation algorithm. *Neuroimage*; **56**(6): 1386-97.
- Cardoso MJ, Leung K, Modat M, et al. (2013). STEPS: similarity and truth estimation for propagated segmentations and its application to hippocampal segmentation and brain parcellation. *Medical image analysis*; **17**(6):671-84
- Chincarini A, Bosco P, Calvini P, et al. (2011). Local MRI analysis approach in the diagnosis of early and prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage*; **58**:469-80.
- Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, et al. (2007). Anatomically constrained region deformation for automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*; **34**:996-1019.
- Clínica Universidad de Navarra (CUN): Diccionario médico [online] (2013). Available from: <http://www.cun.es/area-salud/diccionario-medico>. [Accessed 15/05/2013].
- Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al. (2008). Discriminating between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*; **248**:194-201.

- Consejo Nacional de poblaciones (2012). Documento metodológico: proyecciones de la población de México 2010-2050. CONAPO: México City.
- Consejo nacional de población (CONAPO) [online]. (2013). Available from: <<http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones>>. [Accessed 20/05/2013].
- Csernansky JG, Wang L, Swank J, et al. (2005). Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage*; **25**:783-92.
- de Jaeger C (2011). Physiologie du vieillissement. *Encyclopédie médico-chirurgicale*; **E-26-007-D-10**:1-8.
- Devanad DP, Bansal R, Liu J, et al. (2012). MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage*; **60**:1622-29.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007). Research criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*; **6**:734-46.
- Ewers M, Insel P, Jagust WJ, et al. (2012). CSF biomarker and PIB-PET-derived beta-amyloid signature predicts metabolic, gray matter, and cognitive changes in nondemented subjects. *Cerebral cortex*; **22**:1993-2004.
- Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, et al. (2011). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiology of aging*; **32**:1733-41.
- Fischl B, Dale AM (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS*; **97** (20):11050-55.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*; **12**:189-98.
- Föster E, Zhao S, Frotscher M (2006). Laminating the hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*; **1**:1-10.
- Freitas S, Simoes MR, Alves L, et al. (2013). Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer disease association disorders*; **27**:37-43.
- Gooderham SE, Bryden PJ (2014). Does your dominant hand become less dominant with time? The effects of aging and task complexity on hand selection. *Developmental psychobiology*; **56**(3):537-46.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the national academy of science*; **101**:4637-42.
- Hamalainen A, Tervo S, Grau-Olivares M, et al. (2007). Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage*; **37**: 1122-31.
- Hayman LA, Fuller GN, Cavazos JE (1998). The hippocampus: normal anatomy and pathology. *American Journal of Roentgenology*; **171**:1139-46.
- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* [online]; **1**:1-6. Disponible de:

<<http://www.neurology.org/content/early/2013/02/06/WNL.0b013e31828726f5>>. [Acceso 14/02/2013].

- Henley SMD, Ridgway GR, Scahill RI, et al. (2010). Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from Huntington disease. *Am J Neuroradiol*; **31**: 711-19.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*; **7**:257-62.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. (2013). Tracking pathophysiological process in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology*; **12**:207-16.
- Jagust WJ, Mormino EC (2011). Lifespan brain activity, β -amyloid, and Alzheimer's disease. *Trends in cognitive sciences*; **15**:520-26.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SARB, et al. (2003). A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*; **18**: 895-907.
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, et al. (2004). Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*; **23**: 708-16.
- Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. (2012). Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*; **33**:466-78.
- Larobina M, Murino L (2014). Mediacla image file formats. *J Digit Imaging*; **27**: 200-06.
- Leemput KV, Vandermeulen D, Maes F et al. Capítulo 1: Model-based brain tissue classification. En *Handbook of biomedical image analysis, Volume II: segmentation models part B*. Suri JS, Wilson DL y Laxminarayan S. Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2005. 2-4.
- Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, et al. (2013). Visual ratings of atrophy in MCI: prediction of conversion and relationship with CSF biomarkers. *Neurobiol Aging*; **34**(1):73-82
- Li J, Pan P, Huang R, Shang H (2012a). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volume alterations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*; **36**: 757-63.
- Mahieux F (2001). Maladie d'Alzheimer. *Encyclopédie médico-chirurgicale*; **5-0900**:1-4.
- Mahieux-Laurent F (2008). Troubles de la mémoire. *Encyclopédie médico-chirurgicale*; **E-1-1095**:1-12.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*; **7**:263-69.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J (2005). Voxel -based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current medical imaging reviews*; **1**(1):1-9.

- Mitchell AJ (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*; **43**:411-31.
- Moafmashhadi P, Koski L (2013). Limitations for interpreting failure on individual subtests of the Montreal cognitive assessment. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*; **26**:19-28.
- Mukaka MM. (2012). Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. **24**(3):69-71.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatric Society*; **53**:695-99.
- Noh Y, Jeon S, Lee JM, et al. (2014). Anatomical heterogeneity of Alzheimer disease: based on cortical thickness on MRIs. *Neurology*; **83**(21):1936-44.
- Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, et al. (2012). Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C] PIB, [18F] FDDNP and [18F] FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; **39**:990-1000.
- Paulin M, Pasquier F (2010). Syndrome démentiel: diagnostic et prise en charge. *Encyclopédie médico-chirurgicale*; **E-5-0745**:1-10.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*; **58**:1985-92.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*; **9**:63-75.
- Protas HD, Kepe V, Hayashi KM, et al. (2012). Prediction of cognitive decline based on hemispheric cortical surface maps of FDDNP PET. *Neuroimage*; **61**:749-60.
- Pruessner JC, Li LW, Serles W, et al. (2000). Volumetry of hippocampal and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral cortex*; **10**:433-42.
- Real Academia Española: diccionario de la lengua española [online]. (2014). Available from: <<http://www.rae.es/rae.html>>. [Accessed 18/09/2014].
- Rigaud AS, Latour F, Bayle C, et al. (2005). Tratamiento de la demencia. *Encyclopédie médico-chirurgicale*; **E-3-1098**:1-5.
- Roalf DR, Moberg PJ, Xie SH, et al. (2013). Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimer's & dementia*; **9**(5):529-37.
- Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S, et al. (2015). False positive rates in voxel-based morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neuroscience and behavioral reviews*; **52**: 49-55.
- Schmidt R, Havas D, Ropele S, et al. (2008). MRI in dementia. *Neurologic Clinics*; **27**:221-36.
- Shin J, Kepe V, Small GW, et al. (2011). Multimodal imaging of Alzheimer pathophysiology in the brain's default mode network. *International journal of Alzheimer's disease*; **2011**:1-8.

- Sikaroodi H, Yadegari S, Miri SR (2013). Cognitive impairments in patients with cerebrovascular risk factors: A comparison of Mini Mental Status Exam and Montreal Cognitive Assessment. *Clinical neurology and neurosurgery*; **115**(8):1276-80
- Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*; **65**:403-13.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans. Med. Imag.*; **17**:87–97.
- Snyder PJ, Jackson CE, Petersen RC, et al. (2011). Assessment of cognition in mild cognitive impairment: a comparative study. *Alzheimer & dementia*; **7**:338-55.
- Sosa-Ortiz A, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research*; **43**:600-08.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*; **7**:280-92.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci.*; **27**:279-306.
- Steffener J, Stern Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et biophysica acta*; **1822**:467-73.
- Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology*; **11**:1006-12.
- Szabo CA, Xiong J, Lancaster JL, et al. (2001). Amygdalar and hippocampal volumetry in control participants: differences regarding handedness. *American journal of Neuroradiology*; **22**:1342-45.
- Teipel SJ, Grothe M, Lista S, et al. (2013). Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Medical clinics of North America*; **97**:399-424.
- Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. (2010). N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE transactions on medical imaging*; **29**(6):1310-20.
- Universidad Católica de Chile: manual de semiología [online]. (2007). Available from: <<http://escuela.med.puc.cl/Publ/ManualSemiologia/025LaHistoriaClinica.htm>>. [Accessed 18/09/2014].
- Van der Haegen L, Westerhausen R, Hugdahl K, et al. (2013). Speech dominance is a better predictor of functional brain asymmetry than handedness: a combined fMRI word generation and behavioral dichotic listening study. *Neuropsychologia*; **51**: 91-7.
- Vasile C. (2013). Cognitive reserve and cortical plasticity. *Procedia-social and behavioral sciences*; **78**:601-04.
- Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, et al. (2013). Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*; **33**:755-66.

- Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. (2013). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*; **9**(5):111-94.
- Westman E, Simmons A, Muehlboeck JS, et al. (2011). AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America. *Neuroimage*; **58**: 818-28.
- Wimo A, Jönsson L, Winbald B, et al. (2007). An estimate of the total worldwide societal costs of Dementia in 2005. *Alzheimer's & Dementia*; **3**:81-91.
- Wimo A, Winbald B, Jönsson L, et al. (2007). The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimer's & Dementia*; **6**:98-103.
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, et al. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer & Dementia*; **9**:1-13.
- World Health Organization (2008). Global burden of disease 2004 update. World Health Organization: Switzerland.
- Yang J, Pan P, Song W, et al. (2012). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation. *Journal of the neurological sciences*; **316**:21-9.
- Zhang S, Han D, Tan X, et al. (2012). Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *The international journal of clinical practice*; **66**:185-98.

XII. ANEXOS

Se anexan dos artículos publicados que se derivaron de este trabajo de tesis:

1. Barragán-Campos HM, Celada-Borja CA, Mondragón-Uribe JD (2015). Volumetría hipocámpica: guía de segmentación manual. *Anales de Radiología México* 14: 178-90.
2. Mondragón JD, Celada-Borja C, Barinagarrementeria-Aldatz F, Burgos-Jaramillo M, Barragán-Campos HM (2016). Hippocampal volumetry as a biomarker for dementia in probable Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment in people with low education”, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(3): 486-99.



SIEMENS

Volumetría hipocámpica: guía de segmentación manual

RESUMEN

El hipocampo es una estructura localizada en la profundidad del lóbulo temporal, se extiende en toda la longitud del piso del asta anterior del ventrículo lateral. Esta estructura interviene en el aprendizaje, la memoria, el comportamiento emocional y el control motor, por lo que resulta de gran interés. La volumetría hipocámpica es un método imagenológico que se utiliza para determinar el volumen del hipocampo para apoyar al diagnóstico de ciertas afecciones. El hipocampo puede ser segmentado de diversas maneras, utilizando desde métodos manuales hasta los completamente automatizados; sin embargo, el método manual continúa siendo el estándar de referencia. Existen diversos protocolos de segmentación manual y se está tratando de establecer un consenso internacional para la estandarización de este método. El volumen hipocámpico se obtiene utilizando los tres planos de visualización de imágenes ponderadas en T1 en secuencias volumétricas. El volumen hipocámpico ayuda al diagnóstico de la epilepsia de lóbulo temporal, la enfermedad de Alzheimer y el trastorno cognitivo amnésico leve, entre otras enfermedades.

Palabras clave: volumetría, hipocampo, resonancia magnética, epilepsia, Alzheimer, trastorno cognitivo leve.

Hippocampal volumetry: manual segmentation guideline

ABSTRACT

The hippocampus is a structure located in the depths of the temporal lobe, extending the full length of the floor of the anterior horn of the lateral ventricle. This structure is involved in learning, memory, emotional behavior, and motor control, making it a focus of great interest. Hippocampal volumetry is an imaging method used to determine the volume of the hippocampus, to support diagnosis of certain disorders. The hippocampus can be segmented in several ways, ranging from manual to fully automated methods; however, the manual method remains the reference standard. There are several manual segmentation protocols, and efforts are being made to establish an international consensus on standardization of this method. The hippocampal volume is obtained using the three viewing planes of T1 weighted images in volumetric sequences. Hippocampal volume is an aid in diagnosis of epilepsy of the temporal lobe, Alzheimer's disease, and mild amnesic cognitive disorder, among other conditions.

Key words: volumetry, hippocampus, magnetic resonance, epilepsy, Alzheimer's, mild cognitive disorder.

Barragán-Campos HM¹
Celada-Borja CA²
Mondragón-Uribe JD³

¹ Director Médico.

² Residente de Psiquiatría.

³ Estudiante de Maestría en Ciencias.

Unidad de Resonancia Magnética. Instituto de Neurobiología. UNAM-Campus Juriquilla. Boulevard Juriquilla 3001. Col Juriquilla, 76230, Querétaro, Qro. México. Tel: +52 (442) 192-6112; Fax:+52 (442) 234-0650

Recibido: 19 de marzo, 2015

Aceptado: 4 de mayo, 2015

Correspondencia: Héctor Manuel Barragán Campos
hectorbarragan@yahoo.com; barragan@unam.mx

Este artículo debe citarse como

Barragán-Campos HM, Celada-Borja CA, Mondragón-Uribe JD. Volumetría hipocámpica: guía de segmentación manual. Anales de Radiología México 2015;14:178-190.

INTRODUCCIÓN

La formación hipocámpica es un grupo de regiones cerebrales integrado por el giro dentado, el hipocampo, el subículo, el presubículo, el parasubículo y la corteza entorrinal.¹ El hipocampo es una estructura con forma similar a un caballito de mar (originado del griego *hippókampos*; *híppos*: “caballo”, *kámpos*: “monstruo de mar”) que se arquea alrededor del mesencéfalo.² Esta estructura resulta de interés para la imagenología ya que la cuantificación de su volumen es un biomarcador para el diagnóstico de diversas afecciones; entre ellas la demencia por probable enfermedad de Alzheimer y la epilepsia del lóbulo temporal.³⁻⁹ La segmentación manual del hipocampo por personas capacitadas actualmente es el procedimiento de referencia por su precisión y validez.^{4,10} La existencia de diversos protocolos de segmentación manual genera heterogeneidad en las definiciones anatómicas y guías de trazado; es por esto que actualmente se está realizando un esfuerzo internacional para la estandarización de protocolos para la realización de la volumetría hipocámpica con el objetivo de eliminar o disminuir las variaciones entre los métodos de medición.¹¹ El objetivo de este trabajo es brindar las herramientas necesarias al radiólogo general para la adecuada realización de una volumetría hipocámpica y mostrar la gama de enfermedades que se puede diagnosticar con este método.

Generalidades del hipocampo

El hipocampo es una estructura que forma parte de la paleocorteza del lóbulo temporal¹² y constituye la parte principal de la arquicorteza.¹³ Se encuentra profundamente dentro de este lóbulo y está rodeado por el giro parahipocámpico.¹³ Es una elevación curva de sustancia gris que se extiende en toda la longitud del piso del asta inferior del ventrículo lateral y en esta superficie se encuentra revestido por epéndimo.¹⁴

Esta estructura se extiende hacia la parte caudal del cuerpo calloso donde se reduce a una capa delgada de sustancia gris conocida como *indusium griseum* que se extiende sobre la superficie superior del cuerpo calloso hasta su porción rostral en la región de la comisura anterior.¹³

En la superficie dorsal del hipocampo se encuentra una banda gruesa de fibras nerviosas llamada fimbria, la cual se separa del hipocampo por debajo del cuerpo calloso y se continúa con el fórnix, arqueándose hacia los cuerpos mamilares.¹³

Anatómicamente se divide en tres segmentos: la cabeza, el cuerpo y la cola (Figura 1). Histológicamente se puede dividir en 6 capas: álveo, estrato oriens, estrato piramidal, estrato radiado, estrato lacunar y estrato molecular² (Figura 2). El álveo es una estructura que cubre la región del hipocampo que protruye dentro del cuerno temporal del ventrículo lateral, y es la principal vía hipocámpica eferente. El álveo continúa medialmente para formar la fimbria, la cual a su vez se une para formar el fórnix. El cuerno de Ammón (CA) se divide en 4 regiones de acuerdo a sus características celulares, CA1, CA2, CA3 y CA4. CA1 se encuentra adyacente

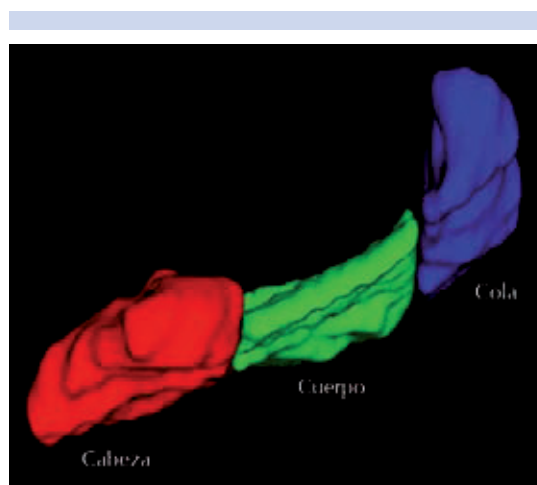


Figura 1. Representación tridimensional de los segmentos del hipocampo.

SIEMENS

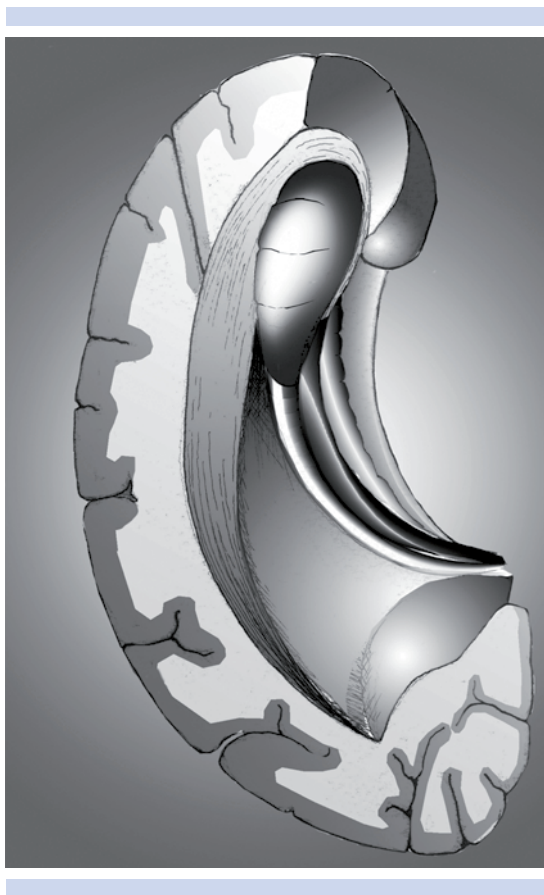


Figura 2. Representación anatómica de la formación hipocámpica.

al subículo y es la región más grande; contiene neuronas pequeñas y dispersas. CA2 contiene neuronas piramidales acumuladas en una lámina densa; generalmente se ubica en la parte superior del CA o cerca de ésta. CA3 está localizado en o cerca de la curva del cuerno de Ammón conforme entra al hilio del giro dentado. CA4 consiste en una población de neuronas piramidales dispersas. El giro dentado envuelve a CA4 y está separado de CA1-CA3 por la fisura hipocámpica.¹⁵

Obtención de las imágenes para este artículo

Las imágenes volumétricas se adquirieron con dos equipos diferentes, un General Electric® Discovery

MR 750 de 3.0 T (Milwaukee, Wisconsin) y un Philips® Achieva Tx de 3.0 T (Best, The Netherlands). Las secuencias fueron T1 3D SPGR y T1 3D FFE, respectivamente. Los parámetros de obtención en el equipo Phillips® fueron TR/TE 7.8/2.4 ms, campo de visión 24 × 12 cm, matriz 256 × 240, 130 cortes promedio, grosor por corte de 1 mm, ángulo de desviación (*flip angle*) de 6 y gap = 0; mientras que en el equipo General Electric® fueron TR/TE 7.8/2.4 ms, campo de visión de 24 × 12 cm, matriz de 192 × 192, grosor por corte de 1 mm, ángulo de desviación de 12 y gap = 0.

Procesamiento y edición de las imágenes

En nuestra unidad la reconstrucción hipocámpica se realiza con el software AW Volumeshare 2 4.4, en la estación "Advantage Workstation" 2006 General Electric®, con la función "Volume rendering". Las imágenes fueron editadas con GIMP 2.8 (Copyright© 2010 Ignacio Antl) para Microsoft Windows®, el modelo hipocámpico fue obtenido con ITK-SNAP 3.0.¹⁶ (Figura 1).

Segmentación

El hipocampo puede ser segmentado de diversas maneras, con métodos desde manuales hasta completamente automatizados; sin embargo, el método manual continúa siendo el estándar de referencia ya que en los métodos automatizados y semiautomatizados existe una tendencia a sobrevalorar el volumen hipocámpico.¹⁷ Debido a la existencia de múltiples protocolos de segmentación manual en este artículo se resumirá el protocolo propuesto por el "Joint EADC-ADNI (*European Alzheimer's Disease Consortium-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) Harmonized protocol" desarrollado a través de la evaluación de múltiples protocolos volumétricos y límites anatómicos.¹⁰

Una adecuada segmentación manual debe cumplir con las siguientes características:

Orientación de las imágenes

- Debe ser determinada en vista sagital, en la cual debe visualizarse una línea que conecta las comisuras anterior y posterior del cerebro. Los cortes coronales empleados para la segmentación se deben posicionar ortogonalmente a este plano.¹⁸

Dirección de la segmentación

- Debe de realizarse de manera rostrocaudal,¹⁸ de esta manera se disminuyen los errores de medición ya que permite evaluar el hipocampo de una manera sistemática.

Navegación 3D

- La segmentación debe de realizarse en el plano coronal.¹⁸
- Es necesaria la visualización de los tres planos (sagital, axial, coronal) ya que la información que brindan los cortes coronales en ocasiones es insuficiente para determinar los límites hipocámpicos¹⁸ (Figura 3).

Límites de la segmentación

- Cabeza: porción más rostral del hipocampo, se observa como una estructura

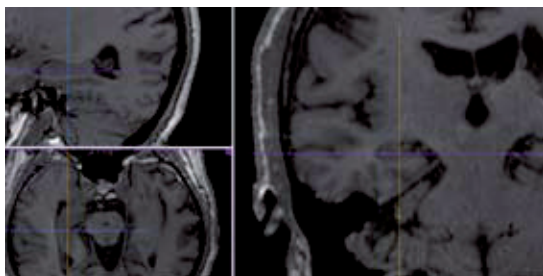


Figura 3. Orientación ortogonal de los cortes.

plegada en el plano sagital y como una estructura bilaminar en el plano coronal.¹⁸

- Cuerpo: incluye, en dirección rostrocaudal, el primer corte donde el hipocampo aparece como una estructura unilaminar tanto en los planos sagital como coronal.¹⁸
- Cola: es la última porción hipocámpica, inicia aproximadamente donde se pueden apreciar por primera vez los colículos superior e inferior en una vista coronal.¹⁸

Es importante tener en consideración que existen múltiples programas para la segmentación manual, por lo que cada uno tiene tanto sus ventajas como sus desventajas. Es importante realizar la segmentación en programas que tengan validación para su uso en la clínica.

Referencias anatómicas para la segmentación

1. Porción más rostral del hipocampo: es el primer corte coronal donde se observa tejido hipocámpico por debajo de la amígdala. En el plano sagital se aprecia una lámina delgada de sustancia blanca que cubre la cabeza hipocámpica, el álveo. En los planos sagital y axial se puede apreciar una pequeña isla de líquido cefalorraquídeo entre la cabeza hipocámpica y la amígdala¹⁸ (Figuras 4-6). Resulta complicado definir esta región utilizando sólo el corte coronal, por lo que recomendamos utilizar el plano sagital para definir esta región (Figura 6).
2. Límite ventral: es la porción de sustancia blanca del giro parahipocámpico que circunda toda la estructura hipocámpica.¹⁸ Se aprecia fácilmente en cortes sagitales (Figura 7).
3. Límite dorsal: depende del nivel, ya que cada estructura presenta una morfología característica, lo cual se ve afectado por la calidad de la imagen. En general se de-

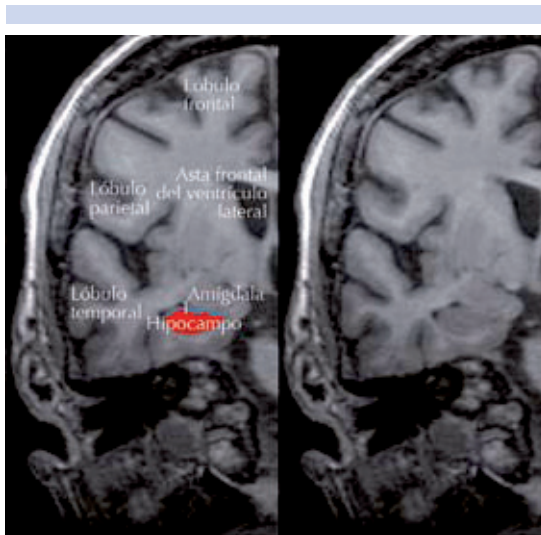


Figura 4. Porción más rostral del hipocampo coronal (1: álveo).

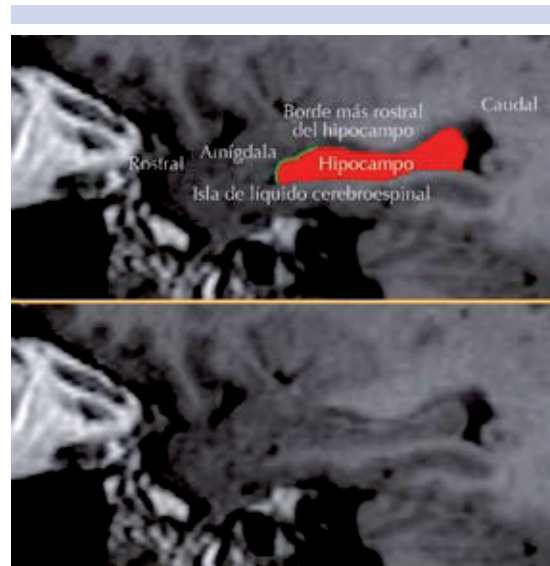


Figura 6. Porción más rostral del hipocampo sagital (borde verde).

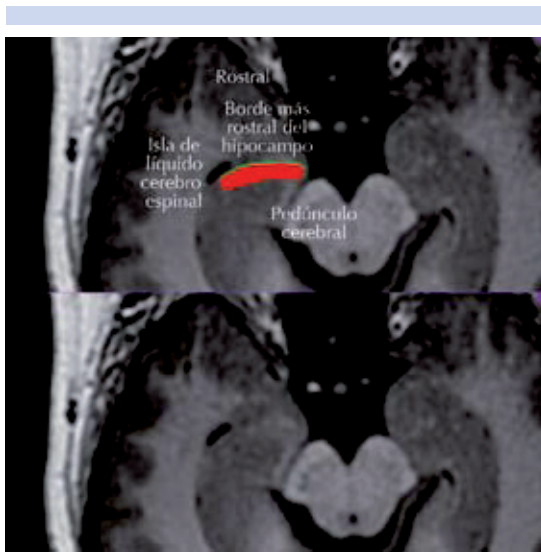


Figura 5. Porción más rostral del hipocampo axial (borde verde).

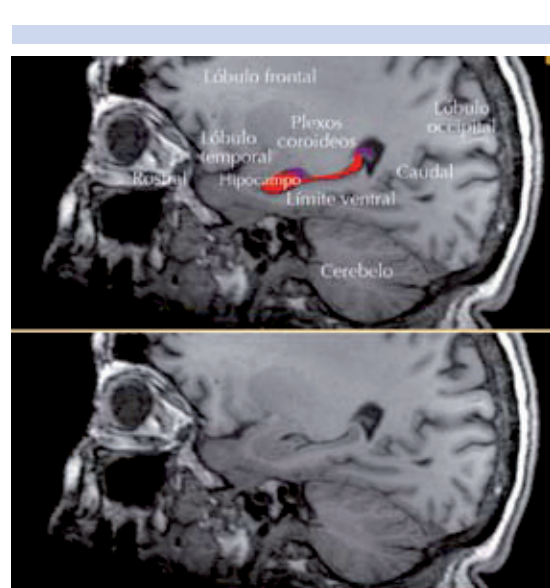


Figura 7. Límite ventral sagital. Las áreas moradas corresponden a los plexos coroideos.

fine como la parte más dorsal de sustancia gris hipocámpica limitada por líquido cefalorraquídeo, o la parte más dorsal del álveo y la fimbria (los cuales deben de ser incluidos en la segmentación).¹⁸

- a. Límite dorsal a nivel de la cabeza: en los cortes más rostrales es la sustancia gris amigdalina. En el plano sagital se aprecia la forma plegada de la cabeza

hipocámpica. Tanto en el corte sagital como en el axial se observa líquido cefalorraquídeo separando la cabeza hipocámpica de la amígdala¹⁸ (Figura 8). El volumen de líquido cefalorraquídeo en esta zona varía según el volumen hipocámpico; en pacientes con menor volumen hipocámpico éste es mayor.

- b. Límite dorsal a nivel del cuerpo y cola: a este nivel el borde dorsal es la interfase entre el tejido hipocámpico (sustancia gris o álveo/fimbria) y el líquido cefalorraquídeo¹⁸ (Figura 9).
- c. Exclusión de los plexos coroideos: a nivel de cuerpo y cola los plexos coroideos se extienden de manera dorsal al hipocampo; estos deben de ser excluidos de la segmentación. En ciertas zonas hipocámpicas es posible distinguirlos debido a la presencia del álveo y la fimbria; sin embargo, en algunas regiones se requiere realizar una inspección multiplanar que permite delimitarlos¹⁸ (Figura 10).



Figura 8. Límite dorsal a nivel de la cabeza, coronal. El área morada corresponde a los plexos coroideos.

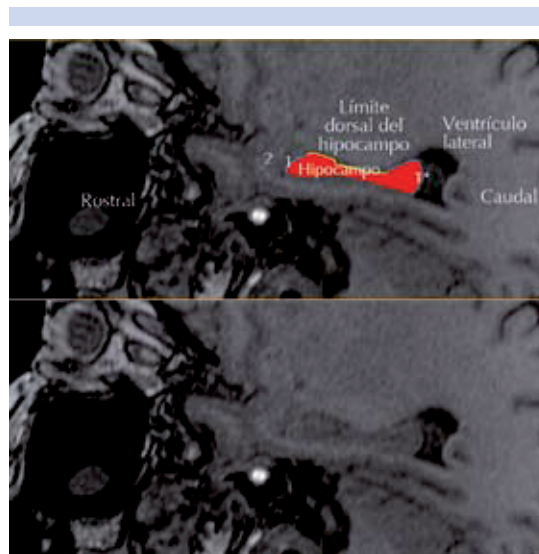


Figura 9. Límite dorsal de cabeza, cuerpo y cola, sagital (1: fimbria, 1*: fimbria y álveo, 2: amígdala). Delimitadas con borde amarillo.

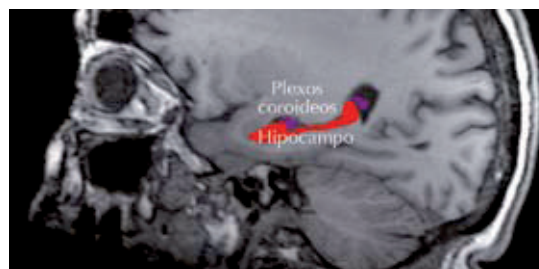


Figura 10. Exclusión de los plexos coroideos (áreas moradas).

- d. Inclusión del álveo/fimbria: la vía álveo-fimbria-fórnix es una de las mayores conexiones subcorticales. Estas fibras son continuación una de otra, recibiendo diferentes nombres de acuerdo con su localización. En la superficie ventricular reciben el nombre de “alveus”, este se extiende oblicuamente y de lateral a medial; al llegar a la superficie hipocámpica se une formando un haz más grueso llamado

“fimbria”. El “fórnix” es la continuación de esta estructura, separado del hipocampo para alcanzar estructuras subcorticales. Tanto el álveo como la fimbria deben de ser incluidos en la segmentación, mientras que el fórnix debe de ser excluido¹⁸ (Figura 11).

4. Límite medial: varía de acuerdo con su posición rostrocaudal. Estos límites se observan mejor en los cortes coronales pero es importante recordar que se deben usar los tres planos para visualizar todos los límites.
 - a. Límite medial a nivel de la cabeza: incluye todos los cortes donde el hipocampo puede verse como una estructura plegada en el plano sagital, o como una estructura bilaminar en el plano coronal. El subículo debe de ser incluido en la segmentación¹⁸ (Figura 12).

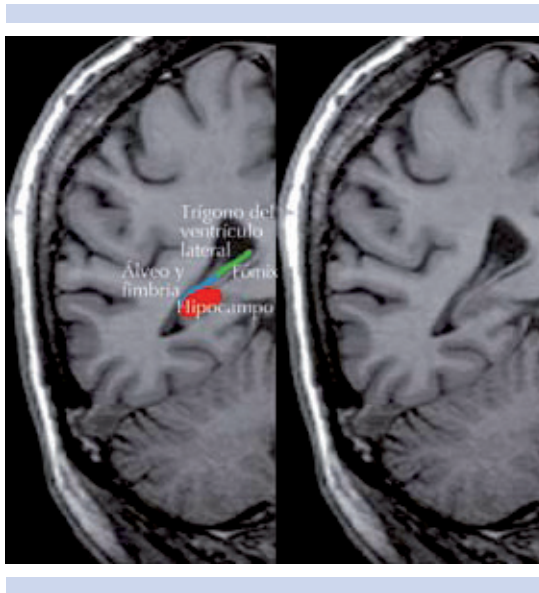


Figura 11. Inclusión de álveo y fimbria. El área azul debe ser incluida en la segmentación mientras que el área verde, que corresponde al fórnix, no debe ser incluida en la segmentación.

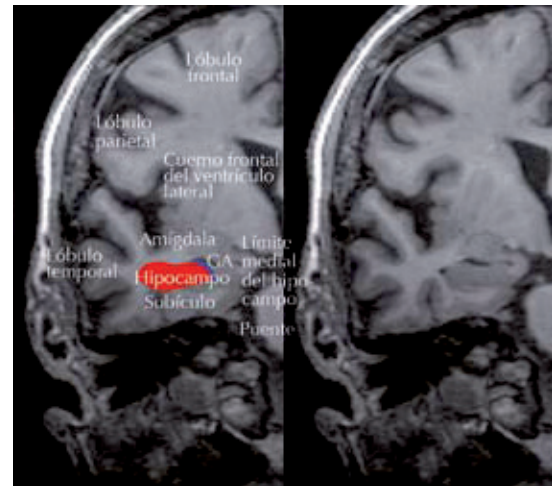


Figura 12. Límite medial cabeza coronal (GA: giro ambiens).

- b. Límite medial a nivel del cuerpo: en dirección rostrocaudal, el primer corte donde el hipocampo aparece como una estructura unilaminar en el plano coronal o como una estructura sin plegar en el plano sagital. A este nivel la sustancia gris hipocámpica bordea el líquido cefalorraquídeo de manera dorsomedial, debe ser separado de la corteza entorrinal o perirrinal adyacente de manera ventromedial¹⁸ (Figura 13).
 - c. Límite medial a nivel de la cola: inicia aproximadamente donde el colículo inferior y superior se visualizan en una vista coronal. El borde medial de la cola consiste en el borde de la sustancia gris del giro parahipocámpico o con el líquido cefalorraquídeo de la cisterna cuadrigémina o perimesencefálica. El tejido hipocámpico termina a nivel del surco calcarino¹⁸ (Figura 14).
5. Límite lateral: está definido por el álveo y la fimbria, que como se ha mencionado antes deben de ser incluidos en la segmentación. En los sujetos con escasa atrofia los cuernos

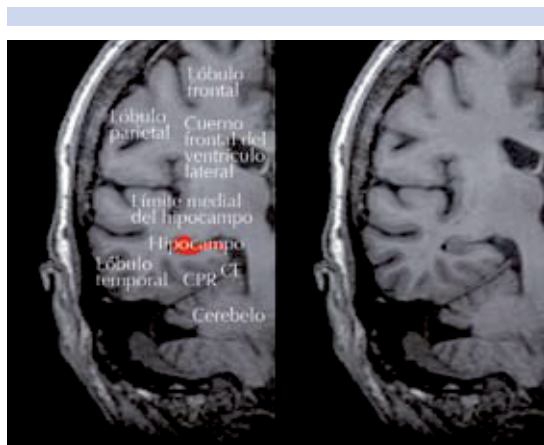


Figura 13. Límite medial cuerpo coronal. (CE: corteza entorrinal, CPR: corteza perirrinal).

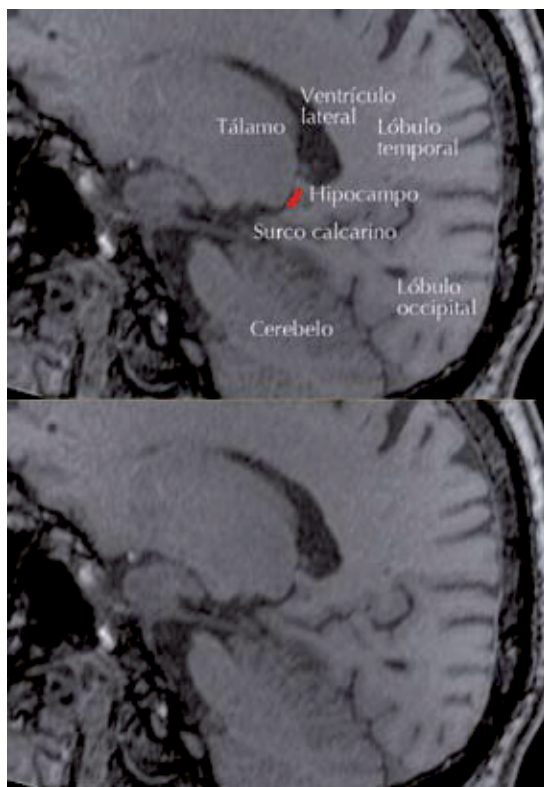


Figura 14. Límite medial cola sagital.

temporales pueden ser muy pequeños y el límite lateral consiste en la sustancia blanca del lóbulo temporal¹⁸ (Figura 15).

6. Porción más caudal: en dirección rostrocaudal se observa una pequeña zona ovoide de sustancia gris inferomedialmente al trígono del ventrículo lateral en los cortes coronales¹⁸ (Figura 16).

En el plano sagital resulta más sencillo delimitar el hipocampo por lo que se recomienda utilizar este plano como guía. Es importante recordar que el hipocampo es una estructura con bordes regulares, aún en sus estados hipotrófico y atrófico, por lo que cualquier borde agudo o irregular debe ser evaluado. Para realizar la segmentación debemos identificar todos los límites anatómicos antes mencionados, posteriormente delimitarlos y por último rellenar el resto de esta estructura anatómica; de esta manera se reducen los errores de medición.

Funciones del hipocampo

En la actualidad existen múltiples hipótesis acerca de la función hipocámpica; sin embargo,

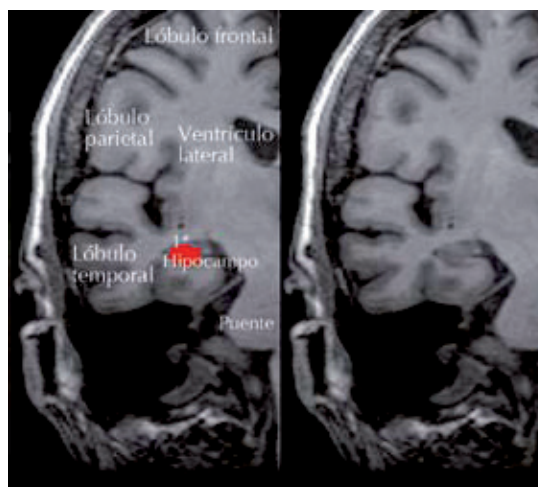


Figura 15. Límite lateral. (1*: fimbria y álveo).

SIEMENS

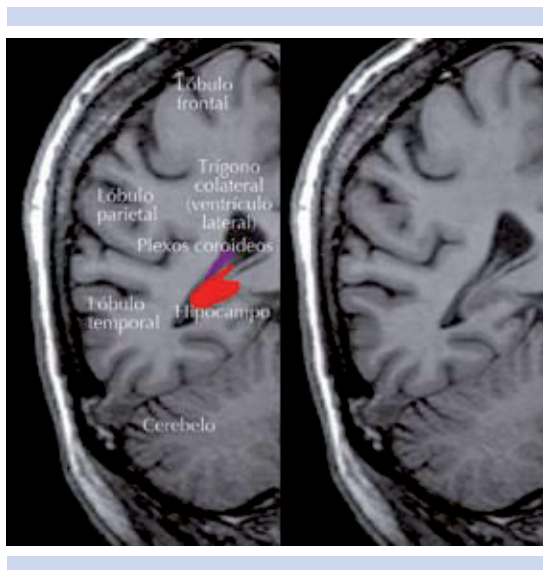


Figura 16. Porción más caudal del hipocampo, coronal. El área morada corresponde con los plexos coroideos.

las funciones más aceptadas son aprendizaje, memoria, regulación del comportamiento emocional, algunos aspectos del control motor, regulación de funciones hipotálamicas² y procesamiento espacial.¹⁹

Aprendizaje y memoria: el hipocampo se encuentra involucrado en todos los aspectos de la memoria declarativa (semántica, episódica y espacial). Después de pasar por el hipocampo la información se almacena en la corteza de asociación, principalmente en la corteza prefrontal y retrosplenial.²

- Memoria semántica: ésta implica reconocer el rostro o el nombre de algún objeto o alguna persona sin tener que recordar cómo fue conocido. De acuerdo con la teoría del proceso dual esta memoria se integra por dos procesos: recolección (obtención del recuerdo) y la familiaridad (habilidad para juzgar algo sin tener que recordar el contexto en el cual se

conoció). La teoría declarativa atribuye este proceso al hipocampo, sin embargo existen diversas teorías que atribuyen esta función a la corteza perirrinal.¹⁹

- Memoria episódica: según la teoría declarativa la memoria episódica recientemente adquirida es vulnerable al daño hipocámpico, mientras que la memoria a largo plazo no presenta daño. Para la teoría de rastros múltiples (*Multiple Trace Theory*) tanto la memoria reciente como la remota dependen del hipocampo, ya que en el momento del almacenamiento se genera un rastro hipocámpico y cuando se recupera dicho recuerdo se genera un rastro nuevo, por lo que debido a los múltiples rastros que presentan las memorias antiguas éstas presentan mayor resistencia al daño hipocámpico.¹⁹
- Memoria y procesamiento espacial: esta función es atribuida a una células hipocámpicas especializadas conocidas como células de lugar (*place cells*), las cuales presentan activación cuando un animal se encuentra en un lugar específico.¹⁹

Comportamiento emocional: presenta participación principalmente en las emociones relacionadas con el dolor.²

Control motor: se cree que el hipocampo participa en el control del giro límbico, el cual parece tener un papel en el control de los movimientos relacionados con las emociones y se postula que está involucrado en el mecanismo de control de las adicciones.²

Hipotálamo: a través de sus proyecciones hacia el núcleo hipotálamico paraventricular puede inhibir la secreción hipofisaria de hormona adrenocorticotrópica.²

Lateralidad: el hipocampo izquierdo se asocia con la memoria verbal, mientras que el derecho es relacionado con la memoria espacial.²⁰



SIEMENS

Usos de la volumetría hipocámpica

La volumetría hipocámpica ha sido propuesta como biomarcador en algunas enfermedades. Sin embargo existen múltiples estudios con datos contradictorios, por lo que a continuación se resumirá lo más relevante al respecto:

- **Epilepsia del lóbulo temporal:** la asimetría hipocámpica se utiliza para clasificar la lateralidad de las convulsiones.²¹ Los pacientes con epilepsia mesial temporal tienen volúmenes hipocámpicos menores y una concordancia importante con la lateralidad del foco epileptógeno. Se ha observado predominio en la disminución de volumen en la cabeza hipocámpica. La disminución del volumen hipocámpico en la epilepsia del lóbulo temporal se ha relacionado con disminución de la memoria verbal pre- y posoperatoria.^{3,21} Para esta afección la volumetría hipocámpica manual se considera el método de elección para determinar la pérdida de volumen de esta estructura.²²
- **Demencia por probable enfermedad de Alzheimer:** la disminución del volumen hipocámpico es un dato característico de esta enfermedad.^{5,23,24} Aunque la disminución hipocámpica no es específica de la enfermedad de Alzheimer es más pronunciada que en otras demencias, por lo que resulta una herramienta útil para su diagnóstico. En estos pacientes el volumen hipocámpico izquierdo presenta correlación con los resultados del MMSE (*mini mental state exam*) y con la alteración de la memoria verbal.³ En un estudio con gemelos monocigóticos se observó una disminución de 36% en el volumen hipocámpico en aquellos que presentaban síntomas demenciales en comparación con los controles y disminución de 9% en los gemelos sin demencia comparados con los controles;²⁵ lo que puede indicar que el decremento en el volumen hipocámpico puede tener origen genético.
- **Trastorno cognitivo leve:** existen estudios que han demostrado pérdida de volumen hipocámpico en pacientes con trastorno cognitivo leve; los cuales presentan mayor riesgo que la población general de evolucionar a enfermedad de Alzheimer.^{3,5,24,26}
- **Síndrome de Down:** se ha observado disminución del volumen hipocámpico en estos pacientes cuando se comparan con controles pareados por edad y sexo. Esto ha sido observado en diversos grupos etarios (niños, adultos, etc.).³ Los pacientes que padecen síndrome de Down asociado con enfermedad de Alzheimer presentan menor volumen hipocámpico que aquellos sólo con síndrome de Down.²⁷
- **Esquizofrenia:** en múltiples estudios se ha encontrado disminución bilateral del volumen hipocámpico,²⁸⁻³² al parecer relacionada con la severidad de los síntomas.³³ Un metanálisis concluyó que la esquizofrenia se asocia con disminución bilateral del volumen hipocámpico.³⁴
- **Depresión mayor:** estudios han demostrado disminución del volumen hipocámpico tanto en los pacientes que sufren su primer episodio depresivo como en aquellos que tienen historia de múltiples episodios de depresión.³⁵⁻³⁸
- **Trastorno de estrés postraumático:** en estos pacientes se observa menor volumen hipocámpico bilateral.³⁹⁻⁴² En un estudio de pacientes con síndrome del Golfo se encontró una relación inversa entre el volumen del hipocampo derecho y la duración del trastorno de estrés postraumático.⁴³ Se ha encontrado relación del volumen hipocámpico con síntomas al momento del estudio; sin embargo, estos cambios desaparecen junto con la enfermedad.⁴⁴

SIEMENS

- Alcoholismo crónico: existe disminución del volumen hipocámpico proporcional a la reducción del volumen cerebral total.⁴⁵⁻⁴⁷
- Sujetos sanos: múltiples estudios han reportado mayor volumen hipocámpico derecho en comparación con el izquierdo, aunque esto no siempre resulta significativo.³
- Edad: múltiples estudios reportan una asociación entre envejecimiento normal y menor volumen hipocámpico.⁴⁸⁻⁵¹
- Sexo: se propone ausencia de dimorfismo en el volumen hipocámpico y que las diferencias aparentes encontradas en otros estudios tienen más relación con el método de medición y el volumen intracraneal total ya que, como es sabido, las mujeres tienen volúmenes intracraneales menores.⁵² Las mujeres presentan mayor pérdida de volumen hipocámpico conforme envejecen en comparación con los hombres.⁵³
- Ambiente: el hipocampo presenta mayor vulnerabilidad al ambiente (contaminación, estrés, ejercicio, etc.) que los cuernos temporales de los ventrículos laterales.⁵⁴ Un estudio realizado en taxistas y conductores de autobús demostró que la cantidad de materia gris en el hipocampo posterior tiene relación con la capacidad de navegación; sin embargo, cuando se asocia con disminución de la materia gris en el hipocampo anterior se observa disminución en la adquisición de nueva información visoespacial.⁵⁵

CONCLUSIONES

La volumetría hipocámpica es una herramienta que requiere paciencia y práctica; en algunas ocasiones puede resultar complicada ya que las imágenes con las que se trabaja no son las ideales debido a las condiciones en las que se presentan los pacientes (movimientos anormales, ansiedad, agitación psicomotriz, etc.) en los cuales, la mayoría de las veces, no se puede tener

un control tan estricto como el que se tiene en los sujetos que se utilizan en investigación. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la medición del volumen hipocámpico es posible y es importante contar con personal capacitado para su realización. Aunque aún permanece dentro del ámbito de la investigación en la mayoría de las afecciones previamente mencionadas puede ser empleada como auxiliar para el diagnóstico en algunas de ellas.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jorge Antonio Larriva Sahd por la realización de la Figura 2, así como al Físico Médico, Maestro en Ciencias, Juan José Ortiz Retana por la redacción en la técnica de planeamiento de secuencias de resonancia magnética.

REFERENCIAS

1. Andersen P. The Hippocampus Book. Oxford University Press, USA, 2007.
2. HM D. Chapter 3: Structure, Functions, and Connections. In: Springer-Verlag B, ed., The human hippocampus. 3th ed, 2005.
3. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160-84.
4. Jack CR, Jr., Theodore WH, Cook M, et al. MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1057-64.
5. Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248:194-201.
6. De Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 1997;18:1-11.
7. Luby M, Spencer DD, Kim JH, et al. Hippocampal MRI volumetrics and temporal lobe substrates in medial temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1065-71.
8. Jeukens CR, Vlooswijk MC, Majoie HJ, et al. Hippocampal MRI volumetry at 3 Tesla: reliability and practical guidance. *Invest Radiol* 2009;44:509-17.
9. Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:11-23.



10. Boccardi M, Ganzola R, Bocchetta M, et al. Survey of protocols for the manual segmentation of the hippocampus: preparatory steps towards a joint EADC-ADNI harmonized protocol. *J Alzheimers Dis* 2011;26(Suppl 3):61-75.
11. Boccardi M, Bocchetta M, Ganzola R, et al. Operationalizing protocol differences for EADC-ADNI manual hippocampal segmentation. *Alzheimers Dement*. 2013.
12. Jacobson S, Marcus EM. *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. Springer, 2011.
13. Kahle W, Platzer W, Frotscher M. *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy: Nervous system and sensory organs*. Thieme, 2003.
14. Snell RS. *Neuroanatomía clínica*. 5 ed.: Editorial Médica Panamericana, 2007.
15. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1309-13.
16. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31:1116-28.
17. Tae WS, Kim SS, Lee KU, et al. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008;50:569-81.
18. Boccardi M, Bocchetta M, Apostolova LG, et al. Delphi definition of the EADC-ADNI Harmonized Protocol for hippocampal segmentation on magnetic resonance. *Alzheimers Dement* 2014.
19. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:182-94.
20. Chen KHM, Chuah LYM, Sim SKY, et al. Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain Cogn* 2010;72:400-7.
21. Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology* 2012;264:542-50.
22. Pardoe HR, Pell GS, Abbott DF, et al. Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia* 2009;50:2586-92.
23. He J, Farias S, Martinez O, et al. Differences in brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol* 2009;66:1393-9.
24. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2009;30:1114-24.
25. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, et al. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:491-7.
26. Rosenberg PB, Lyketsos C. Mild cognitive impairment: searching for the prodrome of Alzheimer's disease. *World Psychiatry* 2008;7:72-8.
27. Beacher F, Daly E, Simmons A, et al. Alzheimer's disease and Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Med*. 2009;39:675-84.
28. van Erp TGM, Greve DN, Rasmussen J, et al. A multi-scanner study of subcortical brain volume abnormalities in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;222:10-6.
29. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE et al. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:769-75.
30. Fukuzako H, Fukazako T, Hashiguchi T, et al. Reduction in hippocampal formation volume is caused mainly by its shortening in chronic schizophrenia: assessment by MRI. *Biological psychiatry* 1996;39:938-45.
31. Falkai P, Honer WG, Alfter D, et al. The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. *Neurosci Lett* 2002;325:25-8.
32. Arnold SJM, Ivleva EI, Gopal TA, et al. Hippocampal Volume Is Reduced in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder But Not in Psychotic Bipolar I Disorder Demonstrated by Both Manual Tracing and Automated Parcellation (FreeSurfer). *Schizophr Bull*. 2014.
33. Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, et al. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995;29: 261-76.
34. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:16-25.
35. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1112-8.
36. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3908-13.
37. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, et al. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord* 2011;134:483-7.
38. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19:5034-43.
39. Sala M, Perez J, Soloff P, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:393-405.
40. Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005;15:798-807.
41. Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume

SIEMENS

- in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2005;88:79-86.
42. Karl A, Schaefer M, Malta LS, et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1004-31.
 43. Chao LL, Yaffe K, Samuelson K, et al. Hippocampal volume is inversely related to PTSD duration. *Psychiatry Res* 2014;222:119-23.
 44. Apfel BA, Ross J, Hlavin J, et al. Hippocampal volume differences in Gulf War veterans with current versus lifetime posttraumatic stress disorder symptoms. *Biological psychiatry* 2011;69:541-8.
 45. De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:737-44.
 46. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, et al. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:110-22.
 47. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, et al. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:356-63.
 48. Tisserand DJ, Visser PJ, van Boxtel MP, et al. The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiology of aging* 2000;21:569-76.
 49. Mu Q, Xie J, Wen Z, et al. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:207-11.
 50. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of aging* 2001;22:581-94.
 51. Convit A, de Leon MJ, Hoptman MJ, et al. Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr Q* 1995;66:343-55.
 52. Perlaki G, Orsi G, Plozer E, et al. Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2014;570:119-23.
 53. Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:585-94.
 54. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, et al. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 2001;11:754-62.
 55. Maguire EA, Woollett K, Spiers HJ. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus* 2006;16:1091-101.

Original Research Article

Hippocampal Volumetry as a Biomarker for Dementia in People with Low Education

Jaime D. Mondragón^a César Celada-Borja^b
Fernando Barinagarrementeria-Aldatz^c Martín Burgos-Jaramillo^d
Héctor Manuel Barragán-Campos^a

^aUnidad de Resonancia Magnética, Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, ^bInstituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, ^cHospital H+ Querétaro, Querétaro, and ^dLean Six Sigma, Tecnológico de Monterrey-Campus Querétaro, Santiago de Querétaro, Mexico

Key Words

Biomarkers · Hispanics · Cognitive assessment · Dementia · Education · Mild cognitive impairment · MRI · Volumetry · MMSE

Abstract

Background/Aims: To evaluate the relationship between hippocampal volume and cognitive decline in patients with dementia due to probable Alzheimer's disease (AD), amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and education, and the possible relationship between cognitive reserve and education in this population. **Methods:** From February 2013 to October 2015, 76 patients (25 men, 51 women) were classified according to the NIA-AA diagnostic criteria. We used two 3.0-tesla MRI scanners and performed manual hippocampal volumetry. **Results:** Twenty-six patients were found to have AD, 20 aMCI and 30 had normal aging (NA). The mean normalized hippocampal volume in age-, sex- and education (years)-matched subjects was $2.38 \pm 0.51 \text{ cm}^3$ in AD ($p < 0.001$), $2.91 \pm 0.78 \text{ cm}^3$ in aMCI ($p = 0.019$) and $3.07 \pm 0.76 \text{ cm}^3$ in NA. **Conclusion:** Psychometric test (MMSE and MoCA) scores had a good to strong positive correlation with statistically significant differences in the entire population and healthy subjects but not among dementia patients and lower educational level groups. The patients with low education had greater hippocampal volumes, which is in line with the cognitive reserve theory; lower-educated individuals can tolerate less neuropathology and will thus show less atrophy at a similar level of cognitive performance than higher-educated subjects.

© 2016 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Jaime D. Mondragón, MD
Unidad de Resonancia Magnética
Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla
Boulevard Juriquilla 3001, Col Juriquilla, Querétaro 76230 (Mexico)
E-Mail jaimemondragon@gmail.com

Introduction

In 2010, approximately 35.6 million people in the world were living with dementia, of which 54% lived in low- and middle-income countries [1]. Dementia due to probable Alzheimer's disease (AD) represents between 60 and 80% of all dementias [2]. According to the World Health Organization (WHO), among noncommunicable diseases (NCDs), AD ranks as the 18th disease worldwide with a total of 9,243,325 in people over the age of 60 [3]. According to the same report, AD is 14th among NCDs and 9th among chronic degenerative diseases in the Americas, accounting for a total of 1,920,390 cases in patients over 60 years. It is prevalent in populations with a bulb distribution; however, it is the fourth leading cause of disability-adjusted life years in countries with high per capita income [3].

The total number of estimated AD cases worldwide by 2030 is 65.7 million and 115.4 million by 2050; this represents a twofold population increase in the next 20 years [2]. The Latin American population is suffering the most drastic changes within this group, expecting an increase in the population of 77–146% over the next 20 years; this represents the highest increase in incidence among all regions of the world in this period [2]. The age-specific prevalence of dementia varies little between world regions and possibly even overlaps [4]. In 2010, 4.7 million people, 65 and older, lived with AD in the US. By 2050, the population over 65 with AD is projected to increase to 13.8 million, of which about 7 million will be over 85 years of age [5]. The total estimated worldwide cost for dementia in 2010 was USD 604 billion, representing about 1% of the global gross domestic product [1]. By 2030, the total cost for the social care of dementias is projected to increase by 85%; which amounts to approximately USD 1.117 trillion. [1] The 2009 World Alzheimer Report predicts that the prevalence of this disease will increase between 134 and 146% by 2030 in Latin America [6]. Traditionally, the clinical approach to the diagnosis of dementia is by steps; first, recognition of dementia syndrome is required, followed by determination of its cause [7]. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), and the criteria published by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) are the most accepted clinical criteria for AD [7]. It is a progressive brain disease defined by a clinical and a pathological component. The recently published criteria by the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) have two tasks at hand: to establish clinical diagnosis and create a clinical research classification [8–11]. The main criteria for the diagnosis of AD include ruling out neuropsychiatric, cognitive and behavioral symptoms that: (a) interfere with the capacity to perform work or daily-life activities; (b) contribute to performance decline; (c) are not explained by delirium or another psychiatric disorder [8]. Cognitive disability is diagnosed through a complete patient anamnesis, obtained from the patient and the primary caretaker, and corroborated by objective cognitive assessment (e.g. mental status examination or neuropsychological testing) [8]. Lastly, cognitive impairment involves at least two of the following cognitive domains: (a) ability to acquire and remember new information; (b) reasoning ability and judgment; (c) visual and spatial skills; (d) language functions; and (e) personality changes [8]. According to this classification, AD is classified as: (a) dementia due to probable AD; (b) dementia due to possible AD; and (c) dementia due to probable or possible AD with pathophysiological evidence of AD process [8]. The difference between the AD and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) definition lies in the determination of the inability to function in the workplace or everyday activities [8]. Mild cognitive impairment (MCI) is the transitional cognitive state between normal aging (NA) and mild dementia [12]. Two presentations of MCI are described; however, aMCI is of particular interest due to its emphasis on memory loss. Diagnostic criteria for aMCI are the following: (a) complaints of memory loss, corroborated by the primary caretaker; (b) memory disorder for age and

education; (c) general cognitive function preserved; (d) ability to perform daily activities; and (e) without dementia [12]. Aging is a continuous physiological phenomenon where the body's adaptive capabilities come into play until they stop functioning, resulting in a decline in organ function, followed by a decline of the tissues and the general body appearance [13]. All physiological systems age at a certain pace with varying consequences depending on the organ. Meanwhile, the concept of optimal aging has replaced the concept of NA, which can be enhanced by adjusting lifestyle measures [13].

With the advent of new diagnostic tools, the need to update and expand the diagnostic criteria of AD and aMCI has emerged; these new diagnostic criteria must include both structural and functional damage measuring tools [7]. Biomarkers are physiological, biochemical and anatomical parameters that can be measured in vivo and reflect the pathophysiological processes associated with a disease [11]. To date, only five biomarkers have been incorporated into the diagnostic criteria for clinical research in AD: (a) A β ₄₂ protein cerebrospinal fluid levels; (b) positron emission tomography (PET) with β -amyloid radiotracer, such as Pittsburg compound (C-PIB) or 2-(1-{6-[(2-[F]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene) malono nitrile (¹⁸F-FDNNP); (c) tau protein cerebrospinal fluid levels; (d) structural MRI; (e) PET using fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) [11, 14]. No serum biomarkers have been validated to this day for the diagnosis of AD; while imaging biomarkers validated for clinical research include MRI and PET [11]. For the time being, as far as genetic markers are concerned, there are three with a clear association and one considered a risk factor: APP, PSEN1, PSEN2 and Apo ϵ 4, respectively [7, 9]. However, the diagnostic use of the Apo ϵ 4 gene is under debate for its use in clinical research [8]. Similar to the diagnostic criteria established for AD by the NIA-AA, the criteria for aMCI consist of two groups: clinical diagnosis and clinical research criteria [10]. In contrast to clinical criteria, clinical research criteria incorporate the use of biomarkers; this is due to the existing limitations on these tools for clinical diagnosis. These limitations include the appropriate use of these markers, standardization of procedures for the use of these markers, the appropriate allocation of breakpoints to establish the diagnosis, and accessibility to markers may be limited to certain environments [10]. Currently, the use of biomarkers as clinical diagnostic tools for AD and aMCI is not recommended due to the lack of evidence and standardization of the cutoff points of diagnostic thresholds [8, 10]. The aim of this study was to evaluate the relationship between hippocampal volume and cognitive decline between AD, aMCI and NA in people with low education and the possible relationship between cognitive reserve and education in this unique population. This study attempts to provide information about an understudied group, low educated individuals, in order to further understand the theory of cognitive reserve.

Materials and Methods

Seventy-six patients were included from February 2013 to October 2015. All patients and control subjects were referred by a specialist (geriatrician, neurologist, psychiatrist) with experience in dementia diagnosis. The subjects were classified according to the diagnostic criteria of the NIA-AA and psychometric tests, such as Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal cognitive assessment (MoCA), as part of a comprehensive assessment of the patient. We conducted an observational study with three groups of adults over 60 years old: (1) patients with dementia due to probable AD; (2) patients with aMCI; and (3) a control group with subjects with NA. Patients referred with a diagnosis of cognitive impairment from various public institutions and private practice, from 13 states across Mexico to the Magnetic Resonance Unit at the Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), were selected to participate. Informed consent was obtained for each patient and

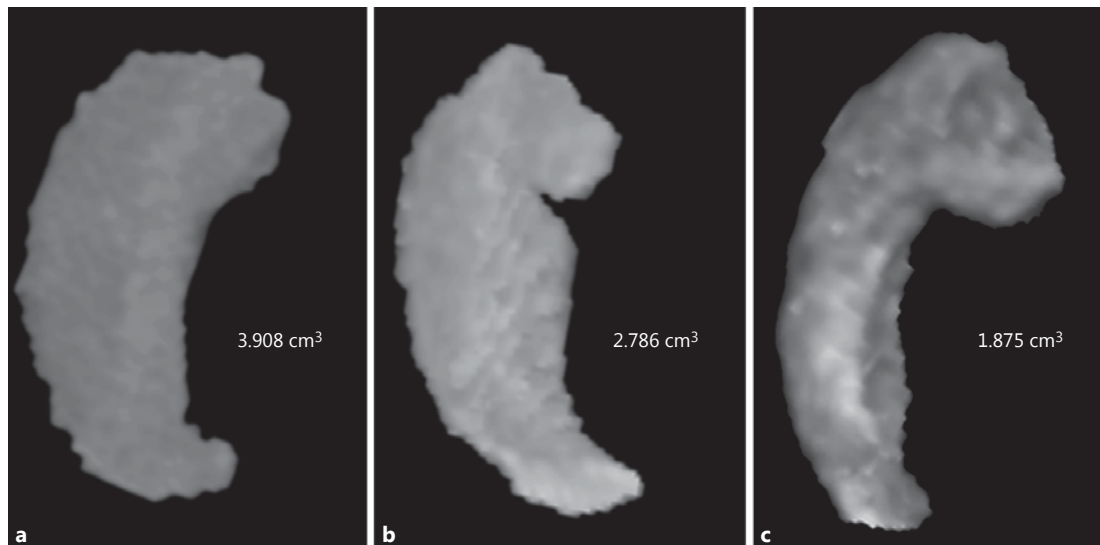


Fig. 1. Reconstruction of hippocampal volumes. 3D reconstruction image of the right hippocampi in patients with NA (a), aMCI (b) and dementia due to probable AD (c).

control subject. The control subjects were chosen from patients undergoing a non-brain related magnetic resonance (MR) and showed no structural lesions. The project was approved by the bioethical committee of the Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla.

We began with anamnesis of the patient or control subject; the medical history registered included: marital status, education, previous occupation, family history of dementia, comorbidities and handedness. Following the subject's interview, the information previously registered was corroborated with the informant or primary caretaker; an informant or primary caretaker was always interviewed, including in the control group. As the informant was being interviewed, the patient or control subject took the MMSE and the MoCA psychometric tests. We utilized the psychometric test cutoff points for dementia of 23 for the MMSE and of 26 for the MoCA as suggested by authors [15, 16]. Control subjects with lower scores were included as long as clinically they were not demented and had lower education. Psychological and cognitive assessments were performed by a physician ascribed to the Magnetic Resonance Unit. MR images were acquired using a 3.0-tesla MR scanner, incorporating the structural sequences: T1; T2; fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR); echo gradient; 3D time of flight (3D TOF); along with a three-dimensional spoiled gradient recalled acquisition in steady state (3D SPGR) sequence and axial T1 fast field echo (AxT1FFE) sequence. The three-dimensional sequences used in the manual measurement of both hippocampi were reconstructed using the AW Volumeshare 2.0 software (General Electric, Milwaukee, Wis., USA) while using atlases and manual volumetric protocols previously described [17–23]. After the hippocampal reconstruction, the images were saved in a database for their subsequent analysis (fig. 1). The raters (J.D.M. and C.C.-B.) were blind to the diagnosis and psychometric tests of each subject. Subsequently, the total brain volume was measured using the previously described technique [24]. To correct for MR scanner variability, the images were aligned using the anterior and posterior commissure based on the Talairach coordinate system; while the intensities were adjusted and the volumes were measured at the same workstation, using the program Volumeshare 2.0 from GE. The intracranial volume was measured using the technique described by Colliot et al. [25]. Interpretation of the images was performed by a

neuroradiologist (H.M.B.-C.) to exclude comorbidities through the following sequence analysis: sagittal T1, axial T1, T2, FLAIR; gradient echo; coronal T2 and 3D TOF.

The inclusion criteria in this study were the following: (a) subjects 60 years or older; (b) patients referred for dementia, cognitive impairment, cognitive decline, AD, memory loss and MCI; (c) patients with clinical cognitive decline symptoms; (d) patients that accepted to participate in this study and signed an informed written consent; and (e) patients with established dementia diagnosis. The exclusion criteria were the following: (a) refusal to participate; (b) patients with permanent or transitory amnesic syndromes such as Korsakoff's syndrome, paraxial amnesic syndromes (thalamic vascular lesions and rupture of the anterior communicating artery), amnesic ictus and transient epileptic amnesia; (c) patients with cognitive decline secondary to organic pathology such as Parkinson's disease, Lewy bodies dementia, frontotemporal dementia (Pick's disease), vascular dementias, Huntington's disease, progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome), cortico-basal degeneration, normal pressure hydrocephalus (Hakim-Adams syndrome) and focal cortical atrophy.

For image acquisition in the hippocampal volumetric reconstruction, T1 MRI sequences were used; these consisted of 128 axial slices parallel adjacent to the anteroposterior commissure line, with 1.2-mm thickness between each slice and an echo gradient (3D SPGR and axial 3D FFE) sequence (repetition time/echo time, 7.8/2.4 ms; FOV, 24 × 12 cm; and matrix, 256 × 192). All images were acquired on 3.0-tesla MR scanners (Wisconsin and Philips Achieva 3.0T TX, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands, and Discovery General Electric 3.0T MR750, General Electric, Milwaukee, Wis., USA).

Acceptance for structural volumetry as a diagnostic tool for clinical research in aMCI and AD includes the hippocampal and entorhinal regions [26–28]. According to the Alzheimer's Association Neuroimaging Work Group Consensus Report, the following recommendations are provided to decrease the volumetric protocol limitations: (a) image parameter standardization, whenever possible; (b) use of a widely accepted protocol for the interpretation of medial temporal atrophy in MR; and (c) the need for prospective studies to evaluate the usefulness of MR [29]. Most hippocampal segmentation errors are found in the head and tail, along with the anterior boundary of the amygdala [30]. In general, automatic hippocampal segmentation overestimates the volume compared with manual segmentation [29].

Hippocampal volume normalization was performed using the total intracranial volume, following the previously described definition [24], where the normalized hippocampal volume (NHV) is equal to the population's mean total intracranial volume (mTIV) multiplied by the observed hippocampal volume (HV), divided by the individual's total intracranial volume (TIV):

$$\text{NHV} = (\text{mTIV} \times \text{HV}) / \text{TIV}.$$

Normalization of the total brain volume (TBV) was done using the previously described definition [23, 31], where the normalized total brain volume (NTBV) is equal to the observed total brain volume minus the product between the regression line coefficient of the normative volume/total brain volume regression line ($B = 0.397$) multiplied by the difference between total intracranial volume and the mean total intracranial volume (mTBV) of the population. The regression line coefficient was calculated by plotting the normative volume versus the total brain volume, and the slope of the regression line yielded B:

$$\text{NTBV} = \text{TBV} - B(\text{TIV} - \text{mTBV}).$$

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20 (IBM, Armonk, N.Y., USA). We used the nonparametric test, Mann-Whitney U test, for independent groups, with which we calculated the statistical values for p at a confidence interval of 95%. For statistical p

Table 1. Demographic data of the population according to diagnostic group

Diagnostic group	n	Mean age, years	MMSE	MoCA	Education, years
AD	26	78.1 (60–93)	17.7 (11–23)	12.5 (3–24)	7.4 (0–18)
aMCI	20	74.5 (62–93)	26.2 (20–30)	24.0 (17–29)	9.0 (0–22)
NA	30	71.5 (60–87)	27.5 (20–30)	25.1 (15–30)	9.5 (0–22)
Population	76	74.6	23.8	20.5	8.7 (0–22)

n = Number; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal cognitive assessment; AD = dementia due to probable Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; NA = normal aging. Figures in parentheses indicate range.

values within two groups, with a total population greater than 30 subjects, the independent-samples t test was performed to compare means. Analysis of variance (ANOVA) for one factor was performed to calculate the p values between all three groups, and analysis of covariance was performed to compare two measurable variables while excluding a nominal variable. The Bonferoni post hoc test was used to adjust p values. Pearson's correlation values were also calculated to assess the association between education and hippocampal volume.

Results

From February 2013 to October 2015, 76 subjects were recruited to participate in this study, of which the following demographic data are reported (table 1): 25 males, 51 females; 26 with AD, 20 with aMCI and 30 with NA; mean age of the population, 74.6 years (range, 60–93); mean age of patients with AD, 78.1 years (range, 60–93); mean age of patients with aMCI, 74.5 years (range, 62–93); mean age of subjects in the control group, 71.5 years (range, 60–87). Regarding the results of the psychometric tests, the average scores for the MMSE within each group were: 17.7 points (range, 11–23) for the AD group; 26.2 points (range, 20–30) for the aMCI group; and 27.5 points (range, 20–30) for the control group. The results obtained for the MoCA psychometric test were the following: 12.5 points (range, 3–24) for the AD group; 24.0 points (range, 17–29) for the aMCI group; and 25.1 points (range, 15–30) for the control group. The average education for the entire group was 8.7 years (range, 0–22), 7.4 years (range, 0–18) for the AD group, 9–0 years (range, 0–22) for the aMCI group and 9.5 years (range, 0–22) for the NA group.

The psychometric test results according to education group were the following: 22.1 points (range, 13–30) and 14.3 points (range, 3–29) in the MMSE and MoCA, respectively, for the group with three or fewer years of education; 24.3 points (range, 11–30) and 22.8 points (range, 8–29) in the MMSE and MoCA, respectively, for the group with education between 4 and 11 years; and 24.5 points (range, 11–29) and 22.9 points (range, 7–30) in the MMSE and MoCA, respectively, for the group with more than 12 years of education.

The observed hippocampal volumes are volumes measured without normalization to the population's mean or adjusted to the intracranial volume of each patient. The observed mean hippocampal volumes for each group were: $2.34 \pm 0.53 \text{ cm}^3$ in AD ($p < 0.001$); $2.80 \pm 0.80 \text{ cm}^3$ in aMCI ($p = 0.007$); $3.04 \pm 0.64 \text{ cm}^3$ in NA. The observed right hippocampal volumes for each group were: $2.44 \pm 0.57 \text{ cm}^3$ in AD ($p < 0.001$); $2.84 \pm 0.89 \text{ cm}^3$ in aMCI ($p = 0.007$); $3.15 \pm 0.67 \text{ cm}^3$ in NA ($p < 0.001$ vs. AD). Meanwhile, the observed left hippocampal volumes for each

Table 2. Observed and normalized hippocampal volume according to diagnostic group

Diagnostic group	HV, cm ³	p	NHV, cm ³	p	mNHV, cm ³	p
AD	2.34±0.53	<0.001	2.37±0.50	<0.001	2.38±0.51	<0.001
aMCI	2.80±0.80	0.007	2.80±0.79	0.002	2.91±0.78	0.019
NA	3.04±0.64		3.05±0.66		3.07±0.76	

HV = Mean hippocampal volume; NHV = mean normalized hippocampal volume; mNHV = mean normalized hippocampal volume matched by sex, age and years of education; AD = dementia due to probable Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; NA = normal aging.

Table 3. Matched normalized mean hippocampal volume and normalized total brain volume according to diagnostic group

Diagnostic group	mNHV, cm ³	p	NTBV, cm ³	p
AD	2.38±0.51	<0.001	994.34±64.88	0.025
aMCI	2.91±0.78	0.019	1,066.69±83.49	0.452
NA	3.07±0.76		1,020.54±73.20	

mNHV = Mean normalized hippocampal volume matched by sex, age and years of education; NTBV = normalized total brain volume; AD = dementia due to probable Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; NA = normal aging.

group were: 2.20 ± 0.66 cm³ in AD (p < 0.001); 2.76 ± 0.76 cm³ in aMCI (p = 0.007); 2.93 ± 0.64 cm³ in NA.

The mean hippocampal volumes were normalized according to the previously described method [24]; subsequently, the following mean NHVs for each group were obtained: 2.37 ± 0.50 cm³ in AD (p < 0.001); 2.80 ± 0.79 cm³ in aMCI (p = 0.002); 3.05 ± 0.66 cm³ in NA (table 2). Lastly, the normalized total brain volume for each group was: 994.34 ± 64.88 cm³ in AD (p = 0.025); 1,066.69 ± 83.49 cm³ in aMCI (p = 0.452); 1,020.54 ± 73.2 cm³ in NA (table 3). When the subjects were matched for sex, age and years of education, the mean NHVs were: 2.38 ± 0.51 cm³ (p < 0.001) for AD; 2.91 ± 0.78 cm³ (p = 0.019) for aMCI; and 3.07 ± 0.76 cm³ for NA (tables 2 and 3).

Pearson correlations were performed comparing mean NHV with years of education and psychometric tests (MMSE and MoCA) in the entire population: the three diagnostic groups included in this study (matched by sex, age and education), as well as to cohorts grouped by level of education (low, intermediate and high) (table 4). Both psychometric tests had a good positive correlation with statistically significant differences in the entire population, while a strong positive correlation with statistically significant differences in the NA diagnostic group. The correlation between MMSE scores and the mean NHV in the entire population was good and positive (r = 0.4169), as well as with statistically significant differences (p = 0.000179); while it had a strong positive correlation (r = 0.5062) with statistically significant differences (p = 0.00265) among subjects with NA. As to the correlation between MoCA and the mean NHV, it was good and positive (r = 0.3648) with statistically significant differences (p = 0.001195) in the entire population, while it was strong and positive (r = 0.5896) with statistically significant differences (p = 0.000305) in the NA subgroup. Although the sample size of the population is too small, and within this group subjects differ in clinical status, Pearson correlations were performed in order to further assess the association between

Table 4. Pearson correlations

Correlation	r	p	Interpretation
Education and mNHV in			
TP	0.0423	0.717	Insignificant correlation
AD	-0.2005	0.372	Negative weak correlation; not statistically significant differences
aMCI	0.002	0.994	Insignificant correlation
NA	0.168	0.350	Positive weak correlation; not statistically significant differences
MMSE and mNHV in			
TP	0.4169	0.000179	Good positive correlation with statistically significant differences
AD	0.0935	0.678974	Insignificant
aMCI	0.2702	0.27819	Weak positive correlation; not statistically significant differences
NA	0.5062	0.00265	Strong positive correlation with statistically significant differences
MoCA and mNHV in			
TP	0.3648	0.001195	Good positive correlation with statistically significant differences
AD	-0.0544	0.809988	Insignificant correlation
aMCI	-0.3292	0.197247	Good negative correlation; not statistically significant differences
NA	0.5896	0.000305	Strong positive correlation with statistically significant differences
MMSE and mNHV in LE	0.3517	0.11795	Good positive correlation; not statistically significant differences
MoCA and mNHV in LE	0.2837	0.212665	Weak positive correlation; not statistically significant differences
MMSE and mNHV in IE	0.3033	0.170019	Good positive correlation; not statistically significant differences
MoCA and mNHV in IE	0.2783	0.209805	Weak positive correlation; not statistically significant differences
MMSE and mNHV in HE	0.5739	0.000479	Strong positive correlation with statistically significant differences
MoCA and mNHV in HE	0.5963	0.00025	Strong positive correlation with statistically significant differences

r = Pearson's correlation value; mNHV = mean normalized hippocampal volume matched by sex, age and years of education; TP = total population; AD = dementia due to probable Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; NA = normal aging; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal cognitive assessment; LE = low educational level (3 years or fewer); IE = intermediate educational level (between 4 and 11 years); HE = high educational level (more than 12 years).

educational level and hippocampal volume. When the population was subgrouped by educational levels regardless of clinical diagnosis, the correlation between both psychometric tests and the mean NHV was strong and positive with statistically significant differences in the high education cohort. The correlation between the MMSE score and the mean NHV was strong and positive ($r = 0.5739$) with statistically significant differences ($p = 0.000479$) in the high education cohort; while the correlation between the MoCA score and the mean NHV was strong and positive ($r = 0.5963$) with statistically significant differences ($p = 0.00025$) in this same group. While the correlation between years of education compared to the volume of the hippocampus was weak to insignificant with no statistically significant differences, both psychometric tests correlated with the hippocampal volume in people with a high educational level (more than 12 years), hence allowing these two diagnostic tools to adequately classify dementia patients in the Mexican population with higher education. The good to strong correlation between both psychometric tests and hippocampal volume in the entire population validates its usefulness in the diagnosis of dementia in a population with a heterogeneous educational level; nonetheless, these diagnostic tools have their limitations when it comes to finding a direct correlation between hippocampal volume and the psychometric tests primarily used to diagnose dementia and MCI in populations with low and intermediate educational levels.

When the subjects were grouped by educational level cohorts independent of the diagnosis [(1) 3 years or fewer, (2) between 4 and 11 years and (3) more than 12 years] the following results were obtained for the mean NHV (p values were calculated using one-way ANOVA, when comparing one diagnostic group with the other two). The mean NHV for each

group was: $2.72 \pm 0.68 \text{ cm}^3$ for subjects with 3 or fewer years of education ($p = 0.51$); $2.67 \pm 0.72 \text{ cm}^3$ for the subjects with total educational years between 4 and 11 years ($p = 0.33$); and $2.83 \pm 0.73 \text{ cm}^3$ for the subjects with 12 or more educational years ($p = 0.41$). While the normalized total cerebral volume for these same three groups was: $1,019.17 \pm 68.57 \text{ cm}^3$ for subjects with 3 or fewer years of education ($p = 0.34$); $1,028.32 \pm 87.92 \text{ cm}^3$ for the subjects with total educational years between 4 and 11 years ($p = 0.27$); and $1,025.47 \pm 79.40 \text{ cm}^3$ for the subjects with 12 or more educational years ($p = 0.63$). None of the volumetric measurements had statistically significant differences when grouped by educational level cohorts.

The following variables were analyzed using one-way ANOVA, in search of statistically significant differences between the mean hippocampal volume of the subgroups derived from the nominal definition of each variable: (1) sex, subdivided in male and female; (2) age group, subdivided into 65–74, 75–84 and 85 and older; (3) body mass index, subdivided into <19, 19–24.99, 25–29.99, 30–34.99, 35–39.99, >40; (4) marital status, subdivided in married, not married, never married; (5) previous occupation, subdivided in those that primarily involved physical performance and those that primarily involved mental performance; (6) presence or absence of family history of dementias; (7) comorbidities, subdivided into those characteristic of the metabolic syndrome (defined by the American Heart Association), other diseases and no comorbidities; (8) handedness, subdivided into right, left and ambidextrous; (9) education, subdivided into 3 or fewer years, between 4 and 11 years, and 12 years or more; and lastly (10) MR scanner used subdivided into GE or Philips. Differences were considered statistically significant with a p value ≤ 0.05 ; however, none of the aforementioned variables showed statistically significant differences when comparing the volumes previously described.

Discussion

The future in the diagnosis of AD and aMCI will continue to be based on clinical data; nonetheless, biomarkers will continue to expand the diagnostic frontier. To date, biomarkers have only been accepted for the use in the classification in clinical criteria; nonetheless, there are currently various efforts to standardize and set the limits and cutoff points for AD, aMCI and NA [9–11]. To date, only structural measurements, hippocampal and entorhinal volumetry, are accepted among diagnostic criteria in clinical research [11]. Hippocampal volumetry is well accepted as a clinical research diagnostic tool for early detection of AD and aMCI [28]. There is a correlation between hippocampal atrophy and histological findings of neuronal loss and severity of the pathology in AD [32]. There is also a correlation between hippocampal hypotrophy and cognitive impairment [32]. Although volumetric assessment serves to stage the patient's cognitive deficits, the rate of atrophy is the most useful index to determine disease progression [24, 33].

An effort to standardize hippocampal volumes is under way. However, hippocampal volumes $>3 \text{ cm}^3$ are considered normal; meanwhile, volumes $<2 \text{ cm}^3$ are considered abnormal [20, 24]. Studies report average volumes of 3.267 cm^3 [20] and 3.244 cm^3 [21] as normal in healthy population with a mean age of 40 ± 13 years (range, 24–42 years). Several groups have reported mean NHVs of 2.436 – 2.860 cm^3 in subjects with NA, of 1.993 – 2.557 cm^3 in patients with aMCI and 1.804 – 2.160 cm^3 in patients with AD [24, 34, 35]. Boccardi et al. [33] reported mean hippocampal volumes normalized to the intracranial volume of 2.436 cm^3 in subjects with NA, average education of 16 years and mean age of 76 years; 1.993 cm^3 in patients with aMCI, average education of 16 years and mean age of 76 years; 1.804 cm^3 in patients with AD, average education of 15 years and mean age of 76 years.

If the population obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), described by Boccardi et al. [33], is compared with the Mexican population in this study, the

Table 5. Comparison between the Turkish and the Mexican population

Diagnostic group	n	Mean age, years	MMSE, points	Education, years	NHV, cm ³	Population differences
AD	26	78.1	17.7	7.4	2.37	+0.14 cm ³
AD (Turkish)	26	73.9	21.4	5.0	2.16	-4.67%
aMCI	20	74.5	26.2	9.0	2.80	+0.24 cm ³
aMCI (Turkish)	22	71.3	26.6	8.0	2.56	-8.57%
NA	30	71.5	27.5	9.5	3.00	+0.21 cm ³
NA (Turkish)	15	70.8	28.9	9.5	2.86	-8.86%

n = Number; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal cognitive assessment; NHV = mean normalized hippocampal volume; AD = dementia due to probable Alzheimer's disease; aMCI = amnesic mild cognitive impairment; NA = normal aging.

mean NHVs are higher in the Mexican group. The ratios between these two groups are the following: 2.436–3.693 cm³ in subjects with NA; 1.993–2.887 cm³ in patients with aMCI; and 1.804–2.411 cm³ in patients with AD. This volume difference phenomenon can be explained by the cognitive reserve concept. The concept of cognitive reserve arises from the need to explain the association between positive findings in the various diagnostic tests for AD in patients without clinical disease [36]; making the association between more education and greater ability to tolerate pathological burden [37, 37], hippocampal atrophy in this case.

It is suitable to explore the volumetric similarities and differences of two populations with similar education, as this analysis gives insight about possible cutoff points among groups with low education. This evaluation is possible by comparing the results obtained by this study and Turkish research groups. Yavuz et al. [35] reported mean NHVs of 2.858 cm³ in subjects with NA, average educational level of 9.5 years, mean age of 70.8 years and average MMSE score of 28.9 points; 2.557 cm³ in patients with aMCI, average education of 8 years, mean age of 71.3 years and average MMSE score of 26.6 points; and 2.160 cm³ in patients with AD, average education of 5 years, mean age of 73.9 years and average MMSE score of 21.4 points. When comparing the mean NHVs of the Turkish population with the Mexican population in this study, we observed that the volumes of the Mexican population are higher at a ratio of: 2.858–3.693 cm³ in subjects with NA; 2.557–2.887 cm³ in patients with aMCI; and 2.160–2.411 cm³ to in patients with AD (table 5).

Unlike the population studied in Turkey, the volume of the control group in the Mexican population was within accepted parameters of normality. The aMCI volumes in the Mexican population are higher by 0.310 cm³, equivalent to 11.35%, appearing within the ambiguous diagnostic boundaries between AD and NA in the 2–3 cm³ range. These volume differences can be explained by anatomical variations of the subjects and the heterogeneity of the sample, since the samples are demographically almost identical, with the exception of age, where the Mexican population has a higher average. The AD volumes in the Mexican population were again higher by 0.251 cm³, equivalent to 10.98%. These differences are lower than the two previous groups discussed; however, the Mexican population studied had a higher mean age and a greater cognitive impairment quantified by the MSSE scores than the Turkish population. Although the Mexican and Turkish populations have different reported volumes, these changes can be explained by anatomical variations and fall within acceptable ranges, reported in the literature. All things considered, tentative cutoff points can be set by integrating the information from both of the aforementioned populations; nevertheless, more data are needed to validate or discredit these ranges.

The normalized total brain volume is reported in this study in order to provide a reference point about the generalized atrophy present in AD and aMCI [9, 10]. The total brain volumes for AD are higher than those previously reported in the Japanese population with a ratio of 966.718–945.899 cm³ [23]. It should be noted that the ratio of women to men is 2.96:1 in the Japanese population, whereas in the population in this study it was 2.46:1. It is accepted that the normalized total brain volume is lower in women than in men, a characteristic due to sexual dimorphism [38], thus explaining the lower volume reported in the Japanese population. Another reason that could explain the difference between the volumes is the difference in education levels between the Japanese and Mexican populations: the Mexican population has a level of education of 4.73 years, while in the Japanese population that level is 8.62 years for AD patients. Dementia staging in both populations is mild to moderate according to the MMSE psychometric test; while the Mexican population averaged 16.23 points, the Japanese population averaged 18.87 points. Meanwhile, as for the total brain volume in the aMCI group in the Mexican population, no statistically significant differences were found when compared with the control group ($p = 0.452$). Conversely, the differences between the normalized total brain volumes were statistically significant between the control group and the AD group ($p = 0.025$) and between the aMCI group and the AD group ($p = 0.02$).

Strengths and Weaknesses

The heterogeneous nature of the population in this study provides a representative sample; demographically and geographically, the sample is representative of the diversity of the Mexican population because subjects were recruited from various social settings, and the educational range allowed for an analysis of a less educated population. By having a significant sample of patients ($n = 23$) with intermediate education and a sufficient sample ($n = 14$) with low education, this study provides information that contributes to the concept of cognitive reserve. Although educational level as a variable was not associated with cognitive impairment, an analysis within each diagnostic group of the hippocampal volume associated with educational level allowed for a thorough understanding of the association between cognitive reserve and educational level. Another advantage of this study is the use of 3.0-tesla MR scanners, given that the contrast between the tissues and the definition of the hippocampal edges in the images is superior to the contrast and definition provided by 1.5-tesla MR scanners used in other studies [21, 39]. This improvement in contrast and definition facilitates the manual measurement of the hippocampal formation, providing higher accuracy and less measurement errors [21, 40].

The annual hippocampal atrophy rates are of interest to the clinical investigator as they will eventually become part of the diagnostic and prognostic criteria for AD and aMCI. A recent study that evaluated patients from the ADNI reported annual hippocampal atrophy rates of $1.09 \pm 3.0\%$, $2.74 \pm 3.5\%$ and $4.04 \pm 3.6\%$ for groups with NA, aMCI and AD, respectively [40]. The accepted annual conversion rate in patients diagnosed with aMCI to AD is 8–19% [24]. One of the weaknesses of this study is its transversal time sequence. By only making one measurement, it is impossible to calculate the rate of atrophy and thus the conversion rate of aMCI patients to AD; which has significant relevance when predicting the evolution of the dementia syndrome. A selection bias exists because the population is a case series; however, this bias is minimal due to the fact that the sample is heterogeneous and representative of the Mexican population, having been recruited from approximately a third of the states in Mexico. Another aspect that can enhance the strength of association between cognitive reserve and hippocampal volume in the Mexican population is performing fMRI sequences, such as blood oxygen level dependent (BOLD) with resting paradigm to outline the default mode network (DMN) and changes in activation areas associated with the patients' cognitive decline through time. Incorporating fMRI sequences will allow comparison of the

DMN of patients with low and high education, providing a clearer idea about the concept of cognitive reserve in the Mexican population. Finally, the sample could be expanded in order to make associations between handedness, cardiovascular factors and hippocampal volume, as well as to match groups by sex and age.

Conclusion

When comparing populations with low education, the volumes were within the ranges proposed by previous groups for AD, aMCI and NA [20, 24, 35, 36]. Lower education correlates with lower cognitive reserve; in essence, clinical manifestations of cognitive impairment are present with higher hippocampal volume. The lower the education, the higher the hippocampal volume will be at the patient's clinical cognitive impairment onset, due to a lower cognitive reserve.

Both MMSE and MoCA tests had a good to strong positive correlation with statistically significant differences in the entire population and NA diagnostic group. While the correlation between years of education compared to the volume of the hippocampus was weak to insignificant with no statistically significant differences, both psychometric tests correlated with the hippocampal volume in people with a high educational level (more than 12 years). These two diagnostic tools can be considered as adequate dementia neuropsychological tests in the Mexican population with higher education. The good to strong correlation between both psychometric tests and hippocampal volume in the entire population validates its usefulness in the diagnosis of dementia in a population with a heterogeneous educational level; nonetheless, these diagnostic tools have their limitations when it comes to finding a direct correlation between hippocampal volume and the psychometric tests primarily used to diagnose dementia and MCI in populations with low and intermediate educational levels.

Cognitive reserve increases an individual's ability to sustain high levels of neuronal injury without the onset of clinical symptoms [9, 37, 38]. This concept provides an explanation to understand the differences in the susceptibility to pathological changes between certain individuals; while some are capable of withstanding these changes maintaining an adequate function, others are not [37, 38]. Cognitive reserve is linked to neuroplasticity and is influenced by genetic and epigenetic factors, such as environment and education [41]; however, these associations need to be explored in a near future. The concept of cognitive reserve represents the ability to activate alternate neural networks or cognitive strategies to cope with this besieging pathology [9]. Although patients with greater cognitive reserve can tolerate greater pathological burden, they deteriorate faster when cognitive impairment symptoms manifest [37].

PET and fMRI are helpful to delineate the DMN and hence permit a qualitative measure of cognitive reserve [37, 42]. Cognitive reserve is preferably studied through fMRI sequences, through the study of DMNs, obtained by BOLD sequences [43, 44]. DMN is closely associated with episodic memory processing [43]. The calculated sensitivity and specificity for changes in the DMN to distinguish between AD patients and healthy subjects are 85 and 75%, respectively [43]; nonetheless, if the volume of interest and independent component analysis evaluation techniques in the BOLD sequence are employed jointly, the sensitivity and specificity are 100 and 95%, respectively [44]. While considering the concept of cognitive reserve as a biomarker is premature [37], the future of cognitive decline assessment steers to tests that measure functional injury rather than structural damage; nonetheless, these diagnostic tools have a complementary value.

Acknowledgements

We appreciate the collaboration of Fernando Alejandro Barrios-Álvarez, PhD, Juan Fernández Ruiz, PhD, Edgar Fernando Gutiérrez-Vela, MD, Omar Jiménez-Zarazúa, MD, Juan José Ortiz-Retana, MS, Erick Humberto Pasaye-Alcaraz, radiographers Sergio Oswaldo Sánchez-Corona and Jorge Octavio Bravo-Gamboa, and nurse Alejandra Arenas-Tecuapetla for their support in the completion of this project.

Statement of Ethics

All patients or their primary caretaker provided their signed informed consent form before undergoing the MRI scan, medical interview and psychometric tests. The study was approved by the bioethics committee of Instituto de Neurobiología, UNAM.

Disclosure Statement

The authors do not report any conflict of interest.

References

- 1 Wimo A, Jönsson L, Bond J, et al: The worldwide economic impact of dementia, 2010. *Alzheimers Dement* 2013;9:1–11.
- 2 Sosa-Ortiz A, Acosta-Castillo I, Prince MJ: Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012;43:600–608.
- 3 World Health Organization: Global Burden of Disease 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008.
- 4 Prince M, Bryce R, Albanese E, et al: The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63–75.
- 5 Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al: Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013;80:1778–1783.
- 6 Alzheimer Disease International: World Alzheimer Report 2009. London, Alzheimer Disease International, 2009.
- 7 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al: Research criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–746.
- 8 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263–269.
- 9 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280–292.
- 10 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–279.
- 11 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257–262.
- 12 Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985–1992.
- 13 de Jaeger C: Physiologie du vieillissement. *EM Consulte* DOI 10.1016/S1283-0887(11)56633-2.
- 14 Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al: Tracking pathophysiological process in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207–216.
- 15 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
- 16 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699.

- 17 Duvernoy HM: Sectional Anatomy and Magnetic Resonance Imaging; in Duvernoy HM: The Human Hippocampus, ed 3. Berlin, Springer, 2005, chapter 7, pp 129–217.
- 18 Luby M, Spencer DD, Kim JH, et al: Hippocampal MRI volumetrics and temporal lobe substrates in medial temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1065–1071.
- 19 Jack CR Jr, Theodore WH, Cook M, et al: MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1057–1064.
- 20 Csernansky JG, Wang L, Swank J, et al: Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage* 2005;25:783–792.
- 21 Pruessner JC, Li LW, Serles W, et al: Volumetry of hippocampal and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433–442.
- 22 Jeukens CR, Vlooswijk MC, Majoie HJ, et al: Hippocampal MRI volumetry at 3 tesla. *Invest Radiol* 2009;44:509–517.
- 23 Winterburn JL, Pruessner JC, Chavez S, et al: A novel in vivo atlas of hippocampal subfields using high-resolution 3 T magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2013;74:254–265.
- 24 Yasuda M, Mori E, Kitagaki H, et al: Apolipoprotein E epsilon 4 allele and whole brain atrophy in late-onset Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:779–784.
- 25 Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al: Discriminating between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248:194–201.
- 26 Chincarini A, Bosco P, Calvini P, et al: Local MRI analysis approach in the diagnosis of early and prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;58:469–480.
- 27 Devanand DP, Bansal R, Liu J, et al: MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2012;60:1622–1629.
- 28 Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, et al: Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;33:755–766.
- 29 Albert M, DeCarli C, DeKosky S, et al: The Use of MRI and PET for Clinical Diagnosis of Dementia and Investigation of Cognitive Impairment: A Consensus Report. San Francisco, Alzheimer's Association, 2004.
- 30 Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, et al: Anatomically constrained region deformation for automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007;34:996–1019.
- 31 Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, et al: Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989;172:549–554.
- 32 Schmidt R, Havas D, Ropele S, et al: MRI in dementia. *Neurol Clin* 2008;27:221–236.
- 33 Boccardi M, Bocchetta M, Ganzola R, et al: Operationalizing protocol differences for EADC-ADNI manual hippocampal segmentation. *Alzheimers Dement* 2015;11:184–194.
- 34 Apostolova LG, Thompson PM: Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46:1597–1612.
- 35 Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, et al: Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2007;19:767–777.
- 36 Stern Y: Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–1012.
- 37 Steffener J, Stern Y: Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:467–473.
- 38 Skup M, Zhu H, Wang Y, et al: Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: results from ADNI. *Neuroimage* 2011;56:890–906.
- 39 Briellmann RS, Syngeniotis A, Jackson GD: Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 tesla and at 3 tesla. *Epilepsia* 2001;42:1021–1024.
- 40 Cardoso MJ, Leung K, Modat M, et al: STEPS: similarity and truth estimation for propagated segmentations and its application to hippocampal segmentation and brain parcellation. *Med Image Anal* 2013;17:671–684.
- 41 Vasile C: Cognitive reserve and cortical plasticity. *Proc Soc Behav Sci* 2013;78:601–604.
- 42 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637–4642.
- 43 Shin J, Kepe V, Small GW, et al: Multimodal imaging of Alzheimer pathophysiology in the brain's default mode network. *Int J Alzheimers Dis* 2011;2011:687945.
- 44 Koch W, Teipel S, Mueller S, et al: Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:466–478.