



Características estructurales del sistema límbico en las etapas de la Enfermedad de Alzheimer en una población con mutación de PSEN1-E280A

Emilse Cardona Manco

Tesis de grado para optar por el título de:

Magister en Ciencias Básicas Biomédicas Énfasis en Neurociencias

Asesor

Carlos Andrés Tobón Quintero, Doctor (PhD) en Neurociencias

Comité Tutorial:

PhD John Fredy Ochoa Gómez

MSc. Jorge Eshneyder Longo Meneses

MSc. Misleydis Yelenis Ortega González

Universidad de Antioquia

Facultad de Medicina

Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas

Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita

(Cardona Manco & Tobón Quintero, 2023)

Referencia

Cardona Manco, E., & Tobón Quintero, C.A. (2023). *Características estructurales del sistema límbico en las etapas de la Enfermedad de Alzheimer en una población con mutación de PSEN1-E280A*

Estilo APA 7 (2020)

[Tesis de maestría]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Maestría En Ciencias Básicas Biomédicas: Neurociencias, Cohorte XXXIX
Neuropsicología y Conducta (GRUNECO).



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

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

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano: Carlos Alberto Palacio Acosta.

Director: Eliana Restrepo Pineda.

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

Contenido

Siglas, acrónimos y abreviaturas	9
Agradecimiento	10
Resumen	11
Abstract	12
Introducción	13
1 Planteamiento del problema	15
Antecedentes	17
2 Justificación.....	19
3 Objetivos	21
3.1 Objetivo general	21
3.2 Objetivos específicos.....	21
4 Hipótesis.....	22
4.1 Hipótesis de trabajo	22
4.2.1 Hipótesis nula.....	22
5 Marco conceptual	23
5.1 Enfermedad de Alzheimer.....	23
5.2 Pruebas de detección de la EA:	26
5.2.1 Pruebas neuropsicológicas	26
5.2.2 Pruebas Imagenológicas.....	27
5.3 Características estructurales del cerebro:	28

5.4 Sistema límbico	31
5.5 Preprocesamiento y procesamiento de imágenes:	34
6 Metodología	36
6.1 Tipo de estudio:	36
6.2 Población:	36
Repositorios públicos:	36
Datos locales:	36
6.3 Criterios de Selección ADNI3:	37
6.4 Criterios de Selección OASIS3:	39
6.5 Criterios de Selección DATOS LOCALES:	40
6.6 Consideraciones éticas:	41
6.6.1 Datos locales:	41
6.6.2 Datos de ADNI:	42
6.7 Instrumentos:	42
6.7.1 Imagen por resonancia magnética:	42
6.7.2 FreeSurfer:	44
6.7.3 QATools-PYTHON:	46
6.8 Conformación de los grupos de estudio:	51
6.9 Subsegmentación hipocampo y amígdala:	52
Conformación del conjunto de datos:	54
Análisis estadístico:	55
7 Resultados	57
7.1 Resultados sociodemográficos:	57
7.2 Resultados inter-grupo:	58
7.2.1 Volumen:	58

7.2.2 Área:.....	68
7.2.3 Espesor:.....	72
7.2.4 Curvatura media:.....	75
7.2.5 Rugosidad:	78
7.3 Correlación con la función cognitiva:	80
8 Discusión.....	82
8.1 Etapa AD:	82
8.2 Etapa DCL:.....	83
8.3 Etapa preclínica (GW-portadores de la mutación PSEN1-E280A):	84
9 Conclusiones.....	87
10 Limitaciones y Recomendaciones.....	89
Referencias.....	90

Lista de tablas

Tabla 1. Parámetros de adquisición de las imágenes	43
Tabla 2. Métricas generadas por FreeSurfer	46
Tabla 3. Criterios de selección QA	47
Tabla 4. Conformaciones de grupos de cada repositorio de imágenes	51
Tabla 5. Estructuras del sistema límbico.....	55
Tabla 6: Características demográficas de los participantes.....	57
Tabla 7. Medianas del volumen en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA. ...	61
Tabla 8. Medianas del volumen de los subsegmentos del hipocampo en las etapas de la EA.....	66
Tabla 9. Comparación del volumen de los subnúcleos de la amígdala en las etapas de la EA.....	68
Tabla 10. Medianas del área en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA.....	71
Tabla 11. Medianas del espesor en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA. ...	74
Tabla 12. Medianas de la curvatura media de las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA.....	77
Tabla 13. Medianas de la rugosidad de las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA	79
Tabla 14. Correlación entre las pruebas neuropsicológicas y los cambios volumétricos del sistema límbico.....	80

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Fisiopatología de la EA.....	25
Ilustración 2. Estructuras del sistema límbico.....	34
Ilustración 3. Flujo de procesamiento	37
Ilustración 4.Revisión visual. A. sujeto ADNI3. B. sujeto OASIS3. Identificación de alteraciones anatómicas o técnicas que afecten el adecuado preprocesamiento	44
Ilustración 5.Se identifica la extracción del tejido no cerebral y la segmentación realizada por FreeSurfer, en estas se pueden detectar algunos errores. A. Segmentación cortical. B. Segmentación subcortical.....	49
Ilustración 6.Medición de la superficie pial (imágenes verdes), insuflación y medición de espesor y área cortical (imágenes naranjas y rojas). El color rojo representa los surcos.....	50
Ilustración 7. Imagen de la segmentación, reporte QA. A. sujeto del grupo DCL-ADNI3. B. sujeto del grupo AD-ADNI3. Se evidencia entre el círculo amarillo defectos en la extracción del tejido no cerebral que genera alteraciones en la segmentación.....	50
Ilustración 8. Identificación de defectos topológicos en sujeto del grupo AD-OASIS3 (zonas coloreadas). Sujeto que se descartó por cantidad de errores por hemisferio.....	51
Ilustración 9.Cantidad de muestra por cada paso de selección de imágenes	52
Ilustración 10.Atlas de segmentación del hipocampo.....	53
Ilustración 11.Subsegmentación del hipocampo y amígdala. Imagen de un sujeto del grupo AD-OASIS3. A. Corte coronal y posición de hipocampos en reconstrucción 3D. B. Corte axial. C. Corte sagital D. vista tridimensional de los hipocampos con la subsegmentación según atlas CA, FS60, HTB	54
Ilustración 12.Comparación de medianas del volumen en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del volumen entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B)Comparación entre DCL y grupo control (C) Comparación entre AD y DCL.....	62
Ilustración 13.Comparación de medianas del área en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del área entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B)Comparación entre AD y DCL.....	71
Ilustración 14.Comparación de medianas del espesor en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del espesor entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B)Comparación entre AD y DCL. (C) Comparación entre AD y DCL.	74

Ilustración 15. Comparación de medianas de la curvatura media en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de cambio de la curvatura media entre los grupos DCL y GW.....	77
Ilustración 16. Comparación de rugosidad en las etapas de la EA. Diferencias estadísticamente significativas. A. Comparación entre AD y grupo control B. Comparación entre AD y DCL.....	79
Ilustración 17. MMSE: Mini examen del estado mental de Folsntein; CDR_Total: clasificación clínica de demencia de Hughes; CDR_SOB: variante CDR suma de cajas. Correlación moderada de tipo directo con el MMSE. Correlación moderada de tipo indirecto con CDR_Total y CDR_SOB.....	81
Ilustración 18. Cambios estructurales en las etapas de la E.A. Cada recuadro con la imagen de los hemisferios cerebrales y las estructuras coloreadas muestran los cambios estructurales en cada una de las etapas de la E.A. Datos obtenidos de la comparación de cada grupo poblacional con su respectivo grupo control.....	85
Ilustración 19. Cambios estructurales en las etapas de la E.A. Cada recuadro con la imagen de los hemisferios cerebrales y las estructuras coloreadas muestran los cambios estructurales en cada una de las etapas de la E.A. Datos obtenidos de la comparación entre los grupos (:) representa la relación entre las etapas (presintomático : DCL) (DCL : demencia)......	86

Siglas, acrónimos y abreviaturas

AD	Demencia por Alzheimer
AP	Asintomáticos Portadores
APA	American Psychological Association
APOE	Apoproteína E
CA	Cuerno de Ammón
CDR_T	Clasificación clínica de demencia de Hughes
CDR_SOB	TEST - suma de cajas
CN	Control
DCL	Déficit cognitivo leve
DSM	Manual Diagnostico y Estadístico en Salud
EA	Enfermedad de Alzheimer
GNA	Grupo De Neurociencias De Antioquia
IRM	Imágenes Resonancia Magnética Estructural
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MMSE	Mini examen del estado mental de Folsntein
OMS	Organización mundial de la salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PSEN1-E280A	Mutación E280A en el gen de la presenilina 1
SP	Sintomáticos portadores
SNP	Sintomáticos no portadores
UdeA	Universidad de Antioquia

Agradecimiento

Esta tesis es producto de un largo recorrido por el maravilloso mundo de las neurociencias, agradezco profundamente a mi asesor el Dr. Carlos Tobón Quintero por su apoyo incondicional, su paciencia y constancia, por creer en mí desde el primer día, sin él no hubiese sido posible culminar este trabajo, sus consejos y sugerencias siempre fueron útiles y oportunos.

A mis tutores por sus conocimientos compartidos, perseverancia y tolerancia, les debo gran parte de mis conocimientos.

A mi madre, a Kiara mi fiel compañera y a mi familia por ser el motor de mis sueños, por el apoyo y la presencia en los días y noches más difíciles de mis horas de estudio, por soportar mis ausencias cuando más me necesitaron, por creer en mí y darme palabras de aliento.

A mis amigos y compañeros de estudio, Keveen que me enseñó, regañó y apoyó cuando más lo necesité y sin él no hubiera sido posible terminar, Claudia que se convirtió en un referente de sabiduría, Jan que me alegró cada momento, Alexa que me comprendió siempre, Harold y en general al grupo GRUNECO por estar ahí, por creer en mí y por apoyarme durante estos años.

.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia, con una incidencia entre el 4 y el 15% en adultos mayores de 65 años. Fisiopatológicamente, se caracteriza por presentar eventos celulares que terminan en la pérdida neuronal y una atrofia cortical evidenciada por medio de imágenes de resonancia magnética (RMI). Este estudio tuvo como objetivo identificar las características estructurales del sistema límbico en las etapas preclínicas y clínicas de la enfermedad por medio de RMI en individuos portadores de la mutación PSEN1-E280A.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en una población antioqueña de portadores de la mutación PSEN1 - E280A clasificados como asintomáticos portadores (SP) y sanos no portadores (SNP), se les realizó RMI ponderadas en T1 para la extracción de las métricas de volumen, área, espesor cortical y rugosidad de superficie. Además, se analizaron imágenes de repositorios públicos OASIS3 y ADNI 3 clasificados como déficit cognitivo leve (DCL) y demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA) y sus respectivos controles, con el fin de validar la metodología.

Nuestros hallazgos indican que las características morfológicas del sistema límbico presentan cambios relacionados con el volumen, el área, el espesor y la rugosidad principalmente en la región medio temporal, las estructuras con mayor compromiso fueron principalmente el hipocampo y la amígdala bilateral, siendo inicialmente no homogéneo y extendiéndose con el tiempo a todas las subregiones.

La correlación con las pruebas neuropsicológicas reportó un $r=0,4$ moderado entre el volumen del hipocampo y la amígdala izquierda con el CDR-SOB.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, sistema límbico, atrofia, imagen por resonancia magnética, volumetría, curvatura media, rugosidad cortical.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent cause of dementia, with an incidence between 4 and 15% in adults older than 65 years. Pathophysiologically, it is characterized by presenting cellular events that end in neuronal loss and cortical atrophy evidenced by magnetic resonance imaging (MRI). This study helped to identify the structural features of the limbic system in the preclinical and clinical stages of the disease by means of MRI in individuals carrying the PSEN1-E280A mutation.

A cross-sectional descriptive observational study was carried out in a population of Antioquia carriers of the PSEN1 - E280A mutation classified as asymptomatic carriers (SP) and healthy non-carriers (SNP). T1-weighted MRI was performed to extract the metrics of volume, area, crustal thickness, and surface roughness. In addition, images from the OASIS3 and ADNI 3 public repositories classified as mild cognitive deficit (MCI) and dementia due to Alzheimer's disease (AD) and their respective controls were analyzed in order to validate the methodology.

Our findings indicate that the morphological characteristics of the limbic system showed changes related to volume, area, thickness, and roughness, mainly in the medial temporal region. The structures with the greatest involvement were mainly the hippocampus and the bilateral amygdala, initially being non-homogeneous and spreading over time to all sub-regions.

The correlation with the neuropsychological tests reported a moderate $r=0.4$ between the volume of the hippocampus and the left amygdala with the CDR-SOB.

Keywords: Alzheimer disease, limbic system, atrophy, magnetic resonance imaging, volumetry, mean curvature, cortical roughness

Introducción

Una de las características fisiopatológicas de la EA es la disminución de las estructuras cerebrales atribuida a la muerte neuronal secundaria al proceso de acumulación de proteínas anómalas, la respuesta inmune y la disfunción sináptica en las diferentes regiones de la corteza cerebral (Querfurth & Laferla, 2010). Los procesos moleculares se presentan de forma progresiva, e inician muchos años antes de la presentación de los síntomas clínicos característicos de la enfermedad y se han utilizado como posibles marcadores fisiológicos que permiten la identificación del estado patológico en los diferentes cursos de la EA (Mendez et al., 2019).

Métodos como la medición de las proteínas cerebrales causantes del deterioro neuronal (proteína beta amiloide y proteína TAU) en el LCR ha demostrado ser una fuente válida de estimación del proceso fisiopatológico, pero con poca aplicabilidad clínica debido a lo invasivo de la técnica y por ende de riesgo para el individuo (Cabezas Mendez, 2019). Por su parte, técnicas como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), enfocada en la identificación de los cúmulos de estas proteínas anómalas, presentan una restricción en su uso asociado a su alto costo y poca disponibilidad (Camacho et al., 2018; Mendez et al., 2019).

Bajo este escenario, la identificación de los cambios estructurales tales como la atrofia cortical por medio de RMI se ha convertido en una herramienta importante gracias a su resolución en los detalles estructurales y la seguridad que representa para el sujeto en la adquisición de las imágenes (Shantanam & MUELLER, 2018). Algunas de las métrica utilizadas en esta técnica hacen relación a los cambios volumétricos de la corteza cerebral, de regiones que pertenecen al sistema límbico y a subregiones del hipocampo (Javier Barrera López et al., 2018).

Teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, la presente investigación se enfoca en la exploración de las medidas morfométricas como volumen, área, curvatura media, rugosidad, espesor cortical de las áreas del sistema límbico como posible marcador fisiológico para los diferentes estadios de la E A. Se describe en el presente manuscrito las bases teóricas y antecedentes que fundamentan la problemática planteada, al igual que el diseño metodológico utilizado para dar respuesta a la misma a través de la obtención de RMI en una población antioqueña de miembros de las familias portadoras de la mutación PSEN1 -

E280A para la identificación de cambios específicos de la enfermedad, sin que se solapen con los propios de la edad y de otros factores que influyen en la progresión de esta, así como la identificación de los cambios que se presentan en los estadios propios de la enfermedad.

1 Planteamiento del problema

La EA es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo, según la OMS, para el 2017 en el mundo unos 47 millones de personas presentaron demencia, en 2030 se espera que sean aproximadamente 75 millones y en 2050 se cree que podrían ser cerca de 132 millones. (MINSALUD, 2017). La incidencia de la enfermedad se duplica cada 5 años a partir de los 65 años y se estima que a nivel mundial cada año se registran 10 millones de casos nuevos (MINSALUD, 2017) lo que la convierte en una de las patologías con mayor impacto en los sistemas de salud mundial por su compromiso en las funciones cognitivas y emocionales que genera gran dependencia de los sujetos enfermos hacia los cuidadores (Javier Barrera López et al., 2018).

Las características clínicas de la EA consisten en una disminución progresiva de las diferentes funciones cognitivas, caracterizadas principalmente por un deterioro en los procesos de memoria que impactan significativamente la funcionalidad del individuo (Rosenberg et al., 2015). El diagnóstico es confirmado postmortem con la presencia de placas seniles (depósitos de amiloide) y ovillos neurofibrilares en los cortes hispatopatológicos (Querfurth & Laferla, 2010). La presencia de estos marcadores histopatológicos se asocia a la fisiopatología compleja de la EA y se relaciona con la presencia de depósitos de β -amiloide, proteína TAU hiperfosforilada y la generación de eventos inflamatorios que generan procesos degenerativos a nivel neuronal (Long & Holtzman, 2019). Estos fenómenos se presentan hasta 10 años antes del inicio de los síntomas y 20 años antes de los fenómenos de atrofia y muerte neuronal (Mendez et al., 2019).

Asociado a estos fenómenos fisiológicos, se han tratado de caracterizar biomarcadores y técnicas de identificación de las proteínas amiloide y TAU en LCR, en tejido cerebral a través de la técnica PET y bioquímica sanguínea (Balea Fernández & Alonso Ramírez, 2020; Cabezas Mendez, 2019; Camacho et al., 2018). Estudios sanguíneos han logrado identificar moléculas de neurofilamentos de cadena liviana (NfL) que determina daño axonal, marcadores inflamatorios como TREM2, YKL-40, proteína Tau y proteína A β 40-42, (Cabezas Mendez, 2019; Mendez et al., 2019). En un estudio reciente se determinó que en la EA familiar por mutación de la PSEN1 aumenta los niveles plasmáticos de Tau-p 217 antes del cúmulo de esta proteína evaluada a través

de PET en áreas cerebrales características de compromiso por la EA, sin embargo, se requieren más estudios para identificar patrones que determinen que estas moléculas puedan ser considerados biomarcadores (Aguillon et al., 2022). En el LCR los biomarcadores utilizados son amiloide 42 (A42), proteína Tau total y fosforilada (Tau-t y Tau-p), en pacientes con EA se ha demostrado la disminución de A42 y el incremento de Tau-t y Tau-p; también se ha encontrado aumento de las neurogranina (Ng) proteína sináptica específica de corteza cerebral, hipocampo y amígdala; y marcadores inflamatorios (Cabezas Mendez, 2019; Javier Barrera López et al., 2018; Mendez et al., 2019). La especificidad y sensibilidad de estas pruebas aumenta a más del 85% cuando son utilizadas en conjunto. El uso del PET identifica el cúmulo de amiloide anómalo sin embargo, se sabe que del 30 % al 50 % de los ancianos positivos para el cúmulo, clínicamente se encuentran normales, por lo que la presencia de estos no es suficiente para diagnosticar demencia (Lee et al., 2020).

Si bien estas técnicas, han mostrado gran sensibilidad para identificar las etapas de la EA, la característica invasiva de la punción lumbar, el inconveniente de obtener resultados seriados y la limitación por parte de los pacientes y del sistema de salud, hace poco factible el uso de estas.

Por otro lado, las imágenes por resonancia magnética son el instrumento más utilizado para la evaluación de los pacientes que padecen EA, sin embargo, los cambios atróficos en la corteza cerebral son evidenciados en etapas avanzadas de la enfermedad y no en su etapa preclínica (Zhao, Luo, Zhao, Mok, Su, Yin, & Sun, 2019). Se ha identificado atrofia en el hipocampo bilateral, amígdala, lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo cingulado y región insular asociado al aumento ventricular, estructuras que hacen parte del sistema límbico y que pueden presentar cambios estructurales no solo relacionados con el volumen que expliquen el proceso fisiopatológico de la enfermedad (Bartos et al., 2019; Zhao, Luo, Zhao, Mok, Su, Yin, & Sun, 2019).

Es necesario resaltar que las áreas del sistema límbico juegan un papel importante tanto en el proceso de la memoria como en la función cognitiva en general, gracias a las conexiones con otras áreas corticales, por lo que el compromiso del hipocampo, la amígdala, la región entorrinal y regiones del cíngulo explican la sintomatología que se presenta en el desarrollo de la EA (J. Kim et al., 2013; Nilssen et al., 2019; Shima et al., 2012). La identificación de los cambios en las características de volumen, área, espesor, curvatura media y rugosidad en las estructuras que conforman el sistema límbico pueden proporcionar evidencia de los fenómenos fisiopatológicos

que se presentan en la etapa preclínica y mostrar eventos secuenciales en las áreas con mayor compromiso en la EA, antes de la presencia de la atrófica característica de las etapas avanzadas (Cash et al., 2012; Liu et al., 2020).

Bajo estos conceptos, el presente proyecto pretende la identificación de cambios morfométricos en el sistema límbico, a través de resonancia magnética estructural en la población con riesgo genético para EA y en las etapas clínicas de la EA esporádico con el fin de responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características estructurales del sistema límbico en las diferentes etapas de la EA en una población con mutación PSEN1- E280A?

Antecedentes

Bajo el concepto de que los cambios estructurales se relacionan directamente con las manifestaciones clínicas de la EA, el volumen específicamente del hipocampo y sus subsegmentos es la métrica más utilizada para la evaluación del proceso neurodegenerativo sin embargo, es una medida insuficiente para identificar sujetos en estados preclínicos de la enfermedad (Jang et al., 2022; Khan et al., 2015). Mediante RMI se ha proporcionado evidencia de atrofia en estructuras cerebrales en etapas tardías, por lo que los cambios en el volumen no representarían completamente los eventos celulares fisiopatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer (Lee et al., 2020).

Mediante una matriz de concurrencia de nivel gris, Lee et al. (2020) construyeron índices de textura y volumen por medio de regresión logística y usando el área bajo la curva, se analizaron regiones como el hipocampo, el precuneo y la corteza cingulada posterior, con lo que se identificó que la textura del hipocampo muestra mayor área bajo la curva $p = 0,047$ para el progreso de la enfermedad relacionado con el volumen ($p = 0,060$) lo que permitió concluir que las texturas de estas regiones predicen mejor la conversión de DCL a AD que el volumen.

Platero et al. (2019) se centraron en el estudio de otras características como la rugosidad de la superficie local del hipocampo en las diferentes etapas de la EA, se extrajo y se segmentó el hipocampo por medio del Protocolo Hipocampal Armonizado (HarP) (Alzheimer's Association, 2022) se realizaron análisis de forma y calcularon la curvatura media en regiones específicas de

las superficies del hipocampo mediante atlas por parches, el análisis lineal y covarianza se determinó que la rugosidad de superficie local fue el más discriminativo ($F = 26.07$, $p < .001$). Para los marcadores de volumen no se observaron diferencias significativas entre los grupos DCL y AD.

Cash et al. (2012) determinaron por medio de la nivelación del límite entre la sustancia gris y blanca el plegado, la curvatura y el índice de forma del lóbulo frontal, temporal, occipital, parietal y cíngulo; por medio de permutaciones se determinó una disminución de las áreas de los pliegues y surcos de forma progresiva en la EA, sin embargo, se requieren más estudios relacionados con esta variable.

Esta evidencia permite orientar el estudio en la identificación de los cambios morfológicos como el volumen, el área, el espesor, la curvatura media y la rugosidad de estructuras que hacen parte del sistema límbico, cambios que pueden indicar con más precisión el fenómeno fisiopatológico de la EA y determinar que la evaluación conjunta de las características morfológicas pueda indicar etapas tempranas de la enfermedad.

2 Justificación

La Enfermedad de Alzheimer tiene dos formas de presentación, una forma esporádica, siendo la más frecuente y de causas multifactoriales, y una familiar asociada a mutaciones autosómicas dominantes de genes relacionados con procesos amiloidogénicos (Camacho et al., 2018). Ambas formas poseen el mismo curso fisiopatológico que lleva a la muerte neuronal (Camacho et al., 2018; Cash et al., 2012; Lewandowski et al., 2020; Qi et al., 2019); como consecuencia de este fenómeno se presenta una disminución del volumen cerebral principalmente en los lóbulos temporal, parietal y estructuras del sistema límbico entre el 2 y el 34 % cada año, según la forma de presentación (Cash et al., 2012; Dounavi et al., 2020), Los cambios atróficos que han sido evidenciados en las pacientes con patología avanzada, no se han encontrado en las etapas preclínicas de la enfermedad (Lee et al., 2020; Zhao, Luo, Zhao, Mok, Su, Yin, Sun, et al., 2019) siendo una limitante para el uso de la IRM como biomarcador predictivo, por tal motivo, la identificación de cambios morfométricos asociados o no al cambio volumétrico como son el área, el espesor cortical, la curvatura media y la rugosidad, puedan convertirse en herramientas importantes para un diagnóstico precoz (Fang et al., 2020; Jiménez-Huete & Estévez-Santé, 2017).

Esta investigación pretende unificar parámetros estructurales de las áreas del sistema límbico comprometidas durante el curso natural de la enfermedad apoyados en la fisiopatología de esta y en los diferentes estudios realizados hasta el momento, de manera tal que se puedan hallar biomarcadores imagenológicos que permitan reconocer los estados preclínicos de acuerdo con la afectación de las características morfológicas en el continuo de la enfermedad. El estudio de la población con enfermedad de Alzheimer de tipo familiar ayuda a determinar los cambios estructurales que se presentan independientes de la edad, sexo, escolaridad y de otros factores fisiológicos que influyen en las diferentes enfermedades neurodegenerativas; por su parte el uso de RMI permitirá demostrar que este instrumento de fácil acceso y bajo costo logra identificar de estos cambios morfológicos diferentes al volumen en el desarrollo de la EA.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Identificar las características estructurales del sistema límbico en las etapas clínicas de la Enfermedad de Alzheimer por medio de RMI en individuos portadores de la mutación PSEN1-E280A

3.2 Objetivos específicos

1. Describir las características estructurales del sistema límbico en los diferentes estadios de la EA por medio de RM de los sujetos con mutación PSEN1- E280A y población control.
2. Comparar las características estructurales del sistema límbico de los sujetos con mutación PSEN1- E280A. y la población control.
3. Correlacionar las características estructurales del sistema límbico con las evaluaciones neuro-psicológicas en los diferentes estadios de la EA en los sujetos con mutación PSEN1 - E280A.

4 Hipótesis

4.1 Hipótesis de trabajo

Por medio de RMI se pueden evidenciar cambios volumétricos en las estructuras que conforman el sistema límbico, desde las etapas tempranas y de forma progresiva durante el desarrollo de la EA. Si tenemos en cuenta que el volumen es una métrica relacionada con el área y el espesor estas variables presentan cambios concomitantes con el volumen.

De igual manera el componente celular determina la forma de organización tridimensional característica del tejido cerebral por lo que la curvatura media disminuye desde el momento que inicia el proceso de muerte celular e incrementando a su vez la rugosidad de las estructuras a través del tiempo.

4.2.1 Hipótesis nula

No existe disminución del área, espesor, curvatura media y rugosidad concomitantemente con los cambios volumétricos en el sistema límbico evaluadas a través de imágenes por resonancia magnética estructural en las diferentes etapas de la Enfermedad de Alzheimer.

Se tomarán las regiones estadísticamente significativas con $p < 0.05$ y un análisis post hoc $< 0,05$

5 Marco conceptual

5.1 Enfermedad de Alzheimer

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro crónico y progresivo de la función cognitiva, donde se observa alteraciones en la memoria, orientación, comprensión, lenguaje, juicio y control emocional, entre otros aspectos que interfieren con la actividad de la vida diaria de quien la presenta (Long & Holtzman, 2019; Querfurth & Laferla, 2010). Estas situaciones afectan de manera considerable la esfera familiar, social y laboral por lo que requieren de un cuidador permanente, incrementando los costos familiares y sobre los sistemas de salud (Javier Barrera López et al., 2018; Zvěřová, 2019).

La EA fue descrita por primera vez por el neuropatólogo Alois Alzheimer en 1906, como un proceso neurodegenerativo (Dounavi et al., 2020; Lewandowski et al., 2020; Long & Holtzman, 2019; Zvěřová, 2019). Tiene dos formas de presentación según la edad de inicio de los síntomas, de inicio tardío, cuando los síntomas inician a partir de los 65 años y en la cual influye múltiples elementos como la edad y otros factores de riesgo vascular como la hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, diabetes entre otros (Javier Barrera López et al., 2018). Igualmente, han sido descritos polimorfismos genéticos que incrementan la vulnerabilidad de presentar la enfermedad, al igual que resultan ser determinantes en su edad de inicio y progresión, tales como el gen de la apolipoproteína E (APOE), localizado en el cromosoma 19 (Mariblanca Pérez León, 2019).

La segunda forma denominada de inicio temprano se da con una presentación de síntomas antes de los 65 años, con una mayor implicación de las características genéticas en su evolución, razón por la cual también juega un papel importante por lo que es llamado “Alzheimer familiar” (Long & Holtzman, 2019). Esta presentación representa cerca del 2% de los casos y se han identificado tres genes principales en su fisiopatología, el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) que se localiza en el cromosoma 21 (Mariblanca Pérez León, 2019); el gen de la presenilina 1 (PSEN1) que se localiza en el cromosoma 14; y el gen de la presenilina 2 (PSEN2) que se localiza en el cromosoma 1 (Mariblanca Pérez León, 2019). La mutación en los loci de la

proteína precursora de la beta amiloide, la presenilina (PSEN1 y PSEN2), causan una forma autosómica de presentación de la enfermedad (John & Reddy, 2021; Mariblanca Pérez León, 2019). El primer caso de EA familiar se reportó en 1932 en Antioquia, un grupo familiar con síntomas demenciales desde antes de 1987, en los que posteriormente se demostró la mutación PSEN1 - E280A (Lladó & Molinuevo, 2006; Mariblanca Pérez León, 2019).

Fisiopatológicamente la EA se caracteriza por la presencia de depósitos extracelulares del péptido beta amiloide (A β) en forma de placas difusas y la presencia de ovillo neurofibrilares (NFT) de proteína TAU hiperfosforilada, ambos fenómenos se relacionan con la generación de procesos inflamatorios, estrés oxidativo, disfunción sináptica y muerte neuronal (Camacho et al., 2018; Estrada Rodríguez & Zomosa Signoret, 2017; Lewandowski et al., 2020).

La eliminación del péptido β amiloide (A β), componente de la proteína transmembranal precursora de la proteína beta amiloide (A β PP), normalmente es de 8,3% por hora, por lo que en condiciones patológicas que afecten su eliminación no adecuada puede llevar a fenómenos de agregación, formación de placas neuríticas y la alteración en la sinapsis (Ullah et al., 2021). Estos procesos de toxicidad neuronal, genera efectos tróficos a las células gliales, incrementando la respuesta inflamatoria, alterando el metabolismo de la glucosa e incrementando la vulnerabilidad de la célula a la disfunción sináptica, lo que favorece el cumulo tanto del péptido A β amiloide como de la formación de placas de neurofibrilares de proteína Tau. (Christen, 2000; John & Reddy, 2021).

La proteína Tau estabiliza los microtúbulos neuronales importantes para el mantenimiento axonal y el transporte intracelular (John & Reddy, 2021). La hiperfosforilación de estas proteínas genera insolubilidad en ellas lo que permite la separación de los microtúbulos en las neuronas, generando neurofilamentos y alteraciones en la sinapsis debido al daño en el transporte de los neurotransmisores, la formación de espinas dendríticas y la actividad de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA(acido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) (John & Reddy, 2021). Así mismo, se presenta un deterioro mitocondrial que lleva a procesos de estrés oxidativo, liberación de radicales libres, inestabilidad metabólica y apoptosis celular, así como la reactivación de la glía que incrementa el desequilibrio iónico celular (Querfurth & Laferla, 2010). Estos fenómenos generan a largo plazo la pérdida neuronal y por lo tanto la disminución de la sustancia gris de regiones donde se presenta la acumulación de la proteína A β y Tau

hiperfosforilada, como son las áreas de corteza entorrinal, el hipocampo y otras áreas del sistema límbico (Long & Holtzman, 2019). (Ver

Ilustración 1.)

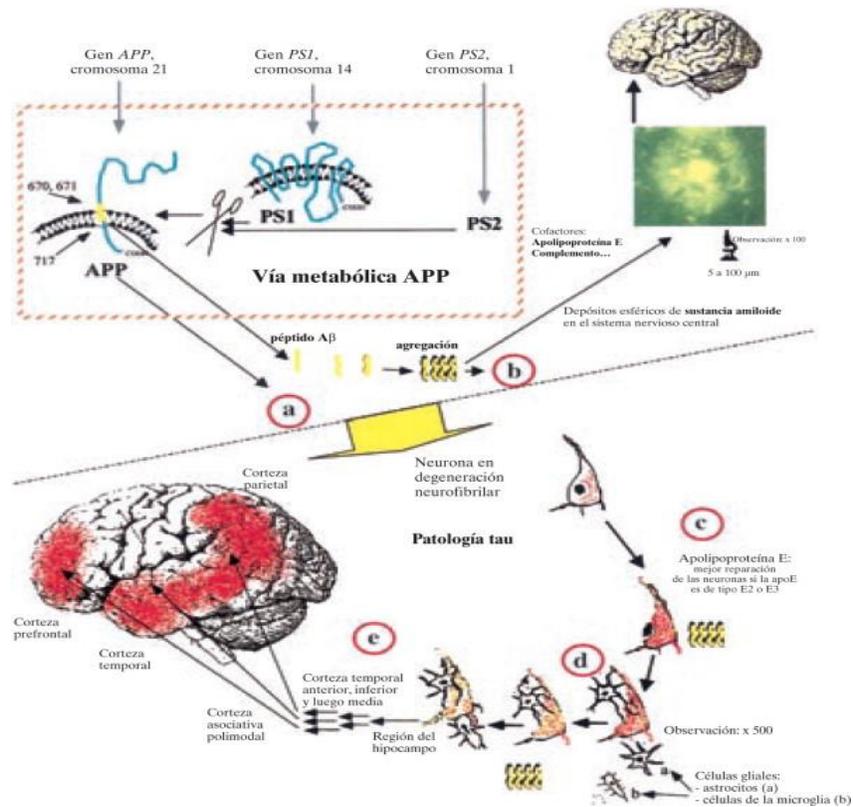


Ilustración 1. Fisiopatología de la EA.

Tomado de (Álvarez et al., 2008). A. Mutación patológica de los genes. B. Degeneración neurofibrilar. C. Acumulación de proteína TAU. D. Muerte celular. E. Proceso degenerativo de la corteza cerebral.

Se ha evidenciado que en el hipocampo, el cumulo de proteínas anómalas genera una disminución aproximadamente del 25 % de la sinaptofisina, lo que causa una pérdida de las sinapsis rápidamente (Mendez et al., 2019) este fenómeno explica la alteración de las vías que conectan el hipocampo con otras áreas de la corteza (G. H. Kim et al., 2012; La Joie et al., 2013), las alteraciones fundamentalmente en la memoria a corto plazo y los cambios relacionados con la personalidad, el comportamiento, la comunicación, las tareas de tipo visoespaciales y la actividad motora (Zvěřová, 2019).

Las etapas de la EA se diferencian clínicamente, en la fase preclínica de la enfermedad es el periodo asintomático, pero en la que algunos individuos pueden poseer mutaciones o marcadores biológicos positivos. La fase prodrómica denominada deterioro cognitivo leve (DCL), se caracteriza por ser un estado con síntomas que se relacionan con hallazgos cerebrales similares al envejecimiento normal y a síntomas iniciales de la demencia; en esta etapa, se puede presentar progresión o estabilización de los síntomas lo que le da complejidad al diagnóstico, algunos estudios determinaron que el volumen del hipocampo y la corteza cingulada posterior pueden predecir el desarrollo del DCL (Javier Barrera López et al., 2018; Mitolo et al., 2019). La fase de demencia temprana y tardía en la que se presentan síntomas intermitentes o continuos propios de la enfermedad y que afectan las actividades diarias del individuo (Javier Barrera López et al., 2018; Mitolo et al., 2019) e imagenológicamente se caracteriza por presentar atrofia cortical.

5.2 Pruebas de detección de la EA:

El diagnóstico preciso de la EA es complejo, por lo que actualmente se utilizan varios instrumentos como la historia clínica, el examen físico, el examen neurológico mediante el uso de pruebas neuropsicológicas (MMSE, MoCA, CDR, entre otros), estudios de laboratorio para descartar otras patologías (alteraciones metabólicas, renales, endocrinológicas, déficit vitamínico, infecciones, y otros) y estudios de imagen que evidencian el compromiso de ciertas áreas anatómicas y permite descartar patológicas que causan síntomas demenciales como (TAC, IRM) (Javier Barrera López et al., 2018). Las pruebas neuropsicológicas e imagenológicas son dos instrumentos con poca invasividad y de bajo costo que permite la clasificación de los sujetos con síntomas demenciales.

5.2.1 Pruebas neuropsicológicas

Las pruebas neuropsicológicas utilizadas en conjunto con la exploración clínica permiten establecer la presencia o no de déficit cognitivos; la mayoría muestran buena sensibilidad y especificidad en la detección de la etapa moderada pero no en la etapa temprana de la enfermedad. Se han creado diversas pruebas entre las que se cuenta la Batería CERAD, que

determina la gravedad del proceso e identifica en cuales dominios cognitivos se presentan alteraciones con una precisión del 86% (Boller & Dalla Barba, 2001). Uno de los componentes de esta batería es el CDR (clasificación clínica de demencia de Hughes), en la que evalúa seis ítems: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, vida social, el hogar y el cuidado personal (Boller & Dalla Barba, 2001). Cada ítem tiene una puntuación subjetiva de (0, 0.5, 1, 2, 3) su puntuación es simplificado con la “suma de cajas”, el grado de afectación define el estadio general y se expresa mediante el valor representativo según el resultado (Boller & Dalla Barba, 2001).

Otro instrumento utilizado es el Mini examen del estado mental (MMSE), con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 92%, evalúa orientación, memoria inmediata, atención, calculo, recuerdo diferido, lenguaje y construcción (Boller & Dalla Barba, 2001). Las puntuaciones van de (0 a 30), puntaje de corte para sospechar demencia es 24 o menos, los resultados están influenciados por la edad y el nivel educativo (Boller & Dalla Barba, 2001).

Entre los múltiples instrumentos se encuentra también la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) que evalúa siete áreas, memoria a corto plazo, función ejecutiva, habilidad visoespacial, habilidad de lenguaje, abstracción, denominación de animales, atención y prueba de dibujo de reloj (Serrano et al., 2020). Consta de 30 preguntas y la puntuación va de (0 a 30), se considera un valor normal mayor de 26, es más sensible que el MMSE (Serrano et al., 2020).

5.2.2 Pruebas Imagenológicas

Se han utilizado tanto para descartar otras patologías como para la identificación de patrones de atrofia de la EA, entre las que se encuentra imágenes funcionales como la tomografía por emisión de positrones (PET) el cual detecta depósitos de las proteínas A β y Tau, tomografía por emisión de fotón único (SPECT), determinan además la alteración neuronal por medio del metabolismo de la glucosa y la perfusión cerebral (Kung et al., 2021). Con estos biomarcadores, especialmente con el PET se ha logrado identificar patrones de cumulo en el lóbulo frontal, parietal, temporal lateral y en el núcleo estriado en la EA esporádica. Entre las imágenes por resonancia funcional (fMRI) la técnica de BOLD determina las conexiones entre las áreas de actividad que se presentan tanto en sujetos normales como en sujetos con demencia (Cabezas Mendez, 2019). Estos biomarcadores son de gran utilidad en estudios clínicos y de investigación,

pero presentan limitaciones en la práctica clínica, principalmente por costo, experiencia y acceso a estos (Kung et al., 2021).

Imágenes estructurales como la tomografía (TAC), resonancia magnética (RM), forma no invasiva de determinar cambios morfológicos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad; se han encontrado cambios volumétricos en el giro parahipocampal, amígdala, giros temporales superior, medio e inferior, lóbulo parietal superior y cíngulo posterior en etapas tardías de la EA, pero en las etapas tempranas los resultados son negativos (Kung et al., 2021). Es importante tener en cuenta los cambios que se presentan con el envejecimiento para determinar los cambios propios de la enfermedad.

En un estudio realizado en el 2021 en Taiwán, se evidencio que los cambios geométricos de la corteza cerebral, presentan cambios significativos en subregiones del hipocampo, la región entorrinal y la amígdala en sujetos con diagnóstico de EA (Kung et al., 2021). Los cambios relacionados principalmente con el volumen de estas estructuras, ha sido útil como biomarcador de la gravedad de la enfermedad, sin embargo, no es suficientemente sensible para evaluar el progreso (Khan et al., 2015; Lee et al., 2020). El grosor cortical de las circunvoluciones y de los surcos es otra característica morfológica estudiada, es el caso de un estudio realizado en el 2012 en Corea del Sur el cual revelo una diferencia significativa en los lóbulos temporales mediales y laterales, lóbulo parietal inferior, la corteza prefrontal y el cúneo (G. H. Kim et al., 2012).

Las métricas más utilizadas para la evaluación del proceso atrofico en la EA, son el grosor cortical y los volúmenes, pero las características microestructurales como el contraste entre sustancia gris y blanca, índice de girificación y la rugosidad que son factibles de obtener a partir de una resonancia estructural potenciada en T1 (Jang et al., 2022; Lee et al., 2020), pueden ser evaluados para la identificación de cambios en las etapas preclínicas de la enfermedad.

La importancia de contar con biomarcadores para la detección temprana de la demencia permite una adecuada intervención con el objetivo de retrasar el tiempo de internalización a centros de cuidado de los pacientes, lo que conlleva a beneficios familiares, sociales y económicos.

5.3 Características estructurales del cerebro:

La complejidad estructural del cerebro y sus cambios relacionados con la edad y con algunas patologías requieren la comprensión de las bases fisiológicas; la corteza cerebral mide

entre 1,5 a 4 milímetros de espesor dependiendo del sitio observado, representa aproximadamente el 80% del peso y contiene el 20% de las neuronas que se organizan en capas, las cuales se caracterizan por tener una variabilidad regional, desarrollo, funcionalidad y susceptibilidad a las patologías (Cabrera, 1958). Estudios neuropatológicos reportan cambios volumétricos relacionados con la edad debido a los cambios en la organización laminar de la corteza y a la disminución de la perfusión cerebral como causa de las variaciones fisiológicas del dióxido de carbono y cambios en la respuesta a los estímulos (Cabrera, 1958).

El volumen hipocampal disminuye con la edad y a partir de los 70 años se ha reportado pérdida del 5 al 10 %; con una pérdida anual del 1% (Giorgio & De Stefano, 2013). Por otra parte, se afirma que la pérdida del volumen en las enfermedades neurodegenerativas se presenta por la disminución en el número de neuronas, la destrucción y el proceso irreversible del daño, pérdida axonal, muerte neuronal, daño sináptico que lleva a una densidad celular disminuida y una disminución en la intensidad de los voxels (Lee et al., 2020; Thambisetty et al., 2010).

La estructura de un tejido es entendida como la disposición de los componentes del todo y su forma de interaccionar de tal manera que le permita precisar la esencia y el funcionamiento de este (Brusini, 2022). Teniendo en cuenta que los tejidos se encuentran ocupando un espacio, la forma de medir el sitio que ocupan de una manera tridimensional se realiza a través del volumen y el espesor o grosor cortical (Brusini, 2022). En el caso del tejido cerebral, El área se entiende como la medida bidimensional que permite la ubicación de esta en una superficie determinada (Fischl, 2012). Por su parte, el espesor o grosor depende de la cantidad de cuerpos celulares tanto neuronales como de la glía, el tamaño de estas, el grado de arborización que poseen y su disposición (Brusini, 2022). Estas medidas pueden determinar no solo la forma cortical si no también el funcionamiento normal y patológico.

La atrofia cortical evidente a través de RMI, es la característica morfológica más evidente en las etapas avanzadas de la EA y se relaciona con la disminución de los parámetros antes mencionados (Ha et al., 2012). El adelgazamiento cortical y la pérdida del volumen son las características más estudiadas en la EA sin embargo, el comportamiento en las diferentes etapas de la EA de otras características morfológicas como la textura aún se desconoce (G. H. Kim et al., 2012). Por lo que esta medida se podría utilizar para la identificación de regiones de interés a través de medidas matemáticas como la matriz de co-ocurrencia, que es la frecuencia de un nivel de gris en un espacio determinado, y de estadísticas de segundo orden en relación a la medida de

dos píxeles a una distancia dada en la imagen original tal como lo menciona Haralick (Lee et al., 2020; Presutti, 2004).

En las primeras etapas de la enfermedad, los cambios en la textura pueden ser relacionados con la acumulación de las proteínas de forma patológica y ser reflejado como los cambios en la intensidad de los voxels de las áreas de mayor compromiso (Muller et al., 2021; Tamnes et al., 2018). En este sentido se ha descrito como el precúneo y la corteza cingulada posterior sufren cambios más tempranos que el hipocampo y podrían tener una mayor sensibilidad que el volumen para detectar progresión desde la etapa DCL (Lee et al., 2020; Thambisetty et al., 2010).

Los volúmenes cerebrales se pueden medir por medio de imágenes de resonancia magnética utilizando métodos manuales o automatizados, la técnica manual depende de la experiencia y del conocimiento anatómico del evaluador, por lo que puede generar sesgos en sus reportes y el tiempo empleado es mayor (Bartos et al., 2019). Las técnicas automáticas por el contrario, garantizan la medición de más estructuras simultáneamente y generan datos más confiables, en este caso, la reconstrucción del cerebro se realiza por medio de la recopilación de imágenes en un espacio 3D, la segmentación de las estructuras se realiza mediante la diferencia de contrastes sobre la plantilla del atlas de Talairach (Bartos et al., 2019).

En la EA tanto en el hipocampo como en la corteza entorrinal se ha observado una pérdida de 3,5 a 5,5 años antes del inicio de los síntomas y la tasa de atrofia es del orden de 3,5 anual (Giorgio & De Stefano, 2013).

Así mismo los patrones de plegamiento cortical, el índice de giro considerado como la relación entre la superficie exterior e interior de un área convexa, la dimensión fractal, la curvatura definida como la distorsión de la superficie en relación con un eje plano se pueden utilizar para medir la complejidad morfológica de la corteza (Cash et al., 2012; Liu et al., 2020; Nicastro et al., 2020). La rugosidad de la superficie es entendida como las irregularidades que se presentan en una superficie relacionado con la atrofia y se calcula teniendo en cuenta la curvatura media de cada voxel mediante la Ecuación 1, planteada por el grupo de neurociencias de la universidad complutense de Madrid (Platero et al., 2019).

Ecuación 1. Ecuación de Rugosidad.

$$SR = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_i^n K^2(x_i)},$$

donde, n: número de voxeles por área y K^2 : curvatura media de cada voxel

Vale la pena señalar que las características morfológicas de los tejidos son interdependientes, por lo que las diferencias que se presentan en el volumen de la materia gris pueden generar cambios en área de superficie, el espesor, el grado de plegamiento, su curvatura media y la cantidad de rugosidad que se presentan en una región determinada ((Kung et al., 2021; Liu et al., 2020; Möller et al., 2013). La atrofia por lo tanto, no es exclusiva de un parámetro (Kung et al., 2021; Liu et al., 2020; Möller et al., 2013), y esto determina la importancia de conocer la cascada de eventos y cambios generados en la estructura afectada por el cumulo proteico y la reacción celular e inflamatoria que se desencadena (Kung et al., 2021; Liu et al., 2020; Möller et al., 2013).

5.4 Sistema límbico

El sistema límbico filogenéticamente es un sistema antiguo cuya función es la regulación de las emociones como la ira, el miedo, la alegría, el comportamiento sexual, las funciones vegetativas y la memoria (Grodd et al., 2020). Paul Pierre Broca describió el sistema límbico, su nombre se debe a su forma y ubicación en el borde medial de los hemisferios cerebrales y alrededor del tálamo, siendo conformado por una serie de estructuras tanto corticales como subcorticales como el giro del cíngulo, el septo, el hipocampo, el giro del parahipocampo, el hipotálamo, la amígdala, corteza orbitofrontal, el fórnix, el cuerpo mamilar y el núcleo accumbens (Jiménez-Huete & Estévez-Santé, 2017). Una de sus funciones integrales se relaciona con los mecanismos de la memoria, el aprendizaje y la organización de la conducta, gracias a sus conexiones (Jiménez-Huete & Estévez-Santé, 2017; Rolls, 2019).

Algunas de las estructuras que componen el sistema límbico se detallan a continuación:

-
- La corteza cingulada relacionada con la memoria, la emoción y resultado de las acciones, según algunos autores está formada por dos porciones; la corteza cingulada anterior que se relaciona con el “qué”, la respuesta motora, el tono emocional, la vocalización y el control autónomo, recibe información de la corteza orbitofrontal y la amígdala; la corteza cingulada posterior se relaciona con el “dónde” y responde al tono emocional de lo que se ve y se siente y al procesamiento visoespacial, recibe información del lóbulo parietal, de la corteza parahipocampal y el hipocampo (Rolls, 2019).
 - El hipocampo consta de subcampos dentro de los que se destacan el subículo que posee neuronas piramidales, el giro dentado con neuronas granulares y moleculares y las regiones del cuerno de Ammón CA1 – CA4 con neuronas piramidales (Su et al., 2018). Igualmente, presenta un bucle sináptico entre la corteza entorrinal, por medio de la vía perforante, que se conecta con el giro dentado y este con el segmento CA3 que dan las colaterales de Schaffer a CA1 y de esta nuevamente a la corteza entorrinal (Guzowski et al., 2004). Esta información permite un enlace con experiencias previas, por lo que el hipocampo es importante para el recuerdo y el aprendizaje (Hari et al., 2022; Quattrini et al., 2020). Existen además conexiones con la corteza prefrontal, cíngulo posterior y el tálamo, lo que explica su relación con procesos emocionales, navegación espacial y recuperación de la memoria (Quattrini et al., 2020)
 - La corteza entorrinal localizada en la parte anterior del giro del parahipocampo, presenta dos regiones una lateral que recibe información de la corteza perirrinal, orbitofrontal, prefrontal medial e insular y una medial que recibe información del Presubículo, Parasubículo y corteza retroesplenial (Olsen et al., 2017). Este sistema posee redes de entrada y salida relacionados con el “qué” y el “dónde” de la información proveniente de las regiones corticales de asociación, son transmitidas a la formación hipocampal para su consolidación y retorno a las áreas de asociación (Nilssen et al., 2019).
 - El cuerpo amigdalino, estructura importante en la emoción del miedo y filtro en la percepción, expresión del miedo y de las emociones, está formado por diferentes núcleos que se distribuyen de la siguiente manera: en el área basolateral incluye el

núcleo basal, lateral y accesorio, estos reciben información de la corteza y el tálamo siendo importantes en el condicionamiento del miedo y conductas adaptativas; del área cortical que incluye los núcleos cortical, olfatorio, periamigdalino, reciben información del bulbo olfativo y están involucrados en los procesos de refuerzo de estímulos y procesamiento de la memoria; del área centromedial que son los núcleos central, medial y amigdaloides envían la información al tronco encefálico e hipotálamo, importantes en la actividad defensiva y evasiva; y los núcleos de la región anterior que comprende los núcleos intercalados; núcleos amigdalohipocámpales (Quattrini et al., 2020; Ren et al., 2018).

- La corteza orbitofrontal está relacionada con las funciones instintivas, motivacionales y emocionales que influyen en la conducta y se relaciona con la experiencia previa, envía información a todos los sistemas sensoriales y construye representaciones multimodales en relación con los valores y las metas (Rolls et al., 2020).
- Núcleo Accumbens constituye el sitio intermedio entre el sistema límbico y el sistema motor, se relaciona con la respuesta de recompensa y adicción, se compromete en enfermedades neurodegenerativas posiblemente por la desintegración sináptica y fenómenos de neuroplasticidad, sus aferencias se dirigen al Globo Pálido permitiendo automatizar la respuesta (Bayassi-Jakowicka et al., 2022). (Ver Ilustración 2.)

Algunos autores en estudios previos lograron identificar la relación entre la disminución del volumen y el riesgo de demencia especialmente en estructuras límbicas como el tálamo, la amígdala y el hipocampo, cambios de forma relacionados con el grosor se han presentado con mayor frecuencia en la amígdala, el tálamo, el hipocampo y el núcleo caudado (Fu et al., 2021; Velpen et al., 2022).

Las estructuras subcorticales entre las que se encuentra el tálamo, el hipocampo, la amígdala y el accumbens, presentan cambios volumétricos en individuos con deterioro cognitivo leve y demencia (Izzo et al., 2020; Velpen et al., 2022) y se relacionan con la presencia o no de mutaciones del gen APOE (Elman et al., 2019; Fu et al., 2021; Velpen et al., 2022). Por otra parte las alteraciones de estructuras del cíngulo anterior, el tálamo, la amígdala, corteza prefrontal,

pueden generar mayor compromiso de tipo conductual y síntomas neuropsiquiátricos (Rosenberg et al., 2015).

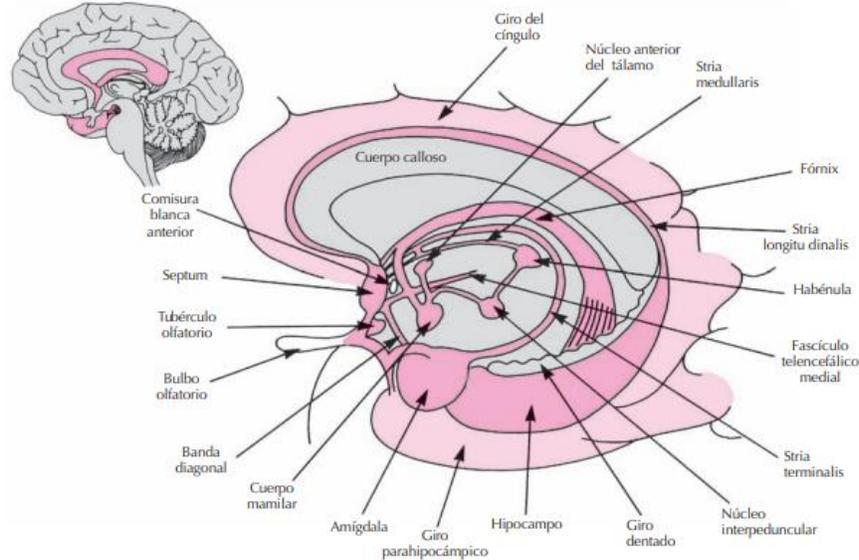


Ilustración 2. Estructuras del sistema límbico

Tomado de (Jaf, 2003)

5.5 Preprocesamiento y procesamiento de imágenes:

El desarrollo tecnológico en el área imagenológica ha sido un punto muy importante para la adquisición de imágenes con un mejor detalle anatómico que permite la valoración de las estructuras e inferir su densidad celular, apoyado en softwares que permiten un preprocesamiento y procesamiento de las imágenes de forma automática (Fischl, 2012).

El preprocesamiento de las imágenes consta de varios pasos, que permiten finalmente la obtención de las métricas con las cuales se pueda evaluar las características de las estructuras que conforman en este caso el componente intracraneal (Fischl, 2012). Entre los pasos se encuentra la reconstrucción tridimensional, obtenida por medio del agrupamiento de las imágenes en los ejes coronal, sagital y axial, donde cada voxel que lo compone representa un valor en la escala de grises (Fischl, 2012). La corrección de la baja calidad de algunas imágenes, suavizado y realzado de los límites con el propósito de disminuir el ruido relacionado con los procesos fisiológicos y las técnicas radiológicas. Posteriormente la segmentación de las áreas de interés mediante la

diferencia de las propiedades comunes de los voxels contiguos, con lo cual se obtienen las métricas correspondientes a cada una de las áreas (Fischl, 2012). El procesamiento, permite la corrección de la segmentación, la eliminación de los elementos que no pertenecen a las áreas segmentadas, la corrección de agujeros que se pueden presentar en la superficie y el suavizado de las áreas superpuestas, finalmente se realiza la exportación de los datos generados a un lenguaje entendible por parte del investigador (“Atlas” - *Free Surfer Wiki*, n.d.; Fischl, 2012; Manjón & Coupé, 2016; Raamana et al., 2021).

6 Metodología

6.1 Tipo de estudio:

Observacional, descriptivo de corte transversal.

6.2 Población:

La muestra comprende repositorios públicos y datos locales

Repositorios públicos:

- OASIS-3 es un repositorio de imágenes de resonancia magnética estructural y datos clínicos de 1098 participantes del Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer de la Universidad Knight-Washington, en el transcurso de 15 años. Los participantes incluyen 605 adultos cognitivamente normales y 493 personas en diversas etapas de deterioro cognitivo con edades comprendidas entre los 42 y los 95 años, cada uno podía tener hasta 3 evaluaciones; de este repositorio se obtuvieron 1377 imágenes clasificadas como, demencia por Alzheimer 622 y 755 controles.
- ADNI3 es una iniciativa de neuroimagen de la EA de tipo longitudinal que tiene como propósito desarrollar biomarcadores clínicos, incluye centros de investigación de Estados Unidos y Canadá en el transcurso de 5 años. los participantes tenían como mínimo 3 evaluaciones; de esta base de datos se obtuvieron 969 imágenes clasificadas como, demencia por Alzheimer 77, déficit cognitivo en diferentes estadios 379 y 513 controles. Paso A. (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Datos locales:

- Muestra de 29 sujetos miembros de las familias con riesgo genético para la EA portadora de la mutación PSEN1 - E280A, identificados por el grupo de Neurociencia de Antioquia y obtenidos mediante su base de datos, aleatoriamente son sujetos portadores y no portadores de la mutación.

El flujo de procesamiento se divide por etapas como se muestra en la (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), está compuesto por:

1. Recolección de datos, filtrado y selección.
2. El preprocesamiento y procesamiento de datos a través de FreeSurfer V7.2-dev.
3. Control de calidad (QA)

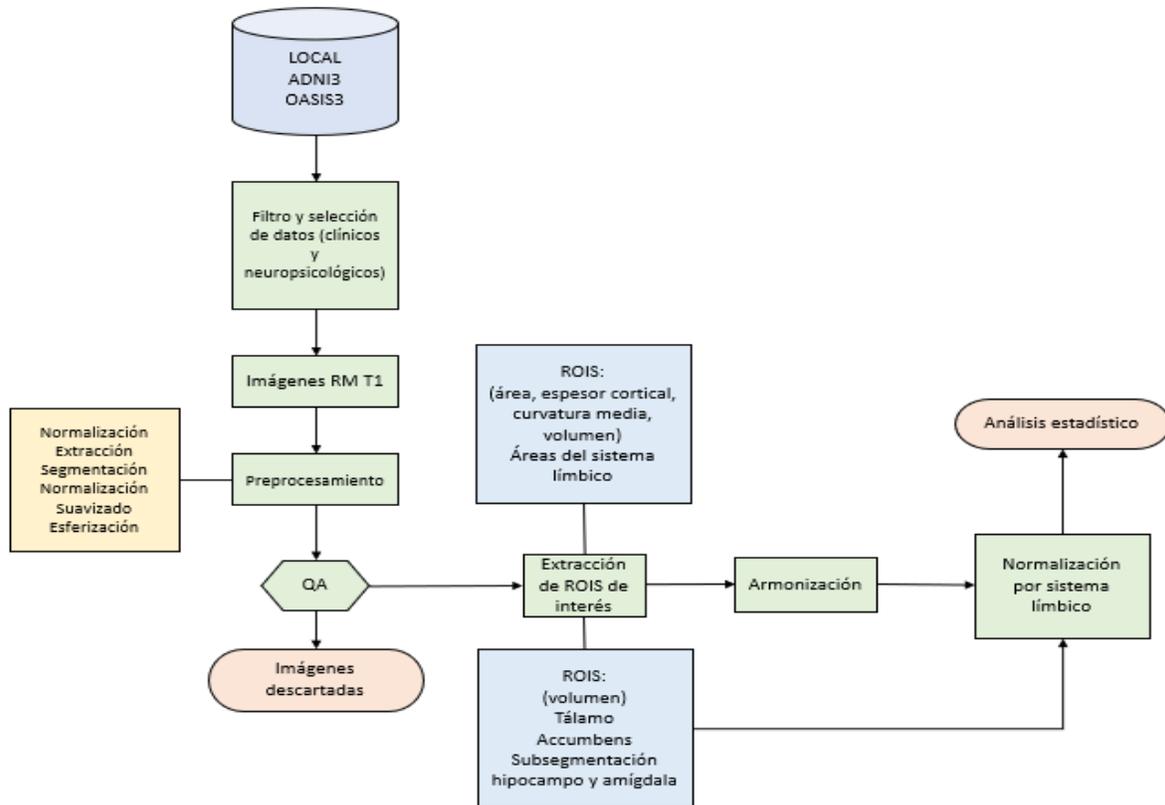


Ilustración 3. Flujo de procesamiento

6.3 Criterios de Selección ADNI3:

Se tuvieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. $MMSE \geq 20$ y $MMSE \leq 26$ para el grupo de demencia, $MMSE \geq 24$ y $MMSE \leq 30$ para el grupo DCL y control. Reportado en el repositorio
2. $CDR \geq 0.5$ $CDR \leq 1$ para el grupo de demencia, $CDR = 0.5$ para el grupo DCL y $CDR = 0$ para el grupo control. Reportado en el repositorio

3. Tener reportado como mínimo una sesión con imagen de resonancia magnética estructural

Criterios de exclusión:

1. No tener imagen de resonancia magnética estructural.
2. Sujetos con enfermedades neurológicas (incluyendo migraña, cefalea crónica y enfermedades neurodegenerativas diferentes a la Enfermedad de Alzheimer).
3. Sujetos con antecedente de trastornos psiquiátricos.
4. Sujetos con alteraciones anatómicas encontradas en las imágenes de resonancia magnética (malformaciones, tumores, masas, alteraciones vasculares, entre otras).
5. Sujetos con patología vascular cerebral significativa en las imágenes de resonancia magnética (infarto lacunar, lagunas múltiples, un infarto cortical, lesiones focales o microhemorragias).
6. Sujetos con antecedente de trauma encefalocraneano moderado y severo, se incluye el antecedente de contusión cerebral así no haya tenido alteración de la conciencia.
7. Sujetos con antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) e isquemia cerebral transitoria (ICT).
8. Sujetos con antecedente de convulsiones y/o antecedente de epilepsia (excluidas las convulsiones febriles en la infancia u otros episodios convulsivos aislados que no se debieron a epilepsia, según el juicio del investigador).
9. Sujetos con antecedente de consumo de sustancias psicoactivas (incluye cannabidiol o cannabinoides terapéuticos y abuso de alcohol).
10. Sujetos con antecedentes farmacológicos de manejo con sedantes, narcóticos, hipnóticos, moduladores del sueño, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivos, anti parkinsonianos o estimulantes.
11. Condición o trastorno médico significativo y documentado en los antecedentes, el examen físico, el examen neurológico o exámenes paraclínicos, que pueda influir en el estado cognitivo del participante.

La selección de cada sujeto se realizó mediante revisión de historia clínica, en el que se evaluó los puntajes MMSE y CDR, la decisión final se tomó basada en el comentario clínico reportado.

Los sujetos de estudio de ADNI3 están divididos en tres grupos: controles, demencia y déficit cognitivo leve (DCL). El grupo de DCL está dividido en EMCI (*early mild cognitive impairment*), LMCI (*late mild cognitive impairment*) y MCI (*mild cognitive impairment*); ya que esta clasificación no es estandarizada a nivel mundial, no se hace subdivisión de este grupo en esas categorías.

Adicionalmente, se revisan las bases de datos de cada sujeto para determinar si continúa perteneciendo al grupo al que fue asignado previamente. Al hacer esta revisión, se reclasificaron algunos sujetos, así:

- Sujetos que iniciaron en el grupo DCL que progresaron a demencia, se analizaron dentro del grupo correspondiente.
- Sujetos que iniciaron en el grupo de controles que progresaron a DCL o demencia, se analizaron dentro de cada uno de esos grupos.
- Sujetos que iniciaron en el grupo de DCL y luego se reclasificaron como controles, se analizan en este grupo.

6.4 Criterios de Selección OASIS3:

Criterios de inclusión:

1. Estar rotulado en la base de datos como un sujeto con Enfermedad de Alzheimer o no tener el diagnóstico de alguna enfermedad neurodegenerativa para el grupo control.
2. Tener por lo menos una sesión de neuroimagen cercana a la última historia médica registrada.

Criterios de exclusión:

1. Condición o trastorno médico, psiquiátrico o neurológico significativo documentado en su historia clínica. Tener una historia clínica coincidente con una enfermedad neurodegenerativa concomitante que sea diferente a la enfermedad de Alzheimer.
2. Antecedentes de accidente cerebrovascular.

3. Antecedentes de traumatismo severo clínicamente significativo (déficit neurológico persistente o daño cerebral estructural) del sistema nervioso central (por ej., contusión cerebral).
4. Si es del grupo con Enfermedad de Alzheimer, haber tenido una clasificación posterior de control.

6.5 Criterios de Selección DATOS LOCALES:

Criterios de inclusión:

1. Pertenecer a la familia de portadores de la mutación PSEN1-E280A.
2. Que se haya confirmado su condición de portador o de no portador de la mutación PSEN1 E280A antes del presente estudio.
3. Que sea hombre o mujer, con edad ≥ 30 años y ≤ 60 años.
4. Que el participante esté dispuesto y sea capaz de someterse a neuroimágenes.
5. MMSE ≥ 24 para participantes con menos de 9 años de educación o MMSE ≥ 26 para participantes con 9 o más años de educación, realizadas en el momento de la clasificación.
6. Promedio de la Escala de Quejas de Memoria: (promedio del participante y puntajes del componente del acompañante del estudio: $QM_f + QM_p/2$) < 22 , realizada antes de la toma de la imagen.
7. No cumplir con los criterios de demencia debida a la EA.
8. No cumplir con los criterios del DCL debido a la EA.
9. Durante la fase de análisis, los datos del repositorio local estarán codificados entre los sujetos sanos para generar una subclasificación de sanos portadores (SP) y sanos no portadores (SNP), este proceso será realizado por una persona externa al grupo de investigadores para mantener el ciego sobre el estatus genético. Clasificación realizada por el grupo GNA mediante las pruebas genéticas, el examen clínico y el examen neuropsicológico.

Criterios de exclusión:

1. Condición o trastorno médico, psiquiátrico o neurológico significativo y documentado en los antecedentes.

2. Antecedentes de accidentes cerebrovasculares. Los participantes con antecedentes de ataque isquémico transitorio pueden ingresar al estudio si el evento se presentó ≥ 2 años antes de la selección.
3. Antecedentes de trauma encefalocraneano (por ejemplo, contusión cerebral) grave y con importancia clínica (déficit neuronal persistente o daño cerebral estructural).
4. Presencia actual de trastornos psiquiátricos de acuerdo con el DSM-IV-TR.
5. Antecedentes de convulsiones (excluidas las convulsiones febriles en la infancia u otros episodios convulsivos aislados que no se debieron a epilepsia, según el juicio del investigador, y que requirieron como máximo un tratamiento anticonvulsivo limitado en el tiempo, cuya ocurrencia se dio más de 7 años atrás de la visita de selección).
6. Antecedentes de dependencia al alcohol o a sustancias ilícitas durante los 2 años anteriores (criterios DSM-IV TR). Incluye el uso recreativo y frecuente de estas sustancias.
7. Consumo de medicamentos como sedantes, narcóticos, hipnóticos, moduladores del sueño, antidepresivos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, anti parkinsonianos o estimulantes por más de un mes continuo.

6.6 Consideraciones éticas:

6.6.1 Datos locales:

Según la resolución 8430 de 1993.

Art. 11, la clasificación de esta investigación es de categoría b, investigación con riesgo mínimo, el registro de los datos a través del procedimiento de resonancia magnética es no invasivo ni radioactivo.

Art. 14, consentimiento informado, autorizando la participación en el estudio, previamente revisado y avalado por el comité de ética de la UdeA.

Estos sujetos fueron invitados a participar voluntariamente de la investigación y se les realizó el proceso de consentimiento informado que incluyó la descripción de las características del proyecto, riesgos y beneficios de la participación en el mismo, al igual que la entrega de una copia del consentimiento informado para su revisión. Una vez el sujeto manifestó la comprensión de la información entregada y su aceptación voluntaria de participación se realizó el proceso de

firma del consentimiento informado, el cual fue registrado por el investigador principal (o investigador delegado) en la historia clínica del participante. El consentimiento informado se revisó y aprobó previamente por el comité de bioética de la facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en las actas número 010 del 2205 del 2017 y del número 005 del 1204 del 2018.

6.6.2 Datos de ADNI:

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de buenas prácticas clínicas, US 21CFR Parte 50: Protección de sujetos humanos y Parte 56: Juntas de revisión institucional (IRB) / Juntas de ética de la investigación (REB), y de conformidad con las reglamentaciones estatales y federales de HIPAA. Se obtuvieron consentimientos telefónicos para todos los procedimientos de preselección y el consentimiento informado por escrito para el estudio de todos los participantes y/o representantes autorizados y los socios del estudio antes de llevarse a cabo las evaluaciones en persona (*ADNI-D Protocol Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative – The ADNI Depression Project “ Characterizing Cognitive Decline in Late Life Depression ” Study Protocol ADNI-D Protocol ADNI Depression Project : Schedule Of*, 2014).

6.7 Instrumentos:

6.7.1 Imagen por resonancia magnética:

Para cada sujeto se obtuvo una secuencia estructural ponderada en T1. Las características técnicas se describen en la (Tabla 4), donde se incluyen los parámetros de adquisición de imagen por cada repositorio.

Las condiciones generales son:

- Orientación: Recto sagital. Los cortes se prescribirán de izquierda a derecha. NO se hizo oblicuo el escaneo FOV (campo de visión) para compensar la inclinación de la cabeza del sujeto.
- Posicionamiento: Asegurarse de obtener la cobertura total de la cabeza. Los estudios que no se obtenga todo el cerebro no fueron procesados. Se incluyó todo el cerebelo. inferiormente En el plano anterior / posterior también se incluyó la nariz, de lo contrario

se produciría un plegado de la imagen en la parte posterior del cerebro y es posible que el examen no sea utilizable para el estudio.

- Instrucción al sujeto: mantener la cabeza quieta durante toda la exploración.
- Posicionamiento: Posición en el corte sagital medio del explorador triplanar.

El instrumento y sus características para la validación de la información en formas esporádicas será de acuerdo con las características del repositorio empleado.

Tabla 1. Parámetros de adquisición de las imágenes

Repositorio	Secuencia	Geometría (FOV @ resolución reconstruida) en mm	Nombre de parámetros temporales (ms)	Tiempo (m:ss)
OASIS	MPRAGE	176x256x256 mm 1x1x1 mm	TE = min full echo TR = 2,4 TI = 1 FA= 8	8:00
ADNI	MPRAGE acelerada	208x240x256 mm 1x1x1 mm	TE = min full echo TR = 1800 - 2300 - 2400 TI = 900	6:20
LOCAL	MPRAGE Acelerada SENSE	256x256x211 mm 1x1x1 mm	TE = min full echo TR = 2,500 TI = 900 FA=9	6:24

Se realizó la selección teniendo en cuenta los criterios de inclusión y se corroboró que estas cumplieran con las condiciones mínimas de selección: posición en relación con los ejes x, y, z, que presentaran una adecuada diferenciación en la escala de grises, se eliminaron las imágenes con artefactos que impidieran un preprocesamiento adecuado, así como las imágenes que sugirieran procesos tumorales, defectos anatómicos que generaran sesgos en la medición de las estructuras anatómicas. (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

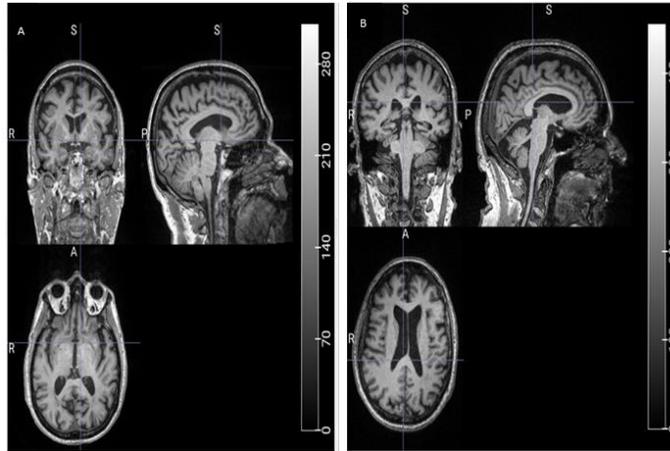


Ilustración 4. Revisión visual. A. sujeto ADNI3. B. sujeto OASIS3. Identificación de alteraciones anatómicas o técnicas que afecten el adecuado preprocesamiento

Después de este paso se obtuvieron las imágenes que ingresaron al preprocesamiento de FreeSurfer. Paso B de la (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

6.7.2 FreeSurfer:

Es un conjunto de herramientas de código abierto, desarrollado por el laboratorio de neuroimagen computacional del centro de Athinoula A Martinos de imagen biomédica y utilizado en el proyecto de conectoma humano entre otros (Fischl, 2012). Genera el análisis y visualización de datos obtenidos a través de imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1, con formato NIFTI (*.nii); entre los logaritmos se incluyen los pasos del preprocesamiento de imagen: extracción de cráneo, corrección de campo de sesgo, segmentación volumétrica de las estructuras cerebrales corticales y subcorticales, alineación entre sujetos basada en el plegamiento cortical, estimación de límites arquitectónicos, mapeo del grosor de la materia gris cortical, mapeo de superficie cerebral, también incluye cajas de herramientas para de fMRI y tractografía de difusión, interfaz de visualización y análisis estadístico de grupos (Brown et al., 2020).

Para la estimación del espesor cortical, área de superficie y curvatura se basa en modelos de tipo bayesiano utilizando la información de las coordenadas de cada voxel (Mueller et al., 2018). Estas superficies pueden ser infladas o aplanadas para mejorar la visualización, a partir de atlas basado en una superficie cortical mediante patrones plegables mapeados en una esfera que

puede detectar cambios de medio mm; teniendo en cuenta que la intensidad de IRM en las interfaces gris-blanca-pial (Fischl, 2012).

Se ha comprobado por medio de estudios de validación que la medición del grosor de la materia gris cortical es precisa y estable (Greenspan et al., 2016; Iglesias et al., 2016). Para la medición de los subcampos del hipocampo es fundamental el contraste de voxels, la resolución espacial y el progreso computacional (Elman et al., 2019).

Los atlas utilizados por FreeSurfer (*“Atlas” - Free Surfer Wiki*, n.d.) para la adquisición de los datos son:

- El atlas cortical “Desikan-Killiany” basado en giros, definidos como el recorrido entre los fondos de dos surcos adyacentes. Sus reportes son llamados <subjid>/label/?h.aparc.annot
- El atlas cortical “Destrieux” basado en la parcelación de giros y surcos, da el valor de la curvatura de superficie. Sus reportes son llamados <subjid>/label/?h.aparc.a2009s.annot
- El atlas del clasificador DKT40 – Mindboggle-101, relacionado con el etiquetado cortical humano

Donde:

Subjid: son los datos del sujeto en los que se realiza el preprocesamiento.

Label: etiquetado de los voxels para identificar las regiones de interés

H: son los hemisferios derecho e izquierdo.

Aparc: mapea los segmentos corticales automática.

Annot: es la etiqueta especificada de cada segmentación

Las métricas generadas por FreeSurfer se detallan en la (Tabla 2. Métricas generadas por FreeSurferTabla 2). Teniendo en cuenta que el volumen es el número total de voxels en un segmento específico medido en mm³; el área es la cantidad de voxels en una superficie medido en mm²; el espesor cortical considerado como la distancia entre el límite de sustancia gris/blanca y la superficie pial medido en mm; la curvatura media es el promedio de dos curvaturas principales teniendo en cuenta que cada una se mide como el radio sobre una línea en cada una de las regiones de una curva específica, se reporta en mm⁻¹.

Adicional a estas métricas a través de la (Ecuación 1). Se construye la métrica denominada rugosidad, teniendo en cuenta la curvatura media dada en el preprocesamiento y con la que se pretende identificar las irregularidades de superficie.

Tabla 2. Métricas generadas por FreeSurfer

Volumen por hemisferio mm ³	Ventrículo lateral	Volumen total mm ³	Estructuras cerebrales con ventrículos
	Ventrículo lateral inferior		Estructuras cerebrales sin ventrículos
	Sustancia blanca del cerebelo		Supratentorial con ventrículos
	Corteza cerebelosa		Supratentorial sin ventrículos
	Tálamo		Sustancia gris subcortical
	Caudado		Sustancia gris cortical
	Putamen		Sustancia gris total
	Pallidum		Sustancia blanca
	Hipocampo		Contenido total intracraneal
	Amígdala		3 ventrículo
	Accumbens		4 ventrículo
	Plexo coroides		5 ventrículo
	Vasos sanguíneos		Tallo cerebral
	Sustancia gris cortical		Quiasma óptico
	Sustancia blanca cortical		Cuerpo caloso
Área mm ² , espesor mm, curvatura media mm ⁻¹	Superficie pial	Opercular	Polo frontal
	Entorrinal	Triangular	Polo temporal
	Fusiforme	Pericalcarina	Ínsula
	Temporal medial	Postcentral	Caudal anterior del cíngulo
	Temporal inferior	Precentral	Rostral anterior del cíngulo
	Temporal superior	Precuneus	Cíngulo posterior
	Temporal transverso	Cuneus	Istmo del cíngulo
	Occipital lateral	Frontal rostro medial	Parietal inferior
	Parahipocampo	Frontal superior	Parietal superior
	Paracentral	Caudal medio frontal	Orbitofrontal lateral
	Orbicular	Supramarginal	Orbitofrontal medial

Las 589 imágenes seleccionadas potenciadas en T1, se procesaron en un tiempo computacional promedio de 22 horas por imagen; los resultados obtenidos reportan las métricas descritas en la (Tabla 2).

6.7.3 QATools-PYTHON:

El control de calidad de los datos morfológicos de neuroimágenes es esencial para garantizar la reproducibilidad (*Qatools-Python | QA Tools for FreeSurfer and Brain MRI Checking*, n.d.); la calidad de una imagen por resonancia magnética depende de la distribución de

la intensidad, número de Euler, estimación volumétrica, estimación del espesor cortical, el contraste entre los tejidos, la relación señal-ruido y la ausencia de artefactos como fantasmas y movimiento (Waters et al., 2019). El procesamiento de una imagen puede generar errores en la segmentación y resultados inexactos; por lo que el control de calidad de las imágenes es fundamental para garantizar la exactitud de los datos obtenidos (Raamana et al., 2021).

En caso de presentarse defectos en la segmentación de una imagen, se realiza las correcciones iniciando desde la superficie pial con el propósito de eliminar el tejido no cerebral, la corrección de la materia blanca para incluir o excluir cualquier porción de esta (Waters et al., 2019).

Para evaluar la calidad de las imágenes procesadas por FreeSurfer, existe una herramienta conocida como QATools-python (*Qatools-Python / QA Tools for FreeSurfer and Brain MRI Checking*, n.d.); herramienta escrita en Python, adicionalmente incluye la caja de herramientas MRIQC, shapeDNA y brainPrint, calcula la señal ruido, tamaño de estructuras como el cuerpo calloso, agujeros, defectos, componentes rotacionales en los ejes x, y, z de la transformada de Tailarach (*Qatools-Python / QA Tools for FreeSurfer and Brain MRI Checking*, n.d.).

A partir de esta herramienta, se genera de forma automática secciones transversales del cerebro que se superponen con las segmentaciones anatómicas (Waters et al., 2019), a partir de las comparaciones con las se reportan las estadísticas no paramétricas en la que los valores son 1.5 veces el rango intercuartílico de la muestra, y de una forma paramétrica valores 2 desviaciones estándar de la media de la muestra, valores que ayudan a la selección adecuada de las imágenes procesadas (*Qatools-Python / QA Tools for FreeSurfer and Brain MRI Checking*, n.d.).

Para la selección de las imágenes se tendrá en cuenta los criterios presentados en la (Tabla 3):

Tabla 3. Criterios de selección QA

Estructura	D.S. Área de superficie	Total, defectos por superficie	D.S. volumen
N. accumbens	≤3		
N. caudado	≤3		
N. putamen	≤3		
N. estriado	≤3		
N. tálamo	≤3		
Hipocampo	≤3		
Amígdala	≤3		
Superficie cerebral total	≤3	≤8	

Superficie hemisférica	≤ 3	≤ 4	
Estructuras intracraneales con ventrículos			≤ 3
Estructuras intracraneales sin ventrículos			≤ 3

N.: núcleo; D.S.: desviación estándar

Para la selección de imágenes se tuvo en cuenta:

Una desviación estándar (D.S.) del área de superficie y volumen con un valor ≤ 3 debido a que este nos representa el 99.7% de los valores cercanos a la media, con lo que obtuvimos una adecuada variabilidad de los datos por cada grupo.

Se tuvo en cuenta las áreas obtenidas con QATools-Python; ya que son estructuras que hacen parte del sistema límbico y como se sabe cumplen un papel importante en las funciones cognitivas, el comportamiento, el aprendizaje, la memoria y procesos emocionales, por lo tanto, la adecuada segmentación de estas nos permitirá obtener datos representativos y reproducibles. También se tuvo en cuenta los resultados de las pruebas paramétricas, no paramétricas y normalizados, excluyendo los verdaderos outliers de las mismas estructuras que reporta el programa de forma automática.

La cantidad de errores ≤ 4 por superficie de cada hemisferio y ≤ 8 por superficie total, que se pueden presentar durante el procesamiento de la imagen como son: errores de superficie pial, de segmentación, de normalización de la intensidad, del desplazamiento de la superficie pial o topológicos, por encima de este valor se considera que no es posible una corrección adecuada.

Por último, se tuvo en cuenta la valoración de las imágenes por medio de Freeview, a lo que denominamos el QA visual, en el cual se logró identificar la correcta extracción del tejido no cerebral, segmentación de las estructuras corticales y subcorticales, registro volumétrico lineal y etiquetado de las estructuras, se tendrá en cuenta la cantidad, tamaño y ubicación de los defectos en cada hemisferio; se corroboraron con los datos reportados en QATools-Python.

Este paso tuvo un gasto computacional promedio de 6 horas por imagen, los resultados obtenidos fueron el análisis de la señal ruido, cantidad de huecos y defectos en cada hemisferio, ubicación en los ejes x, y, z, valores del volumen del accumbens, amígdala, caudado, corteza cerebelosa, hipocampo, pallidum, putamen, estriado, tálamo, ventrículo lateral, además de los verdaderos outliers en estadísticas paramétricas, no paramétricas y normalizado.

Con base en estos datos se halló el valor Z de cada estructura reportada por el QA, y se seleccionaron basado en los criterios mencionados en la (Tabla 3).

Igualmente se verificaron los pasos de registro de la superficie pial, inflado, evaluación de espesor cortical (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El QA visual, ayudó a la verificación de los errores reportados en el QATool, su tamaño y su ubicación anatómica y la exclusión de algunas imágenes que presentaron errores no reportados. (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Teniendo en cuenta los criterios de selección QATools y QA visual, se obtuvo un total de 316 imágenes como se muestra en la (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

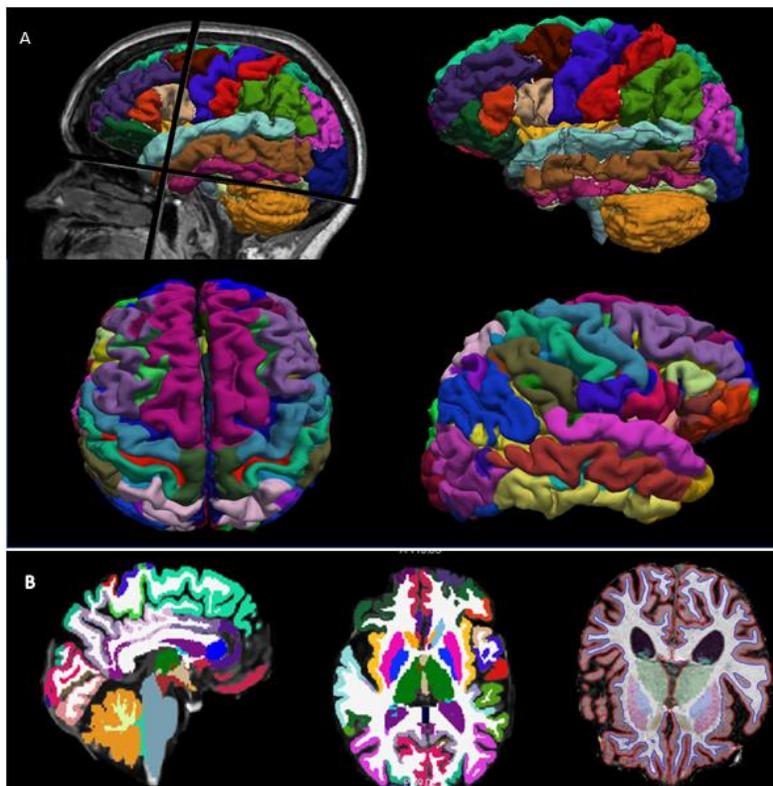


Ilustración 5. Se identifica la extracción del tejido no cerebral y la segmentación realizada por FreeSurfer, en estas se pueden detectar algunos errores. A. Segmentación cortical. B. Segmentación subcortical

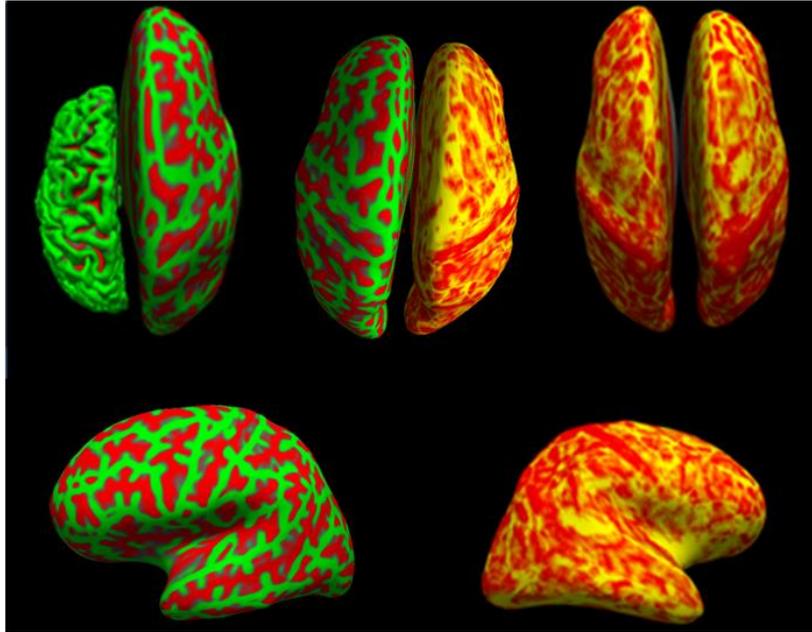


Ilustración 6. Medición de la superficie pial (imágenes verdes), insuflación y medición de espesor y área cortical (imágenes naranjas y rojas). El color rojo representa los surcos.

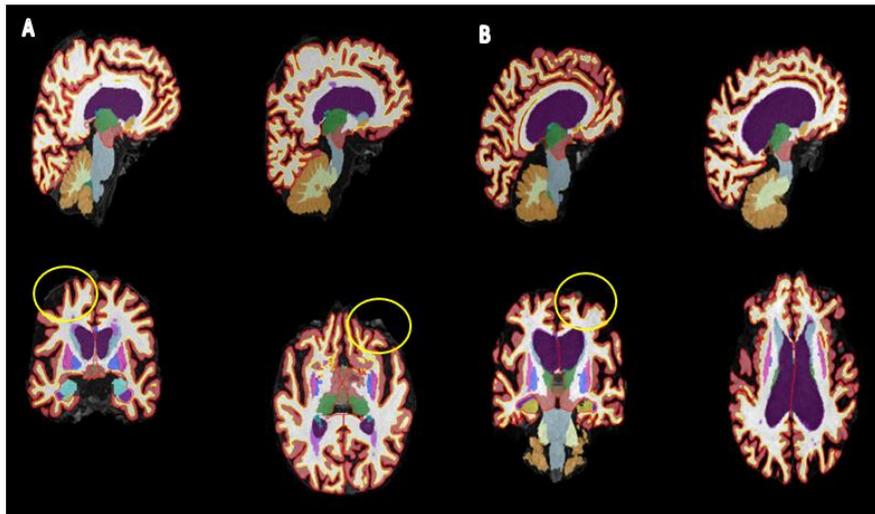


Ilustración 7. Imagen de la segmentación, reporte QA. A. sujeto del grupo DCL-ADNI3. B. sujeto del grupo AD-ADNI3. Se evidencia entre el círculo amarillo defectos en la extracción del tejido no cerebral que genera alteraciones en la segmentación.

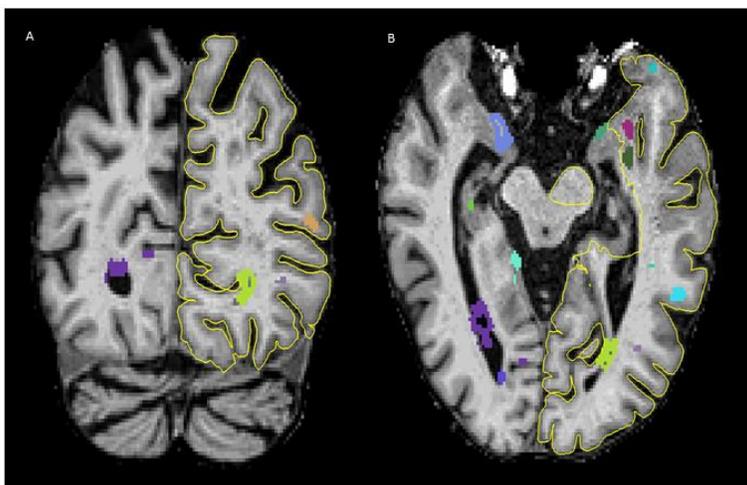


Ilustración 8. Identificación de defectos topológicos en sujeto del grupo AD-OASIS3 (zonas coloreadas). Sujeto que se descartó por cantidad de errores por hemisferio.

6.8 Conformación de los grupos de estudio:

Se crearon los siguientes grupos con los datos obtenidos de los repositorios públicos y datos locales obtenidos (Tabla 4). Teniendo en cuenta el flujo de preprocesamiento y procesamiento.

Tabla 4. Conformaciones de grupos de cada repositorio de imágenes

Repositorio	Grupo	Muestra
Local	Sanos No Portador (SNP) (GK)	16
	Sanos Portador (SP) (GW)	13
ADNI3	Demencia tipo Alzheimer (AD)	30
	Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	111
	Control Demencia tipo Alzheimer (CN-AD)	
	Control Deterioro Cognitivo Leve (CN-DCL)	94
OASIS3	Demencia tipo Alzheimer (AD)	32
	Control Demencia (CN-AD)	49

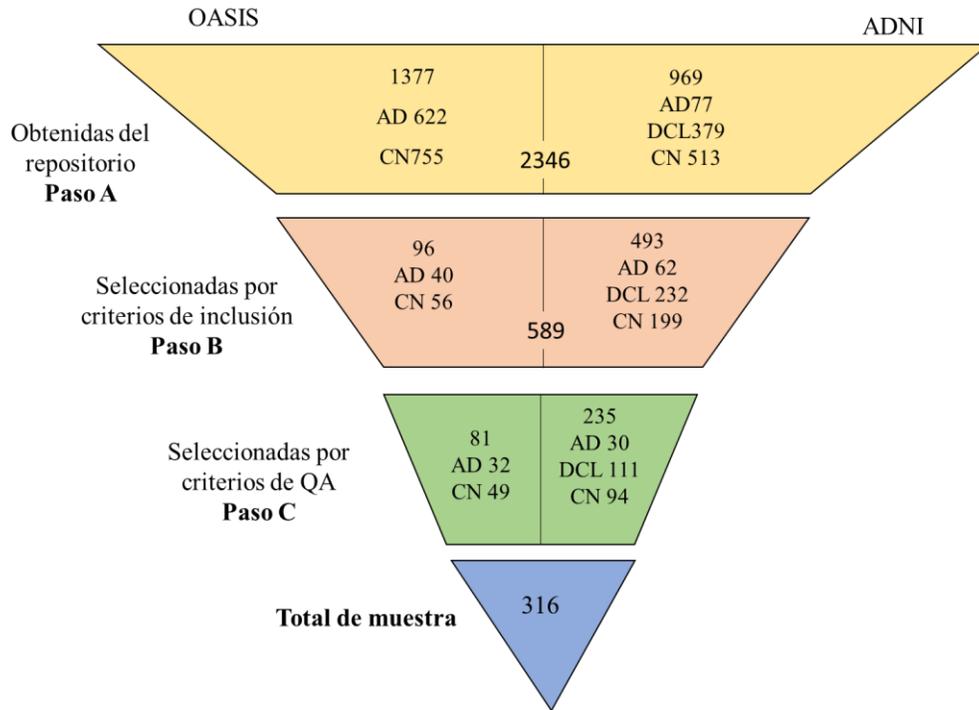


Ilustración 9. Cantidad de muestra por cada paso de selección de imágenes

6.9 Subsegmentación hipocampo y amígdala:

Las imágenes seleccionadas según el QA son nuevamente procesadas en FreeSurfer para la subsegmentación del área del hipocampo y la región amigdalina (Iglesias et al., 2015, 2016; Saygin et al., 2017), con el fin de obtener las métricas relacionadas con sus subsegmentos y subnúcleos a través de tres atlas como se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, lo que genera tres conjuntos de volúmenes con los siguientes sufijos relacionados con el hipocampo: HBT (cabeza/cuerpo/cola), FS60 (no hay subdivisión de cabeza/cuerpo) y CA (CA4 comprende la capa molecular, el giro dentado y la capa molecular del subículo). CA2 siempre se incluye en CA3 (Iglesias et al., 2015, 2016). (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

La amígdala se subdivide en núcleos lateral, basal, basal accesorio, anterior, central, medial, cortical y paralaminar (Bertoux et al., 2019; Giuliano et al., 2017; Iglesias et al., 2018).

Estos atlas fueron construidos a partir de imágenes de in vivo y ex vivo, a través de algoritmos bayesianos.

La finalidad de tener las segmentaciones entre los 3 atlas es poder identificar con gran precisión el volumen de cada uno de los segmentos y garantizar que la métrica sea representativa del tamaño del hipocampo y la amígdala.

Cabeza/cuerpo/cola ("HBT")		No cuerpo/subdivisión de la cabeza ("FS60")		GC-ML-DG y capa molecular son absorbidos por CA ("CA")		
Parasubiculum	Cabeza	Parasubiculum	Parasubiculum	Parasubiculum	Parasubiculum	
Presubiculum-cabeza		Presubiculum-cabeza	Presubiculum	Presubiculum-cabeza	Presubiculum	
Subiculum-cabeza		Presubiculum-cuerpo		Presubiculum-cuerpo		
CA1- cabeza		Subiculum-cabeza	Subiculum	Subiculum-cabeza	Subiculum	
CA3- cabeza		Subiculum-cuerpo		Subiculum-cuerpo		
CA4- cabeza		CA1- cabeza	CA1	CA1- cabeza	CA1	
GC-ML-DG-cabeza		CA1- cuerpo		CA1- cuerpo		
Capa molecular cabeza HP		CA3- cabeza	CA3	CA3- cabeza	CA3	
HATA: transición hipocampo-amígdala		CA3- cuerpo		CA3- cuerpo		
Cuerpo presubiculum		Cuerpo	CA4- cabeza	CA4	CA4- cabeza	CA4
Cuerpo subiculum	CA4- cuerpo		CA4- cuerpo			
CA1- cuerpo	GC-ML-DG-cabeza		GC-ML-DG	GC-ML-DG-cabeza	GC-ML-DG	
CA3- cuerpo	GC-ML-DG-cuerpo			GC-ML-DG-cuerpo		
CA4- cuerpo	Capa molecular cabeza HP		Capa molecular del hipocampo	Capa molecular cabeza HP	Estructuras más cercanas	
GC-ML-DG-cuerpo	Capa molecular cuerpo HP			Capa molecular cuerpo HP		
Capa molecular cuerpo HP	Transición hipocampo-amígdala		HATA	Transición hipocampo-amígdala	HATA	
Fimbria	Fimbria			Fimbria		
Cola del hipocampo	Cola		Cola del hipocampo	Cola del hipocampo	Cola del hipocampo	Cola del hipocampo
Fisura del hipocampo	Fisura		Fisura del hipocampo	Fisura del hipocampo	Fisura del hipocampo	Fisura del hipocampo

Ilustración 10. Atlas de segmentación del hipocampo

El procesamiento se realizó mediante el script segmentHA_t1 posterior al recon-all. En este proceso hay un gasto computacional promedio de 4 horas por imagen, se obtienen valores del volumen total del hipocampo y amígdala por hemisferio y de cada una de sus partes.

Se comprobó visualmente la segmentación de estas estructuras. (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

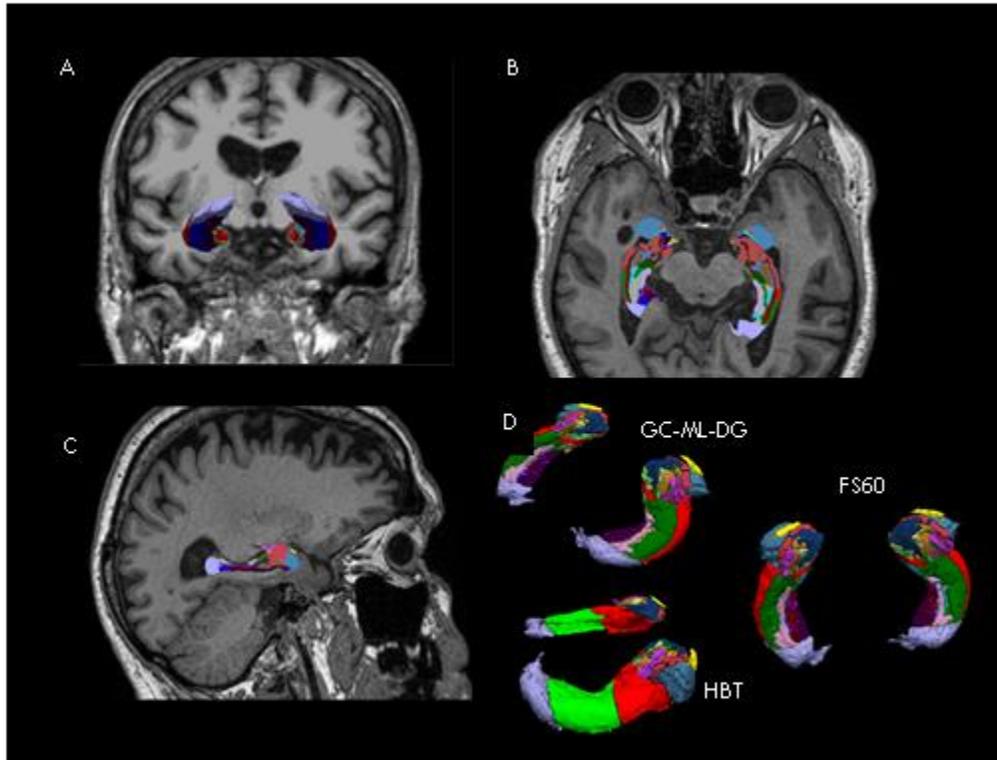


Ilustración 11. Subsegmentación del hipocampo y amígdala. Imagen de un sujeto del grupo AD-OASIS3. A. Corte coronal y posición de hipocampos en reconstrucción 3D. B. Corte axial. C. Corte sagital D. vista tridimensional de los hipocampos con la subsegmentación según atlas CA, FS60, HTB

Conformación del conjunto de datos:

Se realizó una armonización por medio del (NeuroHarmonize); conjunto de herramientas de armonización para el análisis de neuroimagen multisitio implementado por Python, con el objetivo de ajustar los datos a una escala común para ser comparables.

La variable rugosidad se halló según Ecuación 1. Para las estructuras del giro del cíngulo, corteza entorrinal, orbitofrontal medial, lóbulo medio temporal y parahipocampo; los resultados obtenidos fueron reportados con base a $-\log_{10}$, para evitar errores de interpretación debido a su tamaño.

Se realizó la corrección de las variables medidas en las estructuras que componen el sistema límbico teniendo en cuenta la (con relación al (área, volumen, espesor y curvatura media).

Tabla 5) y los resultados estadísticamente significativos, con el fin de identificar el subsegmento del hipocampo y la amígdala que presentan los primeros cambios estructurales y el cambio máximo reportado por FreeSurfer, con relación al (área, volumen, espesor y curvatura media).

Tabla 5. Estructuras del sistema límbico

Estructuras del sistema límbico	Corteza temporal medial	Giro del cíngulo Corteza entorrinal Amígdala Hipocampo Parahipocampo Subículo Fimbria
	Núcleos	Accumbens Caudado Estriado Pallidum Putamen Tálamo
	Corteza orbitofrontal medial	
	Lóbulo temporal medio	

Análisis estadístico:

Se realizó los análisis en R (4.0.3) y su interfaz gráfica R Studio versión 2022.07.1, se utilizó un umbral de significancia de dos colas $p < 0,05$.

Para las características demográficas (sexo, edad, escolaridad y perfil cognitivo) medidas de tendencia central y análisis de variabilidad de la siguiente manera: edad, MMSE, CDR_Total y CDR_Sob ANOVA de un factor y t-Student. Para la variable sexo se utilizó Chi-cuadrado de Pearson. Para la variable escolaridad Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney

Para las variables (volumen, espesor cortical, curvatura media, área y rugosidad) previo ajuste por edad, sexo, escolaridad, se les aplicó medidas de tendencia central y análisis de variabilidad intragrupo mediante la prueba “t de varianzas desiguales de Welch”, ya que brinda la posibilidad de hacer comparación de grupos de tamaño diferente y distribución asimétrica, esta se aplicó con el objetivo de observar la variabilidad entre las áreas derechas e izquierdas; para la comparación Inter grupo (AD vs CNAD) (DCL vs CNDCL) (DCL vs AD) (GK vs GW) (DCL vs GW) (DCL vs GK) el análisis post hoc se hizo por medio de la prueba de Bonferroni. La significancia estadística se definirá como un valor de $p < 0,05$ y $b < 0.05$

Para la correlación entre las pruebas neuropsicológicas y las características morfológicas de las estructuras del sistema límbico se aplicó el coeficiente de correlación Rho de Spearman y se tomaron las correlaciones que fueron estadísticamente significativas con $p < 0.05$.

7 Resultados

7.1 Resultados sociodemográficos:

En la variable sexo se encontró un chi-cuadrado entre AD vs CN-AD: 0.57, DCL vs CN-DCL: 0.16, AD vs DCL: 0.02, GK vs GW: 0.42. La variable escolaridad entre los grupos AD vs CN-AD una $p=0.174$, entre los grupos DCL vs CN-DCL $p=0.879$, entre AD-DCL $P<0.001$, entre GK vs GW: 0.002. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la variable edad; entre los grupos AD vs CN-AD $p=0.935$, ni en los grupos DCL vs CN-DCL $p=0.510$, ni entre AD-DCL $P=1$, entre GK vs GW: 0.61. Las diferencias en las pruebas neuropsicológicas son estadísticamente significativas entre los grupos AD y DCL con sus correspondientes grupos control con una $p<0.001$ con t-student. Entre GK vs GW: MMSE 0.13, CDR-SOB: 0.08 (Tabla 6).

Tabla 6: Características demográficas de los participantes.

	AD (n=62)	CN AD (n=55)	DCL (n=111)	CN DCL (n=88)	GK (n=16)	GW (n=13)	Valor p (Post-Hoc)				
							AD/CN AD	DCL/CN DCL	AD/DCL	GK/GW	
Edad – Media (DE)	75.2 (8.04)	74.3 (8.77)	75.3 (7.68)	73.6 (8.64)	37.0 (6.07)	35.77 (6.78)	0.935	0,51	1	0.61	
Sexo – Nº de pacientes (%)	Masculino	28 (45.2)	22 (40)	70 (63.1)*	47 (53.4)	6	3	0.57	0.16	0,02	0.42
	Femenino	34 (54.8)	33 (60)	41 (36.9)	41 (46.6)	10	10				
Escolaridad – Mediana (RIC)	15 (12-16)	16 (13.5-18)	17 (15-18)	17 (16-18)	13.25 (3.15)	9.31 (3.15)	0.174	0.879	<0.001*	0.002	
MMSE – Media (DE)	22.7 (6.97)	29 (1.27)	27.2 (4.24)	28.4 (4.50)	29.69 (0.6)	29.15 (1.21)	<0.001*	0.204	<0.001*	0.13	
CDR Total – Media (DE)	0.63 (0.30)	0.01 (0.09)	0.45 (0.16)	0.02 (0.11)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	<0.001*	<0.001*	<0.001*		
CDR SOB – Media (DE)	3.61 (1.92)	0.05 (0.22)	1.44 (1.15)	0.16 (0.44)	1.06 (0.25)	1.31 (0.48)	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.08	

AD: demencia por Enfermedad de Alzheimer; CN-AD: controles de AD; DCL: déficit cognitivo leve; CN-DCL controles de DCL; GK: SNP sanos no portadores; GW: SP sanos portadores; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; MMSE: prueba de mini-mental; CDR: clasificación clínica de demencia de Hughes; SOB: suma de cajas. Los datos se representan como la media y (desviación estándar). El análisis estadístico de la diferencia se halló con Chi2 para sexo. Kruskal Wallis y U-Mann Whitney para escolaridad. T-student y ANOVA de un factor para edad y pruebas neuropsicológicas. * $p < 0,001$ y $p < 0,05$ representa la diferencia significativa entre el grupo.

7.2 Resultados inter-grupo:

Se realizó la comparación entre grupos que representan las etapas de la EA y sus controles, con el fin de identificar las diferencias en las características de volumen, área, espesor, curvatura media y rugosidad de las estructuras que hacen parte del sistema límbico.

7.2.1 Volumen:

Se encontraron diferencias en la sustancia gris total ($t=-4,03$; $df=109,72$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) presentando un menor volumen en el grupo AD comparado con su grupo control. No se encontró diferencia ($t=-0,24$; $df=180,06$; $p=0,81$; post hoc $b=1$) entre el grupo DCL y su control. Se encontró diferencia ($t=-6,42$; $df=82,93$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL. Entre los grupos GK y GW no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No se encontró diferencia en el volumen entre el grupo DCL y GW.

Con respecto a la sustancia gris subcortical, se encontró diferencia ($t=-5,18$; $df=113,07$; $p<0,001$; post hoc $b=1$) con un menor volumen en el grupo AD comparado con su control. No se encontró diferencia ($t=2,16$; $df=172,14$; $p=0,03$; post hoc $b=1$) entre el grupo DCL y el grupo control. Se encontró diferencia ($t=-7,09$; $df=118,07$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL. Entre los grupos GK y GW no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ni entre el grupo DCL y GW.

Con respecto al volumen cortical de cada hemisferio se encontró diferencia, en el hemisferio derecho ($t=-4,19$; $df=102,03$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$); en el hemisferio izquierdo ($t=-4,38$; $df=93,14$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$) con un menor volumen en el grupo AD comparado con el grupo control. Entre el grupo DCL y su control no se encontró diferencia en el hemisferio derecho ($t=-0,31$; $df=185,50$; $p=0,76$; post hoc $b=1$) ni en el hemisferio izquierdo ($t=-0,99$; $df=140,75$; $p=0,32$; post hoc $b=1$). Se evidenció una diferencia ($t=-7,83$; $df=125,67$; $p<0,001$; $b<0,001$) en el hemisferio derecho y en el hemisferio izquierdo ($t=-5,82$; $df=72,59$; $p<0,001$; $b<0,001$) con presencia de una disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL. Entre los grupos GK y GW, y entre el grupo DCL y GW no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionados con el volumen de estas regiones.

Se encontraron diferencias en el hipocampo derecho ($t=-6,12$; $df=114,44$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$), en el hipocampo izquierdo ($t=-7,94$; $df=112,13$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con un volumen menor en el grupo AD comparado con el grupo control. Entre el grupo DCL y su grupo control se encontró una diferencia en el hipocampo derecho ($t=4,24$; $df=185,89$; $p<0,001$) y en el hipocampo izquierdo ($t=5,02$; $df=185,89$; $p<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo DCL. Por corrección se encontró diferencia en el hipocampo derecho ($t=3,61$; $df=192,92$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) y en el hipocampo izquierdo ($t=3,77$; $df=196,84$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) con menor volumen en el grupo DCL. La diferencia en el hipocampo derecho ($t=-5,11$; $df=118,67$; $p<0,001$) y en el hipocampo izquierdo ($t=-5,83$; $df=124,89$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) se presentó con una disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL. Entre los grupos GK y GW no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionados con el volumen de estas regiones. Entre los grupos DCL y GW no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

El volumen en las amígdalas cerebrales presentó la siguiente variabilidad, la amígdala derecha ($t=-6,86$; $df=114,58$; $p<0,05$; post hoc $b<0,001$), la amígdala izquierda ($t=-9,49$; $df=114,64$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con disminución del volumen en el grupo AD comparado con su grupo control.

Cambio que se corroboró por corrección por sistema límbico en la amígdala derecha ($t=-4,55$; $df=106,06$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) y en la amígdala izquierda ($t=-7,31$; $df=110,92$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$). Entre el grupo DCL y su control se encontró una diferencia en la amígdala izquierda ($t=4,99$; $df=191,80$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con disminución del volumen en el grupo DCL, pero no se encontró diferencia ($t=3,21$; $df=196,99$; $p<0,05$; post hoc $b=0,20$) en el volumen de la amígdala derecha y en la amígdala izquierda se observó una diferencia ($t=3,95$; $df=196,99$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) con menor volumen en el grupo DCL. Con relación al grupo AD y DCL, se encontró una diferencia en la amígdala derecha ($t=-6,57$; $df=136,46$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) y en la amígdala izquierda ($t=-6,75$; $df=131,64$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo AD.

Con respecto al accumbens derecho se encontró una diferencia ($t=-4,815$; $df=107,81$; $p<0,05$; post hoc $b<0,001$) y en el accumbens izquierdo ($t=-4,12$; $df=97,85$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)

una disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo control. También se encontró una diferencia en el accumbens izquierdo ($t=3,71$; $df=175,77$; $p<0,001$; post hoc $b=0,03$) con disminución del volumen en el grupo DCL comparado con su grupo control, en el accumbens derecho no se encontró diferencia ($t=3,02$; $df=189,68$; $p<0,05$; post hoc $b=0,38$). Entre el grupo AD y DCL no se encontró diferencia en el accumbens derecho ($t=-3,61$; $df=121,95$; $p<0,001$; post hoc $b=0,06$) ni en el accumbens izquierdo ($t=-2,62$; $df=139,52$; $p<0,05$; post hoc $b=1$).

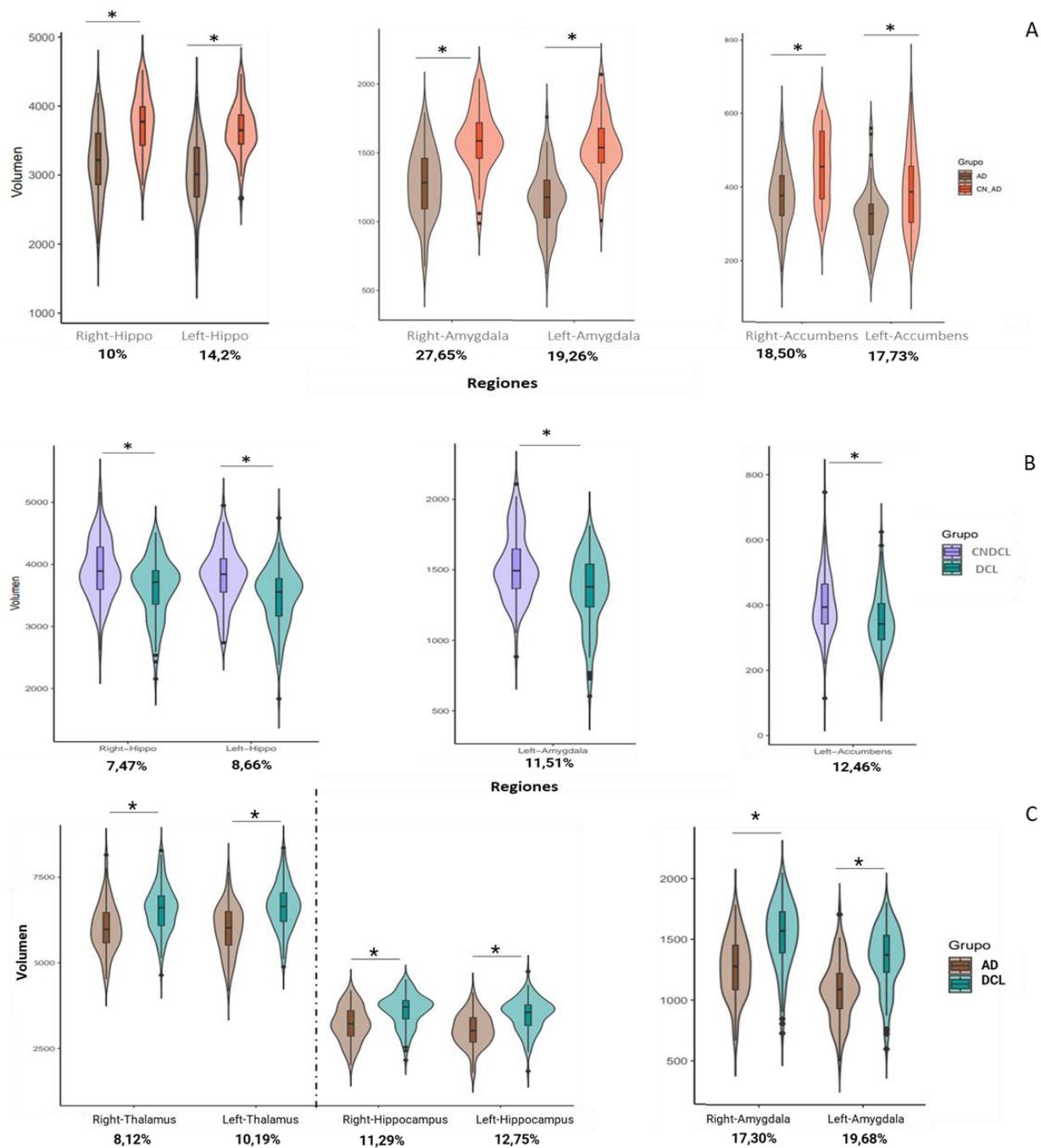
Se encontró una diferencia en el tálamo derecho ($t=-4,72$; $df=120,50$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL, y en el tálamo izquierdo ($t=-6,06$; $df=121,11$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo AD. No se encontraron diferencias entre el grupo DCL y su grupo control en el tálamo derecho ($t=0,87$; $df=188,55$; $p=0,38$; post hoc $b=1$); en el tálamo izquierdo ($t=0,64$; $df=178,25$; $p=0,52$; post hoc $b=1$). Entre el grupo AD y su control no se encontraron diferencias en el tálamo derecho ($t=-2,91$; $df=112,94$; $p<0,05$; post hoc $b=0,57$) ni en el tálamo izquierdo. No se encontraron diferencias del volumen del hipocampo, amígdala, tálamo y accumbens entre los grupos GK y GW, ni entre los grupos DCL y GW.

No se encontraron diferencias entre los grupos controles en relación con el volumen de las estructuras del sistema límbico. (Tabla 7) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Tálamo izquierdo	5968,87 (717,8)	6441,31 (699,56)	6646,81 (682,93)	6712,87 (748,89)
Tálamo derecho	6035,42 (726,25)	6429,66 (736,71)	6569,01 (686,89)	6653,69 (671,69)
Hipocampo izquierdo	3038,13 (482,38)	3660,7 (363,11)	3482,16 (475,93)	3812,65 (449,72)
Hipocampo derecho	3207,58 (516,85)	3741,37 (426,72)	3616,13 (480,07)	3908,36 (485,18)
Amígdala izquierda	1082,86 (243,47)	1496,78 (228,24)	1348,17 (255,77)	1523,63 (238,64)
Amígdala derecha	1277,78 (247,66)	1582,75 (233,12)	1545,2 (271,85)	1656,03 (214,55)
Accumbens izquierdo	319,84 (78,8)	392,48 (107,83)	354,27 (88,95)	404,69 (99,93)
Accumbens derecho	377,01 (84,25)	458,31 (96,87)	424,53 (80,81)	458,6 (77,83)
Volumen cerebral	1296679,28 (1385827,08)	1064679,4 (112248,25)	1090003,54 (84756,38)	1087560,74 (90217,99)
Volumen cerebral sin ventrículos	957575,8 (91826,41)	1025123,19 (105848,76)	1119969,37 (749607,51)	1044170,6 (85753,94)
Corteza izquierda	189655,79 (41323,19)	215837,81 (21138,55)	221574,07 (16908,46)	218343,31 (26469,06)
Corteza derecha	201464,79 (17267,95)	216956,52 (22044,79)	222851,89 (17163,27)	222095,06 (17426,28)
Corteza total	399830,22 (33763,81)	426690,78 (66563,5)	444475,67 (33590,02)	437483,53 (52902,51)
Sustancia gris subcortical	47505,3 (4348,94)	51703,84 (4392,11)	52262,07 (4015,31)	53615,56 (4668,64)
Sustancia gris total	536830,97 (73825,83)	584074,86 (52168,62)	602120,08 (41430,97)	600640,11 (44615,34)
Volumen intracraneal total	1488542,5 (167688,4)	1481483,99 (172981,69)	1511501,69 (213457,64)	1518851,16 (136115,79)

Tabla 7. Medianas del volumen en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA.

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar.



*Ilustración 12. Comparación de medianas del volumen en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del volumen entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B) Comparación entre DCL y grupo control (C) Comparación entre AD y DCL.*

7.2.1.1 Volumen segmentación del hipocampo:

La subdivisión del hipocampo según los atlas de FreeSurfer y la evaluación del volumen de cada una de las subregiones presento las siguientes medidas estadísticas:

El hipocampo del lado derecho presenta una diferencia ($t=-7,16$; $df=114,27$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$), en el lado izquierdo ($t=-9,10$; $df=112,60$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con una disminución del volumen en el grupo AD comparado con su grupo control. En el grupo DCL comparado con su grupo control se encontró una diferencia en el hipocampo derecho ($t=4,09$; $df=190,41$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) y en el hipocampo izquierdo ($t=4,98$; $df=188,16$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$); El grupo AD comparado con el grupo DCL, en el hipocampo derecho ($t=-5,84$; $df=122,53$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) en el hipocampo izquierdo ($t=-7,14$; $df=118,51$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) se encontró una disminución del volumen en el grupo AD. Entre los controles y los grupos GW y GK no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Se encontró una diferencia estadística en la región de la cabeza, el cuerpo y la cola del hipocampo bilateral entre los grupos AD y sus controles de la siguiente manera:

- Cabeza del hipocampo derecho ($t=-6,67$; $df=114,37$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Cabeza del hipocampo izquierdo ($t=-8,81$; $df=114,68$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Cuerpo del hipocampo derecho ($t=-7,19$; $df=114,36$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Cuerpo del hipocampo izquierdo ($t=-7,87$; $df=114,94$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Cola del hipocampo derecho ($t=-4,81$; $df=114,90$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Cola del hipocampo izquierdo ($t=-6,35$; $df=114,89$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)

Presentando un menor volumen en el grupo AD.

Entre el grupo DCL y sus controles se presentó diferencias en estas mismas porciones del hipocampo antes descritas, excepto la región de la cola del hipocampo derecho con ($t=3,59$; $df=189,15$; $p<0,001$; post hoc $b=0,054$). Se evidencio diferencia entre los grupos AD y DCL en el cual se registró una ($t=-3,53$; $df=129,47$; $p<0,001$; post hoc $b=0,08$).

En las capas moleculares de la cabeza y del cuerpo del hipocampo bilateral, también se encontraron diferencias entre el grupo AD y sus controles, con una disminución del volumen en

el grupo AD. También se presentaron estas diferencias entre el grupo DCL y sus controles y entre el AD y DCL en el cual se presentaron los siguientes resultados:

- Capa molecular de la cabeza del hipocampo derecho ($t=-5,85$; $df=119,28$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Capa molecular de la cabeza del hipocampo izquierdo ($t=-7,38$; $df=121,11$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Capa molecular del cuerpo del hipocampo derecho ($t=-5,18$; $df=119,32$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$)
- Capa molecular del cuerpo del hipocampo izquierdo ($t=-6,41$; $df=129,21$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$). No se presentaron diferencias entre el grupo control en estas subestructuras del hipocampo.

En las capas GC-ML-DG de la cabeza y el cuerpo del hipocampo, se encontraron diferencias entre el grupo AD y sus controles, pero en el grupo DCL y sus controles no se encontró diferencia relacionada con estas capas en el hipocampo derecho la región de la cabeza presentó ($t=2,83$; $df=192,66$; $p<0,05$; post hoc $b=0,66$) y la región del cuerpo ($t=3,48$; $df=172,93$; $p<0,001$; post hoc $b=0,08$). Entre los grupos AD y DCL se entraron diferencias estadísticamente significativas con presencia de menor volumen en el grupo DCL. se encontró una diferencia en estas capas entre el grupo GW y DCL en el hipocampo izquierdo con ($t=6,57$; $df=28,80$; $p<0,001$; post hoc $b<0,01$), con menor volumen en el grupo DCL.

En las porciones CA3 y CA4 tanto en la región de la cabeza como en el cuerpo, y en la región de la cabeza de la porción CA1 se encontró una diferencia entre el grupo AD y sus controles, con menor volumen en el grupo AD. No se evidencio diferencia en la porción del cuerpo de la porción CA1; lado derecho mostró ($t=-3,61$; $df=114,51$; $p<0,001$; post hoc $b=0,06$) y el lado izquierdo ($t=-3,40$; $df=112,44$; $p<0,001$; post hoc $b=0,12$); al realizar la corrección por el sistema límbico se encontró diferencias en el cuerpo de la región CA1 del hipocampo izquierdo ($t=4,02$; $df=111,32$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$); Entre los grupos DCL y controles se evidencio diferencias en las regiones CA1 y CA4 izquierdo completos, en las otras porciones, no se encontraron diferencias.

Entre el grupo AD y DCL se encontró diferencias en las regiones de la cabeza de las porciones CA1, CA3, CA4 bilateral; y en la región de los cuerpos de CA3 y CA4 izquierdo; en los cuerpos

de CA1 bilateral y CA4 derecho no se presentó una diferencia relacionada con el volumen; por corrección se encontró en la región del cuerpo del segmento CA1 izquierdo ($t=3,83$; $df=111,57$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) con menor volumen en el grupo AD. se encontró una diferencia entre el grupo GW y DCL en la cabeza de la región CA3 y CA4 del hipocampo izquierdo ($t=4,79$; $df=25,33$; $p<0,001$; post hoc $b=0,02$) y ($t=5,71$; $df=23,74$; $p<0,001$; post hoc $b<0,01$) respectivamente con menor volumen en el grupo DCL.

Con respecto a la porción del Subículo, Presubículo y Parasubículo, se encontró una diferencia con menor volumen en el grupo AD comparado con sus controles. Entre los grupos DCL y sus controles solo se observó una diferencia en la región del subículo bilateral y en la cabeza del Presubículo bilateral; no hubo diferencias en la región del cuerpo del Presubículo bilateral y en el Parasubículo bilateral. Entre los grupos AD y DCL se halló diferencia en todas las regiones antes descritas con un menor volumen en el grupo AD. No se encontraron diferencias entre los grupos controles, ni entre los grupos GK y GW, ni entre los grupos GW y DCL.

En las regiones de la fimbria y la región de transición entre el hipocampo y la amígdala bilateral se encontró un menor volumen en el grupo AD comparado con su grupo control; por corrección se encontró en la fimbria derecha ($t=-4,40$; $df=114,27$; $p<0,005$; post hoc $b<0,05$) y en la fimbria izquierda ($t=-4,11$; $df=106,39$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$), con menor volumen en el grupo AD. Esta diferencia no se evidencio en la región de la fimbria bilateral y en la región de transición izquierda entre el grupo DCL y sus controles. Por el contrario, el grupo AD presentó una disminución del volumen tanto de la fimbria como de la región de la región de transición al compararlo con el grupo DCL. Entre los grupos controles no hubo diferencias. Ni entre los grupos GW y GK, ni entre el grupo DCL y GW.

Con relación a la fisura hipocampal, no se observaron diferencias entre ningún grupo. (Tabla 8). Pero por corrección se encontró en la fisura hipocampal derecha ($t=6,22$; $df=114,99$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) y en la izquierda ($t=4,65$; $df=112,79$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) presentando un menor volumen el grupo AD comparado con su grupo control. Entre el grupo AD y DCL se encontró una diferencia en la fisura hipocampal derecha ($t=3,82$; $df=118,96$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) y del lado izquierdo ($t=4,43$; $df=109,65$, $p<0,001$; post hoc $b<0,05$). Entre el grupo DCL y sus controles se encontró una diferencia en la fisura hipocampal derecha de ($t=-4,08$;

df=193,60; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,05$), entre los grupos GW y GK no se encontró diferencia, pero si se encontró entre los grupos GW y DCL en la fisura hipocampal derecha ($t = -6,72$; $df = 10,85$; $p < 0,001$; post hoc $b = 0,01$), en la fisura hipocampal izquierda ($t = -7,82$; $df = 18,52$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,01$) con un aumento del volumen en el grupo DCL.

Tabla 8. Medianas del volumen de los subsegmentos del hipocampo en las etapas de la EA

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Cuerpo del subículo izq.	177,12 (33,50)	226,98 (27,14)	208,97 (29,38)	228,13 (31,03)
Cuerpo del subículo der.	182,59 (33,41)	224,02 (26,61)	209,5 (31,06)	227,43 (32,84)
Cabeza del subículo izq.	136,35 (25,66)	176,42 (25,24)	167,5 (23,12)	186,69 (27,32)
Cabeza del subículo der.	138,14 (28,39)	169,27 (27,69)	164,22 (28,42)	178,64 (26,37)
Cabeza del Presubículo izq.	100,39 (18,93)	131,44 (18,15)	125,38 (19,91)	135,66 (17,84)
Cabeza del Presubículo der.	98,18 (19,54)	124,76 (17,26)	117,72 (20,8)	128,99 (17,24)
Cuerpo del Presubículo der.	117,83 (22,23)	145,52 (20,15)	139,29 (24,38)	148,31 (22,97)
Cuerpo del Presubículo izq.	123,13 (23,98)	158,71 (25,72)	154,27 (25,87)	161,59 (26,74)
Parasubículo izquierdo	57,33 (13,56)	68,51 (13,9)	68,66 (17,89)	67,52 (14,12)
Parasubículo derecho	50,85 (13,71)	62,56 (12,96)	61,7 (13,7)	63,56 (11,83)
Capa molecular de la cabeza izq.	235,59 (42,37)	300,06 (34,6)	284,29 (40,31)	313,26 (40,41)
Capa molecular de la cabeza der.	250,19 (46,78)	301,38 (38,41)	292,61 (43,71)	316,17 (42,72)
Capa molecular del cuerpo izq.	161,40 (27,24)	201,44 (21,66)	189,35 (27,98)	206,61 (26,62)
Capa molecular del cuerpo der.	171,80 (29,87)	207,33 (27,98)	195,76 (27,92)	210,1 (27,25)
Capa GC-ML-DG-cabeza izq.	111,02 (23,42)	137,02 (18,36)	129,55 (21,67)	141,79 (21,27)
Capa GC-ML-DG-cabeza der.	123,27 (25,60)	142,24 (18,27)	139,29 (23,61)	148,42 (21,71)
Capa GC-ML-DG-cuerpo izq.	96,57 (17,40)	118,56 (14,89)	110,79 (15,66)	119,73 (16,91)
Capa GC-ML-DG-cuerpo der.	104,20 (18,56)	120,29 (16,16)	114,56 (15,02)	122,69 (17,34)
CA1-cabeza izquierda	383,77 (69,09)	476,31 (58,51)	453,36 (65,09)	499,26 (67,9)
CA1-cabeza derecha	409,59 (70,95)	487,34 (64,3)	477,46 (69,78)	511,32 (72,42)
CA1-cuerpo izquierda	99,37 (20,71)	110,86 (15,74)	106,69 (20,33)	117,7 (17,62)
CA1-cuerpo derecha	107,35 (21,71)	121,46 (20,54)	117,88 (20,14)	124,48 (18,44)
CA3-cabeza izquierda	89,56 (23,11)	110,15 (17,23)	105,3 (21,38)	114,93 (17,99)
CA3-cabeza derecha	102,76 (25,39)	118,55 (18,61)	116,64 (22,36)	124 (20)
CA3-cuerpo izquierda	67,59 (12,99)	79,16 (11,61)	75,97 (14,68)	82,97 (14,5)
CA3-cuerpo derecha	77,77 (15,61)	88,84 (14,65)	86,2 (14,32)	90,52 (15,8)
CA4-cabeza izquierda	95,74 (20,28)	116,32 (15,39)	110,61 (18,1)	120,42 (16,53)
CA4-cabeza derecha	106,39 (21,64)	120,3 (15,08)	119,83 (19,25)	125,93 (17,56)
CA4-cuerpo izquierda	88,16 (15,93)	106,86 (12,73)	100,28 (14,31)	107,98 (15,2)
CA4-cuerpo derecha	95,27 (16,79)	108,7 (14,05)	103,82 (13,81)	110,98 (15,47)
Fimbria izquierda	44,03 (20,13)	66,49 (15,61)	59,11 (20,97)	66,68 (19,86)

Fimbria derecha	41,21 (16,67)	62,56 (16,43)	53,03 (20,09)	61,23 (16,32)
HATA izquierda	41,65 (8,99)	54,12 (8,04)	50,56 (10,66)	55,63 (9,75)
HATA derecha	43,92 (9,22)	55,86 (8,99)	52,13 (10,92)	59,24 (11,76)
Fisura hipocampal izq.	150,17 (30,07)	159,33 (29,98)	157,01 (25,19)	164,56 (30,71)
Fisura hipocampal der.	162,99 (27,49)	163,27 (29,61)	170,43 (30,82)	168,01 (31,52)
Cola hipocampo izq.	413,55 (78,38)	499,06 (67,34)	478,01 (80,1)	521,92 (82,6)
Cola hipocampo der.	455,66 (85,48)	528,31 (77,99)	504 (88,03)	548,4 (85,39)
Cuerpo hipocampo izq	856,85 (147,04)	1056,66 (127,47)	1005,76 (133,6)	1091,82 (130,39)
Cuerpo hipocampo der.	897,25 (149,29)	1078,19 (122,7)	1020,44 (136,83)	1096,18 (133,22)
Cabeza hipocampo izq	1251,5 (214,01)	1572,58 (179,87)	1495,51 (207,03)	1635,55 (204,45)
Cabeza hipocampo der.	1323,51 (231,38)	1583,8 (190,22)	1541,73 (224,27)	1655,68 (208,39)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar. Izq.: izquierdo; der.: derecho

7.2.1.2 Volumen segmentación de la amígdala:

Se presento diferencia estadísticamente significativa en todos los núcleos de la amígdala derecha e izquierda, excepto el núcleo medial de la amígdala derecha con una $p < 0,001$ y un post hoc $b < 0,001$ presentando menor volumen en el grupo AD comparado con el grupo control, sin embargo con la corrección por el sistema límbico, encontraron diferencias entre el grupo AD y sus controles en las regiones del núcleo basal accesorio el derecho con ($t = -5,10$; $df = 104,42$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,001$) y el izquierdo con ($t = -6,01$; $df = 113,41$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,001$); en el núcleo central izquierdo ($t = -4,60$; $df = 114,85$; $p < 0,001$ post hoc $b < 0,05$); en el núcleo paralaminar izquierdo ($t = 4,76$; $df = 114,24$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,001$) con menor volumen en el grupo AD. Se presentaron diferencias estadísticas en los núcleos basal, basal accesorio, central, cortical, cortico amigdaloides y paralaminar bilateral con $p < 0,001$ y post hoc $b < 0,05$ con menor volumen del grupo DCL comparado con su grupo control; por corrección, se encontró una diferencia en el núcleo basal accesorio izquierdo ($t = 3,61$; $df = 195,88$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,05$) con menor volumen en el grupo DCL. No se encontraron diferencias en el núcleo lateral y anterior derecho, medial bilateral, paralaminar izquierdo; se encontraron diferencias en todos los núcleos, excepto en el núcleo medial derecho, con una $p < 0,001$ y un post hoc $b < 0,001$, con menor volumen en el grupo AD comparado con el grupo DCL. por corrección se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el núcleo basal accesorio derecho con ($t = 4,20$; $df = 130,66$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,05$) y en el izquierdo con ($t = -4,16$; $df = 137,11$; $p < 0,001$; post

hoc $b < 0,05$) con menor volumen en el grupo AD. Entre los grupos controles no se hallaron diferencias. (Tabla 9). Ni entre los grupos GW y GK, ni entre los grupos DCL y GW.

Tabla 9. Comparación del volumen de los subnúcleos de la amígdala en las etapas de la EA

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Lateral izquierdo	507,31 (85,45)	630,39 (78,35)	598,61 (92,57)	653,18 (74,99)
Lateral derecho	529,4 (92,37)	627,23 (78,65)	612 (98,81)	566,54 (35,33)
Basal izquierdo	327,99 (57,11)	413,38 (48,79)	393,46 (64,38)	430,86 (53,8)
Basal derecho	338,29 (64,45)	417,2 (53,14)	405,01 (62,85)	439,52 (53,37)
Basal accesorio izquierdo	171,31 (33,66)	232,76 (31,2)	215,37 (39,67)	243,76 (33,04)
Basal accesorio derecho	185,11 (39,43)	239,72 (37,03)	227,16 (39,78)	254,5 (36,12)
Anterior izquierdo	40,93 (7,62)	49,14 (6,77)	47,15 (8,23)	51,11 (7,16)
Anterior derecho	42,38 (7,92)	51,02 (8,66)	50,39 (8,65)	53,39 (7,9)
Central izquierdo	28,45 (7,71)	41,14 (8,3)	37,76 (10,55)	44,37 (9,15)
Central derecho	31,75 (9,39)	41,76 (8,21)	40,28 (9,34)	45,73 (9,23)
Medial izquierdo	14,31 (4,3)	18,74 (5,24)	18,47 (6,14)	21,23 (6,47)
Medial derecho	17,68 (5,49)	20,94 (6,29)	20,84 (5,52)	22,41 (6,14)
Cortical izquierdo	16,41 (3,58)	22,09 (4,53)	20,26 (5,1)	23,28 (4,56)
Cortical derecho	19 (4,16)	23,79 (4,38)	22,36 (4,19)	25,18 (4,62)
Cortico amigdalóide izq.	126,83 (20,68)	157,55 (20,05)	151,77 (24,36)	164,71 (22,8)
Cortico amigdalóide derecho	132,94 (22,4)	160,95 (22,35)	154,45 (23,63)	168,52 (24,1)
Paralaminar izquierdo	40,99 (7,14)	48,53 (5,63)	47,62 (7,59)	50,88 (6,42)
Paralaminar derecho	41,23 (7,09)	48,39 (5,75)	47,69 (6,94)	51,25 (5,65)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar. Izq.: izquierdo. Der.: derecho

7.2.2 Área:

Se encontraron diferencias en la región medio temporal izquierda ($t = -4,59$; $df = 113,59$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,05$) presentando una menor área en el grupo AD en comparación con su control; y en la región medio temporal derecha ($t = -4,60$; $df = 106,96$; $p < 0,001$; post hoc $b < 0,05$) con disminución del área en el grupo AD. No se encontró ninguna diferencia relacionada con la región medio temporal derecha ($t = 0,45$; $df = 184,28$; $p = 0,65$; post hoc $b = 1$) y en la región medio temporal izquierda ($t = 1,45$; $df = 156,88$; $p = 0,15$; post hoc $b = 1$) entre el grupo DCL y su control. La diferencia en la región medio temporal izquierda ($t = -4,81$; $df = 95,39$; $p < 0,001$; post hoc) y en

la región medio temporal derecha ($t=-5,67$; $df=127,91$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) determinó una disminución en el área en el grupo AD comparado con el grupo DCL.

La diferencia en la región parahipocampal izquierda ($t=-4,60$; $df=114,81$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$) con una menor área en el grupo AD comparado con el grupo control; no se encontró diferencia en la región parahipocampal derecha ($t=-2,42$; $df=113,59$; $p<0,017$; post hoc $b=1$) entre los mismos grupos. Entre el grupo DCL y su grupo control, no se encontró diferencia en la región parahipocampal izquierda ($t=0,57$; $df=185,12$; $p=0,57$; post hoc $b=1$) y de la región parahipocampal derecha ($t=0,09$; $df=194,20$; $p=0,92$; post hoc $b=1$). Entre el grupo AD y DCL se encontró una diferencia en la región parahipocampal izquierda ($t=-5,53$; $df=139,86$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$), con una disminución del área en el grupo AD; en la región parahipocampal derecha no se encontró diferencia ($t=-3,54$; $df=112,82$; $p<0,001$; post hoc $b=0,08$).

La región ístmica del cíngulo izquierdo entre el grupo AD y DCL reportó una diferencia ($t=-3,90$; $df=156,10$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) con una menor área en el grupo AD y en la región derecha la diferencia fue ($t=-3,87$; $df=118,77$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$). Entre los grupos AD y sus controles no se presentaron diferencias relacionadas en la región ístmica del cíngulo izquierdo ($t=-2,31$; $df=54,63$; $p=0,02$; post hoc $b=1$) ni en la región ístmica del cíngulo derecho ($t=-1,76$; $df=114,92$; $p=0,081$; post hoc $b=1$). Entre el grupo DCL y su control no se presentaron diferencias en la región izquierda ($t=-0,24$; $df=120,80$; $p=0,81$; post hoc $b=1$) ni en la región derecha ($t=-1,69$; $df=196,67$; $p=0,093$; post hoc $b=1$) del istmo del cíngulo.

En la región posterior del cíngulo izquierdo la diferencia ($t=-4,27$; $df=137,23$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) demostró una disminución del área en el grupo AD comparado con el grupo DCL; pero no se encontró diferencia en el cíngulo derecho ($t=-3,20$; $df=128,02$; $p<0,05$; post hoc $b=0,08$). Entre el grupo DCL y control no se encontró diferencia en el cíngulo izquierdo ($t=-0,03$; $df=196,98$; $p=0,98$; post hoc $b=1$); ni en el cíngulo derecho ($t=-0,30$; $df=196,05$; $p=0,77$; post hoc $b=1$). Tampoco se encontró diferencia en la región posterior del cíngulo izquierdo ($t=-2,02$; $df=113,86$; $p=0,05$; post hoc $b=1$) ni en el cíngulo derecho ($t=-2,49$; $df=114,38$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) entre los grupos AD y su grupo control.

En la región orbitofrontal medial bilateral no se encontraron diferencias entre los grupos AD y sus controles. No se encontraron diferencias relacionadas con la región orbitofrontal medial izquierda ($t=0,21$; $df=194,30$; $p=0,83$; post hoc $b=1$) y en el área orbitofrontal medial derecha ($t=1,25$; $df=189,02$; $p=0,21$; post hoc $b=1$) entre el grupo DCL y su grupo control. Ni entre los grupos AD y DCL. No se encontraron diferencias relacionadas con el área de la región rostral anterior del cíngulo bilateral entre los grupos AD, DCL y sus respectivos controles. Se encontró una diferencia en la región rostral anterior del cíngulo izquierdo ($t=-4,07$; $df=125,62$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) con una disminución el área en el grupo AD comparado con el grupo DCL; pero en el cíngulo derecho no se encontró diferencia en ($t=-0,6516$; $df=137,23$; $p=0,52$; post hoc $b=1$) entre estos grupos.

No se encontraron diferencias de área en la región entorrinal izquierda ($t=-3,32$; $df=151,47$; $p<0,05$; post hoc $b=0,14$) entre los grupos AD y DCL; ni en la región entorrinal derecha ($t=-2,30$; $df=151,47$; $p<0,05$; post hoc $b=1$). Entre el grupo AD y su control no se encontraron diferencias en la región entorrinal izquierda ($t=-206$; $df=113,80$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) y derecha ($t=-0,64$; $df=114,94$; $p=0,64$; post hoc $b=1$). No se encontraron diferencias en la región entorrinal izquierda ($t=-0,038$; $df=190,78$; $p=0,97$; post hoc $b=1$) y la región entorrinal derecha ($t=0,29$; $df=196,02$; $p=0,77$; post hoc $b=1$) entre los grupos DCL y su control.

La región caudal anterior del cíngulo izquierdo ($t=-0,58$; $df=107,22$; $p=0,56$; post hoc $b=1$) y del cíngulo derecho ($t=-1,51$; $df=109,21$; $p=0,14$; post hoc $b=1$) no mostraron diferencias entre el grupo AD y su grupo control. En el cíngulo izquierdo ($t=-0,38$; $df=195,21$; $p=0,71$; post hoc $b=1$), y en el cíngulo derecho ($t=1,17$; $df=188,67$; $p=0,25$; post hoc $b=1$) no se encontraron diferencias entre el grupo DCL y grupo control. No se encontraron diferencias en la región caudal anterior del cíngulo izquierdo ($t=-2,92$; $df=167,74$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) ni cíngulo derecho ($t=-1,88$; $df=136,29$; $p=0,06$; post hoc $b=1$) entre los grupos AD y DCL. Entre los grupos controles no se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionados con el área en ninguna región evaluada. (Tabla 10) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Entre los grupos GK y GW y entre el DCL y GW no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las estructuras del sistema límbico, relacionados con el área.

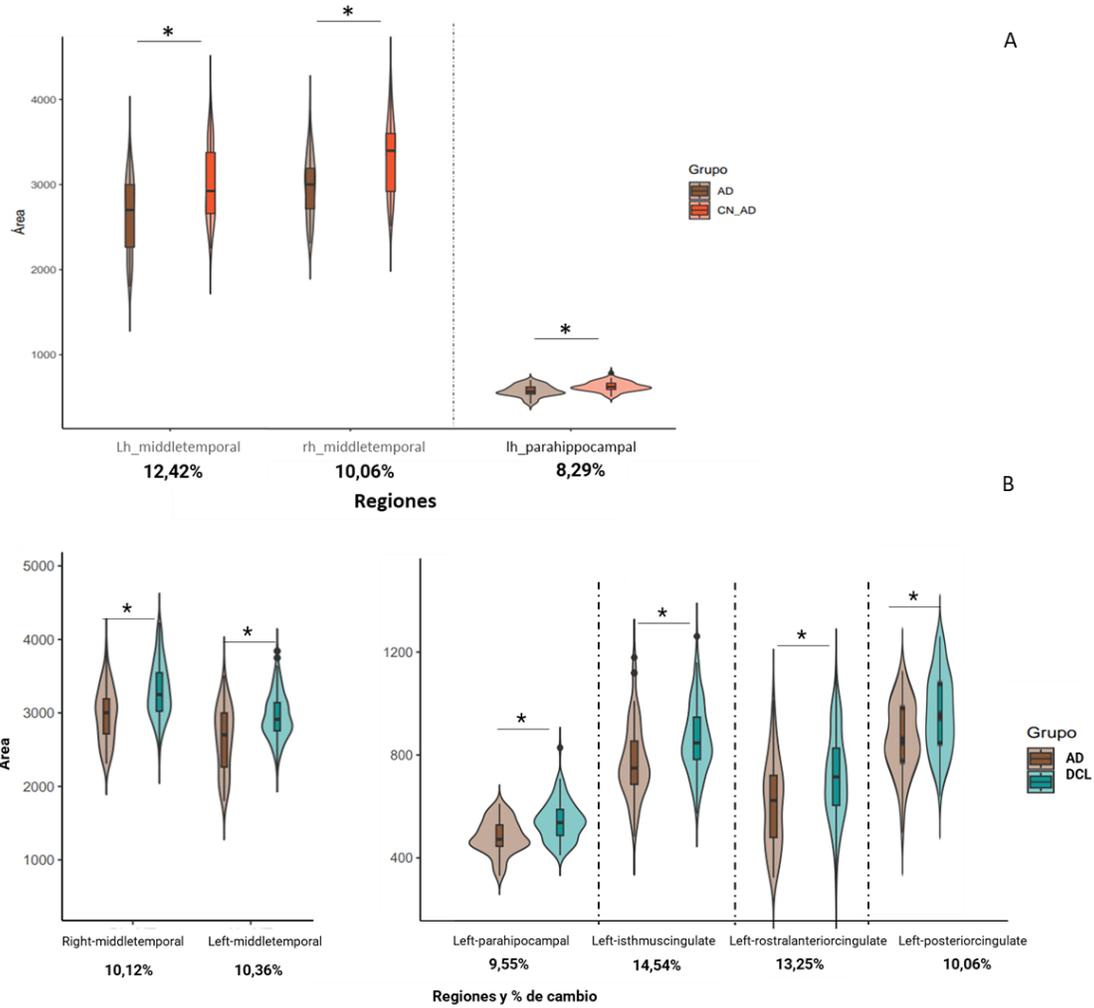


Ilustración 13. Comparación de medianas del área en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del área entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B) Comparación entre AD y DCL.

Tabla 10. Medianas del área en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA.

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Caudal anterior del cíngulo derecho	683,86(131,48)	722,87 (146,88)	724,49 (144,09)	748,16 (140,69)
Caudal anterior del cíngulo izquierdo	590,47 (91,48)	601,18 (106,41)	642,61 (142,8)	635,43 (124,42)
Entorrinal derecha	352,66 (72,78)	358,61 (66)	379,68 (76,79)	382,61 (65,27)
Entorrinal izquierda	370,51 (67,87)	396,13 (66,63)	409,91 (85,74)	409,46 (82)
Istmo del cíngulo derecho	879,59 (146,41)	925,1 (133,17)	967,33 (136,11)	937,6 (112,31)
Istmo del cíngulo izquierdo	975,98 (153,08)	1564,83 (1882,31)	1142,02 (398,79)	1119,9 (801,78)
Orbitofrontal medial derecha	1858,95 (244,29)	2006,97 (214,8)	1978,81 (201,7)	2014,49 (196,01)
Orbitofrontal medial izquierda	1799,13 (231)	1920,83 (232,26)	1924,84 (193,76)	1930,32 (172,56)
Temporal medial derecha	2975,46 (370,77)	3308,55 (433,48)	3310,75 (376,31)	3335,36 (387,39)

Temporal medial izquierda	2648,82 (443,63)	3024,8 (439,43)	2955,12 (312,29)	3033,08 (417,52)
Parahipocampo derecho	573,4 (79,25)	606,35 (67,8)	615,97 (69,29)	616,9 (61,86)
Parahipocampo izquierdo	575,88 (66,13)	627,98 (56,26)	636,7 (74,87)	642,86 (76,35)
Posterior del cíngulo derecho	1076,08 (181,73)	1157,82 (173,29)	1168,79 (184,63)	1161,53 (156,76)
Posterior del cíngulo izquierdo	1060,82 (168,78)	1117,65 (135,16)	1179,49 (186,57)	1178,88 (149,07)
Rostral anterior del cíngulo derecho	546,46 (128,05)	583,34 (145,97)	559,46 (121,74)	592,45 (122,23)
Rostral anterior del cíngulo izquierdo	710,93 (168,93)	788,87 (152,38)	819,58 (167,82)	823,62 (151,31)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar.

7.2.3 Espesor:

La armonización en el grupo de control de DCL presentó un error imposible de solucionar con respecto a esta variable, por lo que fue necesario excluir de los análisis los valores correspondientes a la región entorrinal izquierda y orbitofrontal medial izquierda.

Con respecto a la variable espesor, se encontraron diferencias en la región entorrinal derecha ($t=-5,80$; $df=112,25$; $p<0,001$; post hoc $b<0,00$) presentando un menor espesor en el grupo AD comparado con su grupo control. No se presentaron diferencias en la región entorrinal derecha ($t=3,46$; $df=187,06$; $p<0,05$; post hoc $b=0,09$) entre los grupos DCL y su control. En la región derecha ($t=-3,36$; $df=126,87$; $p<0,05$; post hoc $b=0,13$) no se encontraron diferencias entre el AD y DCL. Entre los grupos GW y GK no se encontraron diferencias. Ni entre los grupos DCL y GW.

La diferencia en la región medio temporal derecha ($t=-4,44$; $df=111,30$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) y en la región medio temporal izquierda ($t=-7,55$; $df=114,73$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) presentó un menor espesor en el grupo AD con respecto al grupo control.

No se encontró diferencia en la región medio temporal bilateral entre el grupo DCL y su grupo control. Se encontró diferencia en la región medio temporal derecha ($t=-4,50$; $df=120,36$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) y en la región izquierda ($t=-5,70$; $df=128,81$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) con menor espesor en el grupo AD comparado con el grupo DCL. En la región orbitofrontal medial derecha ($t=2,31$; $df=114,85$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) no se encontraron diferencias en el espesor entre el grupo AD y su control.

Entre los grupos DCL y su control tampoco se encontraron diferencias en la región orbitofrontal derecha ($t=-1,14$; $df=172,91$; $p=0,26$; post hoc $b=1$). Y entre los grupos AD y DCL no se encontró diferencia en la región orbitofrontal medial derecho ($t=-0,23$; $df=112,74$; $p=0,82$; post hoc $b=1$).

En la región del parahipocampo derecho ($t=-2,18$; $df=114,25$; $p<0,05$; post hoc $b=1$); y parahipocampo izquierdo ($t=-3,25$; $df=114,04$; $p<0,05$; post hoc $b=0,20$) no se encontraron diferencias entre AD y su grupo control. Entre el grupo DCL y su grupo control para el parahipocampo derecho ($t=0,53$; $df=196,90$; $p=0,60$; post hoc $b=1$) y parahipocampo izquierdo ($t=1,90$; $df=196,98$; $p=0,06$; post hoc $b=1$) no se encontraron diferencias. Ni entre el grupo AD y DCL parahipocampo derecho ($t=-2,06$; $df=114,13$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) y parahipocampo izquierdo ($t=-3,13$; $df=123,09$; $p<0,05$; post hoc $b=0,29$). Entre los grupos GW y GK no hay cambios significativos, pero entre el grupo GW y DCL se encontró un cambio en la región del parahipocampo derecho ($t=6,11$; $df=18,90$; $p<0,01$; post hoc $b<0,01$) y en la región del parahipocampo izquierdo ($t=6,18$; $df=14,77$; $p<0,01$; post hoc $b=0,034$) con menor espesor de estas regiones en el grupo DCL.

Con respecto a la región del caudal anterior del cíngulo bilateral, rostral anterior del cíngulo bilateral, istmo del cíngulo bilateral y posterior del cíngulo bilateral, no se encontraron diferencias con una prueba post hoc $b=1$ entre los grupos AD y su grupo control. Entre el grupo DCL y su grupo control no se encontraron diferencias en la región del caudal anterior del cíngulo bilateral, en la región rostral anterior del cíngulo bilateral, en la región del istmo del cíngulo bilateral y en la región posterior del cíngulo bilateral con una prueba post hoc $b=1$. Entre el grupo AD y DCL no se encontraron diferencias en la región del caudal anterior del cíngulo bilateral, en la región rostral anterior del cíngulo bilateral, en la región del istmo del cíngulo bilateral y en la región posterior del cíngulo bilateral con una prueba post hoc $b=1$. Entre los grupos controles no se encontraron diferencias estadísticas relacionados con el espesor en ninguna de las áreas analizadas. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo GW y GK con una prueba posthoc $b=1$; entre los grupos GW y DCL se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la siguiente manera: región posterior del cíngulo derecho ($t=10,96$; $df=17,36$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$), región posterior del cíngulo izquierdo ($t=5,40$; $df=13,43$; $p<0,03$; post

hoc $b < 0,05$); región caudal anterior del cíngulo derecho ($t = 7,25$; $df = 15,42$; $p < 0,05$; post hoc $b < 0,05$); y el istmo del cíngulo izquierdo ($t = 5,91$; $df = 14,71$; $p < 0,05$; post hoc $b < 0,05$), presentando una disminución del espesor en el grupo DCL en estas regiones. (Tabla 11) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

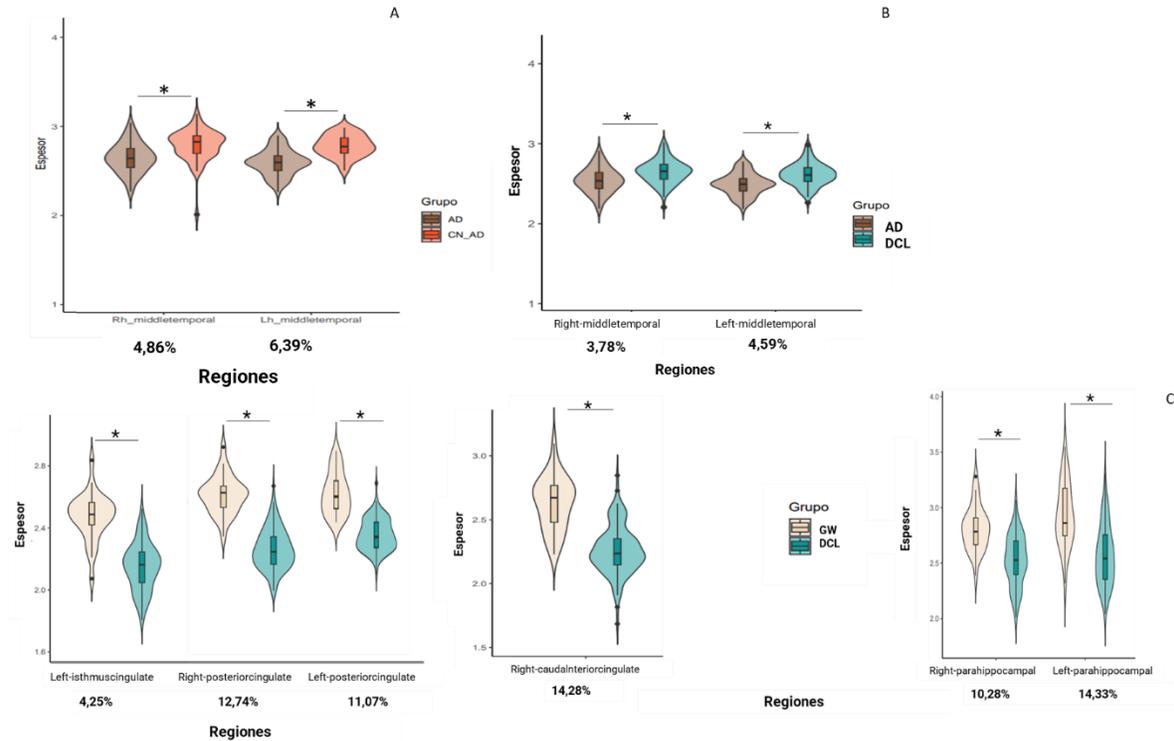


Ilustración 14. Comparación de medianas del espesor en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de pérdida del espesor entre los diferentes grupos. (A) Comparación entre AD y grupo control. (B) Comparación entre AD y DCL. (C) Comparación entre AD y DCL.

Tabla 11. Medianas del espesor en las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA.

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Caudal anterior del cíngulo der.	2,3 (0,26)	2,27 (0,18)	2,22 (0,18)	2,25 (0,17)
Caudal anterior del cíngulo izq.	2,4 (0,21)	2,36 (0,14)	2,34 (0,2)	2,36 (0,21)
Entorrinal derecha	2,78 (0,42)	3,18 (0,32)	3,01 (0,42)	3,18 (0,26)
Istmo del cíngulo derecho	2,12 (0,18)	2,18 (0,15)	2,14 (0,15)	2,17 (0,15)
Istmo del cíngulo izquierdo	2,12 (0,16)	2,15 (0,15)	2,15 (0,15)	2,17 (0,15)
Orbitofrontal medial derecha	2,38 (0,16)	2,31 (0,14)	2,38 (0,14)	2,36 (0,17)
Temporal medial derecha	2,54 (0,16)	2,67 (0,17)	2,65 (0,15)	2,71 (0,11)
Temporal medial izquierda	2,49 (0,14)	2,67 (0,11)	2,62 (0,14)	2,66 (0,12)
Parahipocampo derecho	2,45 (0,26)	2,55 (0,25)	2,53 (0,23)	2,54 (0,19)
Parahipocampo izquierdo	2,44 (0,28)	2,59 (0,23)	2,57 (0,27)	2,64 (0,22)

Posterior del cíngulo derecho	2,26 (0,12)	2,28 (0,11)	2,26 (0,13)	2,26 (0,12)
Posterior del cíngulo izq.	2,22 (0,13)	2,28 (0,11)	2,26 (0,13)	2,27 (0,13)
Rostral anterior del cíngulo der.	2,68 (0,26)	2,6 (0,19)	2,68 (0,2)	2,66 (0,23)
Rostral anterior del cíngulo izq.	2,63 (0,25)	2,62 (0,16)	2,6 (0,2)	2,62 (0,18)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar. Izq.: izquierdo; der: derecho.

7.2.4 Curvatura media:

En la variable curvatura media no se encontraron diferencias en la región entorrinal derecha ($t=2,50$; $df=114,2599$; $p<0,05$; post hoc $b=1$) entre los grupos AD y su grupo control, corroborado por la corrección con el sistema límbico ($t=4,51$; $df=109,01$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$), no hubo cambios en la región entorrinal izquierda ($t=3,05$; $df=109,40$; $p<0,05$; post hoc $b=0,37$). No se presentaron diferencias en la región entorrinal derecha ($t=-2,79$; $df=196,17$; $p<0,05$; post hoc $b=0,74$) y en la región entorrinal izquierda ($t=-3,6$; $df=195,82$; $p<0,001$; post hoc $b=0,05$) entre los grupos DCL y su grupo control, pero por datos corregidos se presentó cambio en el grupo DCL ($t=-4,14$; $df=196,40$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$). Entre los grupos AD y DCL no se encontraron diferencias. Entre los grupos controles tampoco hubo diferencias. Entre los grupos GW y GK no se presentaron diferencias estas estructuras, entre el grupo GW y DCL se logró evidenciar una diferencia estadísticamente significativa en la región entorrinal derecha ($t=-6,70$; $df=16,66$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$), en la región entorrinal izquierda ($t=-12,74$; $df=26,86$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$), con una menor curvatura media en el grupo GW.

Con relación a la región medio orbitofrontal derecha ($p=0,5$ post hoc $b=1$) y la región orbitofrontal medial izquierda ($p=0,66$ post hoc $b=1$), entre los grupos AD y su grupo control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la región orbitofrontal medial derecha ($p=0,15$, post hoc $b=1$) y la región orbitofrontal izquierda ($p=0,53$, post hoc $b=1$), entre los grupos DCL y su grupo control no se encontraron diferencias. Entre los grupos AD y DCL no se encontraron diferencias en la región orbitofrontal medial derecha con ($p=0,27$, post hoc $b=1$) y la región orbitofrontal medial izquierda con ($p=0,51$ post hoc $b=1$). Ni entre los grupos controles. Ni entre los grupos GW y GK. Entre los grupos GW y DCL se encontró una diferencia en la

región medio orbitofrontal izquierda ($t=-5,47$; $df=18,17$; $p<0,001$; post hoc $b<0,05$) en donde se encontró una menor curvatura media en el grupo GW.

En la región medio temporal derecha ($t=2,83$; $df=114,99$; $p<0,05$; post hoc $b=0,71$) y en la región medio temporal izquierda ($t=0,46$; $df=86,41$; $p=0,65$; post hoc $b=1$) entre los grupos AD y su control no se encontraron diferencias. Entre los grupos DCL y control, ni entre AD y DCL se encontró diferencia, entre los grupos controles y los grupos GW y GK no se encontraron diferencias, ni entre el grupo GW y DCL.

En la región parahipocampal derecha no se encontró diferencia ($p=0,19$ y post hoc $b=1$) y la región parahipocampal izquierda con ($p=0,54$ y post hoc $b=1$) entre los grupos AD y su control. No se encontraron diferencias ni entre los grupos DCL y control. Tampoco se encontraron diferencias en la región parahipocampal derecha ($p=0,11$ post hoc $b=1$) e izquierda con ($p=0,30$ y post hoc $b=1$) entre los grupos AD y DCL. No se encontró diferencia entre los grupos controles ni entre los grupos GW y GK. Sin embargo, entre el grupo GW y DCL se encontró una diferencia en la región parahipocampal derecha ($t=-5,76$; $df=14,87$; $p<0,05$; post hoc $b=0,01$), y en la en la región parahipocampal izquierda ($t=-5,41$; $df=19,70$; $p<0,05$; post hoc $b=0,01$), con una menor curvatura media en el grupo GW.

En la región del cíngulo en sus porciones rostro anterior, caudal anterior, ístmica y posterior derecha con un post hoc $b=1$ entre el grupo AD y su grupo control no se encontraron diferencias. Entre el grupo DCL y su grupo control no se encontraron diferencias. Con respecto al grupo AD y DCL no se encontraron diferencias en la región rostral anterior del cíngulo derecho con una ($p=0,05$ y post hoc $b=1$) ni cíngulo izquierdo con ($p=0,1$ y un post hoc $b=1$); en la región caudal anterior del cíngulo derecho con $p=0,18$ y la región caudal anterior del cíngulo izquierdo con $p=0,88$ no se encontraron diferencias entre el grupo AD y DCL; región ístmica del cíngulo derecho con $p=0,24$ e izquierdo con $p=0,09$ y análisis post hoc $b=1$ entre los grupos AD y DCL no fueron estadísticamente diferentes; ni la región posterior del cíngulo derecho $p=0,85$ e izquierdo con $p=0,89$ y $b=1$ presentaron diferencias entre los mismos grupos. No se presentó diferencias entre los grupos controles en ninguna de estas regiones. Ni entre los grupos GW y GK, ni entre los grupos GW y DCL. (Tabla 12) (Ilustración 15).

Tabla 12. Medianas de la curvatura media de las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Caudal anterior del cíngulo der.	0,12 (0,03)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)
Caudal anterior del cíngulo izq.	0,12 (0,02)	0,12 (0,02)	0,12 (0,01)	0,12 (0,01)
Entorrinal derecha	0,13 (0,02)	0,12 (0,02)	0,13 (0,02)	0,12 (0,02)
Entorrinal izquierda	0,13 (0,02)	0,12 (0,02)	0,13 (0,02)	0,12 (0,02)
Istmo del cíngulo derecho	0,12 (0,02)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)
Istmo del cíngulo izquierdo	0,12 (0,02)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,12 (0,01)
Orbitofrontal medial derecha	0,13 (0,02)	0,14 (0,01)	0,14 (0,01)	0,13 (0,01)
Orbitofrontal medial izquierda	0,14 (0,01)	0,14 (0,01)	0,14 (0,01)	0,14 (0,01)
Temporal medial derecha	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,12 (0,01)
Temporal medial izquierda	0,13 (0,02)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)
Parahipocampo derecho	0,09 (0,02)	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)
Parahipocampo izquierdo	0,1 (0,02)	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)
Posterior del cíngulo derecho	0,13 (0,01)	0,14 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)
Posterior del cíngulo izquierdo	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)
Rostral anterior del cíngulo der.	0,12 (0,04)	0,13 (0,02)	0,13 (0,02)	0,14 (0,01)
Rostral anterior del cíngulo izq.	0,13 (0,02)	0,13 (0,02)	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar. Izq.: izquierdo; der.: derecho.

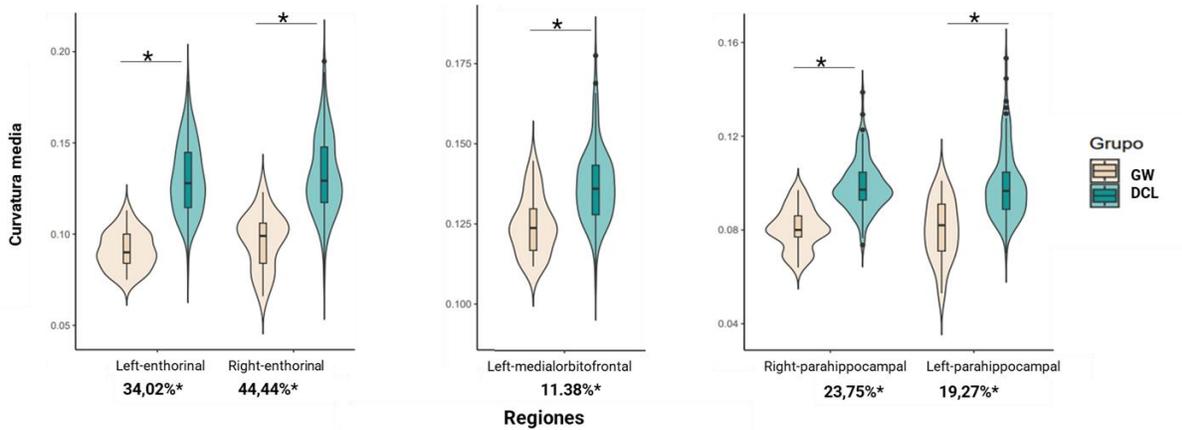


Ilustración 15. Comparación de medianas de la curvatura media en las etapas de la EA. * Regiones con diferencias estadísticamente significativas. (%) porcentaje de cambio de la curvatura media entre los grupos DCL y GW.

7.2.5 Rugosidad:

Se encontró una diferencia estadística en la región medio temporal derecha ($t=-5,29$; $df=114,19$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) presentando una disminución en el grupo AD comparado con su grupo control; no se encontró una diferencia en la región medio temporal izquierda ($t=-1,43$; $df=76,82$; $p=0,16$; post hoc $b=1$) en este mismo grupo. No se encontraron diferencias estadísticas en la región medio temporal derecha con ($p=0,56$ y post hoc $b=1$) y en la región medio temporal izquierda con ($p=0,72$, post hoc $b=1$) entre los grupos DCL y controles. Se encontró diferencia estadística en la región medio temporal derecha ($t=-6,10$; $df=128,37$; $p<0,001$; post hoc $b<0,001$) presentando una disminución de la rugosidad en el grupo AD comparado con el grupo DCL; pero no se encontró una diferencia en la región medio temporal izquierdo ($t=-1,80$; $df=69,52$, $p=0,08$; post hoc $b=1$).

No se encontraron diferencias entre los grupos controles, ni entre los grupos GW y GK.

No se encontró una diferencia estadística en la región orbitofrontal medial derecha $t(0,28$; $df=74,72$, $p=0,78$; post hoc $b=1$) ni en la región izquierda ($t=-2,01$; $df=114,46$; $p=0,05$; post hoc $b=0,74$) entre el grupo AD y su grupo control. Ni entre el grupo DCL y su control se encontraron diferencias. Los grupos AD y DCL no presentaron diferencia en la región orbitofrontal medial derecha ($t=0,66$; $df=66,39$; $p=0,51$, post hoc $b=1$) ni izquierda ($t=-2,53$; $df=110,72$; $p<0,05$; post hoc $b=1$). Ni entre los grupos controles, ni entre los grupos GW y GK.

Entre el grupo AD y su control no se encontró una diferencia en la región entorrinal derecha ($t=-2,54$; $df=109,68$; $p<0,05$; post hoc $b=0,20$) ni izquierda ($t=-2,77$; $df=97,97$; $p<0,05$; post hoc $b=0,11$). Entre el grupo DCL y su control no hay diferencias en la región entorrinal derecha $t(2,69$; $df=194,63$; $p<0,05$; post hoc $b=0,12$) ni en la región entorrinal izquierda ($t=2,80$; $df=181,62$; $p<0,05$; post hoc $b=0,09$). Tampoco se encontraron diferencias entre el grupo AD y DCL. Ni entre los grupos controles, ni entre los grupos GW y GK.

No se encontraron diferencias en la región del parahipocampo derecho ($t=0,99$; $df=72,23$; $p=0,32$; post hoc $b=1$) y en el izquierdo ($t=-1,94$; $df=114,40$; $p=0,05$; post hoc $b=0,87$) entre el grupo AD y su control. No se encontraron diferencias en la región del parahipocampo entre el

grupo DCL y su control. Ni entre el grupo AD y DCL. Ni entre los grupos controles, ni entre los grupos GW y GK.

No se encontraron diferencias en la región rostral anterior, caudal anterior, istmo y región posterior del cíngulo entre el grupo AD y su control. Ni entre el grupo DCL y su control.

Se encontró una diferencia en la región posterior del cíngulo izquierdo ($t=-3,04$; $df=99,67$; $p<0,05$; post hoc $b<0,05$) con disminución de la rugosidad en el grupo AD comparado con el grupo DCL; diferencia que no se evidencio en el cíngulo derecho ($t=-2,54$; $df=138,92$; $p<0,05$; post hoc $b=0,20$). Ni entre los grupos controles. Ni entre los grupos GW y GK.

(Tabla 13) (Ilustración 16)

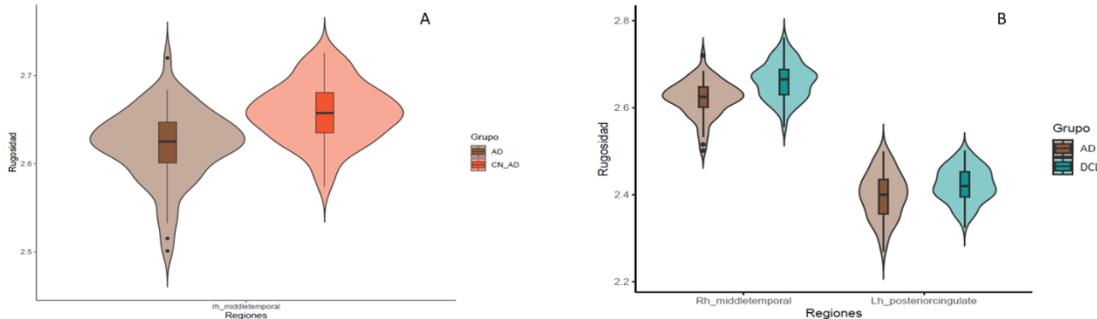


Ilustración 16. Comparación de rugosidad en las etapas de la EA. Diferencias estadísticamente significativas. A. Comparación entre AD y grupo control B. Comparación entre AD y DCL

Tabla 13. Medianas de la rugosidad de las estructuras del sistema límbico en las etapas de la EA

	M (DE)-AD	M (DE)-CN_AD	M (DE)-DCL	M (DE)-CN_DCL
Caudal anterior del cíngulo der.	2,35 (0,19)	2,32 (0,06)	2,32 (0,06)	2,32 (0,05)
Caudal anterior del cíngulo izq.	2,32 (0,17)	2,32 (0,06)	2,32 (0,06)	2,31 (0,05)
Entorrinal derecha	2,16 (0,07)	2,19 (0,08)	2,17 (0,07)	2,2 (0,06)
Entorrinal izquierda	2,18 (0,12)	2,23 (0,07)	2,19 (0,08)	2,22 (0,08)
Istmo del cíngulo derecho	2,39 (0,16)	2,37 (0,05)	2,39 (0,04)	2,39 (0,04)
Istmo del cíngulo izquierdo	2,43 (0,16)	2,44 (0,13)	2,42 (0,05)	2,42 (0,07)
Orbitofrontal medial derecha	2,53 (0,16)	2,52 (0,05)	2,51 (0,04)	2,52 (0,04)
Orbitofrontal medial izquierda	2,49 (0,05)	2,5 (0,04)	2,5 (0,04)	2,51 (0,04)
Temporal medial derecha	2,62 (0,04)	2,66 (0,03)	2,66 (0,04)	2,66 (0,04)

Temporal medial izquierda	2,6 (0,13)	2,62 (0,04)	2,63 (0,05)	2,62 (0,05)
Parahipocampo derecho	2,43 (0,2)	2,4 (0,06)	2,4 (0,06)	2,41 (0,06)
Parahipocampo izquierdo	2,4 (0,07)	2,42 (0,06)	2,41 (0,06)	2,41 (0,06)
Posterior del cíngulo derecho	2,39 (0,05)	2,4 (0,05)	2,41 (0,05)	2,41 (0,06)
Posterior del cíngulo izquierdo	2,4 (0,05)	2,41 (0,04)	2,42 (0,04)	2,41 (0,06)
Rostral anterior del cíngulo der.	2,31 (0,25)	2,26 (0,07)	2,24 (0,06)	2,25 (0,05)
Rostral anterior del cíngulo izq.	2,32 (0,11)	2,32 (0,06)	2,33 (0,07)	2,33 (0,05)

AD (demencia por Alzheimer); DCL (déficit cognitivo leve); CN (controles); M: mediana; DE: desviación estándar. Izq.: izquierdo; der. Derecho.

7.3 Correlación con la función cognitiva:

Los resultados de la correlación entre pruebas las neuropsicológicas y resultados estadísticamente significativos de las estructuras del sistema límbico, se detallan en (Tabla 14) (Ilustración 17).

En la que se evidencia una correlación moderada de tipo directo entre el volumen completo del hipocampo y el volumen parcial de la cabeza, cuerpo y región CA1 y CA4 del mismo, así como el volumen completo de la amígdala izquierda y el volumen del núcleo central basal accesorio bilateral y la región del Presubículo y subículo izquierdo con el MMSE, con un Rho-spearman de 0,4 y con las pruebas de CDR_Total y CDR_SOB la correlación es moderada de tipo indirecto con las mismas estructuras con un Rho-spearman de -0,4.

Tabla 14. Correlación entre las pruebas neuropsicológicas y los cambios volumétricos del sistema límbico

Prueba	Estadístico	Hipocampo izq.	Cabeza hipocampo izq.	Cuerpo hipocampo izq.	región CA1 izq.	región CA4 izq.	Capa molecular izq.	Presubículo izq.	Presubículo der.	Subículo izq.
MMSE	Rho de Spearman	0,413	0,438	0,462	0,404	0,427	0,449	0,401	0,364	0,425
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
CDR_TOTALE	Rho de Spearman	-0,448	-0,433	-0,443	-0,413	-0,404	-0,441	-0,357	-0,412	-0,449
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
CDR_SOB	Rho de Spearman	-0,533	-0,518	-0,525	-0,484	-0,482	-0,533	-0,417	-0,487	-0,53
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001

Prueba	Estadístico	Amígdala izq.	Núcleo basal izq.	Núcleo basal acc. Izq.	Núcleo basal acc. Der.	región cortico amigdali na izq.	Núcleo central izq.
--------	-------------	---------------	-------------------	------------------------	------------------------	---------------------------------	---------------------

MMSE	Rho de Spearman	0,414	0,393	0,462	0,418	0,409	0,455
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
CDR_TOTAL	Rho de Spearman	-0,452	-0,414	-0,476	-0,434	-0,376	-0,455
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
CDR_SOB	Rho de Spearman	-0,539	-0,487	-0,562	-0,512	-0,439	-0,534
	valor p	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001

Nota. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. *Vlm*: volumen. *MMSE*: Mini examen del estado mental de Folsntein; *CDR_Total*: clasificación clínica de demencia de Hughes; *CDR_SOB*: variante CDR suma de cajas. Izq: izquierdo, der: derecho, acc: accesorio.

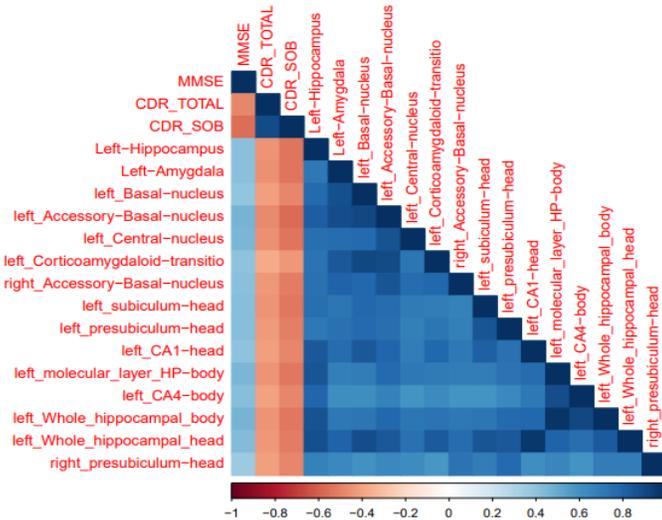


Ilustración 17. *MMSE*: Mini examen del estado mental de Folsntein; *CDR_Total*: clasificación clínica de demencia de Hughes; *CDR_SOB*: variante CDR suma de cajas. Correlación moderada de tipo directo con el *MMSE*. Correlación moderada de tipo indirecto con *CDR_Total* y *CDR_SOB*

Los resultados completos de las pruebas estadísticas se encuentran en el (anexo, tabla 1).

8 Discusión

El objetivo de este estudio fue la identificación de las características estructurales del sistema límbico en las etapas de la EA por medio de imágenes de resonancia magnética estructural. Se evaluó características morfométricas como el volumen, el área, el espesor, la curvatura media y la rugosidad de las estructuras que hacen parte del sistema límbico (*Tabla 5*), también se realizó la corrección de estas características a cada una de las estructuras sobre el total del sistema límbico, con el propósito de evaluar los cambios que se presentan en cada subregión y la relación con los cambios observados en todo el sistema. Estas métricas, fueron evaluadas en 345 sujetos con diagnóstico de demencia por EA, deterioro cognitivo leve y sus pacientes controles de dos repositorios públicos y datos locales.

8.1 Etapa AD:

Se identificaron características morfológicas en este grupo poblacional relacionadas con una pérdida de volumen en la región cortical y subcortical de ambos hemisferios con un compromiso en la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens, similar a hallazgos previos reportados por Fu et al. (2021); los subnúcleos de la amígdala se vieron comprometidos excepto el medial derecho que no presentó cambios. Estos hallazgos difieren de los reportados por Nikolenko et al. (2020) quienes encontraron gran compromiso del núcleo medial en las enfermedades neurodegenerativas y lo reportado por Cavedo et al. (2011) quienes encontraron cambios volumétricos de predominio en el núcleo central y medial bilateral. En el hipocampo se presentaron cambios en la región del presubiculo, subiculo, parasubiculo bilateral, disminución del volumen de los segmentos CA3, CA4, en toda su extensión y con compromiso de las capas molecular, GC, ML, DG de una manera homogénea, sin embargo, el cuerpo del segmento CA1 bilateral y la fisura hipocampal bilateral fueron preservados, algo semejante a lo encontrado en el estudio de Izzo et al., (2020).

Al realizar la corrección por el sistema límbico se observaron cambios en la región de la amígdala bilateral con mayor compromiso del núcleo basal accesorio bilateral y el núcleo central y paralamina izquierda. Estos hallazgos se encuentran en relación a los reportados por

Nikolenko et al. (2020) quienes describen el compromiso de núcleos amigdalinos en las enfermedades neurodegenerativas. También se encontró el compromiso de la fisura hipocampal bilateral, la fimbria bilateral y el cuerpo de CA1 izquierdo similar a lo reportado por Hari et al. (2022) el cual informó cambios en la región del CA1 completa, y subículo como fenómenos persistentes en las diferentes etapas de la EA. La discrepancia en nuestros hallazgos relacionados con el compromiso de CA1, puede deberse a errores metodológicos durante la armonización de los datos multisitio. El compromiso de la fisura hipocampal fue descrito por Khan et al. (2015) y a los reportes de Dounavi et al. (2020) quienes observaron cambios en la fisura del hipocampo relacionado con la atrofia de la región temporal medial en un estudio longitudinal sin realizar la corrección del volumen que aplicamos a nuestros datos.

El área de la región medio temporal bilateral y parahipocampal izquierda presentaron una disminución en este grupo poblacional, concomitante con una pérdida del espesor en la región medio temporal bilateral y en la región entorrinal bilateral.

La corrección por el sistema límbico nos mostró un compromiso del espesor en la región entorrinal y en la región rostral y caudal anterior del cíngulo izquierdo. Shima et al. (2012) por el contrario, reportaron compromiso del segmento posterior del cíngulo en algunos grupos poblacionales con demencia por Alzheimer, hallazgo realizado mediante PET.

Finalmente, encontramos una disminución de la rugosidad en la región temporal media del lado derecho, datos que difieren de Platero et al. (2019) quienes encontraron cambios en la rugosidad del hipocampo desde etapas tempranas de la enfermedad.

Estos hallazgos nos permiten identificar los cambios que se presentan en la etapa tardía de la EA relacionados con pérdida de volumen, del área, del espesor y la rugosidad de las estructuras de la región temporal media con predominio del hipocampo y la amígdala de predominio izquierdo.

8.2 Etapa DCL:

Este grupo poblacional se caracterizó por una disminución del volumen en el hipocampo bilateral, amígdala y núcleo accumbens izquierdo y por corrección se observó compromiso del tálamo bilateral, hallazgos compatibles con los realizados por Fu et al. (2021), Shima et al. (2012) en los que se encontró una diferencia relacionada con el volumen en estas regiones, utilizando metodologías diferentes a las nuestras. Nesteruk et al. (2015) también reportaron una disminución

volumétrica principalmente en el hipocampo, amígdala y en otras regiones como el parahipocampo, precuneo, y giros temporales.

En este grupo el compromiso de los subnúcleos de la amígdala se presentó en el lateral, basal, basal accesorio, anterior, central, cortical y región cortico-amigdalina del lado izquierdo, así como el núcleo basal, basal accesorio, central, cortical, paralamina y cortico-amigdalina derecha. En los hipocampos el compromiso se presentó en la región de la cabeza del presubiculo, subículo bilateral, segmento CA1 y CA4 izquierdos en la capa molecular en toda su extensión y en la capa GC, ML, DG izquierda, algo similar a lo reportado por Hari et al. (2022) quienes reportaron disminución del volumen en la región CA1 y subículo.

Al realizar la corrección por el sistema límbico el núcleo basal accesorio del lado izquierdo continúa siendo la estructura de mayor compromiso volumétrico igualmente, la fisura hipocampal derecha (Nikolenko et al. 2020) quienes encontraron un mayor compromiso de este núcleo en las enfermedades de tipo neurodegenerativo, a pesar de que en la EA no fue muy significativo.

En este grupo poblacional las características de área, espesor y rugosidad no presentaron cambios significativos contrario a lo que se reportado por Fu et al., (2021) quienes encontraron compromiso del área de superficie en este grupo.

8.3 Etapa preclínica (GW-portadores de la mutación PSEN1-E280A):

Se encontraron cambios relacionados con dos parámetros estructurales, la curvatura media y el espesor de regiones que hacen parte del sistema límbico, que hasta el momento no se han reportado en la literatura científica.

Los hallazgos de este estudio nos indican que durante el continuo de la E.A. se presentan cambios relacionados con los diferentes parámetros estructurales de las regiones del sistema límbico lo que explica de algún modo el proceso fisiopatológico. Es necesario recordar que los componentes celulares presentan alteraciones moleculares, el acúmulo proteico y la respuesta inflamatoria de la glía, pueden incrementar la curvatura media en la etapa asintomática de la enfermedad, el proceso acumulativo y sumatorio de estas alteraciones moleculares y celulares alteran el espesor de la sustancia gris de regiones como el giro del cíngulo, sin embargo, la conservación de otros parámetros estructurales permiten que las funciones superiores se conserven y no se encuentre una sintomatología clara en esta etapa.

El fenómeno sumatorio de las alteraciones moleculares, celulares y la susceptibilidad de las neuronas de este sistema a las diferentes noxas fisiológicas, es lo que genera que en la etapa DCL, se pueda evidenciar un compromiso volumétrico de estructuras como el hipocampo y la amígdala, explicando la sintomatología característica de esta etapa; la muerte neuronal persistente característica de esta enfermedad, conlleva a que en la demencia, sea evidente la pérdida del área y del incremento en la rugosidad de superficie de regiones del sistema límbico. (Ilustración 18) (Ilustración 19).

Por su parte, el compromiso del hipocampo y la amígdala principalmente relacionados con el volumen no se presenta de una forma homogénea, pero si de una forma progresiva, lo que demuestra que los cambios sumatorios en cada etapa de la enfermedad generan finalmente el compromiso generalizado de estas estructuras, las cuales presentan una correlación con las pruebas neuropsicológicas MMSE, DCR_T, CDR_SOB.

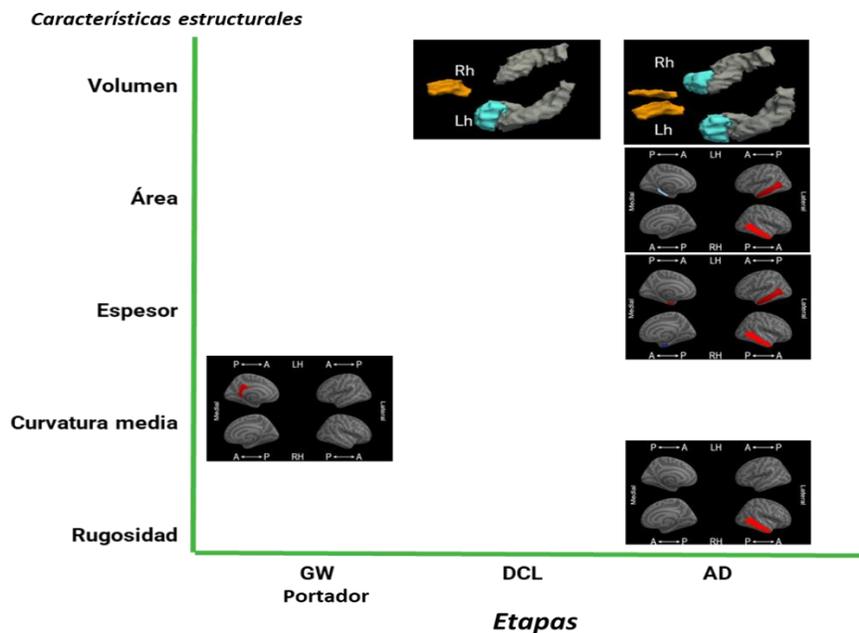


Ilustración 18. Cambios estructurales en las etapas de la E.A. Cada recuadro con la imagen de los hemisferios cerebrales y las estructuras coloreadas muestran los cambios estructurales en cada una de las etapas de la E.A. Datos obtenidos de la comparación de cada grupo poblacional con su respectivo grupo control.

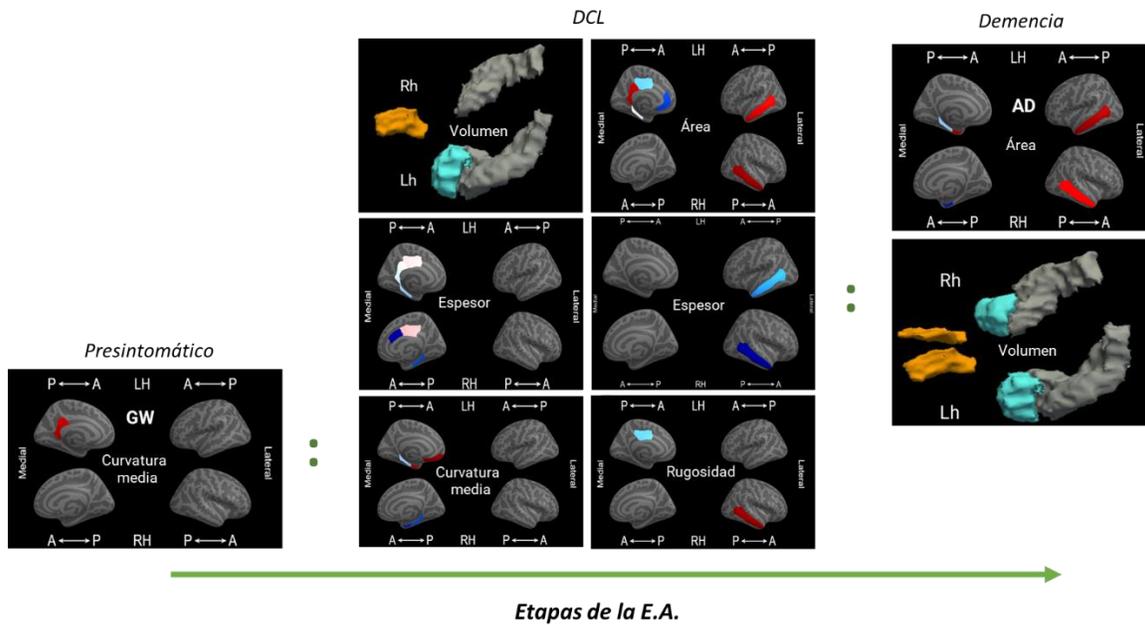


Ilustración 19. Cambios estructurales en las etapas de la E.A. Cada recuadro con la imagen de los hemisferios cerebrales y las estructuras coloreadas muestran los cambios estructurales en cada una de las etapas de la E.A. Datos obtenidos de la comparación entre los grupos (:) representa la relación entre las etapas (presintomático : DCL) (DCL : demencia).

9 Conclusiones

- Nuestros resultados nos permiten concluir que las diferentes características estructurales del sistema límbico explorados, tales como volumen, área presentan una relación directa entre sí.
- En el sistema límbico se presentan cambios durante el continuo de la enfermedad que inician desde las etapas preclínicas, la curvatura media de la región del istmo del cíngulo izquierdo, progresa en la etapa DCL a las regiones entorrinal, mediorbitofrontal, parahipocampal bilateral, asociado a cambios en el espesor del cíngulo y del parahipocampo y de la rugosidad en la región medio temporal derecha, así como el volumen del hipocampo y amígdala, para dar como resultado final en la etapa DA de una pérdida en el volumen, área, espesor y rugosidad de estas estructuras.
- Los sitios de mayor compromiso son el hipocampo y la amígdala, pero en ellos las estructuras de mayor impacto son el núcleo basal accesorio y la región CA1, sitios importantes en las conexiones con estructuras corticales y blancos susceptibles de eventos exotóxicos.
- En la población con mutación PSEN1-E280A y el grupo DCL se encuentran cambios en la curvatura media y el espesor al que sirven para la identificación de progreso en esta población.
- Las pruebas neuropsicológicas específicamente el CDR y CDR-SOB, presentan una correlación indirecta con el volumen del hipocampo y la amígdala; lo que permite determinar que la clasificación clínica se relaciona con el compromiso de estas estructuras especialmente en las etapas clínicas de la enfermedad.
- Estos cambios relacionados con el volumen, área, espesor y rugosidad de las estructuras que hacen parte del sistema límbico, evaluados en conjunto nos permite la identificación y diferenciación de las etapas sintomáticas tempranas y tardías de la EA. Estos resultados requieren más estudios de tipo longitudinal para lograr categorizar estas características como biomarcadores de la enfermedad.

-
- Es importante continuar con esta línea de investigación por las ventajas que representa el uso de instrumentos de bajo costo y fácil acceso en las instituciones de salud con el objetivo de lograr identificar el compromiso estructural de los pacientes con riesgo de sufrir EA, identificar características simultáneas al volumen en el continuo de la enfermedad que permita una intervención más eficiente en este grupo poblacional.

10 Limitaciones y Recomendaciones

Limitaciones:

- La E.A. es una enfermedad compleja, las características fisiológicas son variables, por lo tanto, es difícil tener grupos que representen de manera homogénea estos fenómenos.
- La carga computacional pudo limitar el alcance del estudio.
- La armonización de la región entorrinal en el grupo DCL no fue posible.

Recomendaciones:

- En un estudio transversal, a pesar de tomar poblaciones en cada estadio de la E.A. y evaluar los cambios que se presentan en cada uno de estos, se recomienda el uso de la técnica en estudios longitudinales en los que se evalué el patrón de comportamiento en una misma población.
- Tener una muestra mas representativa de la etapa preclínica de la E.A.

Referencias

- ADNI-D Protocol Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative – The ADNI Depression Project “ Characterizing Cognitive Decline in Late Life Depression ” Study Protocol ADNI-D Protocol ADNI Depression Project : Schedule of.* (2014). 1–39.
- Aguillon, D., Langella, S., Chen, Y., Sanchez, J. S., Su, Y., Vila-castelar, C., Vasquez, D., Zetterberg, H., Hansson, O., Dage, J. L., Fox-fuller, J. T., Aduen, P., Baena, A., Guzman, C., Blennow, K., Reiman, E. M., Martinez, J. E., Chen, K., Garcia, G., ... Sperling, R. A. (2022). *Plasma p-tau217 predicts in vivo brain pathology and cognition in autosomal dominant Alzheimer ' s disease.* November, 1–10. <https://doi.org/10.1002/alz.12906>
- Álvarez, S. M., Pedroso, I., De La Fe, A., Padrón, S. A., Álvarez, S. M., & Álvarez, L. (2008). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(3), 196–201. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(02\)70234-1](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(02)70234-1)
- Alzheimer's Association. (2022). *A HARMONIZED PROTOCOL FOR HIPPOCAMPAL VOLUMETRY: AN EADC-ADNI EFFORT.* 2007. <http://www.hippocampal-protocol.neto>
- Balea Fernández, F. J., & Alonso Ramírez, J. (2020). Biomarcadores en la demencia tipo alzheimer: sistema sanitario y edadismo. *Revista INFAD de Psicología. International Journal of Developmental and Educational Psychology.*, 1(1), 247–254. <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2020.n1.v1.1781>
- Bartos, A., Gregus, D., Ibrahim, I., & Tintěra, J. (2019). Brain volumes and their ratios in Alzheimer's disease on magnetic resonance imaging segmented using Freesurfer 6.0. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 287(January), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.01.014>
- Bayassi-Jakowicka, M., Lietzau, G., Czuba, E., Patrone, C., & Kowiański, P. (2022). More than Addiction—The Nucleus Accumbens Contribution to Development of Mental Disorders and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/ijms23052618>
- Bertoux, M., Lagarde, J., Corlier, F., Hamelin, L., Mangin, J. F., Colliot, O., Chupin, M., Braskie, M. N., Thompson, P. M., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2019). Sulcal morphology in

- Alzheimer's disease: an effective marker of diagnosis and cognition. *Neurobiology of Aging*, 84, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.015>
- Boller, F., & Dalla Barba, G. (2001). Neuropsychological tests in Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 13(3), 210–220. <https://doi.org/10.1007/bf03351479>
- Brown, E. M., Pierce, M. E., Clark, D. C., Fischl, B. R., Iglesias, J. E., Milberg, W. P., McGlinchey, R. E., & Salat, D. H. (2020). Test-retest reliability of FreeSurfer automated hippocampal subfield segmentation within and across scanners. *NeuroImage*, 210, 116563. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2020.116563>
- Brusini, I. (2022). Methods for the analysis and characterization of brain morphology from MRI images. In *PhD thesis*.
- Buscar por título: "atlas" - Free Surfer Wiki.* (n.d.). Retrieved June 23, 2022, from <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall5.3?action=fullsearch&context=180&value=atlas&titlesearch=Títulos>
- Cabezas Mendez, S. (2019). Biomarcadores pronósticos en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 3(6), 6–9. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v3i6.101>
- Cabrera, A. (1958). *FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORFOMETRÍA CEREBRAL. DETERMINACIÓN DEL GROSOR CORTICAL COMO MÉTODO MORFOMÉTRICO DE EVALUACIÓN CUANTITATIVA DE LA IMAGEN.* 1–14.
- Camacho, V., Gómez-Grande, A., Sopena, P., García-Solís, D., Gómez Río, M., Lorenzo, C., Rubí, S., & Arbizu, J. (2018). Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, 37(6), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2018.04.003>
- Cash, D. M., Melbourne, A., Modat, M., Cardoso, M. J., Clarkson, M. J., Fox, N. C., & Ourselin, S. (2012). Cortical folding analysis on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 7512 LNCS, 289–296. https://doi.org/10.1007/978-3-642-33454-2_36
- Cavedo, E., Boccardi, M., Ganzola, R., Canu, E., Beltramello, A., Caltagirone, C., Thompson, P. M., & Frisoni, G. B. (2011). Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 76(8), 727–733.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31820D62D9>

Christen, Y. (2000). *Oxidative stress and Alzheimer disease 1,2*. 71.

Dounavi, M. E., Mak, E., Wells, K., Ritchie, K., Ritchie, C. W., Su, L., & O' Brien, J. T. (2020). Volumetric alterations in the hippocampal subfields of subjects at increased risk of dementia. *Neurobiology of Aging*, 91, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.006>

Elman, J. A., Panizzon, M. S., Gillespie, N. A., Hagler, D. J., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., McEvoy, L. K., Neale, M. C., Lyons, M. J., Franz, C. E., Dale, A. M., & Kremen, W. S. (2019). Genetic architecture of hippocampal subfields on standard resolution MRI: How the parts relate to the whole. *Human Brain Mapping*, 40(5), 1528–1540. <https://doi.org/10.1002/HBM.24464>

Estrada Rodríguez, A. E., & Zomosa Signoret, V. C. (2017). Papel de la agregación del péptido Beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*, 36(1), 2–11.

Fang, C., Li, C., Forouzaneshad, P., Cabrerizo, M., Curiel, R. E., Loewenstein, D., Duara, R., & Adjouadi, M. (2020). Gaussian discriminative component analysis for early detection of Alzheimer's disease: A supervised dimensionality reduction algorithm. *Journal of Neuroscience Methods*, 344(January), 108856. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108856>

Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>

Fu, Z., Zhao, M., Wang, X., He, Y., Tian, Y., & Yang, Y. (2021). *Altered Neuroanatomical Asymmetries of Subcortical Structures in Subjective Cognitive Decline , Amnesic Mild Cognitive Impairment , and Alzheimer ' s Disease*. 79, 1121–1132. <https://doi.org/10.3233/JAD-201116>

Giorgio, A., & De Stefano, N. (2013). Clinical use of brain volumetry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(1), 1–14. <https://doi.org/10.1002/jmri.23671>

Giuliano, A., Donatelli, G., Cosottini, M., Tosetti, M., Retico, A., & Fantacci, M. E. (2017). Hippocampal subfields at ultra high field MRI: An overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus*, 27(5), 481–494. <https://doi.org/10.1002/HIPO.22717>

Greenspan, K. S., Arakelian, C. R., & Van Erp, T. G. (2016). Heritability of Hippocampal

- Formation Sub-region Volumes. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 07(06).
<https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000159>
- Grodd, W., Kumar, V. J., Schüz, A., Lindig, T., & Scheffler, K. (2020). The anterior and medial thalamic nuclei and the human limbic system: tracing the structural connectivity using diffusion-weighted imaging. *Scientific Reports*, 10(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67770-4>
- Guzowski, J. F., Knierim, J. J., & Moser, E. I. (2004). of Hippocampal Regions CA3 and CA1. *Neuron*, 44(Figure 1), 581–584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541306>
- Ha, G., Jeon, S., Won, S., Kim, M., Hun, J., Hoon, J., Soo, J., Hun, C., Im, K., Lee, J., Qiu, A., Tae, S., & Na, D. L. (2012). Topography of cortical thinning areas associated with hippocampal atrophy (HA) in patients with Alzheimer ’ s disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), e122–e129. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.013>
- Hari, E., Kurt, E., Bayram, A., Evin, G. K., Acar, B., & Demiralp, T. (2022). *Volumetric changes within hippocampal subfields in Alzheimer ’ s disease continuum*. 4175–4183. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05890-7>
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B., & Van Leemput, K. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage*, 115, 117–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>
- Iglesias, J. E., Insausti, R., Lerma-Usabiaga, G., Bocchetta, M., Van Leemput, K., Greve, D. N., van der Kouwe, A., Fischl, B., Caballero-Gaudes, C., & Paz-Alonso, P. M. (2018). A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *NeuroImage*, 183(2002), 314–326. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.012>
- Iglesias, J. E., Van Leemput, K., Augustinack, J., Insausti, R., Fischl, B., & Reuter, M. (2016). Bayesian longitudinal segmentation of hippocampal substructures in brain MRI using subject-specific atlases. *NeuroImage*, 141, 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.020>
- Izzo, J., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & van der Meer, D. (2020). The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer’s

- disease. *Brain Research*, 1728(December 2019), 146591. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146591>
- Jaf, T. (2003). Fisiología humana. In *TERCERA EDICION* (Vol. 4, Issue 1).
- Jang, I., Li, B., Riphagen, J. M., Dickerson, B. C., & Salat, D. H. (2022). Multiscale structural mapping of Alzheimer's disease neurodegeneration. *NeuroImage: Clinical*, 33(August 2021). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102948>
- Javier Barrera López, F., Antonio López Beltrán, E., Baldivieso Hurtado, N., Valeria Maple Álvarez, I., Antonia López-Moraila, M., Manuel Murillo-Bonilla, L., Francisco Javier Barrera López, E., & Antonio López Betrán, E. (2018). Artículo de Revisión Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina Clínica • Año*, 2(2).
- Jiménez-Huete, A., & Estévez-Santé, S. (2017). The anteroposterior and primary-to-posterior limbic ratios as MRI-derived volumetric markers of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.046>
- John, A., & Reddy, P. H. (2021). Synaptic basis of Alzheimer ' s disease : Focus on synaptic amyloid beta , P-tau and mitochondria. *Ageing Research Reviews*, 65(October 2020), 101208. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101208>
- Khan, W., Westman, E., Jones, N., Wahlund, L. O., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Muehlboeck, J. S., & Simmons, A. (2015). Automated Hippocampal Subfield Measures as Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Two Independent Cohorts. *Brain Topography*, 28(5), 746–759. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0415-1>
- Kim, G. H., Jeon, S., Seo, S. W., Kim, M. J., Kim, J. H., Roh, J. H., Shin, J. S., Kim, C. H., Im, K., Lee, J. M., Qiu, A., Kim, S. T., & Na, D. L. (2012). Topography of cortical thinning areas associated with hippocampal atrophy (HA) in patients with Alzheimer's disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), e122–e129. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.013>
- Kim, J., Kim, Y. H., & Lee, J. H. (2013). Hippocampus-precuneus functional connectivity as an early sign of Alzheimer's disease: A preliminary study using structural and functional magnetic resonance imaging data. *Brain Research*, 1495, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.011>
- Kung, T. H., Chao, T. C., Xie, Y. R., Pai, M. C., Kuo, Y. M., & Lee, G. G. C. (2021).

- Neuroimage Biomarker Identification of the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15(February), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.584641>
- La Joie, R., Perrotin, A., De La Sayette, V., Egret, S., Dœuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical*, 3, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.007>
- Lee, S., Lee, H., & Kim, K. W. (2020). Magnetic resonance imaging texture predicts progression to dementia due to Alzheimer disease earlier than hippocampal volume. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 45(1), 7–14. <https://doi.org/10.1503/jpn.180171>
- Lewandowski, C. T., Maldonado Weng, J., & LaDu, M. J. (2020). Alzheimer's disease pathology in APOE transgenic mouse models: The Who, What, When, Where, Why, and How. *Neurobiology of Disease*, 139(December 2019), 104811. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104811>
- Liu, H., Liu, T., Jiang, J., Cheng, J., Liu, Y., Li, D., Dong, C., Niu, H., Li, S., Zhang, J., Brodaty, H., Sachdev, P., & Wen, W. (2020). Differential longitudinal changes in structural complexity and volumetric measures in community-dwelling older individuals. *Neurobiology of Aging*, 91, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.023>
- Lladó, A., & Molinuevo, J. L. (2006). Enfermedad de Alzheimer familiar. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 5(4), 191–193. [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(06\)74309-1](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(06)74309-1)
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Review Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10(JUL), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Mariblanca Pérez León, P. N. U. P. (2019). Genes y enfermedad del Alzheimer. *PudMed*.
- Mendez, P. C., Surace, E., Calandri, I., Vazquez, S., Sevlever, G., & Allegri, R. F. (2019). Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer. Dónde estamos y hacia dónde vamos. *Medicina (Buenos Aires)*, 79(6), 546–552. <https://hdl.handle.net/11323/7372>
- MINSALUD. (2017). Boletín de salud mental. *Boletín de Salud Mental, Demencia, Subdirección de Enfermedades No Trasmisibles*, 1–19.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Boletin-demencia-salud-mental.pdf>

- Mitolo, M., Stanzani-Maserati, M., Capellari, S., Testa, C., Rucci, P., Poda, R., Oppi, F., Gallassi, R., Sambati, L., Rizzo, G., Parchi, P., Evangelisti, S., Talozzi, L., Tonon, C., Lodi, R., & Liguori, R. (2019). Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using brain 1 H-MRS and volumetric changes: A two- year retrospective follow-up study. *NeuroImage: Clinical*, 23(March), 101843. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101843>
- Möller, C., Vrenken, H., Jiskoot, L., Versteeg, A., Barkhof, F., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2013). Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2014–2022. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.013>
- Mueller, S. G., Yushkevich, P. A., Das, S., Wang, L., Van Leemput, K., Iglesias, J. E., Alpert, K., Mezher, A., Ng, P., Paz, K., & Weiner, M. W. (2018). Systematic comparison of different techniques to measure hippocampal subfield volumes in ADNI2. *NeuroImage: Clinical*, 17, 1006–1018. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.036>
- Muller, A. M., Panenka, W. J., Lange, R. T., Iverson, G. L., Brubacher, J. R., & Virji-Babul, N. (2021). Longitudinal changes in brain parenchyma due to mild traumatic brain injury during the first year after injury. *Brain and Behavior*, 11(12). <https://doi.org/10.1002/brb3.2410>
- Nesteruk, M., Nesteruk, T., Styczyńska, M., Barczak, A., Mandecka, M., Walecki, J., & Barcikowska-Kotowicz, M. (2015). Predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease based on the volumetric measurements of the selected brain structures in magnetic resonance imaging. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49(6), 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.09.003>
- Nicastro, N., Malpetti, M., Cope, T. E., Bevan-Jones, W. R., Mak, E., Passamonti, L., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2020). Cortical Complexity Analyses and Their Cognitive Correlate in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 331–340. <https://doi.org/10.3233/JAD-200246>
- Nikolenko, V. N., Oganessian, M. V., Rizaeva, N. A., Kudryashova, V. A., Nikitina, A. T., Pavliv, M. P., Shchedrina, M. A., Giller, D. B., Buligin, K. V., & Sinelnikov, M. Y. (2020). Amygdala: Neuroanatomical and Morphophysiological Features in Terms of Neurological

- and Neurodegenerative Diseases. *Brain Sciences* 2020, Vol. 10, Page 502, 10(8), 502. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI10080502>
- Nilssen, E. S., Doan, T. P., Nigro, M. J., Ohara, S., & Witter, M. P. (2019). Neurons and networks in the entorhinal cortex: A reappraisal of the lateral and medial entorhinal subdivisions mediating parallel cortical pathways. *Hippocampus*, 29(12), 1238–1254. <https://doi.org/10.1002/hipo.23145>
- Olsen, R. K., Yeung, L. K., Noly-Gandon, A., D'Angelo, M. C., Kacollja, A., Smith, V. M., Ryan, J. D., & Barense, M. D. (2017). Human anterolateral entorhinal cortex volumes are associated with cognitive decline in aging prior to clinical diagnosis. *Neurobiology of Aging*, 57(Mci), 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.025>
- Platero, C., López, M. E., Carmen Tobar, M. del, Yus, M., & Maestu, F. (2019). Discriminating Alzheimer's disease progression using a new hippocampal marker from T1-weighted MRI: The local surface roughness. *Human Brain Mapping*, 40(5), 1666–1676. <https://doi.org/10.1002/hbm.24478>
- Presutti, M. (2004). La matriz de co-ocurrencia en la clasificación multiespectral: tutorial para la enseñanza de medidas texturales en cursos de grado universitario. *4ª Jornada de Educação Em Sensoriamento Remoto No Âmbito Do Mercosul*, 9.
- qatools-python | QA Tools for FreeSurfer and Brain MRI Checking*. (n.d.). Retrieved June 23, 2022, from <https://kandi.openweaver.com/python/Deep-MI/qatools-python>
- Qi, Z., An, Y., Zhang, M., Li, H. J., & Lu, J. (2019). Altered Cerebro-Cerebellar Limbic Network in AD Spectrum: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in Neural Circuits*, 13(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00072>
- Quattrini, G., Pievani, M., Jovicich, J., Aiello, M., Bargalló, N., Barkhof, F., Bartres-Faz, D., Beltramello, A., Pizzini, F. B., Blin, O., Bordet, R., Caulo, M., Constantinides, M., Didic, M., Drevelegas, A., Ferretti, A., Fiedler, U., Floridi, P., Gros-Dagnac, H., ... Marizzoni, M. (2020). Amygdalar nuclei and hippocampal subfields on MRI: Test-retest reliability of automated volumetry across different MRI sites and vendors. *NeuroImage*, 218(May). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116932>
- Querfurth, H. W., & Laferla, F. M. (2010). *Alzheimer's Disease*. 9, 329–344.
- Raamana, P. R., Theyers, A., Selliah, T., Bhati, P., Arnott, S. R., Hassel, S., Nanayakkara, N. D., Scott, C. J. M., Harris, J., Zamyadi, M., Lam, R. W., Milev, R., Müller, D. J., Rotzinger, S.,

- Frey, B. N., Kennedy, S. H., Black, S. E., Lang, A., Masellis, M., ... Strother, S. C. (2021). Visual QC Protocol for FreeSurfer Cortical Parcellations from Anatomical MRI. *BioRxiv*, *10*(11), 2020.09.07.286807. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.07.286807v5%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.07.286807v5.abstract>
- Ren, P., Chapman, B., Zhang, Z., Schifitto, G., & Lin, F. (2018). Functional and structural connectivity of the amygdala underpins locus of control in mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, *20*(July), 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.021>
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Structure and Function*, *224*(9), 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: Reward, emotion and depression. *Brain Communications*, *2*(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa196>
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Molecular Aspects of Medicine*, *43–44*, 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
- Saygin, Z. M., Kliemann, D., Iglesias, J. E., van der Kouwe, A. J. W., Boyd, E., Reuter, M., Stevens, A., Van Leemput, K., McKee, A., Frosch, M. P., Fischl, B., & Augustinack, J. C. (2017). High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *NeuroImage*, *155*, 370–382. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.04.046>
- Serrano, C. M., Minond, A., Finlay, J. B., Arizaga, R. L., Iturry, M., Martinez, P., Heinemann, G., Gagliardi, C., Serra, A., Magliano, F. C., Yacovino, D., Y Rojas, M. M. E., Ruiz, A. S., & Graviotto, H. G. (2020). Validation of the Argentine version of the montreal cognitive assessment test (MOCA) a screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in elderly. *Dementia e Neuropsychologia*, *14*(2), 145–152. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020007>
- Shantanam, S., & MUELLER. (2018). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3>. Imaging
- Shima, K., Matsunari, I., Samuraki, M., Chen, W. P., Yanase, D., Noguchi-Shinohara, M., Takeda, N., Ono, K., Yoshita, M., Miyazaki, Y., Matsuda, H., & Yamada, M. (2012).

- Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2006–2017. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.009>
- Su, L., Hayes, L., Soteriades, S., Williams, G., Brain, S. A. E., Firbank, M. J., Longoni, G., Arnold, R. J., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2018). Hippocampal Stratum Radiatum, Lacunosum, and Moleculare Sparing in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(1), 415–424. <https://doi.org/10.3233/JAD-170344>
- Tamnes, C. K., Bos, M. G. N., van de Kamp, F. C., Peters, S., & Crone, E. A. (2018). Longitudinal development of hippocampal subregions from childhood to adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 212–222. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.03.009>
- Thambisetty, M., Wan, J., Carass, A., An, Y., Prince, J. L., & Resnick, S. M. (2010). Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *NeuroImage*, 52(4), 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.258>
- Ullah, R., Ju, T., Huang, X., & Ok, M. (2021). *Abnormal amyloid beta metabolism in systemic abnormalities and Alzheimer ' s pathology: Insights and therapeutic approaches from periphery. 71.*
- Velpen, I. F. Van Der, Ikram, M. K., Adams, H. H., Vlasov, V., Evans, T. E., Gutman, B. A., Roshchupkin, G. V, Ikram, M. A., & Vernooij, M. W. (2022). *Subcortical brain structures and the risk of dementia in the Rotterdam Study. April, 1–12.* <https://doi.org/10.1002/alz.12690>
- Waters, A. B., Mace, R. A., Sawyer, K. S., & Gansler, D. A. (2019). Identifying errors in Freesurfer automated skull stripping and the incremental utility of manual intervention. *Brain Imaging and Behavior*, 13(5), 1281–1291. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9951-8>
- Zhao, W., Luo, Y., Zhao, L., Mok, V., Su, L., Yin, C., & Sun, Y. (2019). *Automated Brain MRI Volumetry Differentiates Early Stages of Alzheimer ' s Disease From Normal Aging.* 32(6), 354–364. <https://doi.org/10.1177/0891988719862637>
- Zhao, W., Luo, Y., Zhao, L., Mok, V., Su, L., Yin, C., Sun, Y., Lu, J., Shi, L., & Han, Y. (2019). Automated Brain MRI Volumetry Differentiates Early Stages of Alzheimer's Disease From Normal Aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 32(6), 354–364. <https://doi.org/10.1177/0891988719862637>

Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, 72(February), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015>

