

# **DISMINUCIÓN DEL HIPOCAMPO Y DE LA CORTEZA ENTORRINAL Y SU RELACIÓN CON LA DEMENCIA.**

**Trabajo de Fin de Grado de Psicología**

Daniela González González

**Tutor:** Niels Janssen

**Facultad de Psicología y Logopedia**

**Universidad de La Laguna**

**Curso académico 2020-2021**

## ÍNDICE

Resumen (Abstract).

1. Introducción.

2. Metodología.

2.1. Participantes.

2.2. Instrumentos.

2.3. Diseño.

2.4. Análisis estadístico.

3. Resultados.

4. Discusión.

Referencias.

Anexos.

## **RESUMEN.**

En nuestra sociedad el número de personas mayores cada vez es más grande y por consiguiente existe mayor riesgo de padecer algún tipo de demencia, lo que se convierte en un problema. Para que las consecuencias de una demencia sean menos graves y poder sobrellevarla de una mejor manera es importante anticiparse y contar con técnicas eficientes para detectarla a tiempo. La disminución del volumen de las estructuras cerebrales pertenecientes a la formación hipocámpica, cuya función es primordial en todos los procesos relacionados con la memoria, es uno de los primeros indicios que aparecen ante enfermedades de este tipo. En este trabajo se quiere confirmar si existe relación entre la disminución del volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal en presencia de demencia, para ello se han utilizado los datos obtenidos automáticamente a partir de un software que recoge los volúmenes de 1085 personas, para finalmente encontrar que sí existe relación significativa entre la presencia de demencia y la disminución del volumen de dichas estructuras.

**Palabras clave:** envejecimiento, demencia, disminución, volumen, hipocampo, corteza entorrinal

## **ABSTRACT.**

In our society, the number of elderly people is increasing and consequently there is a higher risk of suffering from some kind of dementia, which becomes a problem. In order to reduce the consequences of dementia and to cope with it in a better way, it is important to anticipate it and to have efficient techniques to detect it in time. A decrease in the volume of the brain structures belonging to the hippocampal formation, whose function is essential in all memory-related processes, is one of the first signs of this type of disease. The aim of this study is to confirm whether there is a relationship between the decrease in the volume of the hippocampus and entorhinal cortex in the presence of dementia, using data obtained automatically from software that collects the volumes of 1085 people, to finally find that there is a significant relationship between the presence of dementia and the decrease in the volume of these structures.

**Keywords:** ageing, dementia, shrinkage, volume, hippocampus, entorhinal cortex

## 1. INTRODUCCIÓN.

El envejecimiento normal es una etapa de la vida en la que se pueden observar múltiples cambios a nivel físico, psicológico y social. Se puede apreciar una disminución en la velocidad a la hora de procesar la información o de aprender cosas nuevas. No obstante, no es una etapa que solo implica pérdidas, sino que también algunas funciones pueden mantenerse estables e incluso mejorar.

La demencia, sin embargo, es un síndrome que incluye tanto alteraciones cognitivas como neuropsiquiátricas y que debe afectar al menos a dos de los siguientes dominios: memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, personalidad, comportamiento o funciones ejecutivas. Estas alteraciones deben ser limitantes en el día a día de la persona, de modo que le afecte en sus relaciones sociales y en sus actividades cotidianas (Afate, 2021).

A lo largo de la historia, el concepto de demencia ha sufrido múltiples variaciones y actualizaciones hasta llegar hasta el enfoque clínico-biológico actual. La definición actual de demencia se construyó a finales del siglo XIX y principios del siglo XX y fue cuando se comenzó a entender la demencia como un deterioro cognitivo irreversible que afecta a las funciones intelectuales. Surgió entonces la necesidad de establecer unos criterios diagnósticos para esta enfermedad y se creó el Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM) (Custodio et al., 2018).

Entre los tipos de demencia más habituales se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (DV) y la demencia frontotemporal (DFT).

Debido a las alteraciones en la composición demográfica de las sociedades, donde cada vez el número de personas mayores es más grande, el envejecimiento se convierte poco a poco en un problema que afectará a algo más que a los propios individuos mayores (Wilmoth, 1998). La enfermedad de Alzheimer afecta a millones

de personas en el mundo y su aparición está estrechamente relacionada con la edad, habiendo mayor riesgo de padecerla a partir de los 65 años. Se prevé que alrededor de 2030 el número de personas mayores de 65 años ronde los 71,5 millones, y una proporción significativa de estas personas tendrá que hacer frente a las alteraciones de la memoria que se asocian con el envejecimiento normativo, lo que supondrá un importante reto para el sector sanitario (Lister & Barnes, 2009).

En los casos de EA y deterioro cognitivo leve (DCL), el deterioro de la memoria a corto plazo es uno de los principales síntomas. En estos casos, el hipocampo y sus conexiones (la formación hipocámpica) son los encargados de la generación y mantenimiento de esta memoria, es por ello por lo que históricamente se ha estudiado la atrofia de estas estructuras en personas con posible EA y DCL.

En un estudio volumétrico realizado por Du et al. (2007), donde se contó con 45 participantes, 22 de ellos con EA y 23 cognitivamente normales, se encontró que los participantes con EA presentan una corteza más delgada en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital bilateral con respecto a los sujetos cognitivamente normales.

Datos del mismo estilo se pueden ver reflejados en un estudio realizado con gemelos monocigóticos, donde se observó una disminución del 36% en el volumen hipocámpico en aquellos que presentaban síntomas demenciales en comparación con los controles, y una disminución del 9% en los gemelos sin demencia comparados con los controles (Barragán-Campos et al., 2015).

La formación hipocámpica incluye el hipocampo, la corteza entorrinal, el subículo, el presubículo, el parasubículo y el giro dentado.

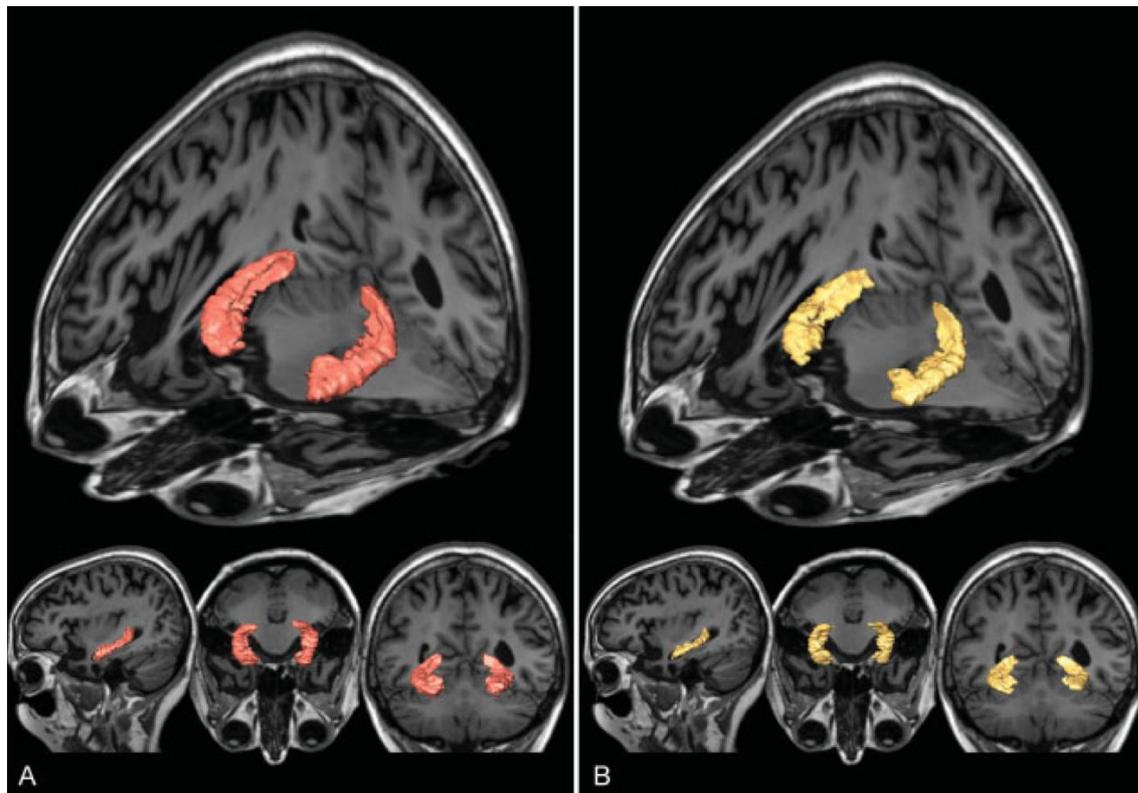
La corteza entorrinal se trata de una estructura que está localizada en el lóbulo temporal medio directamente conectada con el hipocampo y con el neocórtex, y cuya función es primordial en todos los procesos relacionados con la memoria episódica, autobiográfica y espacial. Su importancia con respecto a las demencias radica en que es una de las principales estructuras en atrofiarse o disminuir su volumen cuando se

da la existencia de esta patología, y, además, en ella se identifican los primeros cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer (Xu et al., 2000).

El hipocampo, por lo tanto, es una estructura cerebral que se encuentra en el lóbulo temporal y que se extiende por el asta anterior del ventrículo lateral. Resulta de gran interés su análisis y estudio porque participa en múltiples procesos como la memoria, el aprendizaje, el control motor y el comportamiento emocional (sobre todo emociones relacionadas con el dolor). Para determinar el volumen del hipocampo se utiliza un método imagenológico denominado volumetría hipocámpica, que es útil para la detección de diferentes afecciones, entre las que se pueden destacar la enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia, síndrome de Down, etc. (Barragán-Campos et al., 2015).

### Figura 1.

*Análisis objetivo manual (AOM) de los hipocampos de un sujeto realizado por los dos operadores en rojo (A) y amarillo (B).*



*Nota. AOM (análisis objetivo manual) de los hipocampos de un sujeto realizado por los dos operadores en rojo (A) y en amarillo (B). Se observan las reconstrucciones volumétricas de las formaciones hipocámpicas, superpuestas a una secuencia*

volumétrica ponderada en T1 en posición oblicua (imagen superior) y en posiciones sagital, axial y coronal (imágenes inferiores), por Chaves et al., 2018, Revista Argentina de Radiología (<https://www.redalyc.org/jatsRepo/3825/382555870002/382555870002.pdf>)

Una extensa mayoría de investigaciones y de estudios científicos llegan a la conclusión de que efectivamente la presencia de demencia implica una disminución en determinadas áreas cerebrales, en este caso nuestras áreas de interés son la corteza entorrinal y el hipocampo. Sin embargo, hay que tener en cuenta si existen otras variables que puedan intervenir en esta relación de la que se viene hablando, como por ejemplo la edad, el sexo y determinados problemas de salud relacionados con la tensión arterial, entre otros.

Aunque la pérdida de volumen ya puede apreciarse en adultos jóvenes, se trata de un proceso que se acelera de forma considerable conforme van pasando los años, sobre todo a partir de los 70 años aproximadamente. Datos derivados de estudios en humanos y roedores indican que la función de la corteza entorrinal y del hipocampo disminuye gradualmente con la edad, lo que puede conducir a un deterioro cognitivo grave e incapacitante (Plassman et al., 2008). A su vez, en un estudio realizado con 39 individuos sanos se encontró disminución del volumen global del 0,2% por año entre los 30 y los 50 años, y del 0-3%-0,5% por año entre los 70 y los 80 años. (Ascencio et al., 2013).

Con respecto a las diferencias debidas al sexo, en general se ha encontrado ausencia de dimorfismo sexual en los volúmenes de corteza entorrinal y de hipocampo, ya que la mayoría de las diferencias encontradas entre hombres y mujeres dependen más del método de medición utilizado y del volumen total intracraneal. Las diferencias significativas que se han podido encontrar tienen que ver con un mayor volumen de la materia gris en los lóbulos temporales mediales en hombres en comparación con las mujeres, y que, en determinadas tareas de navegación, los hombres presentan mayor rendimiento (Astur et al., 1998).

Nuestras estructuras de interés también se ven bastante afectados por el ambiente (contaminación, ejercicio, estrés, etc.).

El ejercicio aeróbico mejora la plasticidad neuronal y el funcionamiento del hipocampo en considerable medida con respecto a un estilo de vida sedentario; así como también el desafío cognitivo conduce a un mejor rendimiento cognitivo en los seres humanos de edad avanzada (Churchill et al., 2002; Kramer et al., 2002; Kramer et al., 1999).

Algo que también resulta interesante es la variable hipertensión arterial. Se investigó la asociación entre la presión arterial (PA) en la mediana edad y la atrofia del hipocampo (HA) en la última etapa de la vida en una muestra de hombres japoneses-americanos nacidos entre 1900 y 1919. La PA se midió en 3 ocasiones entre 1965 y 1971. Los sujetos no tratados con medicación antihipertensiva tenían un riesgo significativamente mayor de padecer HA. En conclusión, el tratamiento con antihipertensivos modifica la asociación de la PA y la HA, de manera que los niveles elevados de PA afectan negativamente al hipocampo en personas nunca tratadas con antihipertensivos (Korf et al., 2004).

## **2. METODOLOGÍA.**

### **2.1. Participantes.**

Los datos de los participantes se han obtenido a partir de la base de datos OASIS-3.

OASIS-3 es una recopilación retrospectiva de datos de varios participantes que se recogieron en varios proyectos en curso a través del Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes en el transcurso de 30 años. A todos los participantes se les asignó un nuevo identificador aleatorio y se eliminaron todas las fechas y se normalizaron para reflejar los días de entrada en el estudio. El conjunto de datos contiene más de 2000 sesiones de Resonancia Magnética (RM) que incluyen secuencias T1w, T2w, FLAIR, ASL, SWI, tiempo de vuelo, BOLD en estado de reposo y DTI. Muchas de las sesiones de RM van acompañadas de archivos de segmentación volumétrica producidos mediante el procesamiento de Freesurfer. Las imágenes PET de 3 trazadores

diferentes, PIB, AV45 y FDG, con un total de más de 1.500 exploraciones de imágenes sin procesar y los archivos post-procesados que las acompañan del Pet Unified Pipeline (PUP) también están disponibles en OASIS-3.

De modo que, para llevar a cabo este estudio se ha utilizado una muestra de más de 1000 participantes, en concreto han sido 1085, cada uno de los cuales sometidos a varias observaciones ya que se trata de un estudio longitudinal, así que, en total contamos con unas 2065 observaciones.

Con respecto al sexo, contamos con 950 observaciones de mujeres y con 752 de hombres, distribuidas en diferentes niveles del Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes (Tabla 1 y Figura 2).

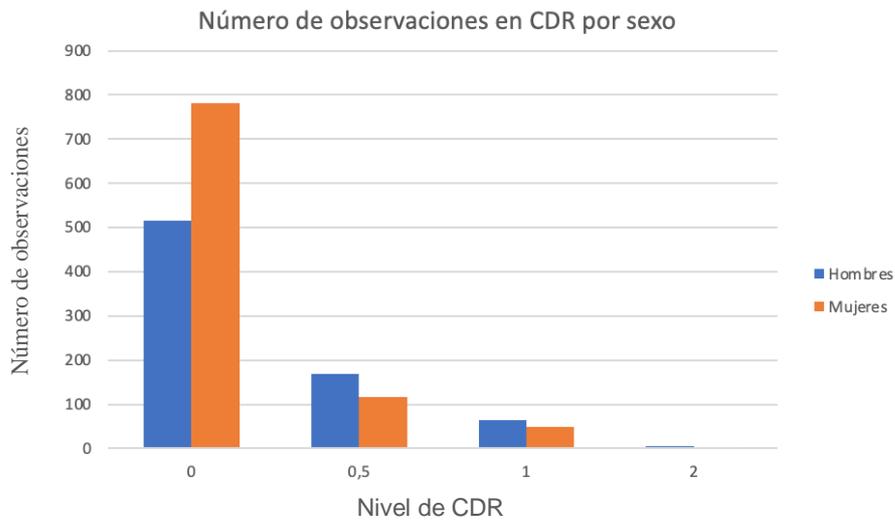
**Tabla 1.**

*Número de observaciones registradas de mujeres y hombres distribuidas en los diferentes niveles de la escala CDR de Hughes.*

<b>Niveles del CDR</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Hombres</b>	516	168	63	5
<b>Mujeres</b>	782	116	48	4

## Figura 2.

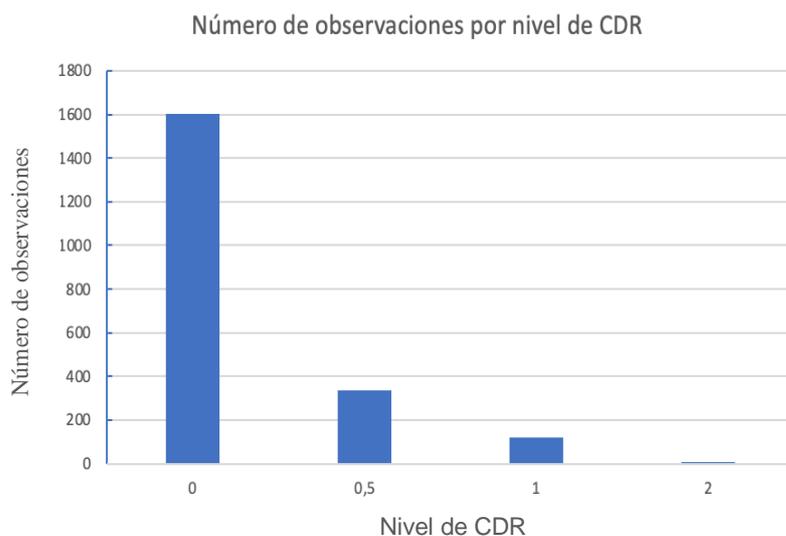
*Histograma con la información recogida en la Tabla 1.*



Los participantes incluyen 1602 observaciones de adultos cognitivamente normales (con puntuación de 0 en CDR) y 463 de individuos en varias etapas de declive cognitivo (con puntuaciones comprendidas entre 0,5 y 2 en CDR) (Figura 3).

## Figura 3.

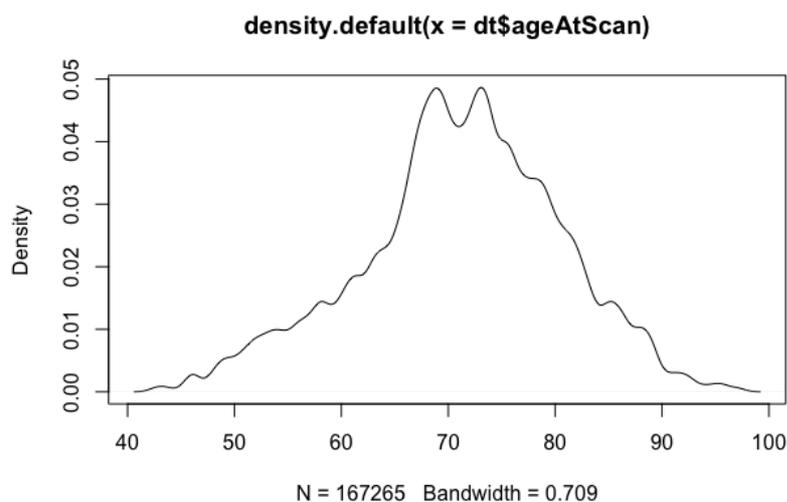
*Histograma con el resumen de observaciones en función de la puntuación obtenida en CDR y de su grado de deterioro cognitivo correspondiente.*



Con edades comprendidas entre los 42 y los 97 años, hallándose la mayoría en torno a los 70 años (Figura 4).

#### Figura 4.

*Distribución de las edades pertenecientes a los participantes de nuestra base de datos.*



### 3.1. Instrumentos.

- Resonancia Magnética.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), comúnmente denominada Resonancia Magnética (RM), permite obtener imágenes tomográficas fácilmente interpretables en cualquier dirección del espacio. Permite el mayor contraste tisular en especial entre tejidos blandos. Cabe destacar su sensibilidad al movimiento de los líquidos que permite obtener angiografías (imágenes de los vasos sanguíneos) sin utilizar sustancias de contraste. Además, permite obtener mapas de la actividad cerebral cuando se realizan tareas mentales sin el uso de contraste exógeno alguno, lo que se conoce como Resonancia Magnética Funcional (RMf). Así mismo, permite realizar análisis bioquímicos *in vivo* mediante la espectrometría que posibilita estudiar de forma directa procesos metabólicos sin interferir en ellos ni utilizar técnicas agresivas. También debe mencionarse el hecho de que no utiliza radiaciones ionizantes y que

hasta el momento no hay constancia de iatrogenia (efecto nocivo) (Junqué & Barroso, 2009).

La resonancia magnética es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, los protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones, neutrones, o de ambos pueden absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético.

En las imágenes por RM pueden aprovecharse las propiedades magnéticas de los electrones de los núcleos como el hidrógeno (H) o del sodio (Na). Por su abundancia y por su alta señal, el núcleo de H es el que se utiliza habitualmente.

La mayoría de las máquinas de RM son grandes imanes con forma de tubo (Figura 5), esto favorece mejores condiciones de densidad. Cuando te recuestas dentro de una de estas máquinas, el campo magnético realinea temporalmente las moléculas de agua en tu cuerpo. Las ondas de radio hacen que los átomos alineados produzcan señales muy débiles, que se usan para crear imágenes transversales de RM.

### **Figura 5.**

*Un paciente se somete a una resonancia magnética. /EPA*



*Nota.* Ejemplo de máquina de resonancia magnética [Fotografía], por La Agencia de Protección Ambiental, 2015, La Nueva España (<https://www.lne.es/vida-y-estilo/salud/2015/10/04/superar-miedo-resonancia-magnetica-19676849.html>).

Por lo tanto, entre sus ventajas encontramos que, permite un diagnóstico rápido (menos de una hora), que se trata de una técnica no invasiva, y que existen muchas maneras diferentes de usar la máquina, por lo que ofrece imágenes muy diferentes y proporciona mucha información, tiene un uso versátil.

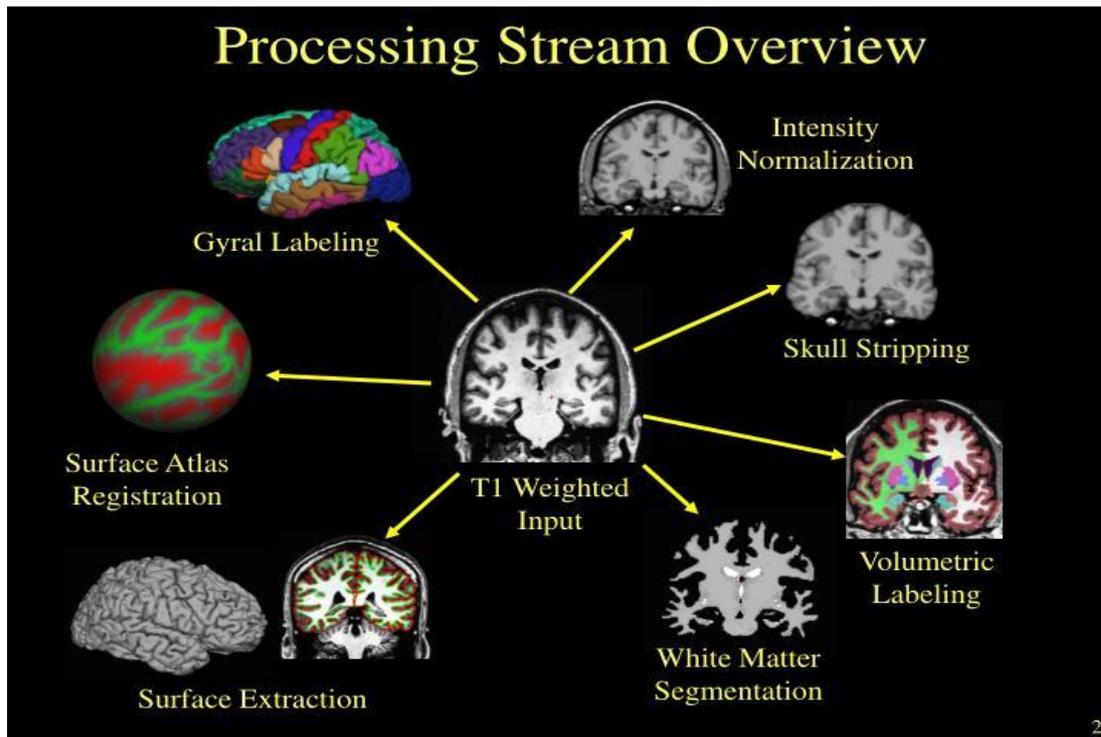
- Freesurfer.

Freesurfer es un paquete de software para la obtención de imágenes cerebrales desarrollado originalmente por Bruce Fischl, Anders Dale, Martin Sereno y Doug Greve.

Freesurfer contiene un conjunto de programas cuyo objetivo común es el análisis de las imágenes de resonancia magnética (IRM) del tejido cerebral. Es una herramienta importante en el mapeo funcional del cerebro y contiene herramientas para llevar a cabo un análisis tanto basado en el volumen como en la superficie. Incluye también herramientas para la reconstrucción de modelos topológicamente precisos tanto de la superficie gris/blanca como de la superficie pial, para medir el grosor cortical, el área de la superficie y el plegado, y para calcular el registro entre sujetos basado en el patrón de los pliegues corticales.

### **Figura 6.**

*Descripción general del flujo de procesamiento de la función Freesurfer utilizada para extraer volúmenes de materia gris.*



*Nota.* La imagen está modificada de una adaptación de “Descripción general de la tubería de análisis de FreeSurfer” (n.d.), por Emily Grossner, 2018, ResearchGate ([https://www.researchgate.net/figure/Processing-stream-overview-of-the-FreeSurfer-recon-all-function-used-to-extract-gray\\_fig1\\_325432970](https://www.researchgate.net/figure/Processing-stream-overview-of-the-FreeSurfer-recon-all-function-used-to-extract-gray_fig1_325432970)).

- Rstudio.

Para la realización del análisis estadístico de los datos se ha utilizado RStudio (Versión 1.4.1103). Se trata de un conjunto de programas integrados para el manejo de datos, simulaciones, cálculos y realización de gráficos.

Es un lenguaje bastante adecuado para la estadística, ya que permite manipular los datos rápidamente y de forma precisa. Se puede automatizar fácilmente, gracias a la creación de scripts que automatizan procesos, por ejemplo, leer datos o hacer operaciones con los datos, y hacerlo siempre de forma automática. Además, tiene capacidades avanzadas de gráficos, por lo que nos permite realizar gráficos y dashboards de forma que se puedan presentar los resultados de forma vistosa.

Se inició el proceso utilizando la función **dt=read.csv("volume\_data.csv")** para leer nuestra base de datos y **head(dt)** para comprobar que todo estaba en orden y colocarlos en columnas. Tras comprobar el número de observaciones llevadas a cabo en este estudio longitudinal mediante la función **length(unique(dt\$list1\_id))** se pasa a seleccionar las regiones de interés, que en este caso son el hipocampo y la corteza entorrinal, para ello se utiliza en primer lugar **rg=dt[dt\$region=="Hippocampus",]** y en segundo lugar **rg=dt[dt\$region=="entorrinal",]**.

Resulta importante identificar los valores extremos y eliminarlos para que no afecten a la objetividad de nuestros resultados, para ello se han utilizado las funciones **boxout=boxplot(rg\$volume)** y **rg.clean=rg[!rg\$volume %in% boxout\$out,]** en ambos casos.

Posteriormente se crearon dos grupos en función de la puntuación que los participantes sacaron en la escala CDR. Un grupo hace referencia a los participantes "sanos" y el otro a los participantes con "demencia", para ello se hizo uso de la función **rg.clean\$grupoDem = ifelse(rg.clean\$cdr==0, "sano", "demencia")**.

Y todo esto para poder llevar a cabo el análisis estadístico. Se comenzó con un modelo de regresión simple para poder hallar relación entre el volumen de ambas áreas cerebrales de interés (hipocampo y corteza entorrinal) y el grado de demencia de los participantes mediante la fórmula **mod=lm(volume ~ grupoDem, data = rg.clean)**, encontrándose resultados significativos. Sin embargo, dado que en este caso solo se utiliza una variable independiente (el grupo demencia) se llevó a cabo un modelo de regresión múltiple donde se incluyeron el resto de variables de interés como son la edad, el sexo y el volumen total intracraneal, para ello se recurrió a **mod = lm (volume ~ ageAtScan + EstimatedTotalIntraCranialVol + SEX + grupoDem, data = rg.clean)**.

- Microsoft Excel.

Las tablas y algunas de las gráficas presentes en este trabajo han sido realizadas mediante el programa Microsoft Excel (Versión 16.49).

El programa informático Excel consiste en una hoja de cálculo diseñada para trabajar con datos numéricos. A partir de estos datos, la aplicación permite realizar varios cálculos numéricos básicos y aplicar funciones matemáticas complejas o funciones estadísticas.

- Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes.

Se trata de una escala elaborada por C.L.Hughes, L. Berg y W.L. Danzinger que evalúa el grado de demencia a nivel cognitivo y conductual.

Los ítems utilizados se presentan recogidos en la tabla que puede verse en el apartado *Anexos*.

Se asigna a cada ítem (memoria, orientación, etc.) la puntuación que le corresponda (0, 0.5, 1, 2 o 3) de acuerdo con la casilla de la tabla que mejor encaje con el estado clínico del paciente.

La afectación del área “memoria” tiene prioridad para determinar el estadio general. Así, si al menos otras tres áreas son calificadas con la misma puntuación que la memoria, el grado de afectación de esta es el que define el estadio general. Sin embargo, si más de tres categorías se gradúan por encima o por debajo de la calificación de la memoria, entonces predomina la puntuación de aquellas.

La puntuación se expresa mediante el valor que resulte representativo según lo explicado en los párrafos anteriores: “CDR 2”, por ejemplo, que se correspondería con una demencia en estadio moderado.

## **2.2. Diseño:**

Para llevar a cabo el análisis de los datos se ha hecho una diferenciación entre las variables dependientes, independientes y co-variables.

La variable dependiente sería el volumen. En primer lugar, se utilizó el volumen del hipocampo, y en segundo lugar el volumen de la corteza entorrinal, que son las áreas cerebrales de interés para este estudio.

La variable independiente se corresponde con el grupo al que pertenecen los participantes, a los cuales hemos dividido en dos grupos: “sano” y “demencia” en función de la puntuación que han sacado en la prueba Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes.

Los participantes que obtuvieron una puntuación de 0 se consideran pertenecientes al grupo de los sanos mientras que, los participantes que obtuvieron una puntuación comprendida entre 0,5 y 2 se incluyen en el grupo demencia.

Y entre las co-variables a las que se ha prestado atención se encuentra el sexo, la edad y el volumen total intracraneal de los participantes.

### **2.3. Análisis:**

Se ha comenzado con un análisis de regresión simple para ver si existían diferencias en el volumen del hipocampo en función de la presencia o no de algún grado de demencia.

Posteriormente se ha realizado un análisis de regresión múltiple donde se añadieron otras variables que podrían influir de alguna manera significativa, como la edad, el sexo y el volumen total intracraneal de los participantes.

El mismo procedimiento se utilizó para encontrar resultados con respecto al volumen de la corteza entorrinal.

## **3. RESULTADOS.**

### **Análisis sobre el volumen del hipocampo:**

En primer lugar, se realizó un modelo de regresión simple con la finalidad de establecer una correlación entre el volumen del hipocampo y la presencia o no de demencia. El resultado obtenido fue muy significativo  $t(456) = 25.66$ ,  $p < .05$  (Tabla 2 y Figura 8).

**Tabla 2.**

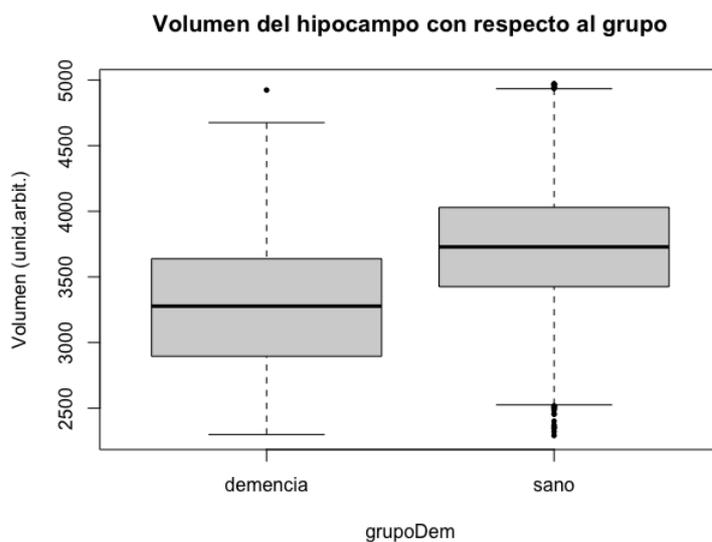
*Relación entre el volumen del hipocampo y el grupo demencia al que pertenecen los participantes.*

	Estimate	Std. Error	t value	Pr (>  t )
<b>(Intercept)</b>	3278.81	15.39	213.09	< 0.0001
<b>grupoDemsano</b>	446.24	17.39	25.66	< 0.0001

*Nota.* Modelo de regresión simple realizado en RStudio mediante la función `mod=lm(volume ~ grupoDem, data = rg.clean)`.

**Figura 7.**

*Diagrama de cajas con información sobre el volumen del hipocampo con respecto al grupo demencia.*



El problema del modelo de regresión simple es que solo se utiliza una variable independiente y, sin embargo, puede haber otras influyentes, como la edad y el género (se han encontrado estudios sobre el género y la edad y los volúmenes). Puede ser que haya correlación con el género o con la edad, así que resultaría interesante añadirlas como covariables ya que, aunque por sí solas no tengan interés para este estudio, pueden influir de manera significativa en la variable de interés (CDR).

De modo que, en segundo lugar, se realizó un modelo de regresión múltiple para poder confirmar si se obtenían resultados significativos teniendo en cuenta las variables edad y sexo (Tabla 3).

Con respecto a la edad se encontró efecto muy significativo que implica que cuanto más joven sea el participante, mayor será el volumen de su hipocampo,  $t(402) = -26.39$ ,  $p < .05$ .

En relación al sexo también se encontró un efecto significativo,  $t(402) = -8.26$ ,  $p < .05$ . El grupo SEX2 probablemente pertenezca a las mujeres porque presentan un volumen del hipocampo más pequeño.

Y, como dato interesante, también se pudo observar que el efecto de demencia no depende del sexo,  $t(402) = -0.37$ ,  $p > .05$ .

**Tabla 3.**

*Relación entre el volumen del hipocampo y el grupo demencia al que pertenecen los participantes, teniendo en cuenta además la variable edad y sexo.*

	<b>Estimate</b>	<b>Error</b>	<b>t value</b>	<b>Pr (&gt;  t )</b>
	<b>Std.</b>			
<b>(Intercept)</b>	4969.54	63.89	77.78	< 0.0001
<b>ageAtScan</b>	-21.01	0.79	-26.39	< 0.0001

<b>SEX2</b>	-244.76	29.62	-8.26	< 0.0001
<b>grupoDemsano</b>	378.56	23.26	16.27	< 0.0001
<b>SEX2: grupoDemsano</b>	-12.59	33.74	-0.37	0.709

*Nota.* Modelo de regresión múltiple realizado en RStudio mediante la función `mod = lm(volume ~ ageAtScan + SEX * grupoDem, data = rg.clean)`

Para poder obtener más información con respecto al sexo, se puede añadir la variable de volumen total intracraneal, ya que en esta variable puede influir más la morfología que el género (Tabla 4). A mayor tamaño de cabeza, mayor volumen del hipocampo; y, en general, los hombres presentan mayor tamaño de cabeza.

El volumen total intracraneal por sí solo presenta un efecto muy significativo con respecto al volumen del hipocampo,  $t(380) = 20.04$ ,  $p < .05$ , lo que implica que cuanto mayor sea el volumen total intracraneal, mayor será el volumen del hipocampo. También se puede apreciar cómo, aunque siga siendo significativo, el efecto del sexo varía con respecto a la Tabla 3.

**Tabla 4.**

*Relación entre el volumen del hipocampo y el grupo demencia al que pertenecen los participantes, teniendo en cuenta además la variable edad, sexo y volumen total intracraneal.*

	<b>Estimate</b>	<b>Error</b>	<b>t value</b>	<b>Pr (&gt;  t )</b>
	<b>Std.</b>			
<b>(Intercept)</b>	3287.08	102.98	31.92	< 0.0001

---

<b>ageAtScan</b>	-21.17	0.75	-28.14	< 0.0001
<b>EstimatedTotalIntraCranialVol</b>	0.001	0.00005	20.04	< 0.0001
<b>SEX2</b>	-50.71	16.89	-3.002	0.002
<b>grupoDemsano</b>	384.05	16.43	23.38	< 0.0001

---

*Nota.* Modelo de regresión múltiple realizado en RStudio mediante la función `mod = lm (volume ~ ageAtScan + EstimatedTotalIntraCranialVol + SEX + grupoDem, data = rg.clean)`.

### **Análisis sobre el volumen de la corteza entorrinal:**

Los resultados obtenidos son bastante similares a los obtenidos con respecto al volumen del hipocampo (Tabla 5 y Figura 9).

El grupo de participantes sanos presenta mayor volumen de la corteza entorrinal,  $t(310) = 18.54$ ,  $p < .05$ .

Efecto significativo también con respecto a la edad, y negativo, lo que implica que, cuanto menor sea el sujeto, mayor volumen en la corteza entorrinal presentará,  $t(310) = -15.27$ ,  $p < .05$ .

Y, en el caso del sexo se vuelve a repetir el mismo efecto, el grupo SEX2 (mujeres) presenta menor volumen de la corteza entorrinal que el grupo SEX1 (hombres). Efecto muy significativo y negativo,  $t(310) = -9.009$ ,  $p < .05$ .

En esta ocasión también se puede apreciar que cuanto mayor sea el volumen intracraneal total, mayor será la corteza entorrinal,  $t(310) = 13.96$ ,  $p < .05$ .

**Tabla 5.**

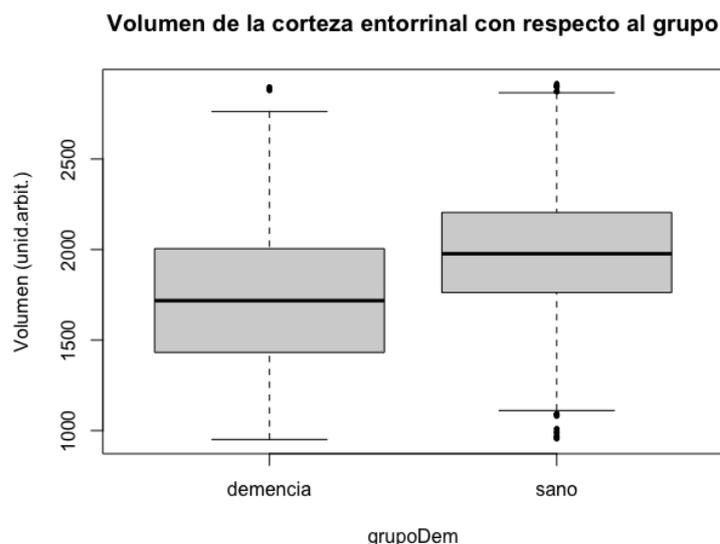
*Relación entre el volumen de la corteza entorrinal y el grupo demencia al que pertenecen los participantes, teniendo en cuenta además la variable edad, sexo y volumen total intracraneal.*

	<b>Estimate</b>	<b>Error</b>	<b>t value</b>	<b>Pr(&gt;  t )</b>
	<b>Std.</b>			
<b>(Intercept)</b>	1577.75	84.13	18.75	<0.0001
<b>ageAtScan</b>	-9.33	0.61	-15.27	<0.0001
<b>EstimatedTotalIntraCranialVol</b>	0.0005	0.00004	13.96	<0.0001
<b>SEX2</b>	-124.92	13.86	-9.009	<0.0001
<b>grupoDemsano</b>	249.34	13.45	18.54	<0.0001

*Nota.* Modelo de regresión múltiple realizado en RStudio mediante la función `mod = lm(volume ~ ageAtScan + EstimatedTotalIntraCranialVol + SEX + grupoDem, data = rg.clean)`

**Figura 8.**

*Diagrama de cajas con información sobre el volumen de la corteza entorrinal con respecto al grupo demencia.*



#### 4. DISCUSIÓN.

El objetivo del estudio era comprobar si en presencia de demencia disminuía el volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal, estructuras cuya principal función tiene que ver con la formación y el mantenimiento de la memoria. Para poder obtener resultados que corroborasen esta hipótesis se realizó un estudio longitudinal a una muestra de 1085 personas a las que se les realizó más de una observación, en total se realizaron unas 2065 observaciones. Esta muestra de sujetos se dividía en dos grupos, por un lado, estaban los considerados “sanos”, pues no presentaban ningún atisbo de deterioro cognitivo, y, por otro lado, estaban los considerados como el grupo “demencia” debido a que obtuvieron puntuaciones en el Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes correspondientes a varias etapas de declive cognitivo. En la muestra se contó tanto con hombres como con mujeres con edades comprendidas entre los 42 y los 97 años, hallándose la mayoría en torno a los 70 años. Las imágenes cerebrales de estos sujetos se obtuvieron a través de un estudio de resonancia magnética que se les realizó, y a partir de estas se efectuó la medición del volumen de nuestras áreas de interés: hipocampo y corteza entorrinal.

Los resultados obtenidos en esta investigación confirman la hipótesis propuesta: la presencia de demencia sí tiene una relación significativa con la disminución de

volumen de la formación hipocámpica. El grupo “sano” presenta mayor volumen tanto del hipocampo como de la corteza entorrinal, y a su vez son los que gozan de una memoria y unas funciones cognitivas intactas. Sin embargo, ante el padecimiento de demencias como la enfermedad de Alzheimer, una de las áreas gravemente afectadas es la memoria, pues las estructuras cerebrales que se encargan en primera instancia de su buen funcionamiento son el hipocampo y la corteza entorrinal, y en estos casos su funcionamiento se ve alterado y su volumen disminuido.

Además, se ha atendido a otras variables que podrían haber afectado al resultado de una manera o de otra, como la edad, el sexo y el volumen total intracraneal, y con respecto a todas ellas se han obtenido resultados significativos. En primer lugar, se encontró que conforme más edad se tenga, menor será el volumen de nuestras estructuras de interés, lo que resulta lógico si se tiene en cuenta que la probabilidad de padecer demencia es mayor a partir de los 65 años de edad. En segundo lugar y con respecto al sexo se encontró que, en general las mujeres presentan menor volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal que los hombres, esto puede deberse a múltiples factores: por un lado al factor físico, pues está demostrado que la anatomía de los hombres presenta mayor volumen total intracraneal que la de las mujeres; por otro lado, al hecho de que en general las mujeres viven más años que los hombres, así que resultaría entendible que la probabilidad de padecer demencia fuera mayor en mujeres que en hombres; y por otro lado, al método de medición utilizado.

En general, se ha contado con unos buenos datos para el estudio, el rango de edad de la muestra ha sido el adecuado si tenemos en cuenta que a partir de los 65 es que aumenta la probabilidad de padecer demencia, tal y como se puede deducir a partir de los estudios realizados también con roedores por Plassman et al. (2008) donde se afirma que la función de la corteza entorrinal y del hipocampo disminuye gradualmente con la edad, y en este caso la mayoría de los sujetos se encuentra en torno a los 70 años de edad. Por otro lado, se ha utilizado una muestra considerada grande, y un número de observaciones realizadas aún mas, tratándose de más de 2000 observaciones realizadas en diferentes momentos. Sí que existe algo de heterogeneidad con respecto al número de observaciones en función del sexo, ya que se han realizado más observaciones a mujeres que a hombres, pero aún así nuestra

hipótesis propuesta corresponde con los resultados de estudios planteados en la introducción, donde según Astur et al. (1998) se plantea una ausencia de dimorfismo sexual en los volúmenes de las áreas de interés, debido a que las diferencias que se puedan encontrar en la mayoría de estudios realizados pueden estar muy influenciadas por el método de medición utilizado o por el volumen total intracraneal. Además, tanto en el estudio realizado por Du et al. (2007), donde se encontró que los participantes con EA presentaban una corteza más delgada en el lóbulo temporal (entre otros), como en el estudio realizado por Barragán-Campos et al. (2015) con gemelos monocigóticos donde se observó una disminución en el volumen hipocámpico en aquellos que presentaban síntomas demenciales en comparación con los gemelos sin demencia, se sigue confirmando nuestra hipótesis planteada.

En conclusión, el volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal se ve claramente disminuido ante la presencia de demencias como la enfermedad de Alzheimer. Con vistas a un futuro sería importante que se siguiera investigando en técnicas y formas de anticiparse y de prevenir ante casos de posible demencia, pues así los efectos causados por estas podrían ser menos impactantes para la persona que la padece y para sus principales cuidadores. Los distintos tipos de demencia se encuentran a la orden del día, se convierten en un grave problema social y sanitario, y hay que dedicarle más tiempo y más recursos de los que se le dedican actualmente, aunque sea complicado en ocasiones debido a la necesidad de técnicas que por cuestiones éticas son difíciles de realizar en personas vivas.

## REFERENCIAS.

Anderson, J.M., Hubbard, B.M., Coghill, G.R. & Slidders, W. (1983). The effect of advanced old age on the neurone content of the cerebral cortex: Observations with an automatic image analyser point counting method. *Journal of the Neurological Sciences*, 58(2), 235-246.

Ascencio, J.L., Ochoa, J.F. & Londoño, L.V (2013). Imagen en demencia. *Revista Colombia Radiol*, 24(1), 3632-39.

Barragán-Campos, H.M., Celada-Borja, C.A. & Mondragón-Uribe, J.D. (2015). Volumetría hipocámpica: guía de segmentación manual. *Anales de Radiología México*, 14(1), 178-190.

Burgess, N., Maguire, E.A. & O'Keefe, J. (2002). The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, 35(4), 625-641.

Burke, S.N. & Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30-40.

Chaves, H., Rollan, C.E., Ventrice, F., Calandri, I.L., Farez, M.F. & Yañez, P. (2018) Volumetría hipocámpica: análisis comparativo de los métodos de evaluación en enfermedad de Alzheimer. *Revista Argentina de Radiología*, 82(2), 57-63.

Custodio, N., Montesinos, R. & Alarcón, J.O. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(4), 34-38.

Erickson, K. I., Miller, D. L. & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist*, 18, 82-97.

FreeSurferWiki (2020). Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>

Galton, C.J., Gomez-Anson, B., Antoun, N., Scheltens, P., Patterson, K., Graves, M., Sahakian, B.J. & Hodges, J.R. (2001). Temporal lobe rating scale: application to

Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(1), 165-173.

Grossner, E., Bernier, R. & Brenner, E. (2018). Prefrontal gray matter volumen predicts metacognitive accuracy following traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 32(4), 384-494.

Henneman, W.J.P., Sluimer, J.D., Barnes, J., van der Flier, W.M., Sluimer, I.C., Fox, N.C., et al. (2009). *Neurología* 72(1), 999-1007.

Huff, M.L., Emmons, E.B., Narayanan, N.S. & LaLumiere, R.T. (2016). Basolateral amígdala projections to ventral hippocampus modulate the consolidation of footshock, but not contextual, learning in rats. *Learning & Memory*, 23(1), 51-60.

Imagen de Ejemplo de máquina de resonancia magnética [Fotografía], por La Agencia de Protección Ambiental, 2015, La Nueva España. Recuperado de: <https://www.lne.es/vida-y-estilo/salud/2015/10/04/superar-miedo-resonancia-magnetica-19676849.html>

Introducción - AFATE. Afate.es. (2021). Recuperado de <https://www.afate.es/introduccion>.

Jessberger, S. & Gage, F. H. (2008). Stem Cell-associated structural and functional plasticity in the aging hippocampus. *Psychology and Aging*, 23, 684-691.

Junqué, C. and Barroso, J., 2009. *Manual de Neuropsicología*. 1st ed. Madrid: Síntesis.

Knoops ,A.J.G., Gerritsen, L., van der Graaf, Y., Mali, W.P.T.M. & Geerlings, M.I. (2012). Loss of entorhinal cortex and hippocampal volumes compared to whole brain volumen in normal aging: The SMART-Medea study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(1), 31-37.

Korf, E.S.C., White, L.R., Scheltens, P. & Launer, L.J. (2004). Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, 44(1), 29-34.

Lister, J. P. y Barnes, C. A. (2009). Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Archives of Neurology*, 66, 829-833.

Moreno Fernández, R.D., Pedraza, C. & Gallo, M. (2013). Neurogénesis hipocampal adulta y envejecimiento cognitivo. *Escritos de Psicología* 6(3), 14-24.

Open Access Series of Imaging Studies (OASIS). Recuperado de: <https://www.oasis-brains.org>

Pérez Martínez, Víctor T. (2005). Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21(1), 3-4.

Rojas, I.G., Ladrón de Guevara, D., Jaimovich, F.R., Brunetti, E., Faure, L.E. & Gálvez, M.M. (2016). Neuroimágenes en demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 338-356.

Squire, L.R., Stark, C.E.L. & Clark, E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279-306.

Xu, Y., Jack, C. R., O'Brien, P. C., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, F. D., Tangalos, R. G. & Petersen, R. C. (2000). Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54, 1760-1767.

**ANEXOS.**

**CDR de Hughes**

<b>Área</b>	<b>Sanos (CDR 0)</b>	<b>Demencia cuestionable (CDR 0,5)</b>	<b>Demencia leve (CDR 1)</b>	<b>Demencia moderada (CDR 2)</b>	<b>Demencia grave (CDR 3)</b>
<b>Memoria</b>	Sin pérdida de memoria. Olvidos de poca importancia.	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con actividades diarias.	Grave pérdida de memoria; retención exclusiva de material muy importante; pérdida rápida de material nuevo.	Grave pérdida de memoria, solo quedan fragmentos.
<b>Orientación</b>	Completamente orientado.	Completamente orientado	Algunas dificultades con relaciones temporales; orientados por lugar y persona durante la prueba, pero puede haber orientación geográfica.	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.	Orientación solo respecto a personas.

<b>Juicio y resolución de problemas</b>	Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento o pasado.	Solo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social suele mantenerse.	Manejo de problemas gravemente deteriorado. Similitudes/diferencias; juicio social suele estar deteriorado.	Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.
<b>Vida social</b>	Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios.	Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades, aunque todavía puede realizar algunas; puede aparecer normal en contacto casual.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.
<b>El hogar y las aficiones</b>	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se	Leve pero definitivo deterioro de función doméstica; se abandonan	Solo se conservan las tareas más sencillas; intereses muy limitados.	Ninguna función doméstica significativa fuera de la

	mantienen bien.	mantienen bien, solo ligeramente deteriorados.	las tareas más difíciles; se abandonan aficiones e intereses más complejos.	Mantenimiento pobre.	habitación propia.
<b>Cuidado personal</b>	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Necesita estimulación ocasional.	Necesita asistencia para vestirse, lavarse y cuidar de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para el cuidado personal; a menudo incontinente.

Licencia de Atribución 4.0 Internacional de *Creative Commons* (CC BY 4.0).