

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

### GRADO DE PSICOLOGÍA

*Curso académico 2017/2018*

**Relación entre la edad y los cambios volumétricos de la corteza entorrinal en sujetos sanos mediante la técnica de Imagen por Resonancia Magnética (MRI)**

**Alumna:** Valerie Lorenzo García

**Tutor:** Niels Janssen

**Facultad de Ciencias de la Salud:  
Sección de Psicología y Logopedia**



## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1. Localización de la corteza entorrinal.....	7
1.2. Concepciones sobre la corteza entorrinal.....	8
1.3. Memoria y corteza entorrinal.....	9
1.4. Envejecimiento y corteza entorrinal.....	15
1.5. Demencias y corteza entorrinal.....	17
1.6. Hipótesis y objetivos de la investigación.....	20
<b>2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>21</b>
2.1. Información de los participantes.....	21
2.2. Procedimiento del análisis e instrumentos empleados.....	23
2.2.1. Resonancia magnética.....	24
2.2.2. MRlcron.....	25
2.2.3. Freesurfer.....	26
2.2.4. Software estadístico R.....	26
2.3. Diseño.....	27
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

## **Resumen**

La fase de senescencia trae consigo una serie de modificaciones neuroanatómicas que se reflejan en la disminución del peso y el volumen cerebral, sufrida a medida que aumenta la edad cronológica. Así como en la atrofia de algunas estructuras cerebrales que se encuentran relacionadas con múltiples funciones cognitivas, afectando por tanto a estos dominios, llegando incluso a concluir en una demencia.

Usando la técnica de Imagen por Resonancia Magnética Estructural, en el estudio se trató de relacionar el aumento de la edad con la disminución del volumen de la corteza entorrinal, al tratarse de un área relacionada con una función cuya alteración está presente en algunas demencias, la memoria.

La información volumétrica de la corteza entorrinal obtenida a través de distintos softwares corroboró ciertos resultados en investigaciones anteriores y, empleando 60 participantes sanos, no se halló diferencia significativa entre jóvenes y mayores, en el volumen de la corteza entorrinal.

## **Palabras clave**

Corteza entorrinal; memoria; envejecimiento; enfermedad de Alzheimer; imagen por resonancia magnética.

## **Abstract**

The senescence phase brings with it a series of neuroanatomical modifications that are reflected in the decrease in weight and brain volume, suffered as the chronological age increases. As well as in the atrophy of some brain structures that are related to multiple cognitive functions, thus affecting these domains, even ending in dementia.

Using the Structural Magnetic Resonance Imaging technique, the study tried to relate the increase in age to the decrease in the volume of the entorhinal cortex, as it is an area related to a function whose alteration is present in some dementias, memory.

The volumetric information of the entorhinal cortex obtained through different software corroborated certain results in previous investigations and, using 60 healthy participants, no significant difference was found between young and old in the volume of the entorhinal cortex.

## **Keywords**

Entorhinal cortex; memory; aging; Alzheimer disease; magnetic resonance imaging.

## 1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se trata de un proceso biológico propio de todos los seres vivos que trae consigo una serie de cambios estructurales y funcionales como consecuencia de la acción del tiempo. Entre estos cambios se encuentran los neuroanatómicos y sus posteriores repercusiones a nivel cognitivo. Siendo muchas las investigaciones que han referido resultados significativos que muestran el declive en diversas tareas cognitivas de distinta modalidad, a medida que aumenta la edad (Burin & Duarte, 2005; Bishop, Lu & Yankner, 2010; Rodríguez, 2011), así como cambios en algunas estructuras cerebrales (Junqué & Barroso, 2009).

Por otra parte, esta fase de la etapa vital puede seguir un curso normal o patológico, existiendo una amplia variabilidad individual. Dentro del envejecimiento patológico, se incluirían las demencias como uno de los procesos anómalos que pueden producirse.

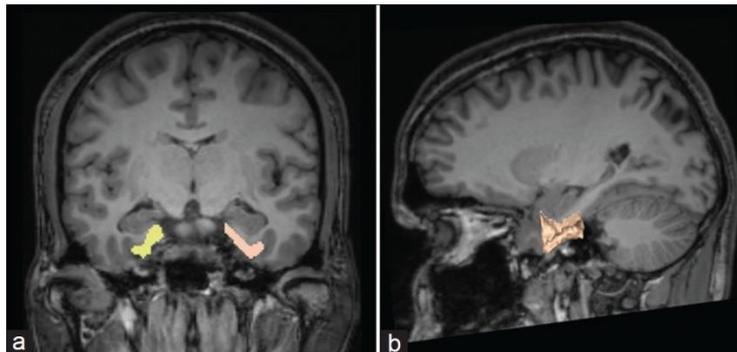
En el caso del envejecimiento normal, los diversos resultados relacionados con este muestran una afectación especial de los componentes de control, autorregulación y planificación (Custodio et al., 2012). Aunque falta consenso en las hipótesis explicativas, muchas de ellas se centran en la disminución del grosor cortical sufrida incluso desde la etapa temprana y tardía de la mediana edad. Además, el proceso hacia la senectud incluye otros cambios como el aumento de los surcos corticales y la atrofia de los hemisferios cerebrales (Junqué & Barroso, 2009).

En este estudio, es importante aclarar el término “atrofia”, entendiéndolo en este caso como una disminución del volumen o tamaño de una estructura debida a causas fisiológicas o patológicas.

Como se nombró anteriormente, son frecuentes las pérdidas cognitivas que acompañan a estos cambios morfológicos. En esta investigación se ha seleccionado como área de estudio la corteza entorrinal, debido a la amplia relación que comparte con la memoria, una función mental que nos permite adaptarnos al mundo en el que vivimos, aportándonos la capacidad de almacenar y recuperar la información cuando esta se necesita. Permittiéndonos aprender, crear recuerdos y adquirir conocimiento, dependiendo de varios subprocesos, encargados de distintos tipos de información. Además de ello, se trata de un proceso cognitivo que suele verse afectado en muchas demencias, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer, caracterizada por ser una de las más comunes, afectando gravemente la capacidad de una persona de llevar a cabo sus actividades diarias.

### 1.1. Localización de la corteza entorrinal

La corteza entorrinal (véase Figura 1), perteneciente a la arquicorteza -un tipo de alo corteza primitiva- constituye una región de la corteza del lóbulo temporal que proyecta directamente a la formación hipocampal, localizada concretamente en la circunvolución parahipocámpica rostral.



*Figura 1:* Corteza entorrinal vista a través de Imagen por Resonancia Magnética Estructural.

Como señala Carretié (2011), esta estructura forma parte del giro parahipocampal, que de la parte más caudal a la más rostral, comprende la corteza parahipocampal, la corteza entorrinal y la corteza perirrinal.

Ubicándose de forma caudal a la corteza olfatoria del uncus y en contacto directo con el hipocampo (subdividido en las zonas CA1, CA2, CA3 y CA4), este área recibe su nombre por su ubicación en la fisura rinal, ocupando la región ventro-caudal de ambos hemisferios, rodeada de otras zonas corticales importantes y limitada por la corteza perirrinal y el surco lateral (Afifi & Bergman, 1999).

Fue descrita por primera vez, atendiendo además a su conexión con el hipocampo por Ramón y Cajal a principios del siglo XX (véase Figura 2).

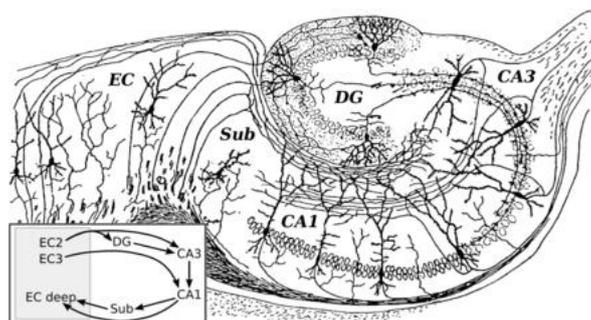


Figura 2: Circuito básico del hipocampo, según un dibujo de Santiago Ramón y Cajal.

## 1.2. Concepciones sobre la corteza entorrinal

Como se mencionó anteriormente, esta estructura recibe atención desde que finalizando el siglo XIX, Ramón y Cajal (1901) la proclamó como la principal fuente de aferencias de la circunvolución dentada y el hipocampo. Siendo a principios del siglo XX cuando dicha área se consideró una región separada y compuesta por distintos subcampos (Insausti, 1995).

Como la principal interfaz entre el hipocampo y la neocorteza, esta estructura sirve como una ruta de comunicación de información de muchas áreas corticales de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, que converge en esta zona, desde dónde es enviada al hipocampo. Se considera, por tanto, la principal fuente de aferencias y eferencias de la formación hipocámpica, compuesta por el hipocampo, el giro dentado y el subículo, realizando dicha función a través de la vía perforante (Afifi & Bergman, 1999).

De esta forma, las proyecciones que proceden del neocórtex llegan primero al córtex parahipocámpico y perirrinal. Continuando dicho procesamiento en la corteza entorrinal, así como otras áreas de la formación hipocámpica. Ofreciendo

dicha conexión un amplio acceso del córtex al hipocampo. Retornando dicha información a través del subículo y córtex entorrinal (Junqué & Barroso, 2009).

Consiste, por tanto, en un sistema que actúa como punto de encuentro para la información proveniente del hipocampo, así como de otras áreas de asociación multimodal de la zona límbica, que influyen indirectamente en la formación hipocampal, a través de la corteza entorrinal.

### **1.3. Memoria y corteza entorrinal**

El área entorrinal goza de especial importancia ya que numerosos estudios la han definido como un centro de actividad en funciones tan importantes como lo son la memoria y la orientación.

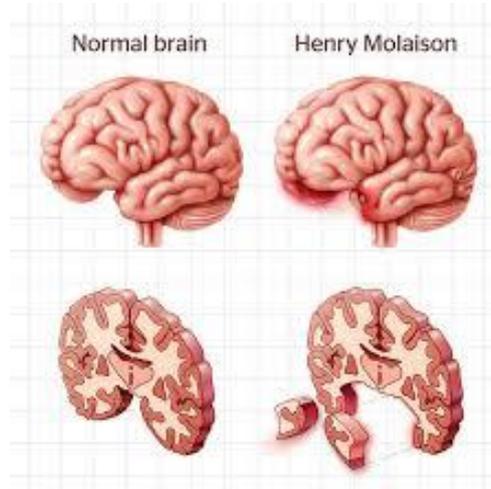
La memoria se trata de una función especialmente relevante y dinámica para la Neurociencia, aludiendo a una amplia variedad de procesos relacionados con el almacenamiento, la organización y la recuperación de tipos de información muy diversos.

La comprensión de la memoria como un todo se ha ido modificando poco a poco, a través de las diferentes evidencias clínicas y neurológicas que han demostrado que dicha función se compone de varios sistemas que presentan aspectos funcionales y estructurales distintos.

El hecho de que no todos los casos de amnesia tengan las mismas consecuencias, corrobora la existencia de distintas regiones especializadas a su

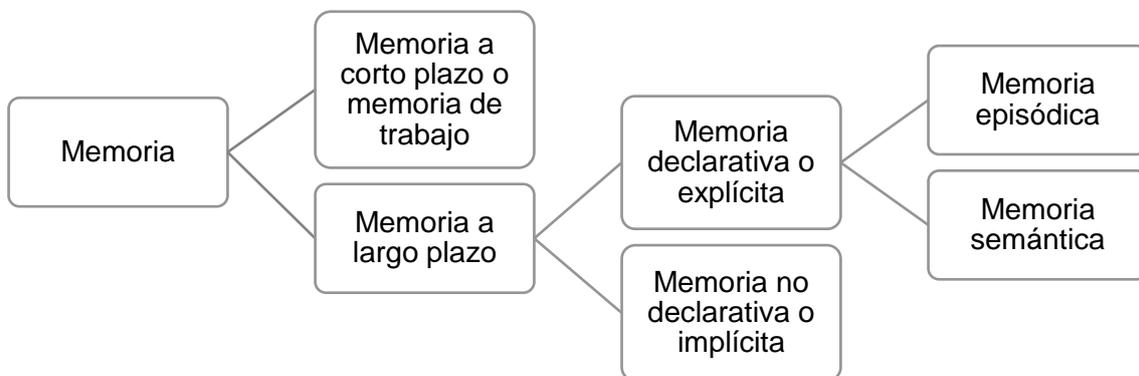
vez en diversas funciones relacionadas con los variados tipos de memoria (Ward, 2006).

Una buena forma de ejemplificarlo es el caso de H.M, famoso por la amnesia anterógrada desarrollada tras una extirpación bilateral de 8 cm de lóbulo temporal medial (véase Figura 3), incluyendo corteza polar temporal media, núcleo amigdalino subyacente, casi la totalidad de la corteza entorrinal y aproximadamente la mitad de la extensión rostrocaudal de la porción intraventricular de la formación del hipocampo (Corkin, Amaral, González, Johnson & Hyman, 1997), en un intento de aliviar las convulsiones que sufría desde los 10 años. Sin embargo, sus recuerdos pasados, memoria procedimental y su memoria de trabajo se mantenían intactos, consistiendo en una prueba sólida de la presencia del lóbulo temporal medial en los procesos de memoria declarativa.



*Figura 3:* Representación de la extirpación realizada a Henry Molaison.

Por tanto, aunque existen estructuras claramente relacionadas con la memoria, no existe un único mecanismo explicativo, debido a que tampoco podemos referirnos a un solo tipo de información (véase Figura 4), teniendo en cuenta la complejidad de nuestro entorno. Es por ello, que una de las distinciones más empleadas se centra en dos tipos de memoria: declarativa o explícita y no declarativa o implícita (Bear, 2008).



*Figura 4:* Clasificación de los sistemas de memoria.

Siguiendo las definiciones aportadas por Carillo-Mora (2010), la primera presenta un registro consciente de la información, siendo posible su verbalización y transmisión. Mientras que la segunda conlleva un aprendizaje inconsciente, e incluso involuntario, cuyo tipo de información no se puede verbalizar con tanta facilidad.

La importancia del lóbulo temporal en los procesos memorísticos explícitos, es decir, declarativos, se debe a que incluye una serie de estructuras que forman

un sistema especial para la memoria declarativa, compuesto por la formación hipocampal (campos de CA, circunvolución dentada y complejo subicular) y las cortezas perirrinal, entorrinal y parahipocámpica adyacentes (Squire, Stark & Clark, 2004).

Atendiendo al tipo de información procesada en el giro parahipocampal, dónde se encuentra ubicada nuestra estructura, cabe nombrar que se conoce que la corteza perirrinal es la encargada de recibir los inputs de las áreas visuales que procesan la identidad de los objetos (“qué”), mientras que la corteza parahipocampal se encarga del contexto físico (“dónde”), encontrándose la corteza entorrinal en el medio, dividiendo sus funciones entre el “qué” y el “dónde” (Carretié, 2011).

Además, numerosas evidencias clínicas y experimentales han puesto de manifiesto la existencia de amplias conexiones entre la corteza entorrinal, el hipocampo y la neocorteza, que indican la importancia del lóbulo temporal medial en la consolidación y evocación de recuerdos.

Un buen ejemplo es la investigación de Scheltens et al. (1992), en la que participaron 21 pacientes con enfermedad de Alzheimer y 21 sujetos controles de la misma edad. Las mediciones volumétricas obtenidas a través imágenes de Resonancia Magnética (IRM), mostraron una significativa diferencia que correlacionaba la atrofia del lóbulo temporal medial con una disminución en las puntuaciones del examen Mini-Mental y las pruebas de memoria, pero no tanto con las pruebas de velocidad mental. Lo que apoyaría la evidencia de que dicho lóbulo participa de manera importante en la función de la memoria, y, por tanto,

representa un papel protagonista en la patología del Alzheimer, donde este constituye uno de los primeros déficits. Cabe destacar que, en dicho estudio, las mediciones de las estructuras se realizaron de forma manual.

La hipótesis sostenida en algunas investigaciones, que relacionaba la disminución del volumen del área entorrinal con déficits en la memoria, ha sido corroborada en muchos casos. Como es el de Killiany et al. (2002) en el que se buscaba predecir la presencia de la enfermedad de Alzheimer en fases tempranas a partir de la relación entre las mediciones usando IRM de la corteza entorrinal y el hipocampo. Participaron 137 sujetos, entre los que un grupo tenía una cognición normal, otro presentaba déficits de memoria, pero no demencia, y los otros dos grupos habían sido diagnosticados de EA probable y EA leve. Los resultados indicaron la clara correlación entre la memoria medida a través de diversas pruebas neuropsicológicas, y el volumen del área entorrinal, delineada de manera manual y medida mediante un programa especializado en ello. El área entorrinal lograba predecir el 84% de diagnósticos de desarrollo de demencia, aunque no se encontraron los mismos datos en el caso del hipocampo.

Otro estudio destacable fue el emprendido por Du et al. (2001), en el que se exploraron los cambios volumétricos de la corteza entorrinal y el hipocampo en el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), Enfermedad de Alzheimer (EA) y en una condición normal, con 40 sujetos control, 36 con DCL y 29 con EA. Se pudo concluir que ambas estructuras disminuían su volumen en las condiciones de DCL y de EA tras ser medidas manualmente a través de IRM. Se observó que la disminución volumétrica de ambas áreas mejoraba la discriminación entre los

sujetos que sufrían EA y los de control, resultando, incluso, la reducción de la corteza entorrinal, un indicador con mayor sensibilidad para discriminar ambas condiciones, presentando esta una reducción del 30% en la EA, frente a la del 19% observada en el hipocampo.

Otra investigación que arroja datos favorables a dicha hipótesis es la llevada a cabo por Juottonen et al. (1998). En ella se midieron a través de IRM los volúmenes de las cortezas entorrinal y perirrinal de 30 pacientes con diagnóstico de EA temprano y 32 sujetos controles. Se encontró que ambas regiones se atrofiaban de manera significativa en el grupo de los pacientes con EA, siendo incluso la corteza entorrinal, la región cerebral que sufría una mayor pérdida de volumen (40%), proporcionando una precisión discriminativa del 92% para separar sujetos con EA de sujetos sanos. Además, cabe destacar de este estudio, que se encontró que la pérdida de volumen entorrinal era evidente desde la presentación leve de la enfermedad. Así como, que no se correlacionó significativamente su volumen con la edad, pero sí con la gravedad de la patología. En este estudio, la delineación de las estructuras se realizó de forma manual, calculando posteriormente su volumen mediante un programa que contabiliza el número de vóxeles (unidad cúbica que compone un objeto tridimensional muy usada en la resonancia magnética).

Por tanto, se ha elegido la corteza entorrinal como objeto de estudio debido a su relación con la memoria declarativa, y especialmente, episódica. Y más concretamente, por la importancia de las consecuencias de las atrofias ocasionadas en esta área durante el proceso del envejecimiento.

#### **1.4. Envejecimiento y corteza entorrinal**

Como se ha nombrado anteriormente, la hipótesis central de este estudio atiende a la disminución volumétrica de la corteza entorrinal sufrida durante el proceso de senescencia.

Como un proceso cambiante a nivel fisiológico, social y psicológico (Organización Mundial de la Salud, 2015) el envejecimiento trae consigo una serie de modificaciones a nivel neuroanatómico que, en su mayoría, se manifiestan a través de cambios en las funciones cognitivas, afectando a uno o más dominios, variando entre individuos y entre regiones cerebrales, tanto corticales como subcorticales.

Con el incremento de la edad cronológica, resulta significativa la disminución del peso cerebral a partir de los 45 años. Algunas estructuras como el puente o el bulbo raquídeo mantienen su tamaño, pero otras entre las que se encuentra la circunvolución hipocampal, se ven ligeramente afectadas. Produciéndose estos cambios morfológicos de manera más clara en el cerebelo, los lóbulos frontales, la corteza prefrontal y los ganglios basales. Entre otras alteraciones se encontrarían el aumento y la asimetría de los ventrículos, la disminución del volumen de las circunvoluciones de la corteza y el agrandamiento de los surcos (Rodrigues, 2018).

Como podría esperarse, la corteza entorrinal ha sido una de esas estructuras protagonistas en muchos estudios en los que se ha pretendido comprobar si su volumen decrece conforme aumenta la edad. En dicha línea, algunos como el de De Toledo-Morrell, Goncharova, Dickerson, Wilson y Bennett (2000) confirman

dicha disminución, relacionándola con la edad, aunque de forma más significativa con enfermedad de Alzheimer.

A pesar de ello, conocemos algunos datos que no necesariamente relacionan de manera negativa la estructura estudiada y la edad. Ya que se ha visto que muchos de los cambios celulares ocurridos durante el envejecimiento tienen como objetivo compensar la pérdida o atrofia de otras células. Un ejemplo de ello es el hipocampo, estructura que experimenta un aumento dendrítico entre los 40 y los 70 años, con una posterior disminución a partir de los 80 años. Por tanto, ciertas pérdidas podrían considerarse parte de la plasticidad cerebral que se mantiene toda la vida y que contribuye a protegernos del envejecimiento patológico (Rodrigues, 2018).

Vemos un claro ejemplo de ello en estudios como el de Insausti et al. (1998) (Citado en Raz & Rodrigue, 2006, p. 5) donde la atrofia de la corteza entorrinal respondía más a un futuro pronóstico de demencia, que, a un proceso normal de envejecimiento. Así como en la investigación de Juottonen et al. (1998) mencionada anteriormente en el apartado que atendía a la memoria.

Se ha encontrado también mayor sensibilidad al envejecimiento en áreas como las cortezas de asociación, el hipocampo o el cerebelo, que en otras como las cortezas sensoriales primarias, corteza entorrinal o la protuberancia (Neftali & Rodrigue, 2006).

Otra investigación en la se empleó la morfometría a través de IRM para medir el volumen de las estructuras, fue la de Good et al. (2001) en la que se analizaron diferentes áreas cerebrales de 465 adultos sanos, encontrando que la corteza

entorrinal se encontraba entre las que no disminuían su tamaño en respuesta al aumento de la edad.

El estudio de Insausti et al. (1998), comprobó también mediante IRM, con 52 participantes sanos de edades comprendidas entre los 21 y los 79 años, que la corteza entorrinal no se veía afectada por la edad.

Se encontraron resultados similares incluso en estudios longitudinales como el de Thambisetty et al. (2010), en el que se midió el grosor de diferentes estructuras de 66 adultos mayores sanos, con un rango de edad entre los 60 y los 84 años al inicio del estudio, con un seguimiento de 8 años, encontrándose que la disminución del volumen de las estructuras cerebrales relacionada con la edad era más significativa en las regiones frontal y parietal, que en las zonas temporales y occipitales.

### **1.5. Demencias y corteza entorrinal**

El aumento de la esperanza de vida ha traído consigo un crecimiento de la población mayor en nuestra sociedad. Entre una de las consecuencias se encuentra el correspondiente incremento de aquellas patologías relacionadas con la senescencia, donde las demencias reciben un protagonismo especial por constituir una de las principales causas de la dependencia, incapacidad, disminución de la calidad de vida y mortalidad en adultos mayores.

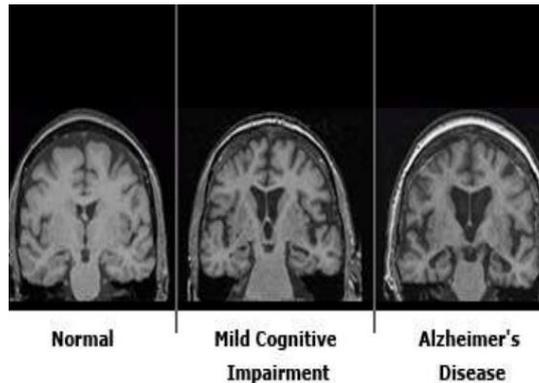
La demencia es un síndrome –generalmente de naturaleza crónica o progresiva– que provoca un declive en el funcionamiento del paciente con respecto a un nivel previo. Se caracteriza por el deterioro de la función cognitiva, más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La demencia

afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado, y en ocasiones es precedido, por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación (Junqué & Barroso, 2009).

Como bien sabemos, durante dicha etapa, la enfermedad de Alzheimer ha adquirido una gran importancia, ya que se ha despertado un mayor interés por detectarla de forma temprana. Es por ello por lo que se ha querido relacionar la disminución del volumen de dicha estructura con el envejecimiento, contemplando su posible influencia en el Alzheimer, teniendo en cuenta la importancia del papel de la corteza entorrinal en los procesos memorísticos.

Aunque en la patología del Alzheimer no se produzca una amnesia pura, sobre todo en sus fases iniciales es especialmente relevante la alteración de la memoria, constituyendo un aspecto indispensable para el diagnóstico de este tipo de demencia (Junqué & Barroso, 2009).

En la enfermedad de Alzheimer, según Junqué y Barroso (2009) el área entorrinal se ve bloqueada ya que son abundantes los ovillos neurofibrilares (conglomerados anormales de proteínas compuesto por pequeñas fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas) en sus capas II y IV. Esto queda constatado a través de diversos estudios como los anteriormente nombrados, que relacionan esta patología con la reducción volumétrica de la corteza entorrinal (Scheltens et al., 1992; Killiany et al., 2002; Du et al., 2001 & Juottonen et al., 1998).



*Figura 5:* Comparación estructural entre sujetos normales, sujetos con deterioro cognitivo leve y pacientes de EA, observados a través de IRM

Estos hallazgos son consistentes con los datos neuropatológicos que muestran una participación sustancial de la corteza entorrinal en la fase preclínica del Alzheimer, sugiriendo que a medida que la enfermedad se desarrolla, se produce un cambio atrófico en dicha área. Lo que podría colocar a la Resonancia Magnética Estructural como un instrumento bastante sensible para la detección precoz de esta patología (véase Figura 5).

Numerosas investigaciones se han centrado en el desarrollo de intervenciones preventivas para la enfermedad de Alzheimer, que muestren la presencia de la patología en etapas tempranas. Un ejemplo es la de den Heijer et al. (2006), que mostró la posibilidad de predecir un diagnóstico de Alzheimer mediante la técnica de IRM, ofreciendo esta una visión de la atrofia del hipocampo y la amígdala en este tipo de pacientes.

El uso creciente de métodos de neuroimagen in vivo, incluyendo la resonancia magnética estructural y funcional, así como la tomografía por emisión de positrones (PET) ha hecho posible comenzar a distinguir marcadores neurobiológicos del envejecimiento patológico. Ya que otros métodos que

seguían hipótesis basadas en la aparición de placas amiloides, entre otros, no han resultado tan efectivos a la hora de aplicarse a la creación de medicamentos que actúen contra la enfermedad. Teniendo en cuenta que lo que funciona en ratones, no tiene por qué hacerlo en humanos, así como que la presencia de estas placas también se encuentra en ancianos que no sufren Alzheimer (Shurkin, 2018).

Por tanto, la resonancia magnética estructural puede ser una técnica útil para caracterizar diferentes patrones de atrofia en demencias degenerativas primarias in vivo, y es por ello por lo que el análisis volumétrico puede actuar como coadyuvante en el diagnóstico in vivo del Alzheimer, poniendo de manifiesto la atrofia de las estructuras temporales mediales, entre las que se incluye el área entorrinal (Frisoni, Fox, Jack Jr., Scheltens & Thompson, 2010; Devanand et al., 2007).

### **1.6. Hipótesis y objetivos de la investigación**

El tema expuesto en las líneas anteriores ha despertado interés ante el ambiguo consenso localizado en la literatura que trata de relacionar la disminución del volumen de la corteza entorrinal con los procesos normales que incluye el envejecimiento.

Es por ello por lo que se ha querido validar alguno de los dos tipos de resultados que encontramos en diferentes estudios, que, por un lado afirman que dicha

estructura reduce su tamaño conforme aumenta la edad, y que por otro, niegan la existencia de una relación clara entre ambas variables.

En busca de una réplica lo más exacta posible, en el estudio se emplearon participantes sanos, con el fin de poder relacionarlo con el tipo de vejez que sigue un curso normal. Con respecto a la literatura en la que se ha basado la investigación, se ha prestado especial atención a aquella relacionada con el Alzheimer por sus consecuencias en la función memorística, ámbito relevante por su estrecha relación con el área entorrinal.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1. Información de los participantes**

El modo de selección de los sujetos fue voluntario y aleatorio, mediante datos de resonancias magnéticas de 60 participantes, proporcionados por el profesor Niels Janssen.

Se empleó una muestra compuesta por 60 sujetos, todos residentes en la isla de Tenerife, entre los que se encontraban 30 hombres y 30 mujeres. Se formaron dos grupos, atendiendo al rango de edad de estos, distinguiéndose los más jóvenes de los que eran algo más mayores, conformándose:

- (A) Un grupo formado por 15 mujeres y 15 hombres de edades comprendidas entre los 19 y los 20 años.
- (B) Un grupo formado por 15 mujeres y 15 hombres de edades comprendidas entre los 27 y los 60 años.

Con el fin de controlar el efecto de la variable sexo, se distinguió a su vez, a la hora de analizar los datos dentro de cada grupo de edad, si el participante era un hombre o una mujer.

Por un lado, en el grupo A (jóvenes), tanto hombres como mujeres presentaban una edad media de 19.3 años. Mientras que en el grupo B (mayores), la edad media de las mujeres fue de 34.5 años y la de los hombres fue de 38.6 (véase Tabla 1).

Cabe destacar que todos los participantes presentaban lateralidad derecha.

---

Mujeres		Hombres	
<b>27.3</b>		<b>28.9</b>	

---

Jóvenes	Mayores	Jóvenes	Mayores
<b>19.3</b>	<b>34.5</b>	<b>19.3</b>	<b>38.6</b>

---

*Tabla 1: Medias de edad de los participantes*

## **2.2. Procedimiento del análisis e instrumentos empleados:**

El proceso analítico se ha centrado en comprobar si el volumen de la corteza entorrinal se ha visto afectado negativamente por el aumento de la edad. Para ello se ha hecho uso de diversas técnicas y softwares que serán descritos a continuación.

En primer lugar, se usaron las imágenes por Resonancia Magnética de los 60 participantes, ofreciéndonos una visión amplia de su anatomía cerebral y un primer acercamiento a los datos posteriormente extraídos.

A través del visor de imágenes MRICron, fue posible familiarizarse con el área estudiada, pudiendo observar su ubicación y tamaño desde cualquier perspectiva. En este estudio se emplearon planos de corte coronal, ante la óptima visualización de la zona que permitía dicho corte (véase Figura 7).

Más tarde, con el programa FreeSurfer se analizó la morfometría de las cortezas entorrinales de los 60 participantes, mediante una técnica que separa la sustancia blanca de la gris en las imágenes de Resonancia Magnética (véase Figura 8).

Tras la recolección completa de datos, ya teniendo los volúmenes del área de cada participante, se recurrió al análisis de regresión, uno simple, y otro múltiple de forma complementaria, a través del software estadístico R.

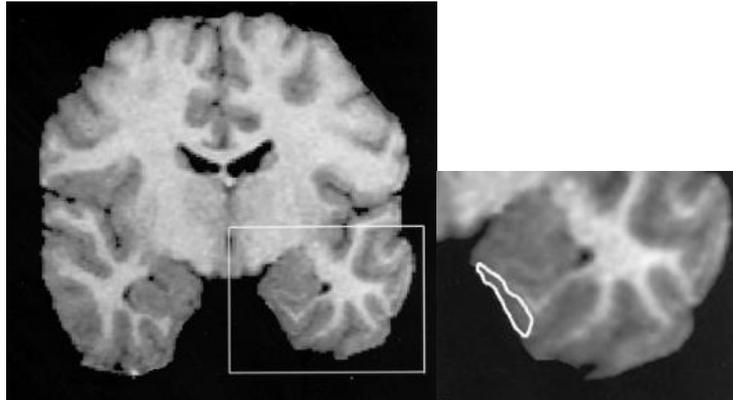
Las medias de las edades de los participantes fueron obtenidas mediante una tabla en el programa Excel.

### **2.2.1. Resonancia Magnética**

La Resonancia Magnética Estructural se trata de una técnica no invasiva que utiliza campos magnéticos y los núcleos de hidrógeno del cuerpo, resultando en una señal que ofrece información sobre la estructura del área a analizar. Dicha información es procesada en un ordenador y transformada en imágenes.

Por tanto, puede ofrecer una imagen del interior, sin provocar la rotura de la estructura, ofreciéndonos a través de los vóxeles o elementos de volumen, un tipo de información tridimensional en la que los diferentes niveles de gris nos permiten distinguir los distintos tejidos. Además de esto, permite seleccionar cortes, mediante la variación leve de la intensidad del campo magnético que experimentan los protones a lo largo del eje del campo magnético principal (Maestú, Ríos y Cabestrero, 2008).

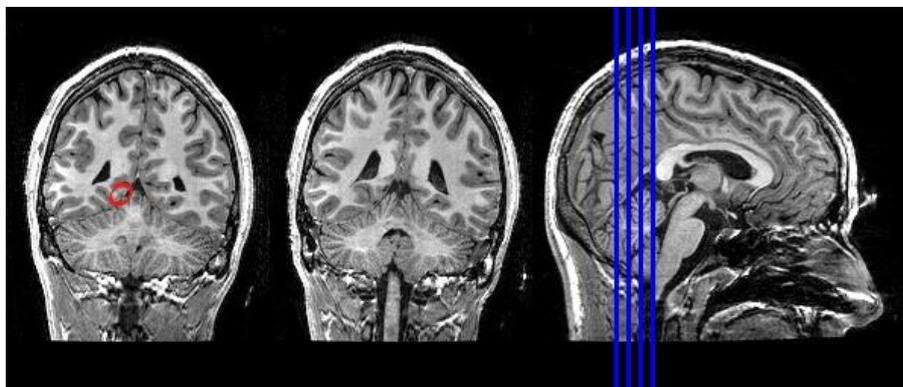
En este estudio se han empleado imágenes ponderadas en T1, al resultar las más adecuadas por su orientación anatómica para detectar los cambios morfológicos producidos en el área entorrinal (véase Figura 6), y que podrían relacionarse con una disminución de su tamaño asociada a la edad, teniendo efecto sobre la función memorística.



*Figura 6: Corteza entorrinal. Vista coronal (MRI).*

### **2.2.2. MRlcron**

Para la obtención de la imagen de la estructura, se hizo uso de MRlcron, un visor de imágenes de formato NIfTI multiplataforma. Puede cargar múltiples capas de imágenes, generar representaciones y dibujos de volúmenes. ("NITRC: MRlcron: Tool/Resource Info", 2014).



*Figura 7: Corteza Entorrinal vista en MRlcron desde un plano coronal.*

### 2.2.3. FreeSurfer

FreeSurfer (Fischl, 2012) se compone de un conjunto de herramientas de procesamiento y análisis de imágenes de resonancia magnética, de secuencia T1, muy útil en nuestro caso para medir el volumen de la corteza entorrinal de los 60 sujetos.

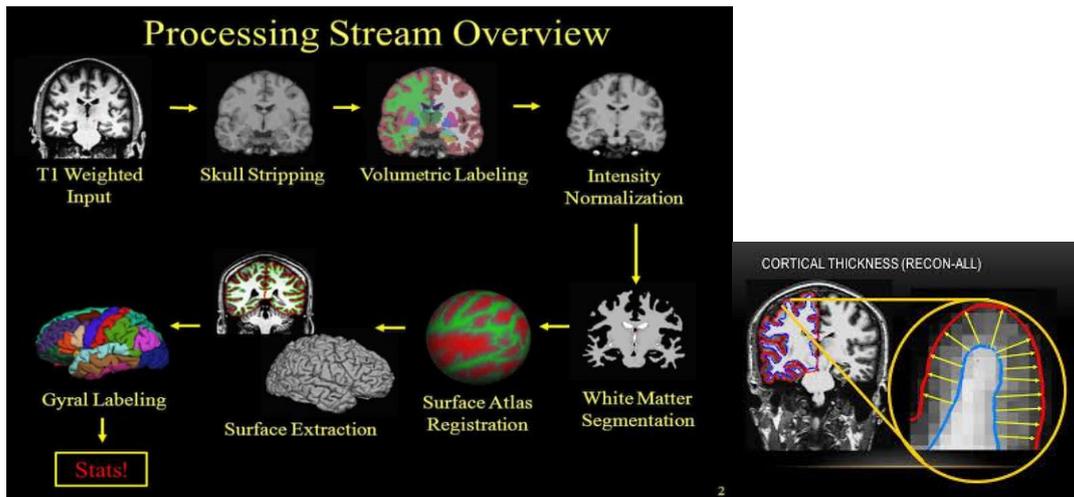


Figura 8: (A) Procesamiento de MRI por FreeSurfer y (B) Imagen con fronteras obtenida a través de FreeSurfer.

El procesamiento de imágenes por FreeSurfer es totalmente automático. Consistiendo en un enfoque basado en el modelo bayesiano, utilizando la información de las coordenadas de cada vóxel (etiquetas neuroanatómicas) y la intensidad de las imágenes de resonancia magnética.

### 2.2.4. Software estadístico R

R es un software libre utilizado para el análisis estadístico y la realización de gráficos, que funciona a través de distintos comandos, disponible para los sistemas operativos de Windows, OsX y Linux ("ULLRtoolbox", n.d.).

### 2.3. Diseño

Se realizó un análisis de regresión simple, para comprobar el efecto de la edad, como variable independiente, sobre la variable dependiente, es decir, el volumen la corteza entorrinal.

Además, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple, empleando en este caso el sexo de los participantes como covariable, teniendo en cuenta el posible efecto de este.

En primer lugar, se leyeron en R los archivos llamados “*lh\_aparc\_stats\_volume*” y “*rh\_aparc\_stats\_volume*”, que contenían los volúmenes de las estructuras corticales de los 60 sujetos, de ambos hemisferios cerebrales. Mediante la siguiente función `ff = df[df$structure=="entorhinal_volume",]` se seleccionó el área entorrinal, con el fin de acceder a los datos volumétricos de esta. Se leyó también el documento de Excel “*subject\_vars.txt.csv*” que contenía los datos de los participantes (edad y sexo).

Posteriormente, se realizó el análisis de regresión simple, relacionando los datos volumétricos obtenidos anteriormente con las medias de edad de los participantes, mediante la función `modedad = lm (value ~ edadFac, data = ff)`.

Después, se efectuó el análisis de regresión múltiple mediante la función `modedad = lm (value ~ edadFac+sexo, data = ff)`, con el fin de encontrar algún tipo de efecto de la edad, teniendo en cuenta el sexo de los participantes.

Por último, se extrajeron de forma más visual los datos, en forma de dos gráficos. Resultando así más clara su comparación.

### 3. RESULTADOS

El análisis de regresión simple efectuado, que muestra el efecto de la edad, ofreció el siguiente resultado:  $t(117)=1.452$ ,  $p=0.149$ . Que queda reflejado a modo de información visual favorable para la correcta comprensión de los resultados (véase Gráfico 1 y 2).

El análisis de regresión múltiple que se encargó del efecto de la edad, controlando el sexo de los participantes, arrojó a su vez el siguiente resultado:  $t(117)=4.431$ ,  $p=0.0000213$ .

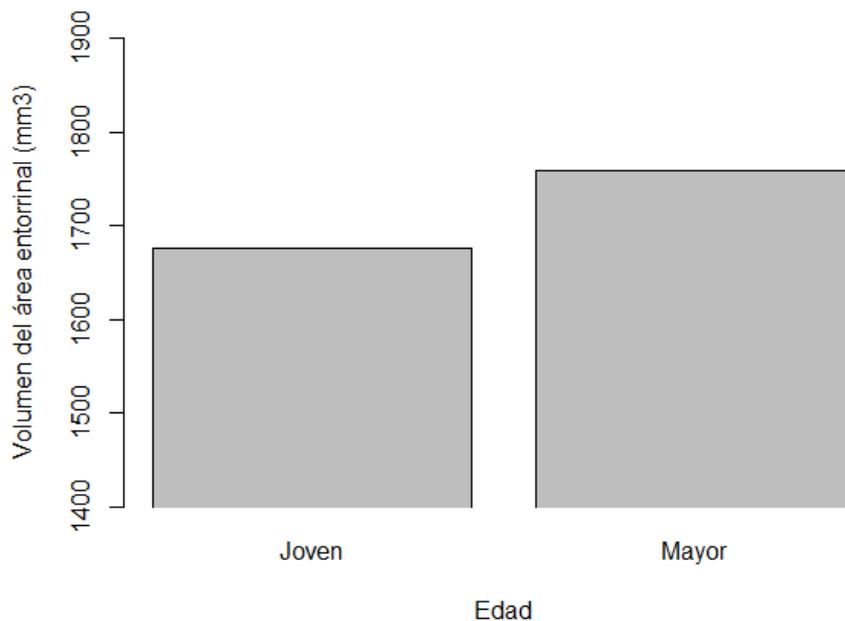


Gráfico 1: Diferencia de volúmenes del área entorrinal en ambos grupos.

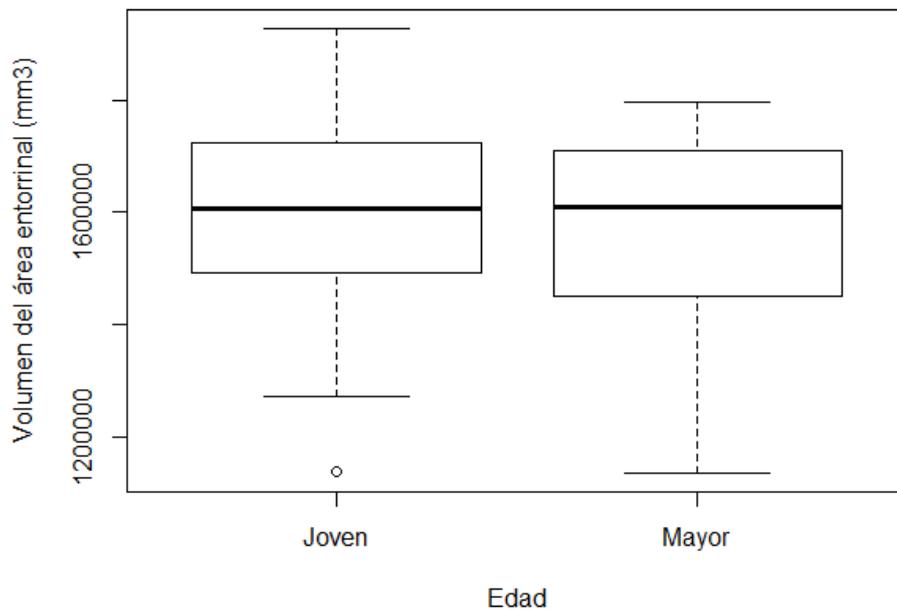


Gráfico 2: Resultados del análisis de regresión simple.

#### 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio llevado a cabo pretendía determinar en qué medida el aumento de la edad disminuye el volumen de la corteza entorrinal. Se ha querido relacionar dicha hipótesis con la influencia que podría tener en la función memorística, al estar ampliamente relacionada con la estructura, trasladándolo a su vez a los conocimientos actuales sobre la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de fusionar todo ello, es conocer si la reducción volumétrica del área entorrinal responde a un proceso normal de vejez, exento de patologías que incluyen el deterioro de la memoria entre sus síntomas, teniendo en cuenta la importante participación de la estructura estudiada en un sistema mental tan relevante para la propia supervivencia.

Esta es la razón por la que se ha escogido una muestra libre de patologías, pudiendo ofrecernos una visión normalizada de los procesos que podría sufrir la corteza entorrinal, en este caso, comparando sujetos desde los 19 hasta los 60 años.

A su vez, la técnica empleada para la obtención de las imágenes cerebrales, la Resonancia Magnética Estructural, ha sido elegida por su óptima resolución espacial, la seguridad que ofrece al no resultar invasiva y por supuesto, por su gran capacidad para distinguir entre la materia gris y la materia blanca, resultando una técnica cuya eficacia a la hora de diagnosticar ciertas patologías, ha sido probada.

Atendiendo al análisis de regresión simple, que relacionaba la edad con el volumen del área seleccionada, no se encontraron datos significativos que mostraran una reducción volumétrica de la corteza entorrinal en los sujetos más mayores, en comparación con los más jóvenes. Rechazando por tanto los resultados obtenidos por autores como De Toledo-Morrell et al., (2000), en la que esta estructura sí mostró sufrir una pérdida de su volumen en los sujetos más mayores.

Como queda expuesto en la literatura revisada, esta se caracteriza por un escaso consenso en sus conclusiones. Es por ello por lo que no sorprende que este estudio contradiga dicha línea, y concuerde con otra.

Sin embargo, centrándonos en la teoría ampliamente probada que afirma que el envejecimiento trae consigo numerosas pérdidas a nivel fisiológico, metabólico, cognitivo y cerebral, atendiendo sobre todo al último aspecto, resulta extraño que

la corteza entorrinal no se haya visto afectada, teniendo en cuenta que son muchas las estructuras que pierden volumen conforme pasan los años, pudiendo ser esta una consecuencia de muchos de los procesos demenciales que sufren muchas personas de avanzada edad.

La explicación de estos resultados podría basarse en que simplemente, la corteza entorrinal no sufre una regresión en su tamaño cuando su edad aumenta, teniendo literatura que respalde dicha concepción (Insausti et al. 1998; Good et al. 2001). Incluso estudios longitudinales como el de Thambisetty et al. (2010) que no refieren una pérdida volumétrica de la corteza entorrinal asociada a la vejez normal.

A pesar de ello, no nos podemos olvidar de lo importantes que resultan los aspectos metodológicos, sobre todo en este tipo de investigaciones, dónde cualquier pequeño error puede marcar o no la diferencia.

Como se mencionó anteriormente, se hizo uso del programa FreeSurfer para etiquetar la región cerebral cortical elegida de manera automática, pudiendo así extraer su volumen de la forma más exacta posible posteriormente. Este software, como muchos otros dedicados al ahorro de tiempo y mejora de la exactitud, no está libre de sesgos. Un ejemplo de ello lo vemos en el estudio de Lehmann et al. (2009), donde se comparó la segmentación realizada por FreeSurfer y la llevada a cabo manualmente. Encontrándose diferencias en los resultados obtenidos por ambos protocolos, al estudiar 10 imágenes cerebrales de sujetos control, 10 de sujetos con EA y 10 con demencia de tipo semántica. Viéndose que incluso, las mayores diferencias entre ambos métodos se

encontraban en las zonas del hipocampo, la corteza entorrinal y la circunvolución fusiforme. Aunque las demás áreas sí recibían buenas correlaciones, estos resultados nos indican que el área entorrinal se trata de una estructura que puede ofrecer ciertas dificultades a la hora de delimitarla, lo que podría provocar fallos a la hora de medirla.

Otra limitación de tipo metodológica que debemos tener en cuenta es la muestra empleada. Aunque se trataba de sujetos sanos, un aspecto importante en este estudio es que el tamaño de la población fue pequeño, lo que no nos permite generalizar los resultados. Así como, solo fue posible acceder a pocos datos sobre los participantes (edad, sexo, volumen de su corteza entorrinal y lateralidad).

A pesar de controlar el efecto del sexo, distinguiendo entre hombres y mujeres, encontramos bastante variabilidad entre las edades de estos (véase Tabla 1). Y mientras el rango de edad del grupo compuesto por participantes más jóvenes era reducido, en el de mayores observamos justo lo contrario, estando compuesto por sujetos de entre 27 y 60 años. Siendo bastante complicada la distinción entre jóvenes y mayores, ante la escasa diferencia.

Por otro lado, la media de edad de los participantes más mayores no superaba los 37 años, lo que a su vez no nos permite trabajar del todo con el envejecimiento, sino únicamente con las primeras fases de este y las ligeras pérdidas producidas en la mediana edad de las cuales no se puede extraer elevada significación.

Sin embargo, cuando añadimos la covariable “sexo”, con el fin de controlar el efecto de este, sí encontramos significación. Lo que indicaría que las diferencias volumétricas podrían atender más a dicho factor, que a la edad en sí.

En conclusión, el trabajo sobre esta hipótesis no nos deja indiferentes, al encontrarse en la literatura una estrecha relación entre la corteza entorrinal y el Alzheimer. Sin embargo, no nos permite relacionar la atrofia de dicha área con el envejecimiento libre de patologías. Lo que invita a seguir investigando con una muestra mayor, no tan heterogénea en sus características y con softwares cada vez más especializados en el control de algunos sesgos.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Afifi, A., & Bergman, R., (1999), *Neuroanatomía funcional*, México: McGraw-Hill Interamericana.
2. Bear, M. F., & Connors, B. W. i Paradiso, MA (2008). *Barcelona: Neurociencia. La exploración del cerebro.*
3. Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529.
4. Burin, D., & Duarte, A. (2005). Efectos del envejecimiento en el ejecutivo central de la memoria de trabajo. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 6, 1-11.
5. Carretié, L., (2011), *Anatomía de la mente: emoción, cognición y cerebro.* Madrid: Ediciones Pirámide.
6. Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud mental*, 33(1), 85-93.
7. Corkin, S., Amaral, D. G., González, R. G., Johnson, K. A., & Hyman, B. T. (1997). HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 17(10), 3964-3979.
8. Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., & Bendezú, L. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal

y empieza la demencia?. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 73, No. 4, pp. 321-330). UNMSM. Facultad de Medicina.

9. De Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 240-253
10. Den Heijer, T., Geerlings, M. I., Hoebeeck, F. E., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumen on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Archives of general psychiatry*, 63(1), 57-62.
11. Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G. H., Honig, L. S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M. H., de Leon, M. J. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828-836.
12. Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., Yaffe, K., Kramer, J. H., Reed, B., Norman, D., Chui, H. C., & Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71(4), 441-447.
13. Fischl, B. (2012). Freesurfer. *Neuroimage*, (62), 774-781.

14. Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack Jr, C. R., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 67.
15. Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1), 21-36.
16. Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., Laakso, M. P., & Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659-671.
17. Insausti, R., Tunon, T., Sobreviela, T., Insausti, A. M., & Gonzalo, L. M. (1995). The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *Journal of Comparative Neurology*, 355(2), 171-198.
18. Junqué, C., & Barroso, J., (2009), *Manual de Neuropsicología*, Madrid: Editorial Síntesis
19. Juottonen, K., Laakso, M. P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A., Partanen, K., & Soininen, H. (1997). Volumes of the Entorhinal and Perirhinal Cortices in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*. 19(1), 15-22.
20. Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T. A., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., & Albert, M. S. (2002). MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58(8), 1188-1196.

21. Lehmann, M., Douiri, A., Kim, L. G., Modat, M., Chan, D., Ourselin, S., Barnes, J. & Fox, N. C. (2010). Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. *Neuroimage*, 49(3), 2264-2274.
22. Maestú, F., Ríos, M., & Cabestrero, R., (2008), Resonancia Magnética I. *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos* (pp. 27-64). Barcelona: Elsevier Masson.
23. NITRC: MRICron: Tool/Resource Info. (2014). Recuperado de <https://www.nitrc.org/projects/mricron>
24. Organización Mundial de la Salud. (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Recuperado de: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
25. Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. USA: Elsevier.
26. Rodrigues, C. Y. D. S. (2018). *Neuropsicología del envejecimiento*. Editorial El Manual Moderno.
27. Rodríguez, M. A. V. (2011). Mecanismos del envejecimiento cognitivo. *Revista de Neuropsicología*, 6(1), 15-21.
28. Scheltens, P. H., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. Ch., & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's

- disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(10), 967-972.
29. Shurkin, J. (2018). Alzheimer's Drug Trials Keep Failing – It may be because we don't understand the disease. *Inside Science*.
30. Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.
31. 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.
32. ULLRtoolbox. Recuperado de <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox/>
33. y Cajal, S. R. (1901). *Estudios sobre la corteza cerebral humana: IV. Estructura de la corteza cerebral olfativa del hombre y mamíferos*.