



Procesamiento longitudinal de IRM para documentar el efecto de medicamentos en ensayos clínicos

Ariel Viña González, Evelio González Dalmau, Iris Rodríguez Gil, Leslie Pérez Ruiz, Teresita Rodríguez Obaya

RESUMEN / ABSTRACT

En Cuba se producen medicamentos para tratar diferentes enfermedades. Por tanto, es necesario identificar y validar biomarcadores que permitan evaluar el curso natural de la enfermedad y el efecto en el tiempo de los fármacos utilizados durante los ensayos clínicos. El objetivo es establecer una metodología automática para el cálculo longitudinal de las estructuras cerebrales para estudiar las imágenes de resonancia magnética de los sujetos que participan en estos ensayos. Participaron 20 sujetos cubanos diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer (EA) y 20 individuos sanos de la base de datos internacional ADNI 3 (en inglés, *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), ambos grupos estudiados dos veces en un año. Los pasos para la cuantificación volumétrica longitudinal del hipocampo se establecieron para FreeSurfer 6.0. El *pipeline* se validó al no encontrar diferencias significativas entre los resultados del método desarrollado con los reportados por ADNI 3. Se encontraron diferencias significativas entre el cambio porcentual anual y el índice de asimetría del hipocampo entre sujetos sanos y enfermos. Se observó atrofia acelerada en sujetos enfermos en comparación con sujetos sanos. Por primera vez en Cuba, el procesamiento longitudinal para la cuantificación volumétrica de estructuras cerebrales se puede utilizar como biomarcador de imagen en investigaciones y ensayos clínicos. Se estableció y validó un procedimiento longitudinal para la cuantificación volumétrica automatizada del hipocampo. Su utilidad y confiabilidad se demostró al mostrar resultados similares a los reportados en bases de datos internacionales.

Palabras claves: Biomarcador de Imagen, Enfermedad de Alzheimer, FreeSurfer, Hipocampo, IRM, Seguimiento longitudinal.

In Cuba drugs are produced to treat dissimilar diseases. Therefore, it is necessary to identify and validate biomarkers, which make it possible to assess the natural course of the disease and the effect over time of drugs used during clinical trials. Our goal is establishing an automatic methodology for the longitudinal calculation of brain structures to study magnetic resonance images of subjects participating in these trials. Twenty Cuban subjects diagnosed with Alzheimer's disease (AD) and 20 healthy individuals from the international database ADNI 3 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) participated, both groups studied twice in one year. The steps for the longitudinal volumetric quantification of the hippocampus were established for FreeSurfer 6.0. The pipeline was validated by not finding significant differences between the processing results with those reported by ADNI 3. Significant differences were found between the annual percentage change and the hippocampal asymmetry index between healthy and diseased subjects. Accelerated atrophy was observed in sick subjects compared to healthy subjects. For the first time in Cuba, longitudinal processing for the volumetric quantification of brain structures can be used as an imaging biomarker in research and clinical trials. A longitudinal procedure for automated volumetric quantification of the hippocampus was established and validated. Its usefulness and reliability were demonstrated by showing results similar to those reported in international databases.

Keywords: Image Biomarker, Alzheimer's Disease, FreeSurfer, Hippocampus, MRI, Longitudinal Tracking.
Longitudinal MRI processing to document the effect of drugs in clinical trials.

Received: 4/9/2021 Accepted: 28/11/2021

1. -INTRODUCCIÓN

Las mediciones de resonancia magnética estructural (RME) para monitorear la progresión de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se están volviendo fundamentales en la práctica clínica, y más en el contexto de los estudios longitudinales. Se ha demostrado que la reducción del volumen del hipocampo tiene una fuerte asociación con la progresión de la enfermedad. Además, tiende a ser registrado de manera más consistente en todos los estudios epidemiológicos, tanto de forma transversal como longitudinal, en relación a otros marcadores. En un trabajo anterior se describió la metodología utilizada para el procesamiento *cross-sectional* de las imágenes de resonancia magnética (IRM) [1]. Sin embargo, su utilización está pensada para estudios transversales, y no para estudios evolutivos. El desarrollo de ensayos clínicos en Cuba necesita de biomarcadores para documentar el efecto de los medicamentos. Por ello, esta investigación describe y valida un método para procesar de forma longitudinal y automática, el volumen del hipocampo como biomarcador imagenológico de la EA. El trabajo compara los resultados reportados (*derivatives*) del procesamiento *cross-sectional* con FreeSurfer 6.0 de las IRM de un grupo de sujetos sanos de la base de datos internacional ADNI 3 (del inglés, *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) [2] con los obtenidos en este trabajo. Esta comparación permite validar el *pipeline* implementado en CNEURO y comprobar si existe similitud entre ambos resultados. Queda por tanto establecida la secuencia de pasos para el procesamiento longitudinal de las IRM. Esta metodología se utiliza para estudiar la variación temporal del volumen del hipocampo y el índice de asimetría de una muestra de sujetos cubanos diagnosticados con EA.

2.- METODOLOGÍA

2.1.- SUJETOS PARTICIPANTES

En este estudio participaron dos grupos de sujetos: sanos y diagnosticados con EA. El grupo de sujetos enfermos estuvo conformado por 20 individuos cubanos (71.35 ± 6.35 años) diagnosticados siguiendo los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento- Asociación de Alzheimer (NIA-AA, del inglés, *National Institute on Aging - Alzheimer's Association*) del año 2011 [3] y los criterios de grado leve/moderado según GDS (del inglés, *Global Deficit Score*), apoyados además en el diagnóstico clínico-neuropsicológico. Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos incluidos y la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) de las instituciones involucradas. El otro grupo estuvo formado por 20 individuos sanos (71.25 ± 5.562 años), pertenecientes a la base de datos internacional ADNI 3. Se seleccionaron los sujetos de esta base de datos porque se reportan los *derivatives*; y además constituye una referencia a nivel mundial para investigaciones en neuroimágenes y marcadores biológicos de la EA.

2.2.- ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Las secuencias de pulso utilizadas para adquirir las imágenes son las recomendadas por la ADNI 3. Estas son optimizadas para usarse en el escáner de IRM Siemens Magnetom Allegra 3.0 T, instalado en el Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO). Para realizar la segmentación automática del hipocampo en este trabajo se utilizó la secuencia T1-3D MP-RAGE (tamaño de vóxel [mm^3]: $0.8 \times 0.8 \times 1$; tiempo [ms]: TE = 2.6; TR = 2000, TI = 900; duración [min]: 9:19). La secuencia 3D se adquirió con orientación sagital y se reconstruyeron axial y coronal.

El software de segmentación automática FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), fue el utilizado para el procesamiento longitudinal de las imágenes. Esta herramienta es altamente demandante de recursos computacionales y del empleo de técnicas de paralelización de procesos. Por tanto, es impracticable su ejecución en una PC convencional para procesar múltiples sujetos. Por ello, este programa fue ejecutado sobre una plataforma de hardware de altas prestaciones con la siguiente arquitectura: Clúster Linux de 5 nodos de cómputo con 2 CPU Intel Xeon 12 Core a 2.4Ghz, 48GB RAM, dos HDD de 300GB de almacenamiento cada uno, teniendo un performance pico teórico de 4 TFLOPS. Esta arquitectura permite realizar el despacho de hasta 24 hilos de ejecución por nodo.

Para el análisis longitudinal de cada sujeto de ambos grupos se utilizan imágenes en dos instantes de tiempo espaciados por un año. Las variables a medir son el volumen y la asimetría del hipocampo. Para calcular el procentaje de cambio anual (%CA) del volumen del hipocampo se usa la siguiente ecuación:

$$\%CA = \frac{IF - II}{II} * 100 \quad (1)$$

II: imagen inicial; IF: imagen final.

En este trabajo se normalizan los volúmenes del hipocampo respecto al volumen total intracraneal eTIV (del inglés, *estimated total intracranial volume*) porque esto facilita la interpretación y la comparación de los resultados con otros estudios [4]. El índice de asimetría (IA) fue calculado a partir de las diferencias de los valores absolutos de los volúmenes del hipocampo izquierdo y derecho normalizados por el eTIV, utilizando la siguiente fórmula:

$$IA = \frac{|\text{Izquierdo} - \text{Derecho}|}{\text{Izquierdo} + \text{Derecho}} * 100 \quad (2)$$

Izquierdo: hipocampo izquierdo, Derecho: hipocampo derecho

2.3.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizaron los siguientes procesamientos estadísticos con el programa IBM SPSS Statistics (versión 26):

Se comprueba la normalidad de los datos con una prueba de Kolmogorov-Smirnof. Si estos poseen una distribución normal, entonces se realiza la comparación entre las mediciones de ADNI 3 y el *pipeline*:

- Para comparar los resultados del procesamiento *cross-sectional* de los sujetos de ADNI 3 con los obtenidos por el *pipeline* descrito, fue utilizada la prueba *t*-student no pareada de dos colas ($p < 0.05$)
- Para evaluar la concordancia general entre las mediciones realizadas por ADNI 3 y las obtenidas con el *pipeline*, se utilizó el gráfico de Bland-Altman con 95% de intervalo de confianza.
- Para calificar la fuerza del acuerdo de ambas mediciones se utilizó el coeficiente de correlación intraclass (CCI) con un 95% de intervalo de confianza [*Modelo: Alpha, Mixto de dos factores, tipo: acuerdo absoluto*]

Análisis de los resultados del procesamiento longitudinal a ambos grupos de sujetos:

- Gráfico de violín para estudiar el comportamiento de los valores medios del porcentaje de cambio anual (%CA) del volumen del hipocampo.
- Prueba *t*-student no pareada de una cola ($p < 0.05$) para conocer si existe diferencias significativas entre ambos grupos.

Si los datos no poseen una distribución normal, se utilizará la estadística no paramétrica correspondiente a las anteriormente mencionadas.

2.4.- FUNDAMENTACIÓN DEL USO DEL PROCESAMIENTO LONGITUDINAL

La elección del procesamiento *cross-sectional* o longitudinal depende del diseño de la investigación. En un estudio transversal, se recopilan datos de una población en un momento específico; en un estudio longitudinal, se recopilan repetidamente datos de la misma muestra durante un período de tiempo prolongado (figura 1). Los estudios longitudinales permiten investigar los cambios de las variables en el tiempo usando al sujeto como su propio control. Por tanto, los cambios en los biomarcadores son atribuibles a efectos del tratamiento o a cambios biológicos y no a diferencias casuales entre individuos. La utilización del procesamiento longitudinal de FreeSurfer en estudios evolutivos tiene disímiles ventajas, entre ellas: mayor sensibilidad a cambios estructurales y mayor precisión en la clasificación estructuras cerebrales [5].

Esto se facilita con la creación de una plantilla intermedia con las imágenes tomadas en diferentes instantes de tiempo para cada sujeto. Se disminuyen de esta forma errores de procesamiento por la presencia de artefactos en la imagen, cambios de posición del paciente y otros problemas no atribuibles al fenómeno biológico. Además, el procesamiento longitudinal facilita el análisis grupal de los biomarcadores incluidos en un estudio. Investigaciones previas han demostrado la superioridad del procesamiento longitudinal de FreeSurfer [6].

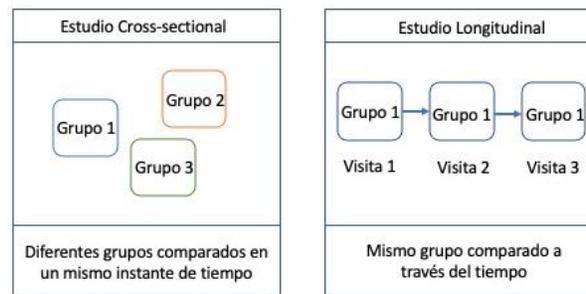


Figura 1

Esquema representativo del diseño longitudinal y *cross-sectional* de los estudios.

2.5.- SECUENCIA DE PASOS DEL PROCESAMIENTO LONGITUDINAL CON FREESURFER 6.0

Tras una revisión del estado del arte para la realización de estudios longitudinales [5,6] de al menos dos IRM cerebrales con 12 meses de diferencia, se usan tres pasos para el procesamiento. El primero es el procesamiento transversal (*cross-sectional*), el segundo es la conformación de la plantilla base y el tercero es el procesamiento longitudinal que utiliza los resultados de los pasos anteriores. La línea de comando es:

Paso 1.

```
recon-all -s subject_v1.cross -i subject_v1.nii -all -hippocampal-subfields-T1 -brainstem-structure -3T
```

```
recon-all -s subject_v2.cross -i subject_v2.nii -all -hippocampal-subfields-T1 -brainstem-structure -3T
```

siendo:

<recon-all> comando que inicia la segmentación de las estructuras cerebrales,

<subject_v1.cross> y <subject_v2.cross> carpetas de salida como resultado del procesamiento *cross-sectional* de cada visita,

<subject_v1.nii> y <subject_v2.nii> ficheros de entrada que contienen las imágenes estructurales del paciente en formato nifti de ambas visitas,

<-hippocampal-subfields-T1> *flag* (indicador) específico para realizar la segmentación de los subcampos del hipocampo,

<-brainstem-structure> *flag* específico para realizar la segmentación de las estructuras del tronco encefálico,

<-3T> *flag* específico para corregir la intensidad de las imágenes tomadas con equipos de 3T.

<-all > *flag* para indicar que se realizarán todas las operaciones del procesamiento.

Es una sola línea de comando que se repetirá tantas veces como visitas tenga cada sujeto. En este trabajo sólo fueron tomadas dos instantes de tiempo (visitas), por ello solo se ejecutó el comando dos veces por sujeto.

Al finalizar el procesamiento, se comprueba que "terminó sin errores". Si hay un error llamado: "error en la transformación de Talairach", se volverá a ejecutar la línea de comando anterior agregando al comando recon-all el *flag* : - **notalairach**. Al agregarlo, FreeSurfer ignorará la verificación de transformación de Talairach y continuará con la ejecución del resto de instrucciones. Otro error probable es cuando se ejecuta la misma línea de comando dos veces. Entonces en consola aparecerá

el error: "este comando todavía se está ejecutando en segundo plano". Para solucionarlo, se vuelve a ejecutar la línea de comando agregando el *flag*: - **no-isrunning** [5].

El segundo paso consiste en la creación de la plantilla llamada "base". Esta es creada a partir de los resultados obtenidos del procesamiento de todas las visitas del sujeto, explicadas en el paso 1. Para ello se debe ejecutar el siguiente comando:

Paso 2.

```
recon-all -base subject.base -tp subject_v1.cross -tp subject_v2.cross -all
```

siendo:

<-base> *flag* indicador del cálculo de la plantilla base,

<-tp> *flag* indicador de *time point*,

<subject.base> la carpeta de salida con los resultados del procesamiento de la plantilla "base" y

<subject_v1.cross> y <subject_v2.cross> las salidas del procesamiento del Paso 1.

El tercer y último paso es el procesamiento longitudinal, que lleva a un espacio común la plantilla "base" con los diferentes procesamientos de cada visita. Esto permite ver cambios en los diferentes puntos de tiempo. Se realiza usando la siguiente línea de comando [5]:

Paso 3.

```
recon-all -long subject_v1.cross subject.base -all
```

```
recon-all -long subject_v2.cross subject.base -all
```

Al igual que el paso 1, este comando se ejecutará la misma cantidad de veces que visitas tenga el sujeto. Como resultado se obtendrá una carpeta de salida con el nombre estructurado de la siguiente forma: **subject_vn.cross.long.subject.base**

La ejecución de los pasos anteriormente descritos se puede automatizar mediante la programación de un *script* que procese todos los casos del estudio automáticamente. De ocurrir fallas en la segmentación de algún sujeto, su corrección se realiza manualmente y se recalcula lanzando el comando del paso correspondiente.

2.6.- CONTROL DE CALIDAD DE LAS SEGMENTACIONES Y CORRECCIÓN DE ERRORES

Cuando todos los pasos terminan, se hace el control de calidad (CC) de las segmentaciones comenzando con la inspección visual del archivo "aseg.presurf.mgz" de la carpeta "mri" para asegurar que es correcta. Se recomienda hacer el CC comenzando por el último paso hasta el primero, evaluando en cada caso si es necesario realizar correcciones para recalcularse los valores. Si se observa un error, se debe corregir la segmentación editando el archivo "aseg.presurf.mgz" usando Freeview. Los siguientes comandos recalculan las estadísticas del archivo "aseg.stat" para cada paso:

Cross-sectional [5]:

```
recon-all -autorecon2-noaseg -autorecon3 -subjid subject_vn.cross
```

Base:

```
recon-all -base subject.base -tp subject_v1.cross -tp subject_v2.cross -tp subject_vn.cross -autorecon2 -autorecon3
```

Longitudinal:

```
recon-all -autorecon2-noaseg -autorecon3 -subjid subject_vn.cross.long.subject.base -long subject_vn.cross subject.base
```

Si se usa esta parte del procesamiento no se usa el *flag* <-all> pues se realizaron solo las operaciones <-autorecon2> y <-autorecon3>.

Al finalizar el procesamiento se utiliza el comando "aseg2table" de FreeSurfer para recopilar las estadísticas en un archivo ".csv" e iniciar el análisis estadístico.

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.- VALIDACIÓN DEL PROCESAMIENTO *CROSS-SECTIONAL*

Para validar el *pipeline* descrito anteriormente se compararon los resultados obtenidos del procesamiento *cross-sectional* en dos instantes de tiempos de 20 sujetos sanos de la base de datos ADNI 3 con los *derivatives* reportados por dicho estudio. La principal ventaja de trabajar con volúmenes sin normalizar, es su uso en comparaciones de estudios cruzados y el potencial para crear valores volumétricos normativos para diferentes intervalos de edad [4].

Como los datos cumplen una distribución normal ($p > 0.1000$) las comparaciones se realizan con la *t*-student. El resultado de esta prueba no mostró diferencias significativas entre ambas mediciones (tabla 1), realizadas en dos instantes de tiempos diferentes.

Tabla 1
Comparación de los resultados usando la prueba *t*-student

Procesamiento	Visita 1		Visita 2	
	Hipocampo Izquierdo	Hipocampo Derecho	Hipocampo Izquierdo	Hipocampo Derecho
<i>Pipeline</i> (CNEURO) vs ADNI <i>derivatives</i>	p= 0.8814	p= 0.9759	p= 0.9773	p=0.9156

Para evaluar de forma visual la concordancia general entre ambas mediciones, se realizó el análisis del gráfico de Bland-Altman para la visita 1 (figura 2). La diferencia fue de 25.78 mm³; DE = 106.5 (línea central continua) para el hipocampo izquierdo, y para el hipocampo derecho la diferencia fue de 5.28 mm³; DE = 87.62 (línea central continua). Las líneas de concordancia están expresadas como $M \pm 1.96 * DE$ y corresponden a las líneas exteriores discontinuas. A pesar de ser la medición con menor valor de *p*, para ambos hipocampos el gráfico mostró buena concordancia de los resultados. Las diferencias se encontraron cercanas a la media, dentro del intervalo de confianza (95%) y sin describir una tendencia relacional.

El cálculo del CCI mostró buena fiabilidad, con $CCI > 0.97$ para ambos hipocampos en ambas visitas como se muestra en la tabla 2.

Estos resultados demuestran que las mediciones realizadas utilizando el *pipeline* (CNEURO) concuerdan con las reportadas en el estudio ADNI 3. Por tanto, la metodología de trabajo descrita es válida para la cuantificación volumétrica del hipocampo.

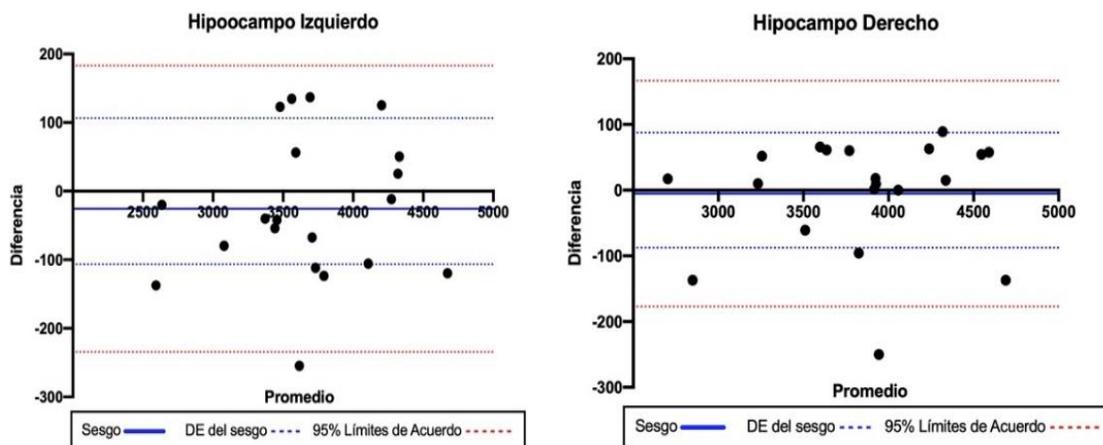


Figura 2

Análisis de concordancia mediante el gráfico Bland–Altman de los valores de volumen de hipocampo izquierdo y derecho, calculados por ADNI y los obtenidos por el *pipeline*. DE: desviación estándar.

Tabla 2

Valores del CCI entre las mediciones reportadas por ADNI 3 y las obtenidas con el *pipeline* en ambas visitas

	Visita 1		Visita 2	
	Hip Izq	Hip Der	Hip Izq	Hip Der
ADNI 3 vs Pipeline (CNEURO)	CCI= 0.990	CCI= 0.994	CCI= 0.992	CCI= 0.997
	LS= 0.996	LS= 0.998	LS= 0.997	LS= 0.999
	LI= 0.976	LI= 0.985	LI= 0.980	LI= 0.993

LS: límite superior, LI: límite inferior [Intervalo de confianza del 95%]

3.2.- RESULTADOS DEL PROCESAMIENTO LONGITUDINAL

Los dos grupos de sujetos estudiados estuvieron balanceados en edad y sexo, con promedio de edad de 71 años y mayor cantidad de mujeres que hombres. Esta distribución es común en muestras de sujetos con EA. Reportes previos de la literatura afirman una mayor incidencia en mujeres que en hombres y con edades superiores a los 65 años de edad [7,8]. Los resultados del procesamiento longitudinal realizado a cada grupo siguiendo el *pipeline* descrito se muestran en la tabla 3. Tras realizar el control de calidad de las segmentaciones, no fue necesario realizar correcciones.

Las mediciones longitudinales del volumen del hipocampo muestran, para ambos grupos, una disminución respecto al valor inicial. Dicha disminución es parte del envejecimiento normal, pero en el caso de los enfermos es mucho mayor. Se conoce que en individuos sanos, el volumen del hipocampo disminuye de 1.2-1.4% anual y en 4.3% o superior en pacientes con EA [9].

Al realizar el cálculo del %CA de cada hipocampo de cada grupo, se obtuvo para el grupo sano un 0.98% para el hipocampo izquierdo y 0.63% para el hipocampo derecho. Y para el grupo enfermo un 2.51% y 2.41% respectivamente. Estos resultados se encuentran en el rango de los valores esperados para cada grupo. Dicho valor ha sido reportado a partir del estudio de grandes bases de datos. A pesar de ello, el grupo enfermo reporta un %CA que es 2-3 veces mayor que el correspondiente al grupo de sujetos sanos, encontrándose diferencias significativas entre el hipocampo izquierdo ($p= 0.0156$) y derecho ($p= 0.0157$) entre ambos grupos (figura 3a). Estos resultados coinciden con reportes previos de la literatura que afirman un mayor grado de atrofia en sujetos enfermos respecto a sanos [10].

Tabla 3
Resultados de las mediciones longitudinales realizadas a cada grupo

		ADNI3 (CN)	Cubanos (EA)
Cantidad de sujetos		20	20
Edad (Media ± DE) (años)		71.25 ± 5.56	71.35 ± 6.35
[Edad mínima, Edad máxima](años)		[61, 81]	[62, 82]
25% Percentil (años)		66.25	64.25
Mediana (años)		71	71
75% Percentil (años)		76.75	77.75
Sexo, % de mujeres		70 %	80 %
Visita 1	Volumen hipocampo izquierdo (Media ± DE) mm ³	3636 ± 518.2	2949 ± 485.7
	Volumen hipocampo derecho (Media ± DE) mm ³	3792 ± 559.7	3048 ± 444.6
	Vol normalizado hipocampo izquierdo (Media ± DE)	0.00241 ± 0.00030	0.00212 ± 0.00028
	Vol normalizado hipocampo derecho (Media ± DE)	0.00252 ± 0.00034	0.00219 ± 0.00027
	Índice de asimetría, % de los hipocampos (Media ± DE)	2.69 ± 1.8	4.81 ± 4.0
Visita 2	Volumen hipocampo izquierdo (Media ± DE) mm ³	3608 ± 548.7	2884 ± 516.5
	Volumen hipocampo derecho (Media ± DE) mm ³	3769 ± 552.4	2991 ± 506.0
	Volumen norma hipocampo izquierdo (Media ± DE)	0.00240 ± 0.00032	0.00207 ± 0.00029
	Volumen norma hipocampo derecho (Media ± DE)	0.00250 ± 0.00034	0.00215 ± 0.00031
	Índice de asimetría, % de los hipocampos (Media ± DE)	2.61 ± 2.0	5.15 ± 4.2
%CA Volumen del Hipocampo (Media ± DE)	Hipocampo Izquierdo	0.98 ± 2.9	2.51 ± 3.3
	Hipocampo Derecho	0.63 ± 1.9	2.41 ± 3.7

Vol normalizado: volumen normalizado con el eTIV, CN: controles normales, EA: Enfermedad de Alzheimer

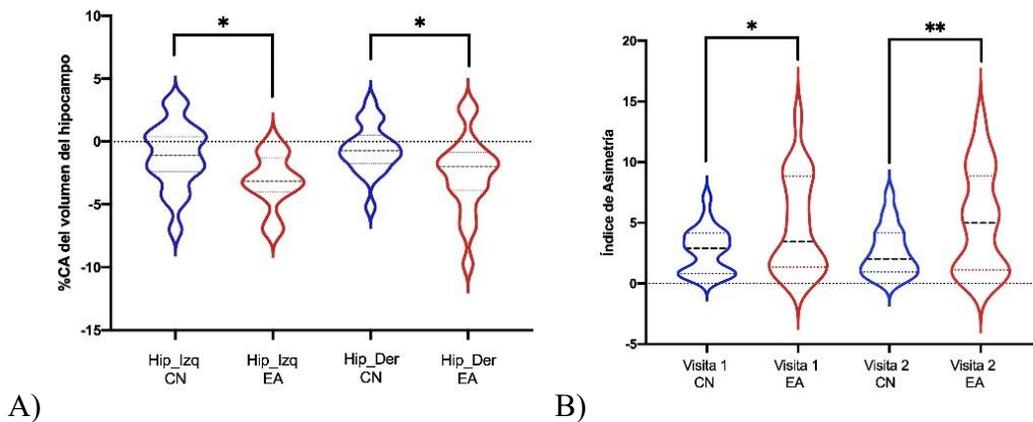


Figura 3

Gráficos de violín de %CA e IA de ambos hipocampos para sujetos sanos (color azul) y enfermos (color rojo). En ella se observa la existencia de diferencias significativas entre los sujetos sanos y los enfermos.

Otra medición que confirma lo anterior, es el IA (figura 3b). Las comparaciones entre grupos mostraron diferencias significativas de un nivel de significación ($p < 0.0196$) entre grupos para la visita 1, y dos niveles de significación ($p < 0.0099$) para la visita 2. Estos resultados indican una mayor la asimetría del hipocampo en los sujetos enfermos respecto a los sanos,

con una prevalencia de asimetría lateral derecha. Nuevamente esto cohincide con reportes previos de la literatura [11,12]. Estos resultados confirman el diagnóstico de las pruebas neuropsicológicas y demuestran la robustez del método de medición.

4.- CONCLUSIONES

En este trabajo quedó descrito y validado un procedimiento longitudinal para la cuantificación volumétrica automática de estructuras cerebrales. Quedó demostrada su utilidad y fiabilidad al mostrar resultados similares a los reportados en bases de datos internacionales. Con esto se pone a disposición de los investigadores cubanos la secuencia de pasos para usar el volumen del hipocampo como biomarcador imagenológico de la EA en ensayos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba (CITMA) por el programa Fondo Financiero de Ciencia e Innovación (FONCI) que permitió la creación del proyecto de «Estandarización de Protocolos para estudios relacionados con el envejecimiento con IRM de alto campo», del cual forma parte esta investigación. Igualmente agradecer al Centro de Neurociencias de Cuba, al Centro de Inmunología Molecular y al Hospital General Docente Iván Portuondo por colaboración para la realización exitosa de esta investigación. A los especialistas que participaron en la manipulación de los pacientes y la adquisición de las imágenes: Yeniley Leon Álvarez, Isoraida Castañeda Aguilera, Mónica González Molina, Joe Michel López Inguanzo.

REFERENCIAS

- [1] Viña-González, Ariel, et al. "Volumetric measurement of the hippocampus in a series of patients with Alzheimer's disease" *Neurology Perspectives* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.05.005>.
- [2] Weiner, Michael W., et al. "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement." *Alzheimer's & Dementia* 13.5 (2017): 561-571. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.006>
- [3] Jr Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257-62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- [4] Voevodskaya, Olga, et al. "The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease." *Frontiers in aging neuroscience* 6 (2014): 264. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>.
- [5] Reuter, Martin, et al. "Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis." *Neuroimage* 61.4 (2012): 1402-1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>.
- [6] Xu, Zhiyuan, et al. "Longitudinal analysis is more powerful than cross-sectional analysis in detecting genetic association with neuroimaging phenotypes." *PloS one* 9.8 (2014): e102312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102312>.
- [7] Barnes, Lisa L., et al. "Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology." *Archives of general psychiatry* 62.6 (2005): 685-691. DOI: 10.1001/ARCHPSYC.62.6.685.
- [8] Ganguli, Mary, et al. "Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study." *Archives of neurology* 62.5 (2005): 779-784. DOI: 10.1001/ARCHNEUR.62.5.779.
- [9] Pini, Lorenzo, et al. "Brain atrophy in Alzheimer's disease and aging." *Ageing research reviews* 30 (2016): 25-48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>.
- [10] Sørensen, Lauge, et al. "Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry." *NeuroImage: Clinical* 13 (2017): 470-482. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.025>.
- [11] Shi, Feng, et al. "Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies." (2009): 1055-1064. <https://doi.org/10.1002/hipo.20573>.

- [12] Barnes, Josephine, et al. "Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study." *Dementia and geriatric cognitive disorders* 19.5-6 (2005): 338-344. <https://doi.org/10.1159/000084560>.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses entre los autores, ni con ninguna institución a la que cada uno está afiliado, ni con ninguna otra institución.

Las opiniones expresadas aquí son únicamente responsabilidad de los autores y no representan la posición de la Institución o las instituciones a las que están afiliados.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Aquí los autores dejarán claro la contribución de cada uno al trabajo que se presenta según los siguientes roles de contribución establecida por la Taxonomía CRediT:

- **Conceptualización:** Evelio González Dalmau.
- **Curación de datos:** Ariel Viña González, Evelio González Dalmau.
- **Análisis formal:** Ariel Viña González.
- **Adquisición de fondos:** Evelio González Dalmau.
- **Investigación:** Evelio González Dalmau y Ariel Viña González.
- **Metodología:** Evelio González Dalmau, Ariel Viña González, Iris Rodríguez Gil.
- **Administración de proyecto:** Leslie Pérez Ruiz, Teresita Rodríguez Obaya.
- **Recursos:** Leslie Pérez Ruiz,
- **Software:** Iris Rodríguez Gil, Ariel Viña González.
- **Supervisión:** Evelio González Dalmau.
- **Validación -Verificación:** Iris Rodríguez Gil, Ariel Viña González.
- **Visualización:** Ariel Viña González, Evelio González Dalmau.
- **Redacción- borrador original:** Ariel Viña González
- **Redacción – revisión y edición:** Evelio González Dalmau

Recomendaciones:

- *Enumere todas las contribuciones:*
 - Adquisición de las Imágenes de Resonancia Magnética: Isoraida Castañeda Aguilera, Mónica González Molina, Joe Michel López Inguanzo.
 - Entrevista al paciente para la firma del consentimiento informado: Yeniley Leon Álvarez.

AUTORES

Ariel Viña González. Ingeniero Biomédico, miembro del Departamento de Resonancia Magnética del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO), La Habana, Cuba, ariel.vina@cneuro.edu.cu , <https://orcid.org/0000-0002-1016-301X>. Investiga el uso de software para el procesamiento de imágenes de resonancia magnética para la cuantificación de estructuras cerebrales y la búsqueda de biomarcadores imagenológicos de enfermedades neurodegenerativas.

Evelio González Dalmau. (autor de correspondencia) Licenciado en Física, Investigador Titular y Doctor en Ciencias Técnicas, Jefe del Departamento de Resonancia Magnética del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO), La Habana, Cuba, evelio.gonzalez@cneuro.edu.cu, <https://orcid.org/0000-0003-4569-2103X>. También es profesor titular adjunto de la Universidad Tecnológica de la Habana (UTH-CUAJE). Trabaja en el monitoreo de efectos de nuevos fármacos con imágenes de resonancia magnética (IRM). Búsqueda de biomarcadores imagenológicos para ensayos clínicos. Uso de equipos clínicos

de resonancia magnética para estudiar modelos de animales pequeños. Caracterización magnética de nuevos agentes de contraste para IRM. Diseño y optimización de secuencias de pulsos para equipos de resonancia. Dirección Postal: 11600

Iris Rodríguez Gil. Lic en Cibernética Matemática, Ms en Informática Operativa, Investigador Auxiliar y miembro del Departamento de Neuroinformática del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO), La Habana, Cuba, iris.rodriguez@cneuro.edu.cu, <https://orcid.org/0000-0002-7171-7151>. Investiga el uso y desarrollo de software asociados al procesamiento de datos cerebrales y es líder HPC dando soporte al clúster del centro.

Leslie Pérez Ruiz. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Ciencias en Farmacología y Máster en Economía de la Salud. Profesor e investigador auxiliar, Tecnólogo de 1^{er} nivel. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba. leslie@cim.sld.cu. <https://orcid.org/0000-0001-8492-3774>. Búsqueda de biomarcadores imagenológicos para ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer.

Teresita Rodríguez Obaya. Doctor en Medicina. Especialista de 1er grado en Histología y Biología Celular. Doctor en Ciencias. Investigador titular y profesor auxiliar. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba. teresita@cim.sld.cu. <https://orcid.org/0000-0002-2918-4267>. Búsqueda de biomarcadores imagenológicos para ensayos



Esta revista se publica bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivar 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)