

# VALORACIÓN DE LA CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN EL ERICA SCORE APLICADO AL TC: ESTUDIO PILOTO

Miguel Ángel Calderón Santisteban<sup>1</sup>, José María García Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina UMU – Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; <sup>2</sup>Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina UMU. Servicio de Radiología - Hospital General Universitario Morales Meseguer  
mangel.calderon@um.es

## RESUMEN

La demencia es una de las enfermedades del SNC más frecuentes y que más afecta a la calidad de vida de la población anciana. Cada vez hay más herramientas para el diagnóstico precoz del Alzheimer, la forma más común de demencia. Se hizo un estudio descriptivo para valorar la utilidad de la TC en el diagnóstico precoz. Se reclutaron 20 pacientes y se compararon los grados de atrofia entorrinal empleando el ERICA score en la tomografía computarizada. Se describió una baja concordancia interobservador que puede deberse a las múltiples limitaciones del estudio.

## INTRODUCCIÓN

La demencia es una de las causas más frecuentes de déficit funcional en la tercera edad<sup>25</sup>. Se estima que, para 2050, su prevalencia alcance a más de 150 millones de personas<sup>50</sup>. Existen multitud de formas de demencia, entre las que encontramos la enfermedad de Alzheimer, que supone la forma más frecuente de demencia, alcanzando cifras entre el 60% y 70% de todos los casos de demencia<sup>17,31</sup>.

Hoy en día, se emplean una serie de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, como son los niveles de beta amiloide (A $\beta$ ) y  $\tau$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o hallazgos en pruebas de imagen como los depósitos de amiloide en PET, el hipometabolismo en el PET-FDG, la hipoperfusión con el SPECT o la atrofia temporal medial en resonancia magnética (RM)<sup>7, 17, 23, 28</sup>. También se ha descrito una asociación con la expresión del alelo APOE  $\epsilon$ 4 como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad<sup>23, 28</sup>.

La historia natural del Alzheimer ha sido ampliamente descrita en la literatura, y en ella podemos destacar una fase asintomática en la que los biomarcadores característicos pueden estar a niveles infradiagnósticos o elevados<sup>7, 12</sup>; una fase de deterioro cognitivo sutil y subjetivo<sup>7, 12</sup>, donde en algunos pacientes se pueden empezar a detectar alteraciones en las pruebas de imagen como el PET<sup>7, 12, 28</sup>; una fase de deterioro cognitivo leve, en la que se pueden empezar a observar déficits neurológicos, independiente de la edad y educación de

la persona, aunque no la convierte en disfuncional para su día a día<sup>1, 43</sup>, que actualmente se considera la línea de transición entre la demencia y la enfermedad de Alzheimer<sup>28, 43</sup>.

Cada una de estas etapas no se asocia específicamente con un determinado hallazgo anatomopatológico, sino que muestran un orden de aparición<sup>7</sup>. Aunque durante mucho tiempo se ha pensado que la enfermedad se iniciaba a nivel hipocampal<sup>15</sup>, se ha demostrado que en pacientes asintomáticos que más tarde han desarrollado la enfermedad se había producido antes una atrofia de la corteza entorrinal<sup>17, 40</sup>. Esta atrofia progresa desde las etapas preclínicas del Alzheimer hasta las etapas más tardías, donde la atrofia temporal se hace más patente.

## **TÉCNICAS DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER**

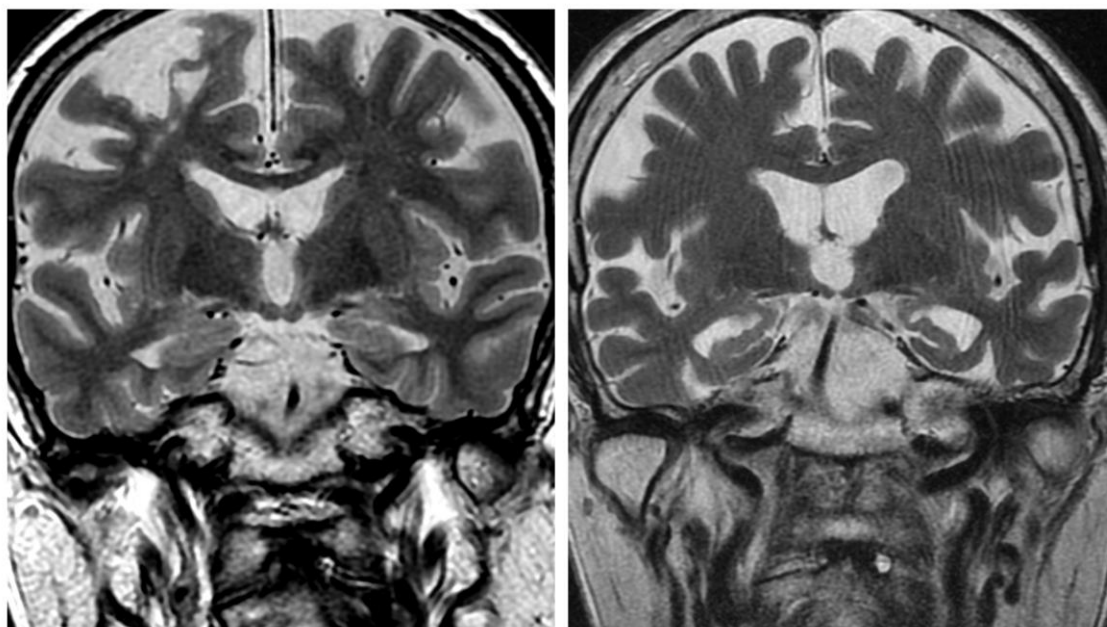
Para el diagnóstico y estadificación de la atrofia cerebral del Alzheimer, contamos con técnicas de imagen molecular y de imagen anatómica y funcional. Las pruebas de Medicina Nuclear, como el SPECT y PET, pueden detectar los depósitos de sustancia amiloide<sup>7</sup>, así como el grado de vascularización del parénquima cerebral<sup>28, 40</sup>. Con ellas, podemos obtener imágenes tomográficas y tridimensionales que nos permitan realizar un mejor análisis del metabolismo cerebral y de los procesos de atrofia hipocampal y entorrinal. A pesar de que son menos invasivas que la obtención de marcadores bioquímicos, tanto el SPECT como el PET no han sido capaces de determinar la progresión de la atrofia cerebral senil hacia una enfermedad de Alzheimer<sup>28</sup>.

En cuanto a la RM, contamos con múltiples modalidades de imagen. Una de las más útiles ha sido la RM volumétrica, ya que permite estimar la pérdida de volumen del lóbulo temporal<sup>40</sup>. Sin embargo, esta técnica también tiene limitaciones, puesto que hasta un tercio de la población anciana que no presenta deterioro cognitivo presentan atrofia hipocampal<sup>28, 43</sup>. Normalmente, la RM volumétrica se asocia a estudios vasculares, que permiten establecer áreas de hiperperfusión o, más frecuentemente, hipoperfusión en el área temporal. Actualmente, se desconoce si esta hipoperfusión cerebral es causa o consecuencia de la atrofia entorrinal<sup>40</sup>. También contamos con la resonancia magnética funcional (RMf), que permite cuantificar a tiempo real la actividad metabólica de un área cerebral específica mediante cambios en la perfusión focal<sup>23</sup>, generalmente utilizando el marcado arterial de espín.

Si bien estas técnicas pueden emplearse en investigación biomédica, son costosas y no están disponibles en la mayoría de centros hospitalarios, como ocurre con la cuantificación de

biomarcadores en el LCR. Más allá de estas técnicas complejas, existen varias escalas estandarizadas que sirven para la clasificación mediante RM de los grados de atrofia, hipocampal y entorrinal: el MTA (Mesiotemporal Atrophy) o Scheltens score y el ERICA (Entorhinal Cortical Atrophy) score, respectivamente.

El MTA se publicó en 1992 de mano de Scheltens et al.<sup>37</sup>, y ha demostrado su utilidad como biomarcador no invasivo del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer<sup>32</sup>. Esta escala emplea la altura de la formación hipocampal, la anchura de la cisura coroidea y la atrofia del cuerno temporal; que suponen signos típicos del Alzheimer, pero no exclusivos del mismo. La escala se evalúa en 5 grados: la normalidad (MTA 0), el ensanchamiento de la cisura coroidea (MTA 1), el ensanchamiento del cuerno temporal y pérdida de altura hipocampal (MTA 2), una atrofia hipocampal más avanzada (MTA 3), o todos estos hallazgos conjuntos (MTA 4). Sin embargo, el ERICA score surgió como un sistema de puntuación más sensible a los cambios producidos precozmente por el Alzheimer al basar la escala en los cambios de la corteza entorrinal<sup>17</sup>. Valorando la corteza entorrinal y surco colateral en un corte coronal situado a la altura de los cuerpos mamilares, se pueden describir los siguientes hallazgos (ver **Figuras 1 y 2**): un estudio normal (ERICA 0), un ensanchamiento del surco colateral (ERICA 1), una elevación de la corteza respecto al tentorio (ERICA 2), o una combinación más severa de los signos descritos (ERICA 3).



**Figuras 1 y 2.** Estas imágenes de RM coronal muestran el corte a través de los cuerpos mamilares empleado en el ERICA score. La primera imagen es un estudio normal; mientras que la segunda muestra un ensanchamiento del surco colateral derecho (ERICA 1), así como una elevación de la corteza respecto al tentorio (ERICA 2); mientras que el lado izquierdo muestra una separación marcada (ERICA 3).

Actualmente, no existe ningún estudio de correlación entre los hallazgos del ERICA score obtenidos mediante RM con los hallazgos obtenidos mediante TC.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El propósito de este estudio ha sido valorar la empleabilidad de la tomografía computarizada como herramienta para la estadificación mediante ERICA score de la atrofia de la corteza entorrinal en aquellos pacientes con deterioro cognitivo; y su validez interradiólogo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

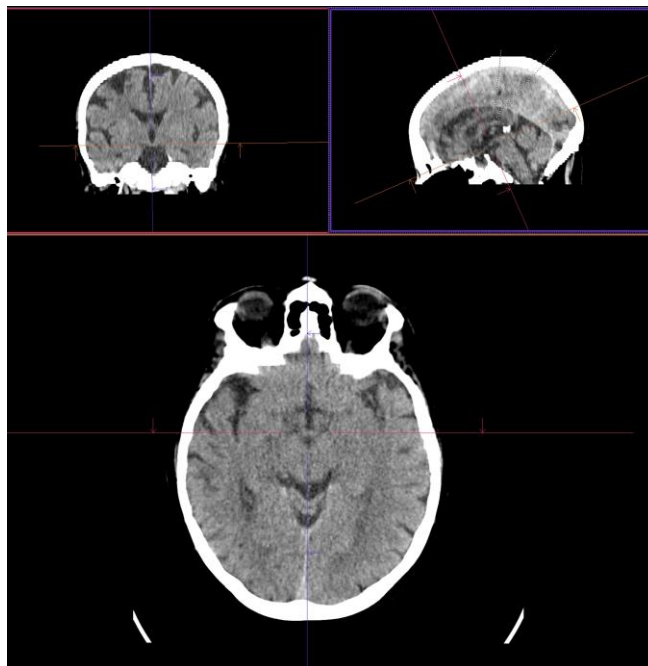
El estudio se hizo en dos tiempos, con una fase de revisión bibliográfica y una fase de investigación clínica. Se trata de un estudio exploratorio debido a la poca literatura que hay actualmente acerca del ERICA score en el contexto de la comparativa.

Se realizó una revisión de la bibliografía actual respecto al ERICA score, así como una revisión de las principales escalas de resonancia magnética que se emplean para valorar el grado de afectación cortical. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed empleando la estrategia de búsqueda “(("ERICA SCORE" OR "ENTORHINAL CORTICAL ATROPHY") AND "TOMOGRAPHY")” y “(("ERICA SCORE" OR "ENTORHINAL ATROPHY" OR "MEDIAL TEMPORAL ATROPHY") AND "TOMOGRAPHY”)”.

En cuanto a la porción de investigación clínica, se seleccionaron 20 pacientes anonimizados del HGUMM a los que se les había realizado un TC craneal por deterioro cognitivo. Se realizaron reconstrucciones multiplanares y se empleó el ERICA score para medir el grado de atrofia entorrinal en cortes coronales a la altura de los cuerpos mamilares (ver **Figura 3**). Se asociaron las siguientes puntuaciones a cada uno de los hemisferios según los siguientes criterios: si los valores de volumen de la corteza entorrinal y del giro parahipocampal eran normales, 0; si existía una atrofia leve de la corteza entorrinal y del giro parahipocampal con un ensanchamiento del surco colateral, 1; si existía una atrofia moderada de la corteza entorrinal y del giro parahipocampal con una elevación de la corteza respecto al tentorio (“signo de hendidura tentorial”), 2; si existía una atrofia severa de la corteza entorrinal y del giro parahipocampal con una marcada separación de la corteza respecto al tentorio, 3<sup>17</sup>. En aquellos pacientes que disponían de RM, se realizó un comentario posterior sobre la concordancia RM-TC.

Para el análisis de la concordancia interobservador, se empleó el índice K de Cohen. Se realizó un análisis estadístico por lado y otro dicotomizado, donde las puntuaciones 0 y 1 se tomaron como 0; y las puntuaciones 2 y 3, como 1. También se calcularon las tasas de

acuerdo observado y esperado, el error estándar y la fuerza de concordancia; así como la concordancia tomando en cuenta únicamente la puntuación máxima por paciente.



**Figura 3. Reconstrucciones MPR de TC en la que se muestra el nivel de corte que se ha empleado para realizar la clasificación.**

## RESULTADOS

Para el lado derecho de los pacientes (ver **Tabla I**), hubo una concordancia en 11 casos, con una tasa total de acuerdo observado mayor a la de acuerdo esperado (0.55 vs 0.37). Hubo un índice K de Cohen de 0.289, con una fuerza de concordancia débil y un error estándar de 0.178. En el análisis dicotomizado (ver **Tabla II**), se apreció una concordancia en 14 casos. Hubo un índice K de Cohen de 0.355 (IC 95% -0.077, 0.787), con una fuerza de concordancia pobre y un error estándar de 0.22.

Para el lado izquierdo de los pacientes (ver **Tabla III**), hubo una concordancia en 9 casos, con una tasa total de acuerdo observado mayor a la de acuerdo esperado (0.45 vs 0.36). Hubo un índice K de Cohen de 0.147, con una fuerza de concordancia débil y un error estándar de 0.172. En el análisis dicotomizado (ver **Tabla IV**), se apreció una concordancia en 13 casos. Hubo un índice K de Cohen de 0 (IC 95% -0.597, 0.597), con una fuerza de concordancia pobre y un error estándar de 0.305.

En el análisis por ERICA máximo (ver **Tabla V**), hubo una concordancia en 10 casos, con una tasa total de acuerdo observado mayor a la de acuerdo esperado (0.5 vs 0.28). Hubo un índice K de Cohen de 0.306 (IC 95% 0.001, 0.61), con una fuerza de concordancia débil y un error estándar de 0.155. En el análisis dicotomizado (ver **Tabla VI**), se apreció una

concordancia en 13 casos. Hubo un índice K de Cohen de 0.3 (IC 95% -0.118, 0.718), con una fuerza de concordancia débil y un error estándar de 0.213.

La mayor tasa de acuerdo entre los dos observadores fue en la normalidad (ERICA 0). El observador 1 asignó puntuaciones más cercanas a la normalidad, mientras que el observador 2 asignó más puntuaciones patológicas.

**TABLA I. ERICA SCORE DERECHO**

		OBSERVADOR 2				
OBSERVADOR 1	0	1	2	3	MARGINAL	
0	8	2	6	0	16	
1	0	1	0	0	1	
2	0	0	1	1	2	
3	0	0	0	1	1	
MARGINAL	8	3	7	2	20	
<b>ACUERDO OBSERVADO</b>		<b>ACUERDO ESPERADO</b>				
0.55		0.37				
<b>ÍNDICE KAPPA</b>	<b>ERROR ESTÁNDAR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>CONCORDANCIA</b>			
0.289	0.176	-	Débil			

**TABLA II. ERICA SCORE DERECHO DICOTOMIZADO**

		OBSERVADOR 2		
OBSERVADOR 1	0	1	MARGINAL	
0	11	6	17	
1	0	3	3	
MARGINAL	11	9	20	
<b>ACUERDO OBSERVADO</b>		<b>ACUERDO ESPERADO</b>		
0.7		0.535		
<b>ÍNDICE KAPPA</b>	<b>ERROR ESTÁNDAR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>CONCORDANCIA</b>	
0.355	0.220	(-0.77, 0.787)	Débil	

**TABLA III. ERICA SCORE IZQUIERDO**

		<b>OBSERVADOR 2</b>					
<b>OBSERVADOR 1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>MARGINAL</b>		
<b>0</b>	7	2	2	0	11		
<b>1</b>	2	2	3	2	9		
<b>2</b>	0	0	0	0	0		
<b>3</b>	0	0	0	0	0		
<b>MARGINAL</b>	9	4	5	2	20		
<b>ACUERDO OBSERVADO</b>		<b>ACUERDO ESPERADO</b>					
0.45		0.36					
<b>ÍNDICE KAPPA</b>	<b>ERROR ESTÁNDAR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>CONCORDANCIA</b>			
0.147	0.172	-		Pobre			

**TABLA IV. ERICA SCORE IZQUIERDO DICOTOMIZADO**

		<b>OBSERVADOR 2</b>			
<b>OBSERVADOR 1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>MARGINAL</b>		
<b>0</b>	13	7	20		
<b>1</b>	0	0	0		
<b>MARGINAL</b>	13	7	20		
<b>ACUERDO OBSERVADO</b>		<b>ACUERDO ESPERADO</b>			
0.65		0.65			
<b>ÍNDICE KAPPA</b>	<b>ERROR ESTÁNDAR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>CONCORDANCIA</b>	
0	0.305	(-0.597, 0.597)		Pobre	

TABLA V. ERICA SCORE MÁXIMO

		OBSERVADOR 2				
OBSERVADOR 1	0	1	2	3	MARGINAL	
0	6	1	4	0	11	
1	1	2	2	1	6	
2	0	0	1	1	2	
3	0	0	0	1	1	
MARGINAL	7	3	7	3	20	
ACUERDO OBSERVADO		ACUERDO ESPERADO				
0.5		0.28				
ÍNDICE KAPPA	ERROR ESTÁNDAR	IC 95%		CONCORDANCIA		
0.306	0.155	(0.001, 0.610)		Débil		

TABLA VI. ERICA SCORE MÁXIMO DICOTOMIZADO

		OBSERVADOR 2		
OBSERVADOR 1	0	1	MARGINAL	
0	10	7	17	
1	0	3	3	
MARGINAL	10	10	20	
ACUERDO OBSERVADO		ACUERDO ESPERADO		
0.65		0.5		
ÍNDICE KAPPA	ERROR ESTÁNDAR	IC 95%		CONCORDANCIA
0.3	0.213	(-0.118, 0.718)		Débil

## DISCUSIÓN

La RM se ha convertido en un nuevo biomarcador no invasivo para estadificar la evolución de la enfermedad de Alzheimer<sup>23, 33, 40</sup>. Las escalas desarrolladas hasta el momento tienen una repercusión clínica bastante importante a la hora de decidir el tratamiento y diagnóstico, hasta el punto en el que un ERICA score patológico podría sustituir a una punción lumbar para determinar la patología  $\tau^{43}$ . Lamentablemente, apenas se emplean de forma general en los servicios de Radiodiagnóstico debido a una falta de formación específica al respecto<sup>16</sup>. Es por ello que algunos estudios deciden analizar la validez de los scores empleando escalas visuales de puntuación. Sin embargo, un factor que no se suele



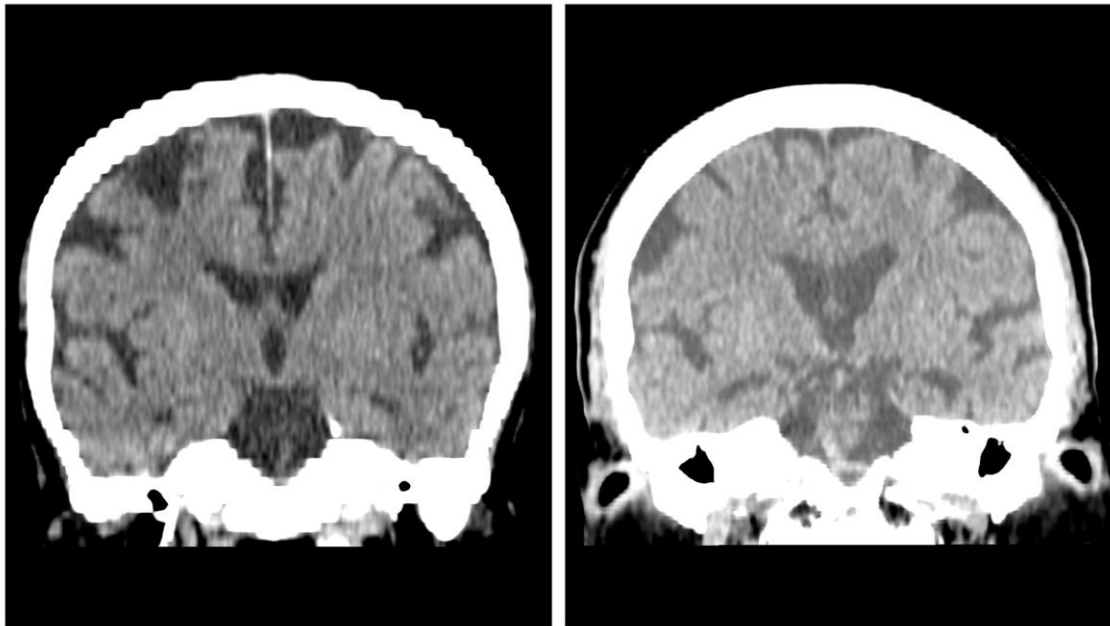
tener en cuenta es que la diferencia en la forma de informar de los radiólogos, hasta en los más experimentados, puede causar que haya estudios con una menor tasa de concordancia. Como antecedentes a nuestro trabajo, no se ha encontrado ningún estudio que intente comparar los hallazgos del RM a los de TC utilizando el ERICA score. Sin embargo, sí que se han encontrado varios que intentaron hacerlo con el MTA.

Estos estudios valoran la concordancia interobservador empleando escalas visuales<sup>13, 25, 26, 49, 51</sup>. Se ha encontrado que el grado de concordancia era lo suficientemente significativo como para aplicar el MTA a la tomografía computarizada; aunque en ninguno de los artículos se analizaba si esta concordancia suponía un acierto diagnóstico<sup>16</sup>.

En el caso de nuestro estudio, el observador 1 (estudiante de Medicina) tendió a dar puntuaciones más bajas y cercanas a la normalidad; mientras que el observador 2 (neurorradiólogo), se acercaba más a la patología.

La falta de formación específica en el uso de esta escala, sumado a la pequeña muestra recogida y a la ausencia de bibliografía similar al respecto suponen algunas de las limitaciones más fuertes del estudio. Sin embargo, abre la puerta a nuevas líneas de investigación, ya que a pesar de su gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz, el ERICA score aún no ha demostrado su poder predictivo en la evolución de la enfermedad de Alzheimer debido a que todos los estudios realizados hasta el momento han sido retrospectivos<sup>43</sup>. También incita la incorporación de nuevos protocolos de TC específicos para aquellos pacientes que presenten un deterioro cognitivo, ya que las reconstrucciones multiplanares que se emplearon tenían un grosor importante, lo que dificulta el estadiaje (ver **Figuras 4 y 5**).

Una forma de darle mayor validez al estudio sería mediante el análisis de una muestra más grande, efectuado por un equipo de radiólogos que estén habituados a utilizar el ERICA score, durante un período determinado de tiempo. También se podría estudiar la relación entre los niveles de los biomarcadores empleados actualmente y la puntuación recibida, ya que el ERICA no permite evaluar el estado de A $\beta$  de los pacientes<sup>43</sup>.



Figuras 4 y 5. Reconstrucciones MPR coronales de dos pacientes diferentes. Se muestra el nivel de corte en el que se realizó el ERICA score. En la primera imagen, el hemisferio derecho se ha calificado como ERICA 0; y el izquierdo, como ERICA 1. En la segunda imagen, el hemisferio derecho se ha calificado como ERICA 2; y el izquierdo, como ERICA 3.

## CONCLUSIONES

La concordancia interobservador no fue suficiente como para que los hallazgos de TC fueran reproducibles y adecuados para la práctica clínica. Se han identificado las principales limitaciones del estudio a nivel técnico y se han propuesto algunas soluciones que podrían ayudar a franquear la ausencia de bibliografía al respecto. Lograr la validación de la aplicación de las actuales escalas de RM al TC, supondría una disminución del gasto sanitario considerable y un aumento de la velocidad diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer, así como asentar el camino a nuevos estudios y escalas que permitan mejorar los resultados obtenidos.

En conclusión, estos hechos remarcan la necesidad de continuar la investigación clínica del ERICA score y su aplicabilidad a otras técnicas de imagen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed MR, Zhang Y, Feng Z et al (2019) Neuroimaging and machine learning for dementia diagnosis: recent advancements and future prospects. *IEEE Rev Biomed Eng* 12:19–33. <https://doi.org/10.1109/RBME.2018.2886237>
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 270-279.
3. Beynon, R.; Sterne, J.A.; Wilcock, G.; Likeman, M.; Harbord, R.M.; Astin, M.; Burke, M.; Bessell, A.; Ben-Shlomo, Y.; Hawkins, J.; et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2012, 6, 33. [CrossRef]
  4. Bin Zahid, A.; Mikheev, A.; Srivatsa, N.; Babb, J.; Samadani, U.; Rusinek, H. Accelerated Brain Atrophy on Serial Computed Tomography: Potential Marker of the Progression of Alzheimer Disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2016, 40, 827–832. [CrossRef]
  5. Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spinlabeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology* 2013;267:221–30 CrossRef Medline
  6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2015;277(3):826–832.
  7. Cersonsky TEK, Mechery S, Thompson L, Lee A, Alber J, Sarkar IN, Brick LAD. Related amyloid burden and cortical atrophy in individuals with subtle cognitive decline. *J Neuroimaging.* 2022 Nov;32(6):1075-1079. doi: 10.1111/jon.13055. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36151065; PMCID: PMC9903200.
  8. Claus, J.J.; Staekenborg, S.S.; Holl, D.C.; Roorda, J.J.; Schuur, J.; Koster, P.; Tielkes, C.E.M.; Scheltens, P. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: Validation in a large memory clinic population. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 3147–3155. [CrossRef]
  9. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:71 CrossRef Medline
  10. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology* 2009;250:856–66 CrossRef Medline
  11. Dong, Z.; Yang, X.; Chang, L.; Song, X.; Li, X.; Wang, J.; Li, J. Influence of MRI on Diagnostic Efficacy and Satisfaction of Patients with Alzheimer's Disease. *Comput. Math. Methods Med.* 2021, 2021, 9038784. [CrossRef]
  12. Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):231-42. doi: 10.3233/JAD-150128. PMID: 26402771; PMCID: PMC4634634.
  13. Ferguson, K.J.; Cvorov, V.; MacLulich, A.M.J.; Shenkin, S.D.; Sandercock, P.A.G.; Sakka, E.; Wardlaw, J.M. Visual rating scales of white matter hyperintensities and atrophy: Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging. *J. Stroke Cereb. Dis.* 2018, 7, 1815–1821. [CrossRef] [PubMed]
  14. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, Burton EJ, Rohrer JD, Fox NC, Ridgeway GR, Schott JM (2016) MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: Evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 139, 1211-1225.
  15. Hirjak D, Wolf RC, Remmele B, Seidl U, Thomann AK, Kubera KM, Schröder J, Maier-Hein KH, Thomann PA. Hippocampal formation alterations differently contribute to autobiographic memory deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus.* 2017 Jun;27(6):702-715. doi: 10.1002/hipo.22726. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28281317.

16. Håkansson C, Tamaddon A, Andersson H, Torisson G, Mårtensson G, Truong M, et al. Inter-modality assessment of medial temporal lobe atrophy in a non-demented population: application of a visual rating scale template across radiologists with varying clinical experience. *Eur Radiol* [Internet]. 2022;32(2):1127–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08177>
17. Enkirch SJ, Träschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT, Jurcoane A, Schild HH, Hattingen E. The ERICA Score: An MR Imaging-based Visual Scoring System for the Assessment of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology*. 2018 Jul;288(1):226-333. doi: 10.1148/radiol.2018171888. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29514015.
18. Håkansson C, Torisson G, Londos E, Hansson O, van Westen D (2019) Structural imaging findings on non-enhanced computed tomography are severely underreported in the primary care diagnostic work-up of subjective cognitive decline. *Neuroradiology* 61:397– 404
19. Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al (2018) NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 14:535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
20. Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, Schild HH, Scheef L (2006) Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neuro- biol Aging* 27, 1751-1756.
21. Kaushik, S.; Vani, K.; Chumber, S.; Anand, K.S.; Dhamija, R.K. Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2021, 12, 16–23. [CrossRef]
22. Kloppel S, Peter J, Ludl A, Pilatus A, Maier S, Mader I, Heimbach B, Frings L, Egger K, Dukart J, Schroeter ML, Pernecky R, Haussermann P, Vach W, Urbach H, Teipel S, Hull M, Abdulkadir A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) Applying automated MR-based diagnostic methods to the memory clinic: A prospective study. *J Alzheimers Dis* 47, 939-954.
23. Konishi K, Joobor R, Poirier J, MacDonald K, Chakravarty M, Patel R, Breitner J, Bohbot VD. Healthy versus Entorhinal Cortical Atrophy Identification in Asymptomatic APOE4 Carriers at Risk for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1493-1507. doi: 10.3233/JAD-170540. PMID: 29278888; PMCID: PMC5798531.
24. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, Mufson EJ (2001) Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 49, 202-213.
25. Lauriola M, D'Onofrio G, la Torre A, Ciccone F, Germano C, Cascavilla L, Greco A. CT-Detected MTA Score Related to Disability and Behavior in Older People with Cognitive Impairment. *Biomedicines*. 2022 Jun 10;10(6):1381. doi: 10.3390/biomedicines10061381. PMID: 35740403; PMCID: PMC9219852.
26. McKhann, G.M.; Knopman, D.S.; Chertkow, H.; Hyman, B.T.; Jack, C.R., Jr.; Kawas, C.H.; Klunk, W.E.; Koroshetz, W.J.; Manly, J.J.; Mayeux, R.; et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2011, 7, 263–269. [CrossRef]
27. Mårtensson G, Håkansson C, Pereira JB et al (2020) Medial temporal atrophy in preclinical dementia: visual and automated assessment during six year follow-up. *Neuroimage Clin* 27:102310

28. MODREGO PJ. PREDICTORS OF CONVERSION TO DEMENTIA OF PROBABLE ALZHEIMER TYPE IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *CURR ALZHEIMER RES.* 2006 APR;3(2):161-70. DOI: 10.2174/156720506776383103. PMID: 16611017.
29. Park HY, Park CR, Suh CH, et al (2021) Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08227-8>
30. Petersen, R.C.; Jack, C.R.; Xu, Y.C.; Waring, S.C.; O'Brien, P.C.; Smith, G.E.; Ivnik, R.J.; Tangalos, E.G.; Boeve, B.F.; Kokmen, E. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000, 54, 581–587. [CrossRef] [PubMed]
31. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International.* <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Published 2015. Accessed October 20, 2016.
32. Rau A, Urbach H. The MTA score—simple and reliable, the best for now? *Eur Radiol* [Internet]. 2021;31(12):9057-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08340-8>
33. Rau, A.; Urbach, H. The MTA score—simple and reliable, the best for now? *Eur. Radiol.* 2021, 31, 9057–9059. [CrossRef]
34. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD (2005) Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 15, 1676-1689.
35. Roberge X, Brisson M, Laforce RJ. Specificity of Entorhinal Atrophy MRI Scale in Predicting Alzheimer's Disease Conversion. *Can J Neurol Sci.* 2023 Jan;50(1):112-114. doi: 10.1017/cjn.2021.253. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34742361.
36. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C (2002) Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 1:13–21
37. Scheltens P, Leys D, Barkhof F et al (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
38. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(10):967–972.
39. Sierra-Marcos A. Regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease measured with arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Int J Alzheimer's Dis* 2017; 2017:5479597 CrossRef Medline
40. Thomas B, Sheelakumari R, Kannath S, Sarma S, Menon RN. Regional Cerebral Blood Flow in the Posterior Cingulate and Precuneus and the Entorhinal Cortical Atrophy Score Differentiate Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Oct;40(10):1658-1664. doi: 10.3174/ajnr.A6219. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515217; PMCID: PMC7028557.
41. Tolppanen A-M, Taipale H, Purmonen T, et al. Hospital admissions, outpatient visits and healthcare costs of community-dwellers with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:955–63 CrossRef Medline

42. Torisson G, van Westen D, Stavenow L, Minthon L, Londos E (2015) Medial temporal lobe atrophy is underreported and may have important clinical correlates in medical inpatients. *BMC Geriatr* 15:65
43. TRASCHÜTZ A, ENKIRCH SJ, POLOMAC N, WIDMANN CN, SCHILD HH, HENEKA MT, HATTINGEN E. THE ENTORHINAL CORTEX ATROPHY SCORE IS DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *J ALZHEIMERS DIS.* 2020;75(1):99-108. DOI: 10.3233/JAD-181150. PMID: 32250289.
44. Vanhoenacker AS, Sneyers B, De Keyzer F, Heye S, Demaerel P. Evaluation and clinical correlation of practical cut-offs for visual rating scales of atrophy: normal aging versus mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Belg* 2017;117(3):661– 669
45. Verhagen MV, Guit GL, Hafkamp GJ, Kalisvaart K (2016) The impact of MRI combined with visual rating scales on the clinical diagnosis of dementia: a prospective study. *Eur Radiol* 26:1716– 1722
46. Vernooij MW, Pizzini FB, Schmidt R et al (2019) Dementia imaging in clinical practice: a European-wide survey of 193 centres and conclusions by the ESNR working group. *Neuroradiology* 61:633– 642
47. Watson PF, Petrie A (2010) Method agreement analysis: a review of correct methodology. *Theriogenology* 73:1167–1179
48. Wattjes MP, Henneman WJP, van der Flier WM et al (2009) Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology* 253:174–183
49. Wattjes, M.P.; Henneman, W.J.; van der Flier, W.M.; de Vries, O.; Träber, F.; Geurts, J.J.; Scheltens, P.; Vrenken, H.; Barkhof, F. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: Comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology* 2009, 253, 174–183. [CrossRef]
50. World Health Organization. Dementia, Posted 2 September 2021. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/dementia> (accedido el 04 Feb 2023).
51. Zhang, Y.; Londos, E.; Minthon, L.; Wattmo, C.; Liu, H.; Aspelin, P.; Wahlund, L.O. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiol.* 2008, 49, 91–97. [CrossRef] [PubMed]