

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

*"ANALISIS LONGITUDINAL DE LA  
PERFUSION CEREBRAL MEDIANTE  
SPECT EN LA DEMENCIA EN ESTADIO  
LEVE - MODERADO "*

JESUS MORA FERNANDEZ

MADRID. AÑO 1995

***"ANALISIS LONGITUDINAL DE LA  
PERFUSION CEREBRAL MEDIANTE  
SPECT EN LA DEMENCIA EN ESTADIO  
LEVE - MODERADO "***

**AUTOR: JESUS MORA FERNANDEZ**

**DIRECTOR: JOSE MANUEL RIBERA CASADO**

Profesor Titular de Patología General de la Facultad de Medicina de la  
Universidad Complutense.

Jefe del Servicio de Geriátria. Hospital Clínico San Carlos.

**CO-DIRECTOR: PEDRO GIL GREGORIO**

Profesor Asociado del Departamento de Medicina.  
Doctor en Medicina.

Médico Adjunto del Servicio de Geriátria. Hospital Clínico San Carlos.

D0050304

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MADRID. AÑO 1995**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al **Profesor D. José Manuel Ribera Casado**, director y columna vertebral del presente trabajo, por el empuje, entusiasmo y cariño demostrados desde el primer día en que se gestó.

Al **Dr. Pedro Gil Gregorio**, co-director e inspirador de la idea básica que subyace, cuya consecución no sería posible sin su ayuda en los días más largos.

A **Eva Pastor Vicente** y a **Paloma González García**, esforzadas colegas en la ardua tarea de recogida de datos clínicos y en asegurar el siempre difícil seguimiento de los pacientes, por su estrechísima colaboración.

A **José Antonio Cabranes Díaz** y a **Marta Encinas**, y a todo el personal del Servicio de Medicina Nuclear, por su importantísimo papel en la realización e interpretación de las SPECT.

A **todos y cada uno de los compañeros del Servicio de Geriátria** y, en especial, a los que han participado en la Unidad de Demencias, por su constante apoyo y comprensión.

A **los ancianos y a sus familiares**, los protagonistas reales de este trabajo, cuya desinteresada colaboración merece el máximo respeto y reconocimiento.

A **Mary Paz**, porque supo esperar, con mayor paciencia si cabe, el final de esta aventura.

La elaboración y encuadernación de esta Tesis ha sido financiada en parte por la  
Sociedad Española de Geriátria y Gerontología.

## **RESUMEN**

El diagnóstico diferencial de la demencia constituye un aspecto básico en la aproximación inicial al paciente con deterioro mental. Este deterioro puede ser adecuadamente cuantificado al disponer de numerosas escalas cognitivas, pero sin la ayuda de la neuroimagen resultaría difícil distinguir entre las dos entidades más frecuentemente responsables de demencia: Demencia senil tipo Alzheimer (DSTA) y Demencia Vascular (DV).

El desarrollo de la tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT), *técnica completamente inocua para el paciente*, ha permitido añadir una cualidad dinámica al diagnóstico aumentando su fiabilidad. Pocos estudios han sido llevados a cabo para medir la progresión de la demencia a través del empeoramiento progresivo de la perfusión cerebral.

En este trabajo se lleva a cabo un estudio longitudinal de un año de duración atendiendo tanto a aspectos cognitivos (a través de la escala CAMCOG) como funcionales. Al mismo tiempo, se correlaciona la modificación sufrida por la perfusión cerebral con ambos parámetros, en busca de alguna diferencia en cuanto a diagnóstico de presunción. Para ello se escogen 50 pacientes ancianos con diagnóstico de demencia leve a moderada, a los que se divide en dos subgrupos según presenten probable DSTA o probable DV.

Entre los resultados más destacados figuran los siguientes:

1) Cognitivamente, el CAMCOG muestra un empeoramiento más acentuado y estadísticamente significativo en el grupo DSTA que en el de DV, donde se aprecian más signos de estabilidad. Aquellos pacientes que empeoran más desde el punto de vista funcional son los que peor realizan los tests cognitivos al final del estudio, independientemente del diagnóstico de presunción.

2) La hipoperfusión cerebral se acentúa en el grupo de estudio al cabo de un año. Lo hace de manera más importante en el hemisferio izquierdo, aunque los pacientes con peor estado funcional empeoran significativamente de forma bilateral, destacando la hipoperfusión en el hemisferio derecho. La perfusión de la región occipital disminuye al cabo de un año a pesar de ser un grupo teóricamente poco deteriorado. Cuando se añade el concepto cualitativo a la cuantificación, aumentan las posibilidades de distinguir entre DSTA y DV con esta técnica. Existe un grupo de pacientes que empeoran más rápidamente en ambos grupos diagnósticos, caracterizándose por presentar una peor perfusión inicial en las áreas frontales izquierdas. Se encuentra además una buena correlación temporal y topográfica entre el declinar cognitivo y el de perfusión cerebral, sobre todo en los pacientes con probable DSTA.

En conclusión, la SPECT cerebral se muestra como una técnica diagnóstica de gran utilidad en el estudio de la demencia. Se obtiene una excelente correlación pronóstica de la misma con las escalas cognitivas y funcionales. Se precisaría únicamente de una optimización de los métodos de cuantificación para hacer rentable su repetición en el tiempo.

# INDICE

<i>Agradecimientos</i>	ii
<i>Resumen</i>	iii
<i>Indice</i>	v
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	8
3. BASE TEORICA	12
3.1. DEMENCIA	14
3.1.1. Concepto. Definición histórica. Clasificación.	14
3.1.2. Epidemiología.	18
3.1.3. Etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer. Neuropatología.	21
3.1.4. Etiopatogenia de la demencia vascular. Neuropatología.	24
3.1.5. Evolución clínica de la demencia.	26
3.1.6. Valoración diagnóstica de la demencia.	30
3.2. Entrevista estructurada CAMDEX.	41
3.2.1. Objetivos y estructura general.	41
3.2.2. CAMCOG.	44
3.2.3. Estudios de validación.	44
3.2.4. Versión española del CAMDEX.	46
3.2.5. Estudios longitudinales con CAMDEX.	47
3.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Unico (SPECT).	49
3.3.1. Principios biofísicos.	50
3.3.2. Radiofármacos.	51
3.3.3. Instrumentación.	52
3.3.4. Adquisición y reconstrucción.	54
3.3.5. Análisis de datos.	55
3.3.6. Procedimiento general de realización e interpretación.	57
3.3.7. Aplicaciones clínicas de la SPECT cerebral.	58
3.3.8. Estudios evolutivos de imagen funcional en demencia.	63
3.4. Tablas y figuras.	65

4. MATERIAL Y METODOS.	80
4.1. Ambito.	81
4.2. Sujetos.	82
4.2.1. Selección y clasificación.	82
4.2.2. Causas de exclusión.	85
4.3. Sistemática de trabajo.	86
4.4. CAMCOG.	91
4.5. SPECT cerebral.	93
4.5.1. Equipo.	93
4.5.2. Radíofármaco.	94
4.5.3. Adquisición y procesamiento de imágenes.	94
4.5.4. Delimitación de áreas de interés y cuantificación.	95
4.5.5. Estudio de la presencia de asimetría derecha / izquierda.	97
4.5.6. Estudio de la presencia de asimetría anterior / posterior.	99
4.6. Sistemática de realización de SPECT y CAMCOG.	99
4.7. Diseño y análisis estadístico.	100
4.7.1. Diseño.	100
4.7.2. Variables.	100
4.7.3. Análisis estadístico.	102
4.8. Bibliografía utilizada.	106
4.9. Procesador de textos y gráficos.	107
4.10. Tablas y figuras.	108
ANEXO 1. Protocolo de estudio de deterioro cognitivo.	115



5. RESULTADOS.	121
5.1. Aspectos generales.	123
5.2. Estudio transversal en el punto de comienzo.	127
5.2.1. Nivel cognitivo.	127
5.2.2. Estado funcional.	128
5.2.3. Perfusión cerebral.	130
5.3. Estudio longitudinal.	137
5.3.1. Estado cognitivo a un año de evolución.	137
5.3.2. Estado funcional a un año de evolución.	140
5.3.3. Estado cognitivo y situación funcional.	142
5.3.4. SPECT a un año de evolución.	143
5.4. Estudios de correlación y regresión.	152
5.4.1. Estudios de correlación cognitivo - perfusión iniciales.	152
5.4.2. Correlación nivel cognitivo - perfusión en la segunda SPECT.	154
5.4.3. Correlación entre declinar cognitivo y empeoramiento anual de perfusión.	156
5.4.4. Correlación entre declinar cognitivo anual y perfusión en la segunda SPECT.	158
5.4.5. Estudios de Regresión Múltiple.	159
5.5. Análisis de "clusters".	163
5.5.1. "Clusters" de deterioro cognitivo anual.	163
5.5.2. "Clusters" de hipoperfusión.	167
5.6. Tablas y figuras.	172
6. DISCUSION.	234
6.1. Población de estudio y diseño.	237
6.1.1. Tamaño y selección de la muestra.	237
6.1.2. Clasificación diagnóstica.	238
6.1.3. Edad de la muestra.	239

6.1.4. Otros aspectos demográficos.	240
6.1.5. Tiempo de estudio.	241
6.2. Estado cognitivo.	242
6.2.1. Estudio transversal.	242
6.2.2. Estudio longitudinal.	247
6.2.3. Influencia del grado de deterioro funcional en el estado cognitivo.	248
6.2.4. Patocronia de la demencia.	249
6.3. Perfusión cerebral.	253
6.3.1. Justificación técnica, elección del área de normalización y cálculo de asimetrías.	253
6.3.2. Estudio transversal de perfusión.	255
6.3.2.1. Impresión cualitativa.	255
6.3.2.2. Estimación de la captación por SPECT.	256
6.3.2.3. Estimación semicuantitativa de la perfusión.	257
6.3.2.4. Asimetrías en la SPECT inicial.	258
6.3.2.5. Aplicación práctica real de la cuantificación de la SPECT en el diagnóstico diferencial de la demencia.	262
6.3.3. Estudio longitudinal de perfusión.	263
6.3.3.1. Variación anual de perfusión según diagnóstico.	263
6.3.3.2. Estudio de la variación anual de asimetrías.	265
6.3.3.3. Hipoperfusión, asimetrías y deterioro funcional.	267
6.4. Correlación cognición - perfusión cerebral.	269
6.4.1. Correlación bivariante.	270
6.4.2. Estudios de regresión múltiple.	274
6.5. Análisis de "clusters".	276
6.6. Consideraciones finales.	279
7. CONCLUSIONES	280
8. BIBLIOGRAFIA	284

# **1. INTRODUCCION.**

*Hay que haber empezado a perder la memoria,  
aunque sea sólo a retazos, para darse cuenta de que  
esta memoria es lo que constituye toda nuestra vida.*

*Una vida sin memoria no sería vida .....<sup>(1)</sup>*

*LUIS BUÑUEL.*

**H**ace ya casi 90 años que el neurólogo alemán Alois Alzheimer describió con gran precisión las características anatomopatológicas de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que se caracterizaba por pérdida de funciones intelectuales a edades tempranas de la vida adulta, hecho que le incapacitaba para realizar una vida independiente adecuada <sup>(2)</sup>. Desde entonces, los estudios realizados sobre demencia han llevado, tanto por medio de

observaciones clínicas como por los datos obtenidos con técnicas diagnósticas complementarias, a establecer la existencia de varios tipos etiopatogénicos de demencia que pueden ser consideradas entidades bien diferenciadas <sup>(3, 4)</sup>. Es a raíz de la explosión demográfica de la vejez en los países occidentales <sup>(5, 6)</sup> cuando comienza a observarse un aumento llamativo del número de casos de demencia, que se traduce en una gran amenaza epidemiológica para las décadas venideras, por lo cual, desde los más importantes estamentos sociopolíticos y sanitarios del mundo, se han potenciado diferentes áreas de investigación para tratar de detener o intentar curar la enfermedad, lo que ha supuesto llevar a cabo fuertes inversiones económicas <sup>(7)</sup>. Ello está bien justificado si tenemos en cuenta el crecimiento exponencial del gasto sanitario originado por este tipo de pacientes <sup>(8, 9)</sup>.

Actualmente, existen multitud de líneas de trabajo centradas especialmente en dos campos concretos:

1 - Por una parte, en lo que respecta a métodos diagnósticos, en un intento de hallar un marcador clínico o biológico de la enfermedad que permita actuar de un modo precoz <sup>(10)</sup>.

2 - Por otra, en cuanto a terapéutica, intentando frenar la evolución de la misma. El reciente desarrollo de estudios multicéntricos que parecen demostrar una posible eficacia de nuevos fármacos, ha incrementado notablemente este tipo de estudios <sup>(11, 12)</sup>.

Dentro de los métodos diagnósticos tienen un inusitado interés las técnicas de imagen cerebral, cuyo perfeccionamiento permite en la actualidad, clasificar a los pacientes con deterioro cognitivo en varios subtipos <sup>(13)</sup>.

Otra área de gran importancia es la exploración neuropsicológica de estos sujetos mediante baterías de tests que permitan identificar los grados de deterioro mental que presentan, y medir y controlar de algún modo aquellas alteraciones conductuales y de relación social que les acompañan. La gran proliferación de métodos ha llegado a un punto en el que, seleccionar uno de ellos, resulta bastante comprometido debido a la sofisticación de los mismos y a que, su empleo, se ha reorientado más hacia la investigación epidemiológica que al diagnóstico clínico <sup>(14, 15)</sup>.

Con todo ello, todavía no existe un binomio test-imagen que permita una fiabilidad diagnóstica del 100% y se precisa, por lo tanto, del diagnóstico anatomopatológico para dicha confirmación <sup>(16)</sup>. Ello representaría un mínimo avance desde la época de Alois Alzheimer. Sin embargo, tanto desde el punto de vista genético y clínico, como diagnóstico y terapéutico, son tales los avances que cabe prever un inmediato futuro con soluciones a tan terrible condición <sup>(17)</sup>.

Diversos hechos básicos en el estudio de la demencia se hallan bien establecidos en la actualidad:

1. El tipo de demencia más frecuentemente encontrada es la degenerativa primaria o demencia senil tipo Alzheimer (DSTA) <sup>(18, 19)</sup>, cuyo

---

sustrato patogénico consiste en el depósito anormal de proteína amiloide en las neuronas en forma de placas seniles, resultando en una pérdida de su función y posterior muerte, así como en la presencia de ovillos neurofibrilares en el estudio histopatológico <sup>(20)</sup>.

2. Desde el punto de vista epidemiológico, se observa un aumento poblacional de la franja de edad superior a los 65 años lo que, unido a la mejor supervivencia de los individuos con factores de riesgo cardio y cerebrovascular, hace de la demencia tipo vascular una entidad cada vez más prevalente y que, en algunos lugares, puede superar a la propia DSTA <sup>(21, 22)</sup>. Las entidades mixtas, con datos de afectación vascular y degenerativa, no son tampoco infrecuentes llevando a la creencia de que, en conjunto, se podría estar realmente ante un "síndrome de convergencia" <sup>(23)</sup>.

3. Los avances en el conocimiento de las demencias han permitido establecer en estas últimas décadas protocolos diagnósticos que facilitan el hallazgo de cuadros demenciantes potencialmente reversibles (metabólicos, endocrinológicos o infecciosos) sobre los que todo especialista debe saber actuar <sup>(24)</sup>.

4. Genéticamente, se ha establecido una relación específica entre ciertas anomalías cromosómicas que justifican la mayor prevalencia de DSTA en los individuos de algunas familias <sup>(25, 26)</sup>, y ello ha permitido un mejor conocimiento de su patogénesis. Recientemente se ha establecido una asociación entre la presencia de diferentes alotipos de apolipoproteína E,

---

codificada en el cromosoma 19, y la demencia senil tipo Alzheimer de aparición esporádica <sup>(27, 28)</sup>.

5. Desde hace décadas se dispone de variados instrumentos de medida de funciones superiores (tests neuropsicológicos), pero ninguno de ellos es suficiente por sí mismo para hacer el diagnóstico diferencial de demencia <sup>(15)</sup>.

6. Se han desarrollado diversos métodos bioquímicos y de imagen sin haber llegado todavía a identificar un dato específico suficiente para obtener un diagnóstico de certeza por lo que es necesario aplicar una serie de criterios diagnósticos consensuados de ámbito internacional para obtener una alta fiabilidad <sup>(29)</sup>.

7. En la última década se han ensayado fármacos que parecen haber demostrado cierta interferencia en la progresión de la enfermedad de Alzheimer a través de la potenciación del sistema colinérgico <sup>(30)</sup>. Un aspecto importante a desarrollar durante los próximos años será la manipulación genética terapéutica, aunque resta todavía un intenso trabajo en este campo.

Mientras tanto, el objetivo de los clínicos estriba fundamentalmente en obtener una vía sencilla de identificación de las fases precoces de la enfermedad para poder indicar medidas higiénicas y farmacológicas así como para poner en marcha los mecanismos sociales que puedan ser precisos para el control adecuado del paciente <sup>(31)</sup>.



---

A partir de estos supuestos de conocimiento se pretende desarrollar este trabajo, que trata de evaluar la utilidad de una técnica de imagen funcional cerebral en la medida de la evolución de la demencia y su relación con las modificaciones observadas en la evaluación neuropsicológica y en el deterioro funcional del paciente.

Presentamos a continuación de manera sucesiva:

a) El planteamiento de nuestra hipótesis de partida y de los objetivos que persigue,

b) Las bases teóricas sobre las que asienta nuestro estudio, incluyendo nuestra propia experiencia como grupo <sup>(32 - 38)</sup>,

c) La descripción de los métodos empleados,

d) Los resultados obtenidos y su discusión,

e) Las conclusiones del trabajo, y

f) El sustrato bibliográfico en que se apoya.

## **2. OBJETIVOS.**

---

---

**E**l objetivo fundamental de este trabajo consiste en comparar dos métodos de ayuda en el diagnóstico y tipificación del síndrome demencial y analizar su correlación a lo largo de la evolución de la enfermedad.

El primer método de evaluación es el apartado cognitivo (CAMCOG) de la entrevista estructurada CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*)<sup>(39)</sup> que intenta explorar diferentes aspectos de la función cortical y subcortical.

El segundo de ellos es una técnica de imagen cerebral denominada tomografía de emisión fotónica simple o SPECT (*single photon emission computerized tomography*) que, mediante la administración de un radiofármaco, muestra diferentes aspectos de la función cerebral que no son

---

más que un reflejo de la integridad del flujo sanguíneo cerebral en las diversas áreas córtico-subcorticales<sup>(40)</sup> y empleando un método semicuantitativo para su interpretación.<sup>(41)</sup>

Ambas técnicas combinadas tienen un grado limitado de correlación, sobre todo en los estadios tempranos y tardíos de la demencia,<sup>(36, 42)</sup> pero en este trabajo se intenta comprobar si, con el paso del tiempo, se modifica esta correlación y si, en definitiva, resultaría útil o no repetir ambos estudios tanto para apoyar el diagnóstico como para conocer el grado evolutivo de la enfermedad.

De este estudio se pretenden extraer conclusiones prácticas relativas a la utilización de ambas técnicas, así como determinar si existe un intervalo mínimo a partir del cual, la repetición de alguna de ellas puede aportar datos fiables de la progresión del deterioro de la función cerebral. Al mismo tiempo, la subclasificación de los pacientes del estudio en tipos clínicos y/o grados de deterioro, deben de aportar datos diferenciadores en la interpretación de los resultados que podrían mejorar la aplicabilidad de los criterios diagnósticos preestablecidos.

De todo ello se extrae la siguiente HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1) Existe una técnica de evaluación neuropsicológica integral (CAMCOG) que sirve para establecer de forma muy aproximada la evolución de la Demencia en el curso del tiempo.

---

2) Existe una técnica de medida de función cerebral (SPECT) que sirve para establecer de forma aproximativa el tipo de evolución funcional temporal de la Demencia.

3) Puede encontrarse una correlación entre la medida de dicha evolución obtenida por ambas técnicas.

Además, se podrían obtener datos de gran interés en cuanto a:

a) La utilidad de la repetición de ambas técnicas en un periodo determinado de tiempo (un año).

b) La posibilidad de predecir un modelo de evolución de los diferentes tipos de demencia según los hallazgos neuropsicológicos, clínicos y funcionales iniciales.

c) La identificación de subgrupos poblacionales con distinta velocidad de evolución de la demencia.

### **3. BASE TEORICA.**

**S**e lleva a cabo en esta sección una breve revisión sobre la demencia y sus tipos más frecuentes, así como de sus aspectos fisiopatológicos y aproximación diagnóstica, deteniéndose en las formas evolutivas más frecuentes y, particularmente, en la utilidad de los métodos de evaluación empleados en este estudio y su validez en estudios de tipo longitudinal.

Aunque se repasarán de modo general todos los aspectos tratados en la literatura médica internacional en torno a la demencia, se hará especial hincapié en aquellos que resulten más relevantes para el presente estudio. Así, se presentan sucesivamente:

- Aspectos generales y evolutivos de los diferentes tipos clínicos de demencia.

- CAMCOG: Su aplicabilidad en estudios de seguimiento.
- SPECT cerebral y otras técnicas de medida de perfusión cerebral: Su utilidad en estudios longitudinales de demencia.

### 3.1. DEMENCIA.

#### 3.1.1. Concepto. Definición histórica. Clasificación.

Etimológicamente, "demencia" proviene del latín "*dementia*" que significa "ausencia de pensamiento". El Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua en su última edición recoge el término demencia como:

"Estado de debilidad, generalmente progresivo y fatal, de las facultades mentales".<sup>(43)</sup>

Actualmente, se entiende por demencia la presencia de un deterioro adquirido y persistente de la función intelectual con un compromiso de varios aspectos de la actividad mental: lenguaje, memoria, capacidad visuoespacial, personalidad y cognición (pensamiento, capacidad de juicio, cálculo, etc.) y que repercute sobre las actividades sociales y/o laborales del paciente.<sup>(24)</sup>

Según los estudiosos de la historia de la demencia se deben distinguir dos etapas en el conocimiento de esta enfermedad; una antes y otra después de Alois Alzheimer<sup>(44)</sup>.

Médicos y políticos de las antiguas Grecia y Roma y, con posterioridad, personajes literarios<sup>(45)</sup>, hacen referencia a la pérdida de facultades mentales con la edad. Benjamin Rush, padre de la psiquiatría americana, describe a



finales del siglo XVIII la "segunda niñez de algunos ancianos" con deterioro progresivo de toda facultad mental en la que se llega a perder el control esfinteriano <sup>(46)</sup>.

Posteriormente se describen algunos hechos característicos de la demencia como la atrofia cerebral, las alteraciones del hipocampo y la implicación de factores vasculares.

A. Alzheimer describió en 1907 <sup>(2, 47)</sup> el aparatoso cuadro de afectación cerebral de una mujer de 51 años de edad a la que siguió durante aproximadamente cuatro años y que presentó todos y cada uno de los rasgos clínicos que hoy conocemos, hasta alcanzar el momento de su fallecimiento en un estado de inmovilidad y desconexión total. El estudio microscópico del tejido cerebral que realizó sobre la necropsia mostró hallazgos hasta entonces poco conocidos, lo que le valió un inmediato reconocimiento (Kraepelin), persistiendo hoy en día la denominación de enfermedad de Alzheimer para el tipo más común de demencia degenerativa <sup>(48)</sup>.

Desde entonces, los esfuerzos por analizar la correlación fisiopatológica y clínica de la demencia degenerativa cobran especial relevancia hasta nuestros días con singular dedicación por parte de algunos estudiosos del sistema nervioso central, como D. Santiago Ramón y Cajal, que trata de explicar la función que desempeñan las placas seniles <sup>(49)</sup>. Nuevos casos similares fueron observados por otros autores en los siguientes años y han de transcurrir cinco o seis décadas para que se repare de nuevo en la importancia

---

de esta enfermedad. En esta época, se intenta establecer una serie de criterios que definan correctamente el síndrome demencial, habiendo de esperar hasta 1987, con la aparición de la tercera edición revisada del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* o DSM - III - R <sup>(50)</sup>, para obtener un respaldo universal a la definición más comúnmente aceptada hoy en día (tabla 3.1). Durante estos últimos veinticinco años y a raíz del envejecimiento poblacional se han desarrollado todas las líneas de investigación epidemiológica, etiopatogénica, diagnóstica y terapéutica que son objeto de esta revisión.

La clasificación de la demencia ha sido un tema de controversia hasta fechas recientes, sobre todo en lo referente a la forma degenerativa, que ha sido denominada presenil, o de presentación precoz, para diferenciarla de otra más tardía <sup>(51)</sup>. Hoy en día se cree que se trata de una única entidad por lo que se habla de demencia senil tipo Alzheimer (DSTA).

En un punto diferente debe ser clasificada la demencia de origen vascular, como se reconoce desde comienzos de este siglo <sup>(52)</sup>.

Desde un punto de vista topográfico se han diferenciado dos grandes grupos de demencias :

i) la cortical, que engloba a dos entidades fundamentales: la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Pick <sup>(53)</sup> o "demencia cortical

primaria focal de localización frontal", que afectan sobre todo a la sustancia gris de la corteza.

ii) la subcortical <sup>(54, 55)</sup>, que incluye enfermedades extrapiramidales, hidrocefalia, enfermedades de la sustancia blanca y enfermedad vascular subcortical que afecta a estructuras de la base, tálamo y tronco del encéfalo.

Existen otras demencias secundarias que pueden tener etiología múltiple <sup>(56)</sup> (tóxica, infecciosa, metabólica) con patrones difusos, mixtos o variables, así como la demencia que ocurre por enfermedad vascular cortical.

En los ancianos destacan, sobre todo por su prevalencia, dos entidades objeto de estudio en la actualidad:

a) Demencia senil degenerativa tipo Alzheimer (DSTA) cuyos criterios han sido redefinidos recientemente por la NINCDS - ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) <sup>(57)</sup> (tabla 3.2) y que son los más utilizados, si bien se dispone ya de la definición según la DSM - IV <sup>(58)</sup> (tabla 3.3). Con los primeros, se sentaron las bases para establecer el diagnóstico de DSTA con una alta fiabilidad en ausencia de biopsia cerebral, lo cual permite al clínico orientar adecuadamente el seguimiento. Estos criterios sin embargo han sido sometidos con frecuencia a crítica <sup>(59 - 61)</sup> por su falta de sensibilidad cuando se han contrastado con los hallazgos patológicos.

b) Demencia vascular (anteriormente denominada multiinfarto). Siguiendo el mismo esquema que para la DSTA, la NINDS - AIREN <sup>(62)</sup>

(*National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences*) ha establecido unos criterios para su definición en posible, probable y definitiva (tabla 3.4). De igual modo, la DSM - IV <sup>(58)</sup> (tabla 3.5) contempla los nuevos criterios para demencia vascular, si bien no distingue grados de probabilidad.

Tanto en el caso de los criterios de la NINDS - AIREN para demencia vascular como en los nuevos criterios DSM - IV se precisarán estudios de validación que permitan su utilización de forma sistemática con garantías de fiabilidad <sup>(63, 64)</sup>.

La coexistencia de datos clínicos de tipo degenerativo con enfermedad cerebrovascular que pueda justificar parte del curso clínico de la demencia ha originado el término demencia de origen mixto o demencia mixta para cuya definición no existen actualmente criterios estrictos <sup>(64, 65)</sup>.

### 3.1.2. Epidemiología.

Las previsiones demográficas parecen apuntar a que la demencia puede convertirse en una causa fundamental de muerte a comienzos del próximo siglo XXI <sup>(66)</sup>. Esta situación ha llevado a un gran desarrollo de los estudios de investigación epidemiológica en todo el mundo con la intención de analizar la prevalencia, incidencia y, sobre todo, los factores de riesgo para padecer una demencia.

### 3.1.2.1. Prevalencia de demencia.

Las cifras de prevalencia de demencia senil en nuestro medio que aparecen en la literatura presentan una gran variabilidad <sup>(67)</sup> debido, bien a la dificultad para obtener información adecuada, bien por el exceso de casos recogidos en población institucionalizada. Además, su detección precoz resulta difícil para médico y familiares, lo que lleva a una importante subestimación.

A pesar de estas dificultades, se puede hablar en general de una prevalencia de demencia en países occidentales en torno al 10% en la población mayor de 50 años, aunque estas cifras oscilan según los diversos estudios <sup>(18, 68, 69)</sup>. Se ha demostrado que aumenta con la edad, llegando a observarse cifras cercanas al 30% en nonagenarios <sup>(22, 70, 71)</sup>.

Para comprender bien el análisis de la prevalencia se debe recurrir a estudios amplios como los desarrollados en Estados Unidos <sup>(70, 72, 73)</sup> o bien al europeo Eurodem <sup>(74)</sup>, donde se han llevado a cabo seguimientos longitudinales con decenas de miles de personas y que ha podido estimar mejor el cálculo de prevalencia, cifrándola en concreto entre un 10 y un 15% por encima de los 65 años. La prevalencia de las formas más graves o avanzadas de la enfermedad alcanzaría un 4% en la población general. En el estudio de A. Lobo (Zaragoza), se confirmaron estas cifras encontrando que la causa más frecuente de demencia es la degenerativa (70%) <sup>(75)</sup>. Aunque la DSTA ha sido la demencia más frecuente en la mayoría de estudios, el control

sobre los factores de riesgo vascular y la mejor supervivencia de estos sujetos hace que, las demencias de etiología vascular y/o mixtas, aumenten su prevalencia <sup>(21, 22, 71, 76 - 79)</sup>.

### 3.1.2.2. Incidencia de demencia.

Su determinación resulta compleja debido a que, para ello, se precisa de costosos estudios de tipo longitudinal <sup>(80)</sup>. En el ámbito español, por ejemplo, no se ha desarrollado por completo ningún estudio de incidencia aunque ha habido varios intentos <sup>(81)</sup>. Los trabajos más prestigiosos <sup>(82)</sup> hablan de una incidencia anual de demencia del 1% en la población general. Estas cifras aumentan con la edad, correspondiendo cerca del 50% a enfermedad de Alzheimer, y el resto a demencia vascular y de otras etiologías.

Llevado a series necrópsicas, la prevalencia por diagnóstico se ajusta a cifras que van del 45 al 50% para DSTA, un 20% correspondería a demencia vascular y el resto a formas mixtas <sup>(83, 84)</sup>.

### 3.1.2.3. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo asociados a DSTA que están bien establecidos hasta la fecha son: la edad y el acúmulo familiar o factor genético <sup>(85 - 87)</sup>. Se estudia el papel que pueden desempeñar las lesiones vasculares en su génesis <sup>(88, 89)</sup>. Otros factores parece menos probable que influyan decisivamente <sup>(85)</sup>, como el sexo femenino, el nivel educativo, los traumatismos craneoencefálicos o algunos tóxicos como el aluminio.

Los factores de riesgo para Demencia de tipo vascular <sup>(90, 91)</sup> son mejor conocidos, ya que se trata de situaciones prevenibles <sup>(92)</sup> y en clara relación con el desarrollo de patología cerebrovascular (hipertensión arterial, cardiopatías, hipercolesterolemia, tabaco, obesidad, hipotensión, etc.).

### 3.1.3. Etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Neuropatología.

En la génesis de la DSTA no se ha podido identificar un posible único factor causante del proceso y por ello, a partir de los múltiples hallazgos en las áreas bioquímica, genética y anatomopatológica, surgen diversos modelos que pretenden explicar el fenómeno <sup>(23, 93)</sup>.

#### 3.1.3.1. Neuropatología.

Los hechos neuropatológicos conocidos desde A. Alzheimer <sup>(2)</sup> se resumen en:

a) **Macroscópicos:** Suele existir atrofia significativa con afectación de sustancia gris (pérdida neuronal) a nivel frontotemporal y en hipocampo, con dilatación ventricular "ex vacuo". Sin embargo, estos hallazgos pueden ser compatibles con ausencia de deterioro cognitivo <sup>(94)</sup>.

b) **Microscópicos:** Las lesiones básicas son las placas seniles (depósitos de sustancia amiloide extraneuronal) y los ovillos neurofibrilares (acúmulos de neurofilamentos intraneuronales que reaccionan con proteínas anormalmente fosforiladas) <sup>(95, 96)</sup>.

Otras alteraciones menos específicas son:

/ Degeneración granulovacuolar intracitoplasmática de predominio en hipocampo <sup>(95)</sup>.

/ Angiopatía amiloide: Vasculopatía que se piensa juega un papel decisivo en la génesis de la enfermedad <sup>(97)</sup>.

/ Cuerpos de Hirano (inclusiones eosinofílicas) <sup>(98)</sup>.

/ Hiperplasia astrocitaria: Aumento de las células gliales en la periferia de las placas seniles <sup>(99)</sup>.

El hecho mismo de su inespecificidad ha llevado al establecimiento de unos criterios cuantitativos que permitan confirmar el diagnóstico anatomopatológico de DSTA <sup>(100)</sup>.

### 3.1.3.2. Teorías patogénicas.

Todos estos hallazgos junto con otros de índole bioquímica y genética han llevado al desarrollo de diversas teorías patogénicas:

a) Hipótesis genética: Una de las más aceptadas hoy en día tras la puesta en relación de la DSTA con diversas mutaciones cromosómicas en regiones cercanas al punto de codificación de la proteína precursora de amiloide (cromosoma 21) <sup>(25, 101)</sup>. Otras mutaciones se han descrito en relación con la presentación precoz (cromosoma 14) <sup>(26)</sup> o tardía de la enfermedad (cromosoma 19) <sup>(27)</sup>. En este sentido, la codificación próxima de la apolipoproteína E a la región mutada del cromosoma 19, ha permitido estudiar la carga genética de pacientes con DSTA, encontrando cierta asociación entre



la presencia del alelo E4 (sobre todo homocigotos) y su aparición <sup>(28, 102, 103)</sup>, mientras que los individuos que llevan el alelo E2 estarían protegidos. A pesar de su interrelación con el mecanismo patogénico, estas afirmaciones no están exentas de polémica <sup>(104, 105)</sup>. Finalmente, el acúmulo familiar, - cercano al 50% de riesgo de incidencia en familiares de primer grado - , no hace sino reafirmar la importancia de dichos hallazgos <sup>(86)</sup>.

b) Hipótesis neuroquímica: Varios sistemas de neurotransmisión se encuentran implicados en las alteraciones subyacentes características de la DSTA. Muchas de éstas aparecen también en ancianos sanos. La relación que tienen con la neurobiología continúa siendo una incógnita y no se puede diferenciar adecuadamente su papel como causa, o bien, como consecuencia del daño neuronal.

El sistema colinérgico es el que más se deteriora en la DSTA <sup>(106)</sup>. En este sentido, se ha descrito disminución de las enzimas acetilcolintransferasa (sintetizadora) y acetilcolinesterasa (que destruye acetilcolina) en los cerebros de estos pacientes, por lo que las líneas terapéuticas más recientes están orientadas a su prevención <sup>(11, 12, 30)</sup>. Otros sistemas como el dopaminérgico, noradrenérgico, gabaérgico y serotoninérgico presentan alteraciones parciales. En la actualidad, adquiere interés el probable papel de los aminoácidos excitatorios y de las vías glutaminérgicas en el desarrollo del cuadro clínico <sup>(107)</sup>, así como el estudio de los factores neurotróficos <sup>(108)</sup>, disminuidos en la DSTA y con los que se podría actuar terapéuticamente.

c) Otras hipótesis patogénicas se han formulado con idéntico interés en relación con la aparición de la DSTA aunque van perdiendo vigor. Así se ha hablado de diversos factores neuroinmunes <sup>(109)</sup>, neurotóxicos (aluminio) <sup>(110)</sup> e infecciosos (priones) <sup>(111)</sup>.

d) Se desconoce en la actualidad el verdadero papel de los factores vasculares (angiopatía amiloide, enfermedad de pequeño vaso) en el desarrollo de la DSTA, aunque parece que pueda ser muy importante y justificar un buen número de casos de los que se denominan demencia mixta, sin antecedentes cerebrovasculares de importancia (ictus) <sup>(112, 113)</sup>.

La dificultad para hallar una única justificación para la génesis de la enfermedad de Alzheimer ha hecho que varios autores consideren que, en realidad, existen un conjunto de factores que llevan a su desarrollo <sup>(23)</sup>. Del mismo modo, la biología molecular ha llegado a poder explicar parcialmente el hecho metabólico intrínseco que causa la DSTA, como refleja la hipótesis de la "cascada amiloide" de J. Hardy <sup>(93)</sup>.

#### 3.1.4. Etiopatogenia de la demencia vascular. Neuropatología.

En el diagnóstico diferencial de la DSTA ocupa un lugar preferencial la demencia vascular (DV), ya sea como entidad única o asociada a la primera (demencia mixta) <sup>(76)</sup>.

La patogenia de la demencia de origen vascular ha sido objeto de múltiples debates y, en la actualidad, han sido abandonados términos

incompletos como "demencia multiinfarto" incluso por el propio autor de esta definición <sup>(114, 115)</sup>. Este término ha desaparecido también en los nuevos criterios de uso internacional <sup>(58, 62, 116)</sup>.

Los hechos subyacentes al desarrollo de una DV son fundamentalmente de tres tipos:

a) Efecto acumulativo de infartos cerebrales múltiples relativamente grandes que lesionan un volumen de masa cerebral en áreas corticales y/o subcorticales suficiente para causar deterioro cognitivo. Equivaldría al concepto de demencia multiinfarto de Hachinski.

b) Degeneración de la sustancia blanca con desmielinización isquémica, pérdida axonal y astrogliosis de modo difuso, predominando en áreas periventriculares. Se le denomina también encefalopatía aterosclerótica subcortical de Binswanger <sup>(118)</sup>, tiene su origen en los factores de riesgo vascular más conocidos como la hipertensión arterial y se traduce generalmente por una radiolucencia periventricular (leucoaraiosis) <sup>(119, 120)</sup> en tomografía axial computarizada (TAC) y en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN).

c) Estado lacunar o existencia de pequeños infartos múltiples que, a veces, pasan clínicamente inadvertidos y que pueden llevar a un deterioro cognitivo de lenta evolución <sup>(121)</sup>.

Se ha desechado en la actualidad, por lo tanto, el concepto de isquemia crónica difusa cerebral o hipoperfusión mantenida, - que era el mecanismo

antiguamente aceptado -, para dar mayor relevancia al hecho bien conocido de la aparición de una demencia tras sufrir un accidente cerebrovascular <sup>(122)</sup>.

A pesar de los múltiples estudios realizados hasta la fecha <sup>(3, 84, 123)</sup>, no existen todavía unos criterios anatomopatológicos firmes para el diagnóstico definitivo de DV <sup>(63)</sup> y será necesario definir hasta que punto la localización, el volumen de tejido afectado y el número de lesiones vasculares son la causa de esa demencia. Al mismo tiempo, la asociación de estas lesiones a una demencia degenerativa llevarían, independientemente de su extensión, a la denominada demencia mixta <sup>(64, 122)</sup>.

### 3.1.5. Evolución clínica de la demencia.

#### 3.1.5.1. Demencia senil tipo Alzheimer.

El patrón evolutivo más típico de la DSTA es de comienzo monosintomático (generalmente, pérdida de memoria reciente) con un deterioro progresivo de las funciones superiores, que puede acompañarse en cualquier momento de otros síntomas de tipo psiquiátrico <sup>(24)</sup>.

A pesar de la gran heterogeneidad clínica de la DSTA <sup>(124)</sup>, existe un consenso general en que los síntomas que caracterizan a esta enfermedad deben ser clasificados en tres categorías diferentes: Alteraciones cognoscitivas, alteraciones no cognoscitivas y signos neurológicos.

/ Clásicamente se había considerado casi patognomónico para DSTA la pérdida de la memoria reciente junto a la tríada "afasia - apraxia - agnosia",

que traduciría una afectación cortical. Sin embargo, aunque todos estos síntomas pueden presentarse a lo largo de la evolución, los criterios diagnósticos más aceptados ya no obligan a su presencia para el diagnóstico de sospecha <sup>(58)</sup>.

/ Adquiere mayor importancia, si cabe, el desarrollo de trastornos no cognitivos, como la depresión, la ansiedad o la agitación, así como las diferentes alteraciones psiquiátricas (delirio, alucinaciones, agresividad, vagabundeo, etc) que la acompañan, y para las que se ha generado un amplio arsenal terapéutico <sup>(125)</sup>.

El modo en que acontece el declinar cognitivo y funcional del paciente está sujeto a tal heterogeneidad que se ha tratado de identificar algún factor predictor de cada patrón. En promedio, se han determinado cifras de empeoramiento en el test cognitivo de más amplia difusión, el *Mini-Mental State Examination* de Folstein <sup>(126)</sup> (MMSE), entre 2 y 4 puntos por año <sup>(15, 127)</sup>, pero su variabilidad es muy amplia. Así, existen numerosos estudios que intentan, en base a los hallazgos iniciales de la exploración psicopatológica, predecir el patrón clínico de la enfermedad y calcular la rapidez de su progresión <sup>(128)</sup>.

Se ha postulado <sup>(127)</sup> que la alteración inicial de los subtests de lenguaje predice adecuadamente el deterioro en puntuación del MMSE. De igual modo, la presencia precoz de alteraciones del comportamiento, parece ser el predictor más importante de deterioro funcional medido con escalas de

actividades de la vida diaria y conductuales. Por fin, las puntuaciones más bajas en los tests no verbales predicen mejor el deterioro funcional que el cognitivo. Estos hallazgos llevaron a postular que, la afectación inicial del hemisferio dominante (donde radican las funciones del lenguaje) originaría un deterioro de índole fundamentalmente cognitiva, mientras que la del hemisferio no dominante provocaría un deterioro de tipo funcional al estar involucradas, entre otras, las funciones visuoespaciales.

Cuando la enfermedad progresa a estadios más avanzados, un número considerable de pacientes se encuentran en similar situación cognitiva y funcional, lo que se interpreta como el resultado de la afectación bilateral hemisférica final <sup>(23)</sup>.

De algún modo, estos factores intrínsecos al paciente, junto con otros de tipo predisponente de más dudosa influencia <sup>(129, 130)</sup> (edad de comienzo, sexo o nivel educacional), son los que llevan a patrones evolutivos diferentes, pudiéndose encontrar desde demencia rápidamente progresiva hasta pacientes con más de 10 años de evolución.

Finalmente, varios hechos clínicos han sido puestos en relación con una progresión más rápida, aunque será preciso llevar a cabo estudios que lo confirmen:

- Deterioro de los aspectos sintácticos del lenguaje <sup>(131)</sup>.
- Deterioro en la memoria visuoespacial <sup>(132)</sup>.
- Síntomas psicóticos <sup>(133)</sup>.

- Signos extrapiramidales y mioclonías <sup>(134)</sup>.
- Enfermedad cerebrovascular y/o radiolucencias periventriculares en TAC o RMN <sup>(135)</sup>.

### 3.1.5.2. Demencia vascular.

Si la enfermedad de Alzheimer se presenta con gran heterogenicidad clínica, no lo es menos la demencia vascular (DV) cuyo patrón evolutivo puede ser de lenta progresión o bien de curso fluctuante <sup>(24)</sup>. Sin embargo, posee una serie de características que reflejan su probable mecanismo fisiopatológico y los factores de riesgo que la originan <sup>(136, 137)</sup>.

- Comienzo abrupto, con deterioro escalonado y fases de estabilidad.
- Confusión de predominio nocturno.
- Rasgos depresivos.
- Labilidad emocional.
- Signos o síntomas que traducen focalidad neurológica.

Todas estas características clínicas han sido empleadas durante años como criterios de probabilidad y para realizar el diagnóstico diferencial con la DSTA <sup>(138)</sup>. A todos estos datos, han sido añadidos criterios radiológicos <sup>(139)</sup> y anatomopatológicos <sup>(140)</sup> para llegar a una sensibilidad diagnóstica próxima a un 90 % <sup>(123)</sup>. Estudios de seguimiento clínico de estos pacientes muestran asimismo una mayor mortalidad que los que sufren probable DSTA <sup>(141)</sup>.

Finalmente, el patrón evolutivo descrito resulta interferido por la coexistencia de enfermedad degenerativa, existiendo acuerdo en que debe

aceptarse un tercer patrón mixto que compartiría datos clínicos de evolución progresiva con síntomas corticales típicos de degeneración, junto con antecedentes claros de enfermedad cerebrovascular <sup>(22 - 24, 64)</sup>.

### 3.1.6. Valoración diagnóstica de la demencia.

La aproximación diagnóstica a un paciente con sospecha de deterioro cognitivo comienza por la identificación del mismo mediante tests sencillos, habitualmente empleados en detección precoz en la comunidad o "screening". Cuando se confirma dicha sospecha, se pasa a realizar una evaluación neuropsicológica más específica por parte del especialista adecuado y, a ello, se añaden pruebas complementarias que permitan descartar un origen secundario y reversible de la demencia. Generalmente se precisa de un seguimiento mínimo de seis meses para confirmar el diagnóstico y poner una etiqueta al cuadro clínico <sup>(16, 24, 142)</sup>. Con ello se consigue una sensibilidad y especificidad próximas a un 95%, que solamente llega al 100% con el diagnóstico anatomopatológico <sup>(143, 144)</sup>.

Existe un consenso general en que el abordaje inicial del deterioro cognitivo debe ser multidisciplinar, asentándose en los siguientes pilares <sup>(145)</sup>:

- Evaluación neuropsicológica.
- Exploración neurológica.
- Diagnóstico diferencial desde el punto de vista médico.
- Examen psiquiátrico.



### 3.1.6.1. Evaluación neuropsicológica.

Se trata de la herramienta clínica básica en la aproximación al estudio de un deterioro cognitivo <sup>(15, 24, 146)</sup>. Las áreas que deben ser estudiadas son:

/ Estado de conciencia: El nivel de atención puede estar interferido por una disminución del nivel de conciencia por lo que debe ser explorada antes de comenzar a realizar una batería de tests.

/ Humor y afecto: Apartado que engloba una serie de aspectos propios de una personalidad bien estructurada o, por el contrario, premórbida que pueden condicionar la aparición de demencia junto con trastornos afectivos.

/ Lenguaje: Se exploran habitualmente seis funciones básicas del lenguaje como son la fluencia, la comprensión, la repetición, la nominación, la lectura y la escritura. La amplia topografía cerebral del lenguaje permite inducir a que nivel radica el déficit en base a los hallazgos de este apartado.

/ Función visuoespacial: Elemento más complejo por depender simultáneamente de varias áreas cerebrales. El sujeto debe demostrar que puede copiar un dibujo, tanto bidimensional como tridimensional <sup>(147)</sup>.

/ Memoria: Debe ser desglosada en sus diferentes elementos que son el recuerdo inmediato, la capacidad para aprender nuevo material o memoria reciente de corta duración y la capacidad para recordar hechos aprendidos previamente o memoria remota. Como fenómeno asociado puede aparecer la confabulación o intento por parte del paciente de corregir su defecto mnésico en un momento determinado.

/ Otras funciones cognitivas: A destacar los aspectos de cálculo, pensamiento abstracto y, en último lugar, el contenido del pensamiento que, en etapas aparentemente precoces, puede presentar síntomas psiquiátricos o alteración de la capacidad de juicio que lleven a una dificultad importante de integración del individuo en el medio.

Este conjunto de elementos cognitivos se incluye en baterías muy amplias de tipo psicológico cuyo principal inconveniente estriba en la duración prolongada de la entrevista y, aunque exploran muy fehacientemente todos los aspectos intelectuales, son poco válidos a la hora de aportar datos de tipo etiológico <sup>(24, 148)</sup>. Así, se han desarrollado tests sencillos y rápidos para su uso en la práctica clínica que permitan estudiar amplias poblaciones. De ellos, el más ampliamente utilizado es el MMSE de Folstein <sup>(126)</sup>, cuya versión en castellano de A. Lobo <sup>(149)</sup> ha sido validada en nuestro medio (tabla 3.6).

En dicho test se trata de reflejar la existencia de defectos en áreas cognitivas muy concretas: Orientación, Fijación, Atención y Cálculo, Memoria Reciente, Lenguaje y Praxis. Sobre una puntuación máxima de 35 se estableció un punto de corte que permitiese identificar un deterioro cognitivo con una sensibilidad elevada, calculándose entre 23 y 24 puntos el momento de iniciar una segunda fase diagnóstica de confirmación. Sin embargo, ha habido autores que han encontrado una gran influencia de la edad y del nivel cultural o educacional en dicho punto de corte <sup>(15, 24, 150 - 152)</sup>, por lo que este

instrumento no es utilizado para realizar el diagnóstico sino como sistema grosero en la primera aproximación o despistaje clínico.

Lo mismo ocurre con otros tests breves habitualmente empleados como el de orientación - memoria - concentración de Katzman <sup>(153)</sup>, el *test del reloj* de Shulman <sup>(154)</sup>, el test cognitivo de Crichton <sup>(155)</sup> o el *Short Portable Mental Status Questionnaire* de Pfeiffer <sup>(156)</sup>.

La aplicación de dichos cuestionarios ha permitido clasificar el deterioro en leve, moderado o grave según sus puntuaciones. Sin embargo, este aspecto resulta mucho mejor evaluado con escalas específicas de deterioro funcional que, en su mayor parte, derivan de la de Blessed <sup>(157)</sup> (tabla 3.7). En ellas se intenta recoger información sobre movilidad, capacidad de comunicación, comportamiento, grado de independencia, estado afectivo, sueño y otras alteraciones conductuales que interfieren con el estado funcional del paciente.

De más reciente introducción son las escalas de deterioro que incluyen aspectos globales de la demencia (cognitivos y funcionales), y que permiten clasificar adecuadamente al paciente desde un punto de vista pronóstico. Las más destacadas son la "*Clinical Dementia Rating Scale*" (C.D.R.) <sup>(158)</sup> que aparece en la tabla 3.8, la "*Global Deterioration Scale*" de Reisberg <sup>(159, 160)</sup>, o la IQCODE <sup>(161)</sup>. En conjunto, la pretensión de estas escalas es poder documentar la demencia del paciente en relación con el deterioro que ésta ocasiona en sus actividades de la vida diaria.

Finalmente, para complementar estos tests y, sobre todo, con fines de investigación epidemiológica, se han diseñado las denominadas entrevistas estructuradas. Entre ellas destacan por su empleo internacional la diseñada por el "*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*"<sup>(162)</sup>, la "*Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)*"<sup>(163)</sup>, y, de uso más extendido en Europa, el CAMDEX<sup>(39)</sup> (cuyo apartado cognitivo CAMCOG se emplea en el presente trabajo), cuyo objetivo es definir una serie de criterios diagnósticos operativos a partir de los hallazgos neuropsicológicos, psiquiátricos, clínicos, físicos y de laboratorio iniciales.

En conjunto, la exploración neuropsicológica avanza hacia una identificación lo más precoz posible del cuadro de demencia, la aproximación a su etiología y la subsecuente intervención terapéutica.

### 3.1.6.2. Exploración física y neurológica.

Incluidas ya en protocolos estandarizados, la exploración física y neurológica van encaminadas a detectar signos de demencia reversible y, en su defecto, pruebas evidentes del origen de la enfermedad.

En este sentido, se ha puesto énfasis especial en la rápida evolución que tendrían aquellos pacientes con probable DSTA que comienza con un cuadro neurológico de predominio extrapiramidal y/o mioclonías<sup>(134, 164)</sup>. Otros parámetros, como los reflejos primitivos<sup>(165)</sup>, resultan menos sensibles para la etiología pero pueden orientar bastante hacia afectación de lóbulos frontales y ganglios basales, en los estadios más avanzados de la demencia.

### 3.1.6.3. Determinaciones analíticas.

No existe en la actualidad un test bioquímico sencillo que sirva para realizar la detección precoz de una demencia, por lo que únicamente se emplean las técnicas de laboratorio para excluir una demencia tratable de origen endocrino - metabólico, inflamatorio, infeccioso o por déficit vitamínico (24, 56). Las determinaciones sanguíneas protocolizadas de hemograma, bioquímica básica, velocidad de eritrosedimentación, electrolitos, proteinograma, hormonas tiroideas, serología luética, vitamina B 12 y ácido fólico deberían ser incluídas en el estudio inicial de todo paciente con deterioro cognitivo, por cuanto las enfermedades derivadas de sus alteraciones pueden llevar, en ausencia de rápida corrección, a una demencia irreversible (166 - 168).

El estudio de otros flúidos corporales como líquido cefalorraquídeo (LCR) no ha llegado a hacerse rutinario en nuestro medio, aunque varios autores proponen su uso para descartar adecuadamente infecciones del sistema nervioso central. En el futuro, podrá ser factible la determinación de proteína precursora de amiloide en LCR, así como estudios genéticos que puedan ser útiles para el manejo terapéutico (169, 170).

### 3.1.6.4. Técnicas electroneurofisiológicas.

Aunque la electroencefalografía (EEG) es una técnica de amplio uso en diagnóstico neurológico, no ha alcanzado la importancia esperada en el campo de las demencias debido a la presencia frecuente de datos inespecíficos. Se

han descrito alteraciones en la transmisión córtico-subcortical así como un aumento de la actividad *delta* y *theta* <sup>(171)</sup>.

Los datos de EEG pueden ser sometidos a un análisis espectral y utilizarlos para crear un mapa topográfico o "*Brain Electrical Activity Mapping*" (BEAM) o cartografía cerebral, que muestra con mayor definición la actividad cuantificada en las diferentes regiones cerebrales. Se han encontrado diferencias en la distribución de la actividad de ondas lentas entre ancianos sanos y dementes <sup>(172 - 174)</sup>.

La respuesta a estímulos evocados visuales o auditivos han mostrado actividad lentificada en pacientes con DSTA. La denominada *onda P300* en concreto reflejaría un retraso en la respuesta evocada tardía en estos pacientes <sup>(175)</sup>.

#### 3.1.6.5. Técnicas de neuroimagen.

El desarrollo tecnológico ha permitido llegar a obtener grandes mejoras en la neurorradiología. Así se dispone no sólo de imagen estática (TAC y RMN), sino también de técnicas de imagen dinámica que permiten analizar datos tanto metabólicos como índices de perfusión cerebral. Es el caso de los estudios de flujo sanguíneo cerebral o rCBF (*Regional Cerebral Blood Flow*), la tomografía por emisión de positrones o PET (*Positron Emission Tomography*) y la SPECT (técnica empleada en el presente trabajo) <sup>(176, 177)</sup>.

El empleo de todas ellas no se ha generalizado al estudio básico de la demencia ya que, en su mayoría, se reservan al campo de la investigación

fisiopatológica. Sin embargo, varios autores proponen su uso reglado para el diagnóstico diferencial inicial y como método de apoyo al diagnóstico clínico de la DSTA, así como para su seguimiento <sup>(177, 178)</sup>.

Los aspectos más destacados de cada una de ellas podrían resumirse en:

a) TAC cerebral: Esta técnica es de uso extendido a nivel de consulta especializada en la actualidad y resulta de gran utilidad para el diagnóstico inicial, por cuanto permite orientar los hallazgos clínicos hacia un perfil etiológico de mayor fiabilidad, al tiempo que excluye procesos orgánicos responsables del deterioro cognitivo <sup>(179)</sup>.

En la DSTA, suele mostrar un aumento del tamaño ventricular junto con *atrofia de predominio en la cisura de Silvio, áreas temporales y frontales con alargamiento de los cuernos temporales de los ventrículos laterales*. Estos hallazgos han sido estudiados como posibles marcadores precoces de demencia, aunque no hay datos concluyentes <sup>(180, 181)</sup>. Asimismo, la presencia de hipodensidades en la sustancia blanca periventricular, es más frecuente que en la población general. Sin embargo, este dato, junto con imágenes sugerentes de infartos antiguos de diverso tamaño, sería más propio de una demencia de origen vascular <sup>(182)</sup>.

b) Resonancia Magnética Nuclear: El poder de resolución de esta técnica supera claramente a la TAC, proporcionando una mejor diferenciación entre sustancia gris y blanca <sup>(179)</sup>. Sin embargo, resulta muy costosa y su

empleo está cada vez más orientado hacia el diagnóstico de la demencia vascular.

Los hallazgos no difieren básicamente de los de la TAC, demostrando una mayor sensibilidad para detectar hipodensidades periventriculares, aunque los cambios en sustancia blanca son muy frecuentes en ancianos sanos y en aquellos con accidentes cerebrovasculares previos <sup>(183 - 185)</sup>.

c) Tomografía de Emisión Positrónica (PET): Mediante la introducción al flujo sanguíneo de productos químicos seleccionados y marcados radiactivamente se puede reconstruir mediante imagen el consumo teórico de oxígeno (utilizando oxígeno-15) o bien, el metabolismo de glucosa (generalmente con fluorina marcada con 18-deoxiglucosa) <sup>(186, 187)</sup>.

En el anciano sano se ha detectado con esta técnica una leve disminución de la actividad frontal, conservando el resto a pesar de la atrofia esperada para la edad <sup>(188)</sup>. De hecho, el grado de correlación entre el grado de hipoactividad locorregional y el deterioro cognitivo parece independiente del grado de atrofia. Esto es evidente sobre todo en DSTA, donde el deterioro metabólico se presenta principalmente en áreas temporoparietales para afectar, en estadios más avanzados, a otras regiones corticales (frontales, occipitales, cerebelo y ganglios de la base) <sup>(189, 190)</sup>. En la demencia de origen vascular, la correlación resulta peor ya que, debido a los múltiples déficits de perfusión, los hallazgos cognitivos pueden ser más heterogéneos <sup>(191)</sup>.



De todos modos, la PET es una técnica con amplias posibilidades en el diagnóstico diferencial de la demencia ya que permite apoyar el diagnóstico clínico de sospecha. Su uso generalizado, en cambio, no resulta factible debido al elevado coste de su instalación. En este sentido se han desarrollado técnicas de tomografía de emisión fotónica simple, cuyo uso en manos expertas puede sustituir perfectamente a la PET. Es el caso de la SPECT, cuyo desarrollo teórico merece un apartado especial en la exposición de este trabajo (ver punto 3.3.).

#### 3.1.6.6. Otros marcadores diagnósticos.

Existe otro grupo de posibilidades diagnósticas en el estudio de la demencia que se encuentran en fase de experimentación, aunque ninguna de ellas ha mostrado ahora una eficacia suficiente como para inferir que se está ante un hallazgo fundamental en la identificación del tipo de demencia más incapacitante, la DSTA.

Así, sin olvidar los avances en el ámbito de la genética <sup>(17, 25 - 28, 101 - 104)</sup> que podrían permitir el empleo de técnicas de DNA recombinante para reconocer marcadores específicos, se ha estudiado el metabolismo fosfolipídico cerebral mediante resonancia magnética espectroscópica "in vivo" con imagen, demostrando alteraciones en diversos metabolitos en fases precoces de DSTA <sup>(192, 193)</sup>.

En conjunto, el arsenal de métodos de aproximación diagnóstica al estudio de la demencia ha llevado a la creación de Unidades específicas de

evaluación en el ámbito hospitalario, cuya rentabilidad parece justificada en el momento actual por el simple hallazgo de algún caso potencialmente reversible <sup>(24, 65)</sup>. Con ello se consigue una fiabilidad diagnóstica próxima al 95 por ciento y se espera que, con la puesta en marcha de nuevas terapéuticas <sup>(11, 12, 30)</sup>, se pueda controlar en un futuro próximo la evolución de aquellos casos correspondientes a probable enfermedad de Alzheimer.

### 3.2. Entrevista estructurada CAMDEX.

#### 3.2.1. Objetivos y estructura general.

Con el fin de realizar adecuadamente un diagnóstico diferencial de los procesos demenciantes, se han desarrollado en recientes años multitud de escalas y entrevistas estructuradas, pero han adolecido de algún elemento fundamental que no las ha hecho extensibles a todos los niveles <sup>(194)</sup>. Los objetivos que debería cumplir un instrumento de este tipo son:

- Diagnosticar de forma fiable a aquellos pacientes con sospecha de demencia, bien mediante el empleo de criterios operacionales como hace el DSM IV <sup>(58)</sup>, o bien utilizando entrevistas estandarizadas.

- Desarrollar medidas válidas y fiables de severidad y evolución del deterioro cognitivo.

- Diseñar una metodología precisa que clasifique el comportamiento y la adaptación del paciente a la vida habitual, independientemente del grado de severidad de su proceso.

Para cumplir estos objetivos, Sir Martin Roth y colaboradores, desarrollaron en 1986 <sup>(39)</sup> la entrevista estructurada CAMDEX, cuya aplicación inicial fue la de estudiar pacientes ambulatorios con deterioro cognitivo y posteriormente, se empleó para realizar estudios epidemiológicos <sup>(195 - 198)</sup> en población anciana. No se empleó en cambio para estudiar trastornos psiquiátricos de forma sistemática como podría indicar su nombre (*The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*).

Su estructura consta de los siguientes elementos:

SECCION A: Entrevista psiquiátrica estructurada dirigida al paciente, con especial atención a los antecedentes personales y familiares. Si el paciente no colabora en al menos dos de las tres primeras tres preguntas de filiación, se pasa directamente a la sección B.

SECCION B: Esta sección comprende una escala cognitiva denominada CAMCOG (*Cambrige Cognitive*) destinada a evaluar las diferentes funciones cerebrales superiores.

SECCION C: Comprende las observaciones que el entrevistador realiza sobre la forma de comportarse y colaboración física y verbal del sujeto.

SECCION D: Examen físico y neurológico sencillo. Debe incluir medida de la presión arterial, examen cardiovascular, reflejos osteotendinosos y plantares, anomalías de la marcha y signos extrapiramidales.

SECCION E: Recogida de datos analíticos generales y otros que ayudan al diagnóstico diferencial de la demencia reversible. Se practican exámenes radiológicos y electrocardiográficos así como técnicas de neuroimagen de que se disponga.

SECCION F: Registro exhaustivo de la medicación que toma, dosis y tiempo de administración de la misma.

SECCION G: Recoge información complementaria considerada de interés para el diagnóstico y que no se halla en otra parte de la entrevista.

SECCION H: Entrevista al cuidador principal o informador (en ausencia del paciente) que aporta datos sobre cambios en la personalidad, empeoramiento en las actividades diarias, magnitud del déficit cognitivo y otros datos tomados de la escala de demencia de Blessed <sup>(157)</sup>.

Cuando finaliza la evaluación se está en condiciones de: 1) realizar un diagnóstico clínico a partir de los datos recogidos, - y tras aplicar unos criterios operativos predeterminados para los que fue diseñada la entrevista -, y 2) clasificar al sujeto en función de la severidad del proceso sospechado. Todo ello se lleva a cabo con ayuda de un programa informático que integra datos de aproximación diagnóstica basándose en el análisis discriminante de cada uno de los apartados de la entrevista, incluyendo al sujeto en una de las siguientes categorías diagnósticas:

- Normalidad.
- Demencia senil tipo Alzheimer.
- Demencia vascular.
- Demencia mixta.
- Demencia secundaria.
- Cuadro confusional.
- Cuadro confusional más demencia.
- Depresión.
- Estado ansioso.
- Parafrenia.
- Otros.

La duración de la entrevista con el paciente puede durar más de 60 minutos, que habrá que sumar a otros 15 ó 20 minutos más con el informador.

### 3.2.2. CAMCOG.

La sección B de la entrevista CAMDEX (CAMCOG) ha sido el elemento cognitivo utilizado en el presente trabajo. En conjunto, pretende cubrir ampliamente todos los aspectos cognitivos para hacerla lo más fiable posible, deteniéndose especialmente en el campo de la memoria, reconocimiento, percepción visuoespacial y abstracción. Consta de 60 *ítems* distribuidos en subtests de Orientación, Lenguaje (Comprensión y Expresión), Memoria (Reciente, Remota y Aprendizaje), Atención, Praxis, Cálculo, Pensamiento Abstracto y Percepción Visuoespacial. Dentro del mismo se encuentran incluidos todos los apartados del MMSE de Folstein y las diez preguntas más discriminativas del *Abbreviated Mental Test* de Hodkinson <sup>(199)</sup>. La mayor parte de las preguntas empleadas para su configuración proceden de estas y otras escalas cognitivas más antiguas, de las que han sido seleccionadas aquellas preguntas con el mayor valor predictivo.

En resumen, el CAMDEX pretende medir de forma subjetiva el deterioro cognitivo a través del interrogatorio al paciente y al informador (Secciones A y H) y también objetiva, con la batería de preguntas de la Sección cognitiva B, de la que se puntúan 14 de las 19 preguntas del MMSE de Folstein más otros 43 ítems predeterminados que configuran la puntuación total.

### 3.2.3. Estudios de validación.

Un aspecto destacado del CAMDEX estriba en su fiabilidad para diferenciar pacientes orgánicos de no orgánicos. Concretamente, el punto de

corte de su apartado CAMCOG para demencia elegido inicialmente fue de 79 / 80 puntos <sup>(39)</sup> sobre un máximo de 107. Con ello, se consigue en estudios amplios una sensibilidad y una especificidad superiores al 92 y 96 % respectivamente. Estas cifras son superiores a las obtenidas con el MMSE (88 y 92 %). Además, supera a esta escala en detección de estadios intermedios y evita el "efecto techo".

En estudios posteriores <sup>(200)</sup>, se comparó la fiabilidad obtenida con un punto de corte más bajo (69 / 70), encontrando que, si se utilizaban los criterios diagnósticos AGE CAT <sup>(201)</sup>, la sensibilidad sube al 97 % y la especificidad al 91%; cifras todas ellas superiores a las obtenidas con otras escalas más cortas. En este mismo estudio se pone de manifiesto la importancia de la edad, capacidad audiovisual, nivel educacional y clase social,- aunque no de la depresión -, en la valoración individual del resultado del test.

El grado de correlación de la severidad de la demencia (a partir de datos del CAMCOG) con las escalas de deterioro funcional y con los criterios clínicos operativos fue muy alto <sup>(39)</sup>. Según la escala de severidad CDR <sup>(158)</sup>, las puntuaciones promedio del CAMCOG fueron de 65, 31 y 5 puntos respectivamente para los grados leve, moderado y severo, obteniendo los valores más altos de correlación en la subescala del Lenguaje.

La fiabilidad interobservador medida a través del grado de concordancia, que varía del valor mínimo de 0 al de máxima concordancia de

un punto <sup>(202)</sup>, fue muy alta para la mayoría de las preguntas de las secciones A, B, C y H, encontrando solamente un 9,2 % de apartados con un coeficiente menor de 0,75. La sección cognitiva (B) alcanzó cifras medias de 0,86, detectándose las peores cifras en las preguntas cuyo planteamiento es más ambiguo o sus respuestas se pueden prestar a interpretaciones subjetivas <sup>(203)</sup>.

#### 3.2.4. Versión española del CAMDEX.

Con idénticos objetivos a la versión original, se realizó la validación española del CAMDEX por el grupo de J. Vilalta y colaboradores <sup>(204)</sup>. Dicha validación se realizó en una población cuyo diagnóstico clínico fue coincidente entre psiquiatra y neurólogo y que abarcaba los diagnósticos operativos más frecuentes y en un grupo de sujetos controles. Posteriormente, tres psicólogos clínicos concedores del test lo aplicaron a cada individuo sin conocer su diagnóstico. La concordancia <sup>(202)</sup> entre el diagnóstico clínico y el obtenido por el CAMDEX osciló entre 0,81 y 0,87 según la subclasificación de los tipos clínicos que se deseaba obtener. El rendimiento del CAMCOG fue similar al de la versión original cuando se excluyeron los casos de depresión, pero para ello fue necesario reducir el punto de corte de 69 / 70 puntos, debido quizá al bajo nivel educacional de la población. En cuanto a la fiabilidad interexaminador, la concordancia fue también muy alta, oscilando de 0,96 a 0,99 <sup>(205)</sup>.

La versión española del CAMDEX, a diferencia de la original, incluye una pregunta sobre los años de escolaridad. Además, para adaptar la



entrevista a la cultura española, la sección cognitiva (CAMCOG) incorpora todas las preguntas del MEC de Lobo y, otras preguntas sobre actualidad británica, son sustituidas por temas más acordes con la cultura española. Tras dichas modificaciones, la puntuación máxima del test queda establecida en 107 puntos. El punto de corte para discriminar entre demencia y sujeto control se sitúa, por lo tanto, en 69 / 70 puntos <sup>(204)</sup>.

### 3.2.5. Estudios longitudinales con CAMDEX.

Desde que en 1986, Sir Martin Roth <sup>(39)</sup> y su equipo desarrollasen el CAMDEX, varios grupos de trabajo han tratado de adaptarlo a su entorno e idioma <sup>(203, 204, 206 - 209)</sup>, no sólo en el campo de la investigación epidemiológica sino como elemento importante en la clasificación funcional de la demencia. Sin embargo, pocos han sido los estudios que tratan de evaluar su utilidad en la medida de la progresión de la enfermedad.

Burns A. y colaboradores <sup>(210)</sup> encuentran que, pacientes diagnosticados de DSTA sufren un deterioro anual variable que sigue una distribución normal, yendo de deterioro imperceptible (1,4 puntos) a deterioro importante (37,7 puntos) medido con el CAMDEX. Estos mismos investigadores describen tres grupos de comportamiento según el deterioro observado: leve, moderado y severo.

En este sentido, los trabajos de mayor peso por su extensión, son los desarrollados por el grupo original que estudian a la población inicial al cabo

de uno y dos años para comprobar la utilidad de la entrevista estructurada en la cuantificación de la progresión del deterioro cognitivo <sup>(211, 212)</sup>.

En su seguimiento a dos años, O'Connor DW y colaboradores <sup>(212)</sup>, encuentran en una población con demencia idiopática en estadio leve, deterioros variables que oscilan desde 7,8 hasta 31,1 puntos en el CAMCOG. Este mismo comportamiento se observa en sus diferentes subpartados.

Por lo tanto, el CAMCOG aparece como instrumento de utilidad demostrada para evaluar la progresión de la demencia, sobre todo en sus formas más leves o moderadas, aunque quedaría por determinar cuál es el periodo mínimo a partir del que se puede detectar dicho deterioro <sup>(210)</sup>.

### 3.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT).

Las técnicas de neuroimagen funcional constituyen el principal método capaz de relacionar actividad metabólica con estructura cerebral, puesto que permiten obtener imágenes "in vivo" de diversos procesos fisiológicos y patológicos. Mediante su desarrollo y con la progresiva incorporación a los métodos de evaluación diagnóstica, dichas técnicas van a permitir, en un futuro cercano, una gran mejoría de la definición clínica de las entidades cerebrales, neurológicas o psiquiátricas, más frecuentes <sup>(213 - 216)</sup>.

Entre todas las técnicas disponibles, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) destaca por su relativa disponibilidad, coste medio e inocuidad, por lo que se ha extendido su uso para el estudio de casi todos los órganos y sistemas (corazón, cerebro, riñón, etc.). En su contra se cita únicamente la falta de definición de las imágenes obtenidas, que podría llevar a interpretaciones más subjetivas que en el caso de técnicas más caras (caso de la tomografía por emisión de positrones o PET) <sup>(217)</sup>.

La SPECT cerebral se basa en hacer rotar una gammacámara convencional en torno a la cabeza del sujeto. Ello permite obtener cortes tomográficos a nivel de corteza cerebral, ganglios basales y cerebelo, que muestran la actividad metabólica y reflejan indirectamente el flujo sanguíneo en dichas estructuras <sup>(218, 219)</sup>. Estas imágenes se obtienen gracias a la propiedad que poseen algunos radiofármacos que, tras ser inyectados en el torrente sanguíneo, atraviesan la barrera hematoencefálica y son depositados

en la sustancia gris de modo proporcional al grado de perfusión sanguínea local. Posteriormente, se podrá analizar este grado de perfusión mediante su representación gráfica con ayuda de un ordenador.

### 3.3.1. Principios biofísicos <sup>(220)</sup>.

Los radionúclidos pueden ser clasificados según su característico tiempo de semidesintegración radiactiva, - que es aquel en el que su actividad se reduce a la mitad -, y por la cantidad de energía que desprende. La radiación gamma es la más utilizada en estudios de imagen debido a su mayor capacidad de atravesar la materia y su menor toxicidad. El tecnecio 99 metaestable (<sup>99m</sup>Tc) presenta características que le convierten en un radionúclido ideal para las técnicas de imagen:

- \* Periodo de semidesintegración corto (6 horas), lo que permite realizar exploraciones en un tiempo adecuado al quehacer hospitalario.

- \* El proceso de transformación del radionúclido (<sup>99m</sup>Tc) no se acompaña de emisión de partículas.

- \* Provoca una emisión de fotones de 140 Kev por lo que resulta óptimo para su detección por los sistemas habituales.

Un radioisótopo con similares características pero con mayor coste - por la necesidad de uso de un ciclotrón -, es el yodo 123 (<sup>123</sup>I). Otros radioisótopos son menos utilizados en estudios de SPECT cerebral.

### 3.3.2. Radiofármacos.

Son moléculas con un isótopo radiactivo en su estructura. El radioisótopo sirve como guía para identificar el recorrido y punto de fijación final de la molécula en un tejido. Generalmente, en SPECT cerebral, se emplean radiofármacos lipofílicos que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, distribuirse proporcionalmente al flujo sanguíneo cerebral y mantenerse el tiempo suficiente para producir una imagen adecuada. Además, los radiofármacos deben cumplir una serie de características generales como son su seguridad, biodisponibilidad y aclaramiento plasmático lento <sup>(221)</sup>.

Aparte de estos trazadores estáticos, existen otros denominados difusibles que no se fijan al tejido cerebral de modo específico, y que fueron los primeros en emplearse. Es el caso del xenon 133 (<sup>133</sup>Xe) que se inhala y, posteriormente, se estima su distribución a través del parénquima cerebral siguiendo los valores de aclaramiento del isótopo. Tiene como inconvenientes la dificultad técnica y su rápido aclaramiento cerebral <sup>(222)</sup>.

Por fin, el desarrollo de radioligandos específicos asociados a neurotransmisores, permitirá identificar áreas concretas de deterioro funcional en todo tipo de patologías neuropsiquiátricas y neurológicas que lleven a entender con mayor precisión su fisiopatología <sup>(223)</sup>.

De todos los radiofármacos disponibles para la realización de SPECT cerebral, el más utilizado es el HMPAO (hexametil-propilen-amino-oxima) (Figura 3.1), que va generalmente unido a <sup>99m</sup>Tc (radiofármaco empleado en el

presente trabajo). Las características más importantes que le hacen un radiofármaco ideal son <sup>(224 - 226)</sup>.

I. Su alta liposolubilidad, atravesando la barrera hematoencefálica por difusión pasiva.

II. Inestabilidad "*in vivo*". Tras atravesar la barrera hematoencefálica, reacciona a nivel intracelular perdiendo sus propiedades lipofílicas, no regresando a la circulación y permitiendo así la realización de la técnica de imagen.

III. La retención celular está relacionada directamente con el grado de perfusión por lo que se fija mucho más a nivel de la sustancia gris que en la sustancia blanca.

El objetivo general de la técnica es estimar mediante imagen el flujo sanguíneo regional por lo que, en el presente trabajo, se habla de "perfusión" para hacer referencia indirecta al grado de función neuronal en dicha región cerebral <sup>(227)</sup>.

Existe otra gran cantidad de fármacos con potencial utilidad como radiotrazadores aunque la mayoría se encuentran en desarrollo, mientras otros ya han sido abandonados y no son objeto de revisión en este trabajo <sup>(227, 228)</sup>.

### 3.3.3. Instrumentación.

Los sistemas de imagen para obtener SPECT de alta resolución se clasifican en dos categorías:

### 3.3.3.1. Sistemas basados en el empleo de cámaras.

Son una modificación de la gammacámara de centelleo convencional de Anger. Sus componentes básicos son <sup>(220, 229)</sup>.

A. Colimador: lámina de plomo perforada que permite seleccionar los rayos recibidos del órgano estudiado y eliminar la radiación dispersa.

B. Detector de centelleo <sup>(230)</sup> compuesto de tres elementos:

\* Cristal de centelleo. De la interacción del rayo sobre el cristal, surge la energía necesaria para la producción de fotones en la escala del espectro visible.

\*\* Tubos multiplicadores. En número variable, se encargan de la aceleración de electrones necesaria para incrementar la corriente electrónica que produzca una señal de voltaje cuantificable.

\*\*\* Analizador de pulsos. Selecciona los rayos primarios de entre aquellos provenientes de la radiación dispersa.

C. Convertidor analógico-digital, que transforma la señal de voltaje en una señal apta para ser procesada y almacenada en un ordenador.

D. Monitor de rayos catódicos e imágenes en película o papel.

Los tres primeros elementos se hallan alojados en un estuche de plomo herméticamente cerrado excepto en el lado del colimador. El conjunto forma el llamado cabezal o cabeza detectora de la gammacámara. La SPECT cerebral más común se realiza con un solo cabezal que, sujeto por un brazo articulado, gira en torno a la cabeza del paciente siguiendo su eje mayor.

Con el desarrollo de la técnica se han diseñado sistemas de tres cabezales que permiten una mayor resolución espacial, encontrándose pendientes de aceptación internacional para su uso amplio en diagnóstico <sup>(231)</sup>.

### 3.3.3.2. Sistemas que no se basan en el empleo de cámaras.

Entre ellos se encuentran:

/ Detector rotante. Apropiado para aquellos radiofármacos que precisan de obtención de imagen muy rápida <sup>(232)</sup> como el  $^{133}\text{Xe}$  (sistema Tomomatic).

/ Detector fijo. Sistema de multidetectores con disposición en anillo y un colimador interno móvil <sup>(233, 234)</sup>. Resulta también muy útil en estudios con  $^{133}\text{Xe}$ .

/ "Scanner" multidetector <sup>(235)</sup>. Basado en cortes tomográficos y siguiendo un sistema de fotón único semejante en cierto modo al empleado por la PET.

### 3.3.4. Adquisición y reconstrucción <sup>(220, 236)</sup>.

La imagen de la SPECT se obtiene gracias a la rotación del cabezal alrededor del paciente. Durante un tiempo, en el que permanece parado, se transmite la información a un sistema de coordenadas bidimensional o matriz de datos XY. Cada elemento de dicha matriz o "pixel", recoge el número de señales detectadas en el punto  $X_iY_i$ .

La producción de la imagen tomográfica se consigue combinando y manipulando el conjunto de matrices bidimensionales que se obtienen de los diferentes cortes o proyecciones predeterminados en las tres dimensiones del



espacio (usualmente en SPECT cerebral se realizan cortes transversales paralelos al plano órbito-meatal, cortes coronales y cortes sagitales). Se obtiene así una matriz tridimensional en la que a los "pixels" se añade una información espacial pasando a denominarse "voxels", base del posterior análisis cuantitativo de los datos.

### 3.3.5. Análisis de datos<sup>(237)</sup>.

La imagen obtenida en la técnica ya reconstruída puede ser interpretada de dos maneras: cualitativa y cuantitativa. La primera puede llegar a ser más específica que la segunda en aproximación diagnóstica pero, si se dispone de una cuantificación, la sensibilidad aumenta en la detección de regiones con peor funcionalidad o perfusión.

#### 3.3.5.1. Análisis cualitativo.

Consiste en comparar la imagen con el patrón considerado "normal". La imagen visualizada es un reflejo de la captación tisular de radiofármaco en su primera circulación cerebral en las diferentes regiones corticales, ganglios basales y cerebelo fundamentalmente. El sistema de vídeo permite variar la intensidad y tipo de color en pantalla para apreciar mejor las diferencias.

#### 3.3.5.2. Análisis cuantitativo<sup>(41, 238)</sup>.

Los procesos de cuantificación requieren de la asignación previa de las denominadas regiones o áreas de interés (ADI), o "*regions of interest*" (ROI) del inglés. Esta asignación se puede realizar en un corte planar (islotos de

"pixels") o en una imagen tomográfica ("voxels"). El técnico realiza la delimitación libre de las ADI que desee y, el ordenador, las procesa mediante un ajuste automático para evitar grandes errores de apreciación.

Los datos pueden ser analizados mediante diferentes métodos. La captación de radiofármaco se puede expresar en número de cuentas por "pixel", obviando los factores que influyen en el proceso de fijación (estado basal, sensibilidad y biodisponibilidad del radiofármaco, etc.), con lo que se pierde información al no disponer de ningún punto de referencia individual para su interpretación adecuada. Por ello, se suelen comparar ADI simétricas en busca de un déficit manifiesto y significativo en alguna de ellas.

Como complemento a esta determinación, se han desarrollado métodos de cuantificación relativa o "normalización" respecto a un ADI que teóricamente conserve su perfusión intacta. Se puede conocer así el porcentaje relativo de perfusión media en un ADI respecto a dicha región de referencia. Por lo tanto, se trata de un método semicuantitativo. Como ejemplo de las múltiples fórmulas que pueden ser empleadas está la siguiente <sup>(239)</sup>:

$$\text{Indice de perfusión} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ medio cuentas por pixel (ADI)}}{\text{n}^{\circ} \text{ medio cuentas por pixel (área referencia)}}$$

En general, se emplean como áreas de referencia el cerebelo, el área

occipital o la captación global del cerebro.

### 3.3.6. Procedimiento general de realización e interpretación.

El estudio de SPECT cerebral dura entre 30 y 40 minutos. Se realiza tras la inyección del radiofármaco por vía intravenosa seguido de un periodo de reposo de 15 a 20 minutos en una habitación con luz débil y en silencio.

Los aspectos más importantes que deben ser tenidos en cuenta en la interpretación son:

/ Forma y contorno de cada corte tomográfico.

/ Grado de homogeneidad en la distribución del fármaco.

/ Conocimiento de las diferentes orientaciones <sup>(216)</sup> (figuras 3.2 y 3.3):

a) TRANSVERSA. Planos paralelos a la línea órbito-meatal.

Pueden ser identificadas claramente una serie de estructuras como la delimitación anatómica de la cisura de Silvio entre áreas temporales y parietales, el área occipital (de mayor intensidad por permanecer el sujeto con los ojos abiertos en el momento de administrar el radiofármaco), y las diferentes estructuras de la línea media (cerebelo, ganglios basales). Adecuada para realizar cuantificaciones de las diferentes ADI y evaluar asimetrías anteroposteriores y laterales (derecha - izquierda).

b) CORONAL. Perpendicular a la transversal. Ideal para valorar el lóbulo temporal en sus regiones lateral y medial.

c) SAGITAL. En ella se perciben bien las diferencias entre la actividad de las áreas corticales, subcorticales y cerebelo.

/ Identificación adecuada de las distintas áreas corticales de cada hemisferio.

/ La sustancia blanca. La captación de radiofármaco en ella es poco mayor de la mitad que en la sustancia gris <sup>(240)</sup>. Aparece como áreas de menor concentración de fármaco localizadas a nivel subcortical, entre tálamo y ganglios basales no diferenciándose bien de los ventrículos laterales.

/ Espacio ventricular. Permite estimar de modo grosero el grado de atrofia córtico-subcortical.

/ Establecimiento de asimetrías. Se consideran significativas aquellas que superan el 5 - 10% entre dos ADI simétricas.

/ Otros factores. Además del grado de atrofia, que influye decisivamente en la delimitación de las diferentes ADI, existen otros factores como el efecto atenuante del hueso para el que los aparatos modernos de SPECT llevan incorporado un sistema de corrección automática.

### 3.3.7. Aplicaciones clínicas de la SPECT cerebral.

La SPECT ha sido empleada como método de ayuda diagnóstica y en la investigación de multitud de procesos neurológicos <sup>(214, 216, 241)</sup>. Entre ellos, se destacan en esta sección los que precisan de un diagnóstico diferencial adecuado con la demencia.

### 3.3.7.1. Demencia senil tipo Alzheimer (DSTA).

La SPECT se ha mostrado útil en la evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos cognitivos <sup>(242, 243)</sup>. Inicialmente, los estudios realizados tanto con sujetos sanos como con pacientes diagnosticados de DSTA y demencia vascular <sup>(244 - 247)</sup> han mostrado gran seguridad y fiabilidad. La sensibilidad de la técnica alcanza sus cifras más elevadas cuanto mayor es el deterioro clínico <sup>(248)</sup>.

Los defectos típicos de la DSTA se localizan a nivel temporal y parietal bilateral <sup>(239, 249 - 251)</sup> (figura 3.4). Este patrón, con o sin defectos asociados a otros niveles, ha demostrado un valor predictivo superior al 80% <sup>(252)</sup>. Sin embargo, estos defectos de perfusión pueden ser encontrados en mayor o menor grado en demencia vascular, enfermedad de Parkinson y otras encefalopatías metabólicas, así como en ancianos normales <sup>(253 - 255)</sup>.

Más concretamente, el defecto de perfusión a nivel de la corteza de asociación del lóbulo parietal posterior próximo a la unión temporoparietal, parece muy sensible y específico para DSTA, al correlacionarse adecuadamente con sus estadios más precoces (incluso en ausencia de alteraciones macroscópicas evidenciables por TAC o RNM) y con la progresión de la enfermedad. Además, parece ser discriminante para pseudodemencia, demencia vascular y demencia tipo frontal, y se correlaciona con los hallazgos histopatológicos *post-mortem* <sup>(256, 257)</sup>.

En pacientes con evaluación psicométrica exhaustiva, se ha podido demostrar que, algunos déficits de perfusión unilaterales se correlacionan anatómicamente con alteraciones cognitivas específicas <sup>(214, 258, 259)</sup>. Es el caso de los trastornos del lenguaje y la hipoperfusión del hemisferio izquierdo (predominio frontoparietal) <sup>(249, 260, 261)</sup> o los déficits de memoria con la hipoperfusión temporal medial izquierda con extensión a temporal lateral y parietal posterior. Pacientes con predominio de apraxia, alteraciones de la percepción visuoespacial y desorientación, sin alteraciones importantes de memoria o lenguaje, presentan marcada hipoperfusión de hemisferio derecho (predominio en región temporal posterior y parietal). En la evolución de la enfermedad se han objetivado defectos de perfusión a nivel frontal, aunque éstos poseen una menor especificidad. Todo ello da prueba de la gran heterogeneidad de la enfermedad, no sólo clínica, sino también en cuanto a perfusión <sup>(13, 252)</sup>.

Como punto fundamental en diagnóstico diferencial, se debe hacer hincapié en el patrón de perfusión de ancianos sanos. Esta es teóricamente normal en términos cuantitativos. Sin embargo, la hipoperfusión fisiológica no siempre se distingue cualitativamente de la producida por patología subyacente, por lo que se requiere una valoración cuantitativa muy cuidadosa (sobre todo en cortes coronales) <sup>(262, 263)</sup>.

En resumen, por la aportación de los diferentes estudios clínicos y en previsión de los correspondientes avances técnicos (mejores radiofármacos,

---

mayor capacidad de resolución, etc.), se puede afirmar que la técnica de SPECT se muestra como un instrumento útil para la aproximación diagnóstica inicial a la tipificación clínica de la DSTA y podría incorporarse en breve como procedimiento de rutina <sup>(65, 214)</sup>.

#### 3.3.7.2. Demencia vascular.

Por la variedad de entidades que se incluyen en el concepto de demencia vascular <sup>(118 - 122)</sup> resulta previsible una gran heterogeneidad de imágenes en la SPECT. Así, se ha descrito como patrón típico la presencia de múltiples defectos asimétricos que afectan a estructuras profundas y corteza primaria <sup>(214, 241, 264)</sup>. Cuando el predominio clínico es subcortical, se observan imágenes de tipo parcheado o difuso <sup>(265)</sup> (figura 3.5). El hallazgo de un gran defecto de perfusión refleja el posible antecedente de un accidente cerebrovascular. En este caso, el denominado fenómeno de "diasquisis" o repercusión funcional a distancia de un defecto neurológico ha de ser tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados cuantitativos de la SPECT de estos pacientes y su relación con los déficits cognitivos <sup>(266 - 268)</sup>.

La impresión cualitativa puede sugerir, en algunos casos muy concretos, la presencia de una demencia de origen mixto (degenerativa y vascular), sobre todo si se aprecian defectos subcorticales difusos e irregulares junto con hipoperfusión en áreas corticales específicas de DSTA.

### 3.3.7.3. Otros tipos de demencia.

Se han descrito patrones más o menos específicos de hipoperfusión en otros tipos de demencia, independientemente de que deban cumplir determinados criterios clínicos <sup>(214, 216, 241)</sup>:

/ Degeneración del lóbulo frontal: Incluye los conceptos de enfermedad de Pick y la demencia frontal no Alzheimer (sin cuerpos de Pick). La SPECT muestra, en ambos casos, defectos de perfusión de predominio en áreas frontales y temporales anteriores, con conservación relativa de parietales <sup>(269)</sup>.

/ Parálisis supranuclear progresiva <sup>(270)</sup>: Defectos a nivel frontal anterior con conservación típica de parte del neocórtex frontal.

/ Enfermedad de Huntington <sup>(271)</sup>: Típico defecto de perfusión en el núcleo caudado.

/ Otras demencias familiares degenerativas (Gertsmann-Straussler, degeneración córtico-basal) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob presentan hipoperfusión importante a nivel frontal bilateral.

/ Enfermedad de Parkinson con o sin demencia <sup>(272, 273)</sup>: En general, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan un patrón irregular e inespecífico de hipoperfusión que afecta a niveles corticales (frontal y parietal) y subcorticales (ganglios basales, tálamo). Si además presentan demencia, el patrón de hipoperfusión se asemeja más al de la enfermedad de Alzheimer con afectación en región temporal importante.



#### 3.3.7.4. Depresión.

Existe gran controversia en cuanto al patrón de hipoperfusión que corresponde a la depresión establecida al no existir aparentemente una localización única y simple del cerebro involucrada en esta enfermedad. La evidencia más destacada consiste en una asimetría anterior / posterior muy marcada, que reflejaría una peor perfusión a nivel frontal bilateral. Estudios con radioligandos específicos permitirán conocer en un futuro este extremo, ya que la influencia de una alteración de los neurotransmisores en esta patología parece fundamental. Lo que no se conoce a ciencia cierta es la modificación del patrón de hipoperfusión de pacientes con demencia que, además, padecen un estado depresivo <sup>(274 - 278)</sup>.

#### 3.3.8. Estudios evolutivos de imagen funcional en demencia.

Tanto por medio de SPECT como con PET, se ha tratado de establecer una medida de la progresión del deterioro cognitivo que acompaña a la demencia a través de la interpretación cuantitativa de las imágenes.

Déficits de perfusión y de actividad metabólica han sido descritos a nivel frontal, temporal bilateral y corteza de asociación parietal en la evolución de la DSTA en estadio leve y moderado, mostrando cierta correlación con el declinar de varios aspectos cognitivos e independientemente de la edad de la muestra <sup>(264, 279, 280)</sup>. Sin embargo, existen dudas sobre si el patrón de hipoperfusión

temporoparietal unilateral observado con SPECT predice adecuadamente el curso del deterioro a enfermedad de Alzheimer<sup>(252, 281)</sup>.

Del mismo modo, la asimetría derecha - izquierda se mantiene estable en los pacientes con DSTA estudiados con PET<sup>(189)</sup> en un seguimiento a 2 - 3 años, demostrando una regularidad en la progresión del deterioro funcional. Con este procedimiento se encontró además que, en sujetos sin demencia, defectos leves a nivel temporal podían preceder a las alteraciones cognitivas<sup>(282, 283)</sup> lo que podría convertir a dicha medida en un parámetro de detección precoz.

Más difícil resulta apreciar cambios longitudinales específicos en la perfusión cerebral en pacientes con probable demencia de origen vascular, influyendo claramente la intervención terapéutica en la correlación entre el deterioro funcional y cognitivo<sup>(284)</sup>.

En definitiva, tanto la PET por su precisión como la SPECT por su disponibilidad, parecen mostrarse como técnicas muy útiles en cuantificar el deterioro funcional cerebral que ocurre en la demencia, pudiendo identificar precozmente aquellas áreas de las que depende en mayor medida dicho deterioro<sup>(285)</sup>.

### **3.4.TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla 3.1. CRITERIOS DE DEMENCIA**  
**(DSM - III - R)<sup>(50)</sup>**

---

A. Prueba evidente de deterioro de memoria a corto y largo plazo.

B. Al menos uno de los siguientes síntomas:

1. Deterioro del pensamiento abstracto.
2. Deterioro de la capacidad de juicio.
3. Otros trastornos corticales como afasia, apraxia o agnosia.
4. Alteración de la personalidad.

C. Las alteraciones anteriores interfieren de modo significativo en la actividad habitual laboral o social.

D. No aparece solamente en el curso de un cuadro confusional.

E. Además se han excluido convenientemente otros factores orgánicos o etiología específica.

---

Tabla 3.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER  
(Según la NINCDS - ADRDA)<sup>(57)</sup>

---

Enfermedad de Alzheimer PROBABLE.

1. Demencia establecida por examen clínico, documentada por tests como el Mini-Mental y confirmada por tests neuropsicológicos.
2. Déficit de dos o más áreas cognitivas.
3. Empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones cognitivas.
4. Ausencia de trastorno de la conciencia.
5. Inicio entre los 45 y 90 años, con preferencia tras los 65 años de edad.
6. Ausencia de otras enfermedades sistémicas o neurológicas que justifiquen el déficit.

El diagnóstico se apoya además en:

- a) Presencia de déficits específicos como la afasia, apraxia o agnosia.
- b) Incapacidad para realizar actividades cotidianas, alteraciones de conducta.
- c) Historia familiar de demencia.
- d) Datos de laboratorio inespecíficos con atrofia en TAC craneal.

Enfermedad de Alzheimer POSIBLE.

1. Síndrome de demencia en ausencia de otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que pueden causar una demencia, con variaciones en el inicio, presentación y/o curso.
2. Si está presente otra enfermedad potencialmente causante de demencia, ésta no se considera como causa de la misma.

Enfermedad de Alzheimer DEFINITIVA.

1. Cumple los criterios de enfermedad probable.
  2. Evidencia histopatológica obtenida por biopsia o necropsia.
-

**Tabla 3.3. CRITERIOS DE DEMENCIA SENIL  
TIPO ALZHEIMER  
(DSM - IV)<sup>(58)</sup>**

---

- A) Desarrollo de un déficit cognitivo múltiple caracterizado por:
1. Deterioro de memoria (incapacidad para aprender nueva información o recordar información previamente aprendida) y,
  2. Uno o más de los siguientes trastornos cognitivos:
    - a. Afasia.
    - b. Apraxia.
    - c. Agnosia.
    - d. Alteración de otras funciones superiores (contenido del pensamiento, abstracción, cálculo, juicio)
- B) Los síntomas anteriores provocan un deterioro significativo en la relación social y/o laboral y representan un cambio importante respecto del nivel funcional previo.
- C) Su presentación suele ser insidiosa y su curso progresivo.
- D) Se han excluído convenientemente los siguientes:
1. Otras enfermedades del Sistema Nervioso Central responsables de déficit cognitivo (enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral, etc.)
  2. Enfermedades sistémicas que pueden ser causa de demencia (hipotiroidismo, déficit de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico, neurosífilis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, alteraciones metabólicas, etc.)
  3. Fármacos responsables de dicha situación.
- E) El deterioro no se explica exclusivamente por un cuadro confusional.
- F) No se trata de un trastorno psiquiátrico evidente.
-

Tabla 3.4. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DEMENCIA  
VASCULAR  
(Según la NINDS - AIREN)<sup>(62)</sup>

---

Demencia Vascular PROBABLE.

1. Demencia con deterioro cognitivo que cumple lo siguiente:
  - a) Defecto de memoria y en dos áreas cognitivas más.
  - b) Se objetiva mediante tests neuropsicológicos.
  - c) Trastorno independiente de los déficits propios de un ictus.
  - d) Ausencia de alteración de conciencia, psicosis, afasia u otros trastornos sensoriomotores que justifiquen el deterioro.
  
2. Enfermedad cerebrovascular definida por lo siguiente:
  - a) Signos focales consistentes con un ictus.
  - b) Evidencia por neuroimagen (CT o RNM) de lesiones de gran o pequeño vaso en sustancia blanca.
  
3. Relación demencia - enfermedad cerebrovascular (a o b):
  - a) Comienzo de síntomas tras un ictus (3 meses siguientes).
  - b) Deterioro brusco, escalonado o fluctuante.

Demencia Vascular POSIBLE.

- Demencia con signos focales y alguno de los siguientes:
- a) Ausencia de confirmación por neuroimagen.
  - b) Ausencia de relación temporal clara con ictus.
  - c) Inicio insidioso y curso variable.

Demencia Vascular DEFINITIVA.

1. Criterios clínicos de demencia vascular probable.
  2. Evidencia patológica de lesiones vasculares.
  3. Lesiones degenerativas compatibles con su edad.
  4. Ausencia de otros trastornos clínicos o patológicos.
-

### Tabla 3.5. CRITERIOS DE DEMENCIA VASCULAR (DSM - IV)<sup>(58)</sup>

---

- A) Desarrollo de un déficit cognitivo múltiple caracterizado por:
1. Deterioro de memoria (incapacidad para aprender nueva información o recordar información previamente aprendida) y,
  2. Uno o más de los siguientes trastornos cognitivos:
    - a. Afasia.
    - b. Apraxia.
    - c. Agnosia.
    - d. Alteración de otras funciones superiores (contenido del pensamiento, abstracción, cálculo, juicio)
- B) Los síntomas anteriores provocan un deterioro significativo en la relación social y/o laboral y representan un cambio importante respecto del nivel funcional previo.
- C) Presencia de signos o síntomas neurológicos (hiperreflexia, reflejo plantar extensor, parálisis pseudobulbar, alteraciones de la marcha, pérdida de fuerza de algún miembro u otros signos de focalidad) o evidencia por pruebas complementarias de datos de enfermedad cerebrovascular (infartos múltiples que afectan al córtex y sustancia blanca subyacente) que se relacionan etiológicamente con la aparición del deterioro cognitivo.
- D) El deterioro no se explica exclusivamente por un cuadro confusional.
-



## Tabla 3.6. MINI EXAMEN COGNOSCITIVO DE A. LOBO <sup>(149)</sup>

---

### ORIENTACION

Dígame del Día.... Fecha.... Mes.... Estación..... Año.... (5)

Dígame el Lugar.... Piso.... Ciudad.... Provincia.... Nación..... (5)

### FIJACION

Repita estas tres palabras: Peseta - Caballo - Manzana. (3)

### CONCENTRACION Y CALCULO

Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿cuántas le van quedando? (5)

Repita estos números: 5 - 9 - 2. Ahora hacia atrás. (3)

### MEMORIA

Recuerde las tres palabras dichas antes. (3)

### LENGUAJE Y CONSTRUCCION

Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto?. Repetirlo con un reloj. (2)

Repita esta frase: "En un trigal había cinco perros". (1)

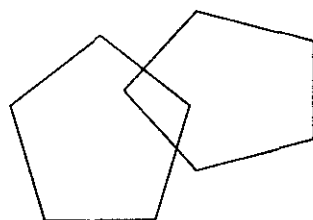
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?. ¿Qué son el rojo y el verde?, ¿y un perro y un gato?. (2)

Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo sobre la mesa. (3)

Haga lo que dice aquí: "CIERRE LOS OJOS". (1)

Escriba una frase con sentido. (1)

Copie este dibujo: (1)



TOTAL ... (35)

## Tabla 3.7. ESCALA DE DETERIORO DE BLESSED <sup>(157)</sup>

### A. Cambios en la actividad diaria (Incapacidad total=1; Parcial=1/2; Ninguna=0 puntos)

1. Realización de tareas domésticas.
2. Uso de pequeñas cantidades de dinero.
3. Recordar listas cortas de elementos.
4. Orientación de puertas adentro.
5. Orientación en ambientes externos familiares.
6. Valoración del entorno.
7. Recordar hechos recientes.
8. Existe tendencia a recordar el pasado.

### B. Cambios en los hábitos

9. Comer:
  - a) Con cubiertos adecuados. 0
  - b) Desaliñadamente, sólo con cuchara. 1
  - c) Come sólidos simples. 2
  - d) Ha de ser alimentado. 3
10. Vestir:
  - a) Se viste sin ayuda. 0
  - b) Fallos al abotonarse. 1
  - c) Olvida la secuencia de vestirse. 2
  - d) Incapaz de vestirse. 3
11. Control de esfínteres:
  - a) Normal. 0
  - b) Incontinencia urinaria ocasional. 1
  - c) Incontinencia urinaria frecuente. 2
  - d) Doble incontinencia. 3

### C. Cambios de personalidad y conducta

(SI = 1 punto; NO = 0 puntos)

12. Retraimiento creciente.
13. Egocentrismo aumentado.
14. Pérdida de interés por los sentimientos de otros.
15. Afectividad embotada.
16. Aumento de agresividad e irritabilidad.
17. Hilaridad inapropiada.
18. Respuesta emocional disminuida.
19. Indiscreción sexual.
20. Falta de interés por aficiones.
21. Apatía progresiva.
22. Hiperactividad no justificada.

Puntuaciones entre 4 y 7 sugieren deterioro y superiores lo confirman.

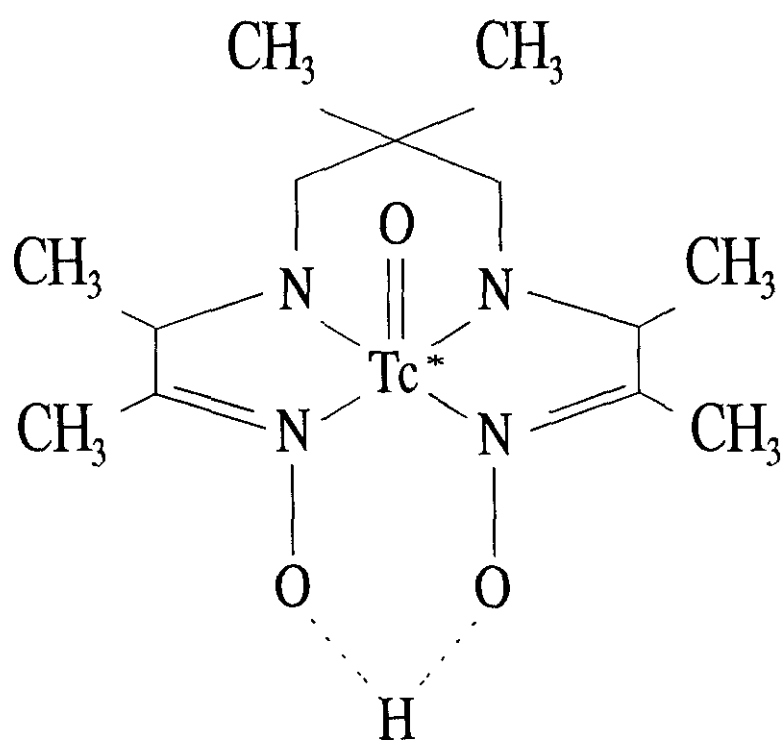
**Tabla 3.8. ESCALA DE DETERIORO FUNCIONAL  
CDR\* (158)**

	Sano CDR 0	Demencia dudosa CDR 0,5	Demencia leve CDR 1	Demencia moderada CDR 2	Demencia grave CDR 3
<b>MEMORIA</b>	No pérdida de memoria u olvidos leves	Olvidos moderados evidentes; recuerdo parcial de los hechos; "olvidos benignos"	Pérdida moderada de memoria sobre todo reciente; interfiere con la actividad diaria	Pérdida severa de memoria; sólo retiene material aprendido; olvida el material nuevo	Pérdida severa de memoria; sólo retiene fragmentos
<b>ORIENTACION</b>	Completamente orientado	Completamente orientado	Leve dificultad en relación temporal; orientado en lugar y persona	Desorientado en tiempo y a menudo en espacio	Orientado sólo parcialmente en persona
<b>JUICIO Y SOLUCION DE PROBLEMAS</b>	Adecuados con respecto a situación previa	Dudosa afectación en resolución de problemas, semejanzas y diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social mantenido	Afectación severa en resolución de problemas; no buen juicio social	Incapaz de realizar juicios o resolver problemas
<b>TRABAJO EN COMUNIDAD</b>	Independiente en negocios, compras y trabajo	Afectación dudosa o leve en dichas actividades	Leve dependencia en las actividades diarias; puede parecer normal	Dependiente fuera de casa; cierta función en ámbito familiar	Dependiente fuera de casa; ninguna función familiar
<b>CASA Y HOBBIES</b>	Mantiene vida casera y aficiones	Leve afectación de vida casera e intereses y aficiones	Afectación bien definida de tareas; abandona los hobbies y tareas difíciles	Intereses restringidos y tareas muy simples	No función significativa fuera de su habitación
<b>CUIDADO PERSONAL</b>	Completamente capaz para el autocuidado	Completamente capaz para el autocuidado	Necesita cierto impulso	Requiere ayuda para vestirse y en la higiene	Ayuda total para el aseo; incontinente

\*: Clinical Dementia Rating Scale (Hughes)

Figura 3.1. ESTRUCTURA QUIMICA DEL HMPAO

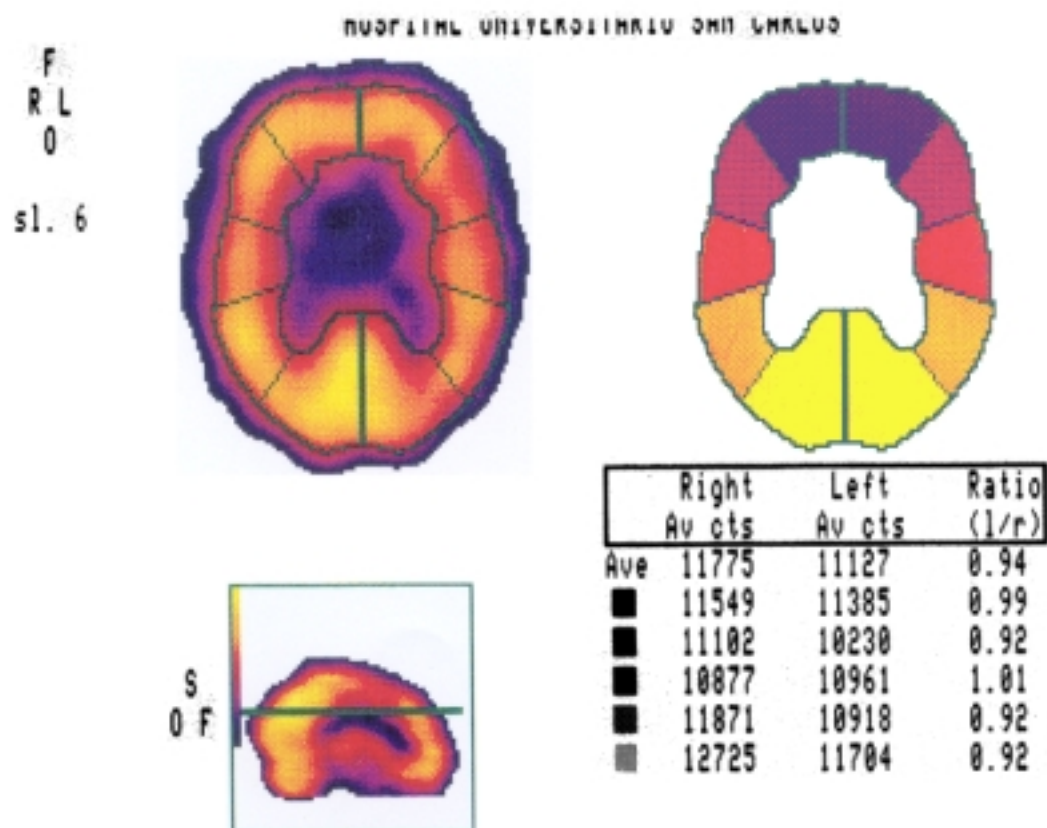
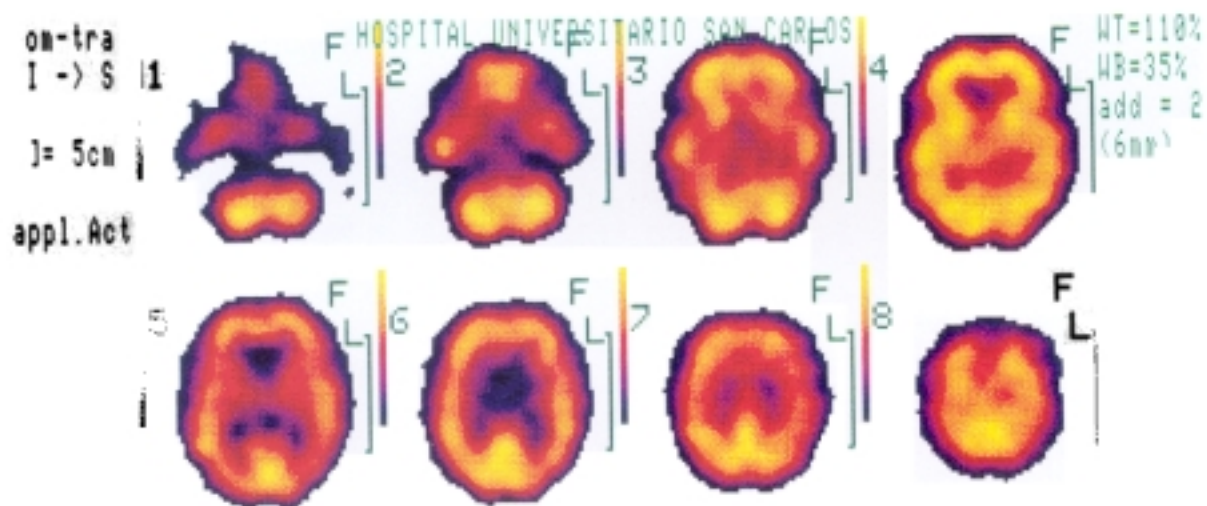
---



---

\*: Lugar de unión con el radioisótopo.

**Figura 3.2. SPECT normal. Proyección transversal general y representación de un corte.**



**Figura 3.3. SPECT normal. Proyecciones generales coronal y sagital.**

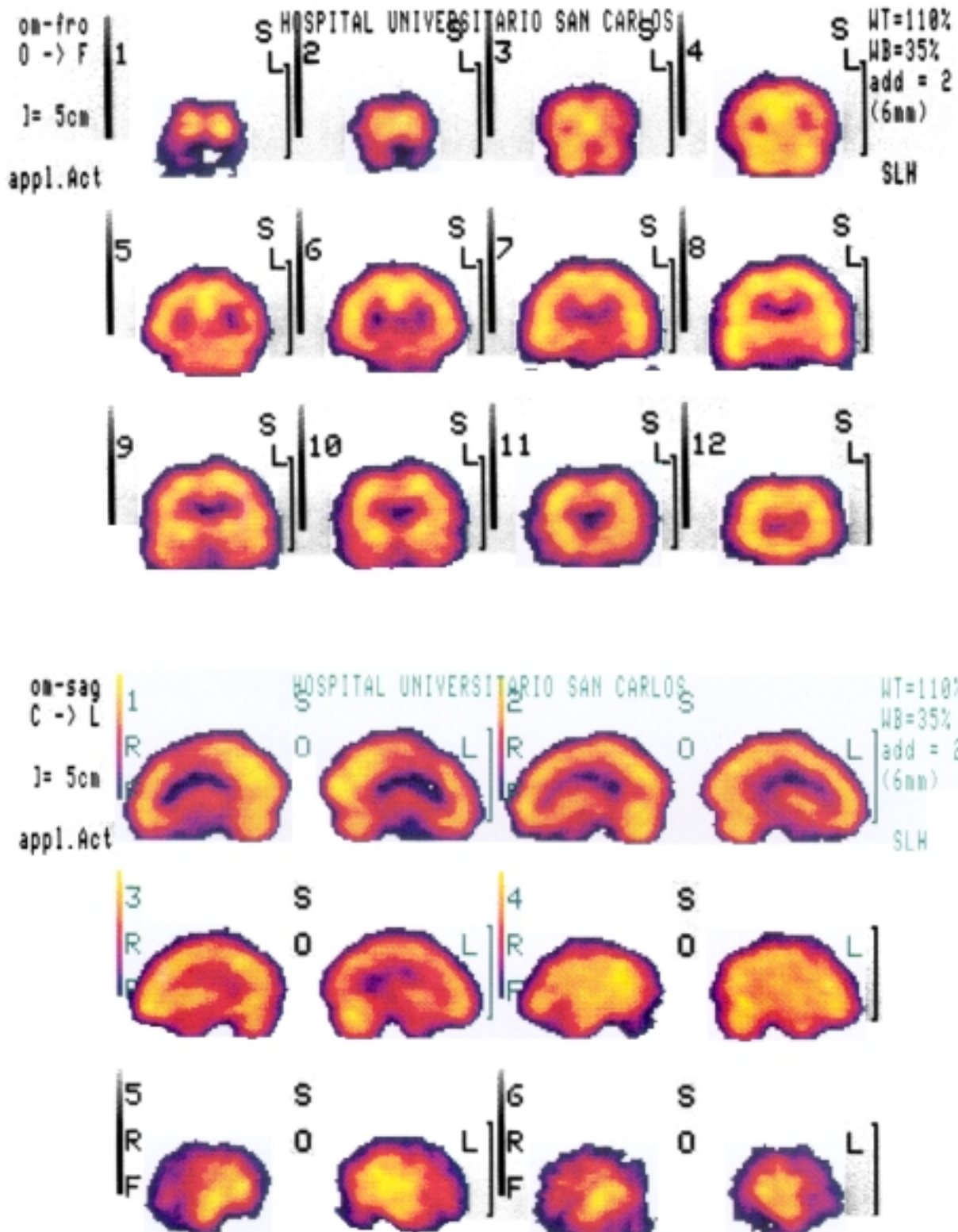


Figura 3.4. SPECT en DSTA. Proyección general y visión de un corte transversal.

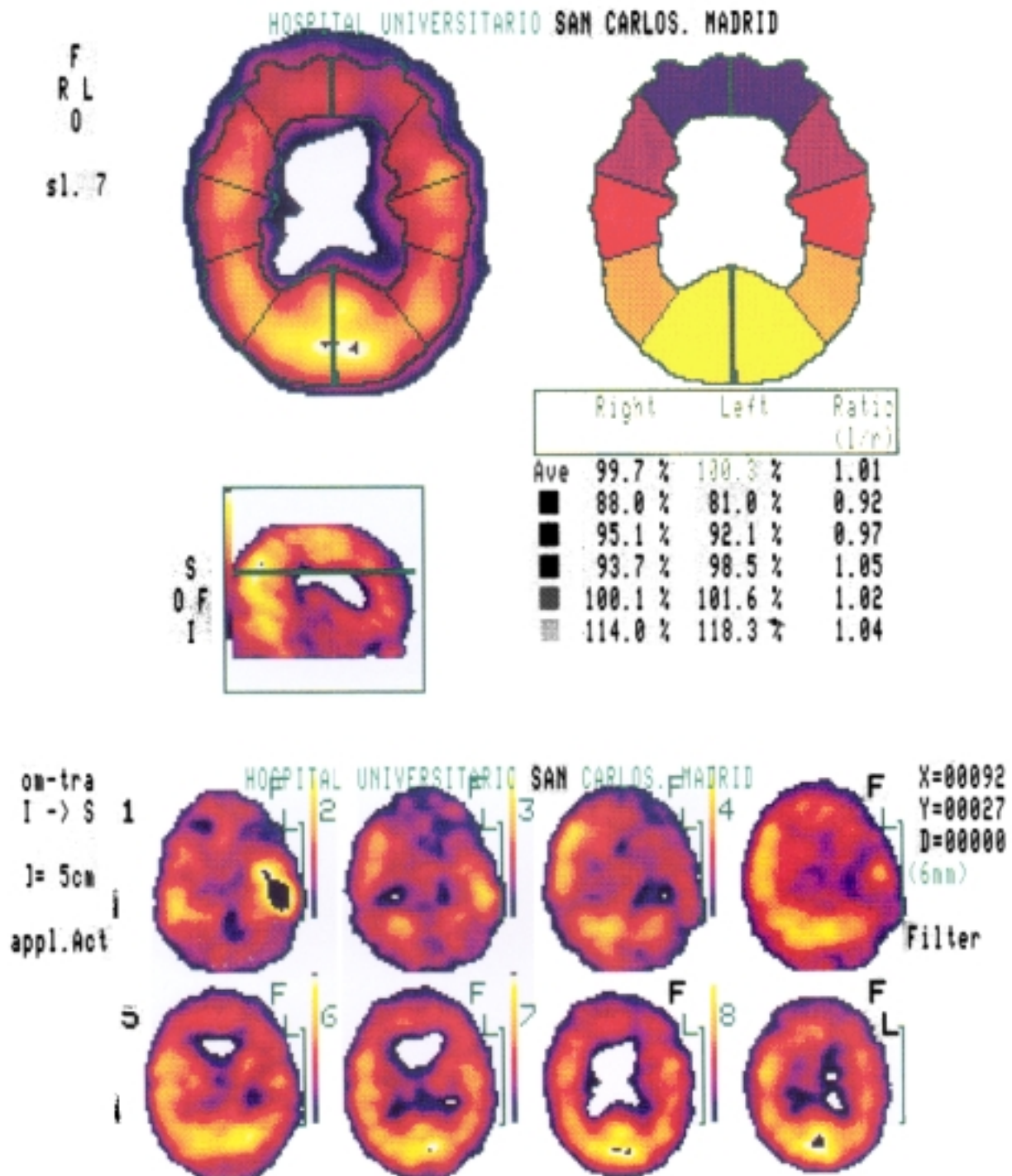
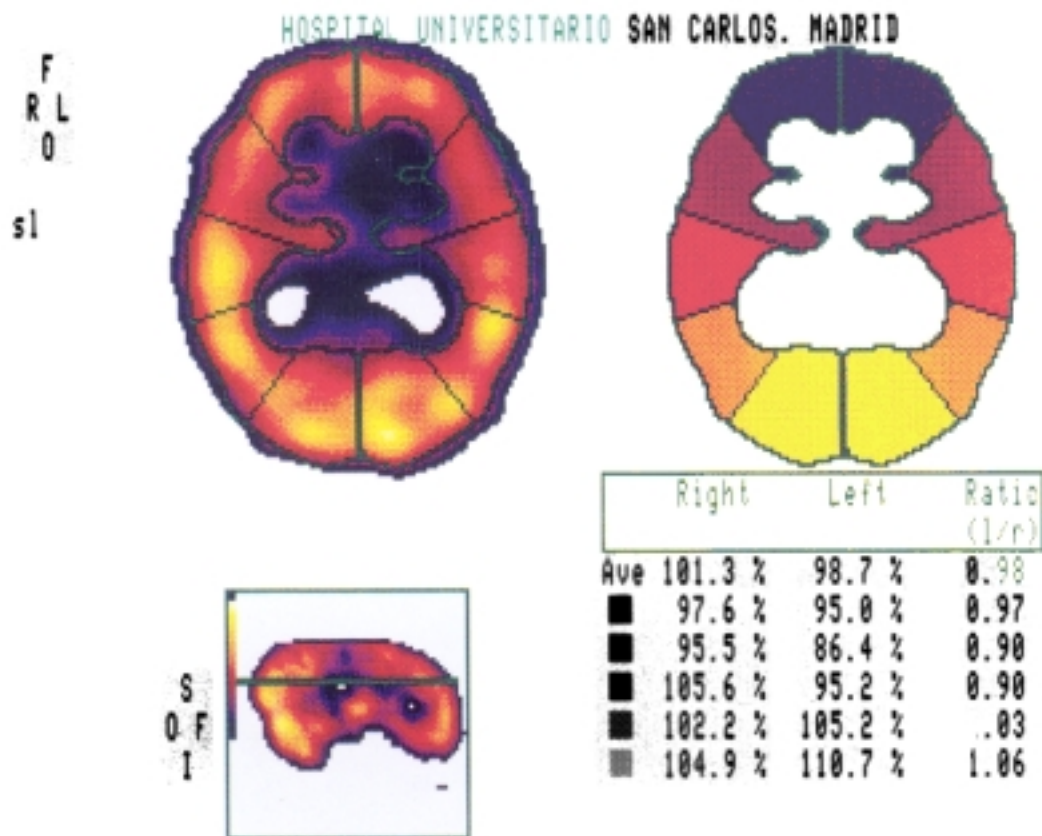
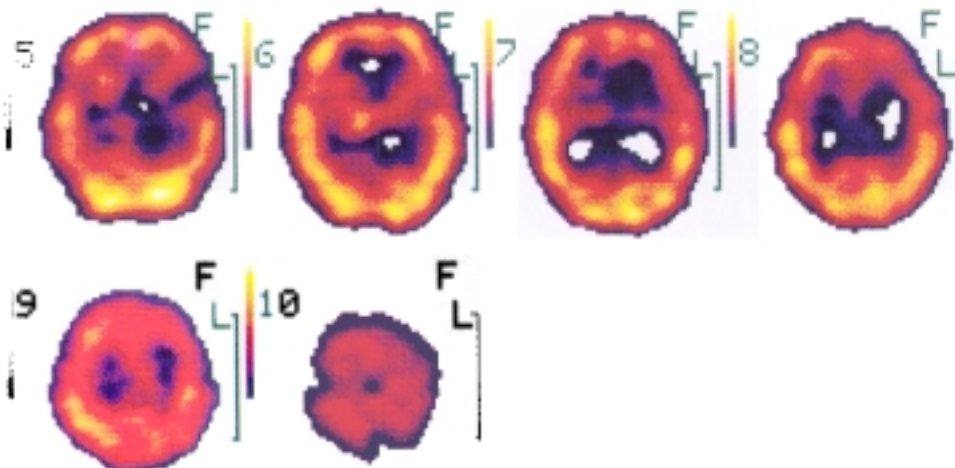


Figura 3.5. SPECT en Demencia Vascular. Proyección general y visión de un corte transversal.



20MC1





***APORTACION***

***PERSONAL***

## **4. MATERIAL Y METODOS.**

Una amplia descripción del grupo de estudio así como de la metodología utilizada en su evaluación se realiza en los puntos que se detallan a continuación. Se completa con una referencia a los métodos estadísticos empleados en el análisis de los resultados.

#### 4.1. AMBITO.

El presente estudio se desarrolló en el seno de la Unidad de Demencias del Servicio de Geriatría del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Dicha Unidad fue creada con el objetivo de cumplir un doble papel:

a) Aplicación de un protocolo diagnóstico y de seguimiento clínico-asistencial en pacientes con deterioro cognitivo.

b) Servir como unidad de investigación clínica en el estudio de la demencia en Geriatria.

Su creación data del mes de Febrero de 1992 y, hasta el momento de redactar este trabajo, habían sido valorados 130 pacientes procedentes en su mayoría del Area de Salud número 7 de Madrid y que presentaban algún tipo de trastorno cognitivo, motivo por el que fueron incluidos en el grupo. Al mismo tiempo, siempre que fue posible, se estudió al cónyuge respectivo como control aparentemente intacto desde un punto de vista cognitivo, siendo éste sometido a idéntico protocolo diagnóstico. La procedencia de los sujetos aparece desglosada en la figura 4.1.

El funcionamiento de la Unidad dependió básicamente de la actividad de cuatro médicos, componentes del equipo de Geriatria, encargados tanto de desarrollar el protocolo de recogida de datos y la evaluación neuropsicológica como de asegurar el seguimiento clínico y terapéutico y la valoración social y/o reubicación de los pacientes que fuere preciso. Para todo ello recibieron un entrenamiento conjunto previo.

## 4.2. SUJETOS.

### 4.2.1. Selección y clasificación.

De la Unidad de Demencias de Geriatria se seleccionaron a los 50 primeros pacientes consecutivos que cumplían las siguientes condiciones:

a) Tener un diagnóstico clínico de Demencia aplicando los criterios de la DSM - III - R <sup>(50)</sup> (tabla 3.1).

b) Haber realizado un seguimiento completo de un año de duración, incluyendo la realización de todos los exámenes complementarios que fueron objetivo de análisis en el diseño inicial del estudio.

c) Haber sido convenientemente tipificados y no cumplir ninguno de los criterios de exclusión (punto 4.2.2.).

Fueron divididos en dos grupos fundamentales:

\* Aquellos que cumplían criterios de Demencia Senil Tipo Alzheimer (DSTA) probable (n = 28) según la NINCDS - ADRDA <sup>(57)</sup> (tabla 3.2). Para su identificación a lo largo del estudio se le denomina Grupo DSTA.

\*\* Aquellos que cumplían criterios para Demencia Vascular (DV) probable (n = 22) según la NINDS - AIREN <sup>(62)</sup> (tabla 3.4). En este grupo también se hallan incluidos aquellos pacientes que, cumpliendo criterios de demencia degenerativa, tenían además factores de riesgo vascular y un perfil clínico compatible con afectación mixta (Demencia Mixta) <sup>(22 - 24)</sup>. Para la identificación de ambos tipos a lo largo del estudio, al conjunto se le denominará Grupo VASCULAR.

Todos los individuos tenían 65 años de edad o más, y fueron de ambos sexos, jubilados y diestros. Sus características demográficas generales aparecen especificadas en la tabla 4.1. El grupo estuvo formado por 28 mujeres (56%) y 22 hombres (44%) y presentó en el momento de entrada en el

---

estudio una edad media ligeramente superior a los 76 años, con un intervalo entre los 65 y los 84 años. Las mujeres presentaron una edad media ligeramente superior a los hombres (77,0 vs. 75,5 años) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. El tiempo de evolución del deterioro cognitivo que referían osciló entre 6 y 96 meses, con un promedio en torno a 33 meses (algo inferior a los 3 años). La mediana se situó, en cambio, en 24 meses. Por sexos, las mujeres tuvieron un menor tiempo de evolución que los hombres (30,2 vs. 36,7 meses), pero tampoco se alcanzó significación estadística.

Debido a la selección inicial de la población, la escolaridad media resultó ser de 7,7 años aunque el intervalo fue muy amplio y osciló entre 5 y 16 años. La mediana fue de 7 años pero la moda fue de 6, lo que se acerca a un nivel de escolaridad medio - bajo. En cuanto a sexos, las mujeres presentaron unas cifras algo inferiores a la de los hombres (7,3 vs. 8,1 años de escolarización) aunque, de nuevo, sin diferencia significativa.

Por otra parte, al considerar los subgrupos diagnósticos (tabla 4.2), ambos presentaron idénticos tiempos de evolución de la enfermedad y escolaridad, aunque el grupo VASCULAR fue de algo mayor edad que el de DSTA. En promedio, los pacientes del primero, fueron de 1,5 a 6,2 años mayores que los del segundo y, esta diferencia, alcanzó significación estadística ( $p = 0,002$ ).

#### 4.2.2. Causas de exclusión.

Fueron motivos de exclusión del estudio las siguientes condiciones <sup>(15, 24, 65, 286, 287)</sup>.

- Escolaridad escasa o nula. No se incluyeron sujetos con 4 ó menos años de escolaridad <sup>(152)</sup>.
- Déficit sensorial visual o auditivo severo.
- *Diagnóstico por TAC cerebral de alguna patología que justificase el deterioro como hematoma subdural, neoplasia o hidrocefalia normotensiva* <sup>(288)</sup>.
- Diagnóstico por determinación analítica de déficits vitamínicos, hipotiroidismo o serología luética positiva.
- Sospecha de pseudodemencia depresiva <sup>(289)</sup> por criterios clínicos y/o puntuación de la escala de Yesavage <sup>(290)</sup> superior a 15 (ver punto 4.3).
- Cumplir criterios de demencia tipo frontal no Alzheimer <sup>(291)</sup>.
- Cumplir criterios de enfermedad degenerativa de cuerpos de Lewy <sup>(292)</sup>.
- Seguimiento del paciente menor de un año de duración, exclusión voluntaria y/o negativa a la realización de alguna prueba complementaria fundamental para el estudio.

#### 4.3. SISTEMATICA DE TRABAJO.

El protocolo empleado había sido aprobado previamente por el Comité de Investigación del Centro en que se desarrolla.

Todos los sujetos fueron previamente informados y pedido su consentimiento y/o el de sus cuidadores principales para someterse a los diferentes métodos diagnósticos descritos en puntos siguientes. Fueron sometidos a una sistemática de trabajo similar.

Se desarrolló un protocolo preestablecido (ANEXO 1) que incluía una serie de técnicas complementarias y de evaluación clínica cuya metodología se describe a continuación:

I. Datos generales de filiación.

II. Recogida de antecedentes personales y familiares. Es muy importante la búsqueda de dichos datos epidemiológicos, así como considerar ciertos antecedentes médicos que permitan la clasificación del paciente en un grupo determinado. Asimismo, se recogen datos de tipo farmacológico, nivel de escolarización, hábitos tóxicos <sup>(293)</sup>, maternidad tardía <sup>(294)</sup> e historia de trauma craneal <sup>(295)</sup> entre otros.

III. Historia clínica. Se han considerado: síntoma inicial, tiempo de evolución, curso evolutivo y manifestaciones clínicas y conductuales asociadas.

IV. Exploración física general y neurológica. Su indicación queda establecida en varios estudios que han sido comentados previamente <sup>(24, 65)</sup>.



V. Situación social.

VI. Pruebas complementarias analíticas y radiológicas básicas.

Necesarias para exclusión de demencia potencialmente tratable <sup>(24, 286, 296)</sup>.

VII. Tests Psicométricos y Escalas de Valoración Funcional. En nuestro estudio se han elegido las siguientes, todas ellas de amplia y reconocida utilidad en diagnóstico diferencial y cuantificación del deterioro cognitivo:

/ CAMCOG. En la evaluación cognitiva se ha empleado la subescala cognitiva CAMCOG de la entrevista estructurada CAMDEX en su versión española <sup>(204)</sup> (ver puntos 3.2.3 y 4.4). De esta subescala se extrajeron todas las preguntas o apartados que configuran el Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo <sup>(149)</sup> (tabla 3.6), cuya puntuación ha sido considerada como parámetro de referencia, y tomando como punto de corte para deterioro cognitivo en ancianos el valor 23/24 puntos. Sin embargo, el "estándar de oro" ("*gold standard*") utilizado para la inclusión de cada paciente en el estudio no fue dicha puntuación sino la propia impresión clínica del médico al que había sido asignado, y siguiendo los criterios de demencia expuestos anteriormente (ver punto 4.2.1.).

/ C.D.R.. Para determinar el grado de deterioro funcional de los pacientes se empleó una escala cualitativa, la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) de Hughes <sup>(158)</sup>, que dependiendo del tipo de actividades y grado de dificultad de relación exterior, toma valores de 0 a 3 (tabla 3.8). Para la delimitación de los pacientes se ha considerado conjuntamente en un mismo

---

grupo a aquellos con deterioro más leve o inexistente (CDR de 0,5 a 1), que a lo largo del estudio se denominará Grupo de Deterioro LEVE y, en otro grupo, a los que presentaban deterioro moderado o grave (CDR de 2 a 3), que se denomina en el estudio Grupo de Deterioro GRAVE. Como condición ineludible, todos aquellos sujetos con un CDR de 0,5 (demencia cuestionable u olvido senil benigno) hubieron de pasar al cabo de un año como mínimo a un CDR de 1 para ser incluídos en el estudio.

/ BLESSED. Como escala cuantitativa de deterioro se empleó la de Blessed - Tomlinson - Roth <sup>(157)</sup>, que valora aspectos cognitivos y conductuales así como deterioro en las actividades básicas de la vida diaria y modificaciones en la personalidad (tabla 3.7). Se trata de una escala con una puntuación máxima de 28, considerando deterioro cuando se alcanzan más de 8 puntos y posible deterioro entre 4 y 7 puntos. En nuestro caso, fue empleada como comprobante de la correcta aplicación de la escala CDR, ya que ésta fue la base de la subclasificación en categorías de deterioro en el estudio y requiere de una gran experiencia en su interpretación <sup>(297)</sup>.

/ BEHAVE - AD. Como evaluación conductual específica se empleó la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* <sup>(298)</sup> (BEHAVE - AD), que determina la interferencia de los diferentes síntomas en la calidad de vida del paciente y sus cuidadores. Se recogen, presencia o no de ideas delirantes o paranoides, alucinaciones, agresividad, trastornos del sueño, trastornos

---

afectivos, ansiedad y fobias. Estos síntomas fueron tratados en todos los casos necesarios o imprescindibles.

/ ROSEN. Para ayudar a establecer el diagnóstico diferencial entre grupo DSTA y VASCULAR se ha empleado la escala de Rosen <sup>(140)</sup> (tabla 4.3) que consiste en una versión simplificada de la de Hachinski <sup>(138)</sup>. Se puntúan los diferentes factores de riesgo y el curso clínico del cuadro demencial, estableciéndose como orientación que, puntuaciones menores de 3 son indicativas de DSTA y, las mayores de 5, de componente vascular o mixto.

/ Escala de Yesavage. La exclusión de pseudodemencia depresiva fue realizada con ayuda de la escala de depresión geriátrica de Yesavage <sup>(290)</sup> (*Geriatric Depression Scale*) en su versión de 30 preguntas traducida al castellano <sup>(299)</sup>. Puntuaciones mayores de 15, que sugieren depresión establecida, marcaron el punto de exclusión para aquellos pacientes con deterioro cognitivo de probable origen depresivo y que respondieron con recuperación en la puntuación de los tests tras un tratamiento específico.

VIII - Técnicas de neuroimagen. Las técnicas empleadas en nuestro estudio fueron fundamentalmente la TAC y la SPECT cerebrales (punto 4.5.). La TAC cerebral se empleó como método de exclusión de patología estructural tratable y, al mismo tiempo, para disponer de una referencia anatómica en la identificación de las diferentes áreas a cuantificar en la SPECT <sup>(24, 288, 300)</sup>.

La Unidad de Demencias funciona de forma dinámica de tal modo que se realiza un seguimiento permanente siempre que sea posible, por lo que el

---

protocolo incluye una revisión anual y otra al segundo año. Para este estudio se han empleado únicamente los datos procedentes del primer año, con el esquema básico siguiente:

a) Primera visita (inicio del estudio). Se recogen a partir del protocolo diagnóstico (ANEXO 1):

- Datos de filiación, exploración física y neurológica.
- Criterios DSM - III - R de demencia y de la NINCDS - ADRDA o de la NINDS - AIREN para tipo Alzheimer o vascular respectivamente.

- CAMCOG y MEC.

- Escalas de deterioro de Blessed y CDR.

- Escala de Rosen.

- BEHAVE - AD.

- GDS de Yesavage.

- Diagnóstico diferencial analítico.

- TAC cerebral.

- SPECT cerebral.

En las ocasiones en que no se pueden realizar todas las escalas en la primera visita, se posponen las menos imprescindibles para una subsiguiente visita al tercer mes, completando entonces la impresión diagnóstica.

b) Segunda visita (6º mes). Se realiza:

- Control clínico.

- CAMCOG y MEC (no a todos los pacientes del estudio se les pudo someter a esta evaluación cognitiva, por falta de seguimiento o de colaboración, aunque no por ello resultaron excluidos).

c) Fin del estudio (visita al 12º mes). Se realizan:

- Control clínico y analítico básico.
- Escalas de deterioro de Blessed y CDR.
- CAMCOG y MEC.
- Segunda SPECT cerebral.

#### 4.4. CAMCOG.

El CAMCOG o apartado cognitivo de la entrevista estructurada CAMDEX en su versión española <sup>(204)</sup> fue la escala básica de la evaluación neuropsicológica de todos los pacientes.

Se realizó siempre después de las 14,00 horas en horario postprandial y nunca más allá de las 17,00 horas. El tiempo empleado fue de 30 a 45 minutos según los casos. En todos los pacientes, el nivel de conciencia fue considerado adecuado (alerta), y se permitió el uso de ayudas visuales o auditivas cuando había un déficit sensorial conocido.

La técnica de aplicación fue estricta con el paciente de tal modo que, se han considerado como errores aquellas equivocaciones corregidas de forma espontánea con posterioridad, no dando segundas opciones allí donde no estuviese permitido y rechazando las posibles ayudas de sus acompañantes.

Se tomaron como punto de corte para deterioro cognitivo los valores 69/70 puntos <sup>(204)</sup> aunque no se rechazó la entrada en el estudio a ningún paciente con puntuaciones superiores en la evaluación inicial.

En este trabajo se han considerado no solamente la puntuación total del CAMCOG, sino también la de las diferentes subescalas que lo componen. La puntuación máxima total es de 107 puntos y la máxima en cada una de las subescalas es la siguiente:

/ Orientación: 10 puntos.

/ Lenguaje: 30 puntos

Comprensión: 9 puntos.

Expresión: 21 puntos.

/ Memoria global: 27 puntos.

Reciente: 4 puntos.

Remota: 6 puntos.

Aprendizaje: 17 puntos.

/ Atención: 7 puntos.

/ Praxis: 12 puntos.

/ Cálculo: 2 puntos.

/ Pensamiento abstracto: 8 puntos.

/ Percepción visuoespacial: 11 puntos.

#### 4.5. SPECT CEREBRAL.

##### 4.5.1. Equipo <sup>(301)</sup>.

El equipo utilizado para la realización de las SPECT fue el perteneciente al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, que consiste en un detector gammasónico ORBITER<sup>®</sup> (Siemens) equipado con un cabezal detector (ZLC<sup>®</sup> - DIGITRAC<sup>®</sup> 75) con 75 tubos fotomultiplicadores, de 4.8 mm. de diámetro cada uno, situados en disposición hexagonal y con campo de visión útil de 38.7 cm de diámetro. Se encuentra protegido por un blindaje de plomo de 6.4 mm de espesor excepto por el lado del cristal. El cabezal está sujeto por los brazos de una pinza móvil que permite realizar manualmente giros, elevaciones o descensos de manera electromecánica. Asimismo, el pie o soporte - eje puede desplazarse alrededor de su base para conseguir cambios en el colimador y en la posición del paciente.

Conectados electrónicamente al sistema están los siguientes elementos:

\* Camilla móvil con mando electrónico que permite la rotación del cabezal alrededor de la cabeza del paciente.

\*\* Terminal para ajuste de diversos parámetros generales (rango energético, tipo y duración del estudio) que asegura el autocontrol de calidad de la gammacámara, el cual se realiza sistemáticamente al comienzo de cada sesión diariamente.

\*\*\* Ordenador tipo Microdelta - Maxdelta (MACROVAX®) que se emplea en el ajuste de parámetros específicos del estudio de la SPECT en pantalla, así como para archivar dicha información y ser procesada posteriormente. Cuenta además con una impresora en color tipo láser de alta resolución.

#### 4.5.2. Radiofármaco.

El radiofármaco utilizado en todas y cada una de las SPECT del estudio fue el HMPAO (Ceretek®, Amersham International, England) marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ . El preparado de HMPAO se reconstituyó con una solución de 5 ml de pertecnato utilizando una dosis total de 20 a 25 milicurios de radiofármaco por paciente y SPECT (lo que equivale a 740 - 925 miliBerkelios).

Se administró el fármaco por vía intravenosa antecubital después de realizar un reposo sensorial en habitación oscura (silencio con mínima luz) durante al menos 15 minutos. En dicha situación se mantiene al paciente hasta comenzar la adquisición de imágenes. Todos los estudios fueron realizados entre las 9,00 y las 11,00 horas de la mañana.

La exploración fue bien tolerada por la totalidad de sujetos sin detectarse efecto adverso alguno debido al fármaco. Aquellos que presentaron agitación y/o poca colaboración con resultado de artefacto fueron excluidos.

#### 4.5.3. Adquisición y procesamiento de imágenes.

Se obtuvieron 64 proyecciones de 20 segundos cada una a lo largo de 360°. En la primera proyección, a 0°, el cabezal se sitúa a nivel de la región frontal del paciente. Estas imágenes se almacenan en la memoria del



---

ordenador con una configuración de matriz de 64 por 64 pixels. Cada pixel mide 6 mm. Posteriormente, se procede a reconstruir las imágenes mediante el siguiente esquema habitual <sup>(220, 302)</sup>:

- 1) Corrección de la uniformidad del campo y del centro de rotación.
- 2) Señalización del límite superior e inferior del encéfalo en la proyección de 0°.
- 3) Filtro Shepp - Logan - Hanning para remodelación de la imagen (el habitual en SPECT cerebral).
- 4) Reorientación de cortes transversales para hacerlos paralelos a la línea órbita - meatal.
- 5) Construcción de cortes coronales y sagitales perpendiculares al anterior.
- 6) Adición de los cortes sucesivos de 12 en 12 mm. de espesor.

En todo paciente se obtienen, por tanto, imágenes transversales, coronales y sagitales del cerebro que ayudan a confeccionar la impresión diagnóstica por parte del médico especialista en SPECT. Esta interpretación cualitativa se realizó de manera "ciega" al no disponer éste de dato clínico alguno; ni siquiera si se trataba de un sujeto con deterioro cognitivo o un sujeto control.

#### 4.5.4. Delimitación de áreas de interés y cuantificación.

Para nuestro estudio resultó fundamental decidir previamente cuáles serían las áreas de interés (ADI) más adecuadas para cuantificar la SPECT.

De este modo, en todos los pacientes, se eligió el corte transversal inmediatamente superior a los ganglios de la base y paralelo al plano orbitomeatal<sup>(303)</sup>. Sobre dicho corte se identificaron las diferentes zonas anatómicas apoyándose en imágenes de TAC y RMN según se recomienda por diversos autores<sup>(216, 300, 304, 305)</sup>, estableciendo automáticamente diez áreas de interés, cinco derechas y cinco izquierdas en disposición simétrica según se muestra en la figura 4.2.

Quedan así identificadas las siguientes áreas en orden anteroposterior en cada uno de los hemisferios:

1. Frontal anterior (FA).
2. Frontal posterior (FP).
3. Temporoparietal (TP).
4. Parietal (PA).
5. Occipital (OC).

En cada ADI se obtuvo el número de cuentas por "*pixel*" mediante la fórmula:

$$\text{Cuentas / pixel} = \frac{\text{Número de cuentas totales en el ADI}}{\text{Número de pixels en el ADI}}$$

---

Posteriormente, esta medida se expresó como porcentaje de la actividad media global del cerebro.

Este dato es una medida absoluta de esa región y sirve de referencia en la comparación entre regiones en un mismo paciente.

Por otra parte, se obtuvieron datos de normalización de esos valores con respecto a una zona de referencia elegida con anterioridad y que, en nuestro estudio, resultó ser la occipital con mejor perfusión relativa<sup>(306)</sup>. Así, se obtuvo la relación de normalización córtico - occipital (c/o) para cada ADI.

Además se consideró, a efectos de realizar un análisis más global, el conjunto de ADI absolutas y normalizadas más anteriores y más posteriores tanto derechas como izquierdas resultando los siguientes valores promediados en cada uno de los hemisferios:

$$\text{Región anterior (RA)} = (\text{FA} + \text{FP}) / 2.$$

$$\text{Región posterior (RP)} = (\text{TP} + \text{PA}) / 2.$$

Por último, se denominó Región global (RG) a todo el hemisferio excluyendo el área occipital. Se calculó también como el valor promedio siguiente:

$$\text{Región global (RG)} = (\text{FA} + \text{FP} + \text{TP} + \text{PA}) / 4.$$

#### 4.5.5. Estudio de la presencia de asimetría derecha / izquierda.

Se calculó un INDICE DE ASIMETRIA (IA) en cada ADI. Para ello se utilizó una variante de la fórmula de Ohnishi<sup>(258)</sup> que calcula el índice de

asimetría en función de la relación observada entre el flujo cerebeloso y el cortical, o flujo normalizado a cerebelo, en dos ADI simétricas. En nuestro caso, se utilizó la relación de normalización córtico - occipital (c/o), obteniendo para el IA la siguiente fórmula general:

$$IA = 1 + \frac{c/o \text{ derecho} - c/o \text{ izquierdo}}{c/o \text{ derecho} + c/o \text{ izquierdo}}$$

Este IA fue aplicado a las siguientes áreas y regiones de interés:

\* A todos y cada uno de los pares de ADI simétricas normalizadas a occipital, obteniendo así los IA frontal anterior, frontal posterior, temporoparietal y parietal. Aplicado, por ejemplo, a la región frontal anterior se calcularía:

$$IA = 1 + \frac{FA \text{ derecha} - FA \text{ izquierda}}{FA \text{ derecha} + FA \text{ izquierda}}$$

\*\* A las regiones anteriores y posteriores, obteniendo los IA anterior y posterior.

\*\*\* A todas las regiones en conjunto, obteniendo el IA global.

#### 4.5.6. Estudio de la asimetría anterior / posterior.

La asimetría anterior / posterior (AP) se definió como el cociente entre regiones normalizadas anteriores y posteriores, de modo que quedaron establecidas las asimetrías AP derecha, izquierda y global. Así, por ejemplo, la AP derecha fue el cociente entre RA y RP derechas.

#### 4.6. SISTEMÁTICA DE REALIZACIÓN DE SPECT Y CAMCOG.

En previsión de poder comparar los resultados de CAMCOG y SPECT se trató de que en la sistemática de trabajo se mantuviese un ajuste temporal lo más estricto posible en su aplicación.

El CAMCOG fue realizado en dos o tres ocasiones y nunca con un intervalo inferior a 5 meses entre cada dos de ellos en cada paciente. Así, el promedio entre el primer y el segundo CAMCOG fue de 204,1 días de diferencia (aproximadamente 6,7 meses) y, entre la primera visita y la visita final fue de 393,6 días (aproximadamente 12,9 meses).

Entre el primer CAMCOG y la primera SPECT hubo un retraso medio de 17,8 días y entre el CAMCOG anual (segundo o tercero, según el caso) y la segunda SPECT transcurrieron en promedio 14,7 días.

Asimismo, entre ambas SPECT hubo en cada paciente una diferencia media de 384,8 días (aproximadamente 12,6 meses) y, en ningún caso, fue inferior a 11 meses.

#### 4.7. DISEÑO Y ANALISIS ESTADISTICO.

Para la realización del presente trabajo se ha seguido el método de investigación científica no experimental <sup>(307)</sup>.

##### 4.7.1. Diseño.

Se trata de un estudio longitudinal consistente en el seguimiento clínico a un año de duración de sujetos con diagnóstico de demencia seleccionados de modo consecutivo, a los que se les aplica un protocolo que incluye básicamente dos técnicas de evaluación (CAMCOG, SPECT), llevadas a cabo al inicio y al final del estudio.

Se realiza además un estudio transversal de referencia (punto de corte) situado en el inicio del estudio de cada sujeto.

##### 4.7.2. Variables.

Fue necesario considerar las siguientes variables como objeto de análisis:

EDAD: Cuantitativa en años cumplidos.

SEXO: Cualitativa en dos categorías.

DIAGNOSTICO: División en dos grupos (DSTA, VASCULAR) como queda reflejado anteriormente. Se transformó en variable binaria (tomando respectivamente los valores "0" ó "1") para poder ser manejada como variable cuantitativa en el análisis estadístico <sup>(308)</sup>. El valor "0" significó "probable ausencia de componente vascular" mientras que el valor "1" significó "presencia probable" de dicho componente.

---

**TIEMPO DE EVOLUCION:** Cuantitativa en meses de evolución del deterioro cognitivo.

**TIEMPO DE ESCOLARIZACION:** Cuantitativa en años.

**CDR:** Se definió como variable cualitativa distinguiendo los pacientes con deterioro LEVE (correspondiente a CDR de 0,5 a 1) de aquellos con deterioro GRAVE (correspondiente a CDR de 2 ó 3). Además, se consideró de forma puntual el valor numérico absoluto de esta escala con el fin de estimar globalmente la variación en el estado funcional entre los estudios inicial y final.

**BLESSED:** Variable cuantitativa en puntos, utilizada como variable de control interno de la correcta aplicación de la escala CDR.

**CAMCOG:** En este caso se han seleccionado puntuación total y todos los subapartados cognitivos en cada uno de los tests en cada paciente, tanto al comienzo como al final del estudio. Fue preciso definir variables de **VARIACION** total y en cada subapartado, que resultaron de restar la puntuación de los mismos en el CAMCOG final menos la del inicial.

Por otra parte, la Variación anual de la puntuación total del CAMCOG fue analizada en grupos según la velocidad estimada de deterioro cognitivo, obteniendo dos poblaciones de acuerdo a la modificación de la puntuación observada en el seguimiento: ESTABLE y con DETERIORO manifiesto. A su vez, dentro del grupo DSTA, se distinguieron dos velocidades de deterioro: normal o ESPERADO y superior al esperado o RAPIDO.

MEC: Variable cuantitativa extraída del CAMCOG total que se maneja de forma idéntica a los subapartados del mismo.

SPECT: Se definió una variable cuantitativa absoluta y otra normalizada respecto de occipital para cada ADI. Al mismo tiempo, se obtuvieron variables cuantitativas para índices de asimetría derecha / izquierda y cociente anterior / posterior (ver Material y Métodos, puntos 4.5.4. al 4.5.6.).

Con motivo de analizar la variación longitudinal, fue preciso definir una variable cuantitativa que reflejase la diferencia entre los valores obtenidos para cada ADI, región o índice en las dos SPECT de cada paciente. Estas variables se obtuvieron mediante una simple resta.

Al igual que con el CAMCOG, se intentó establecer una clasificación en grupos según el tipo de deterioro de perfusión, obteniendo dos poblaciones homogéneas independientemente del área o áreas que aparecían más afectadas: ESTABLE, o grupo donde se mantenía prácticamente igual la perfusión al cabo de un año, y de DETERIORO, o grupo en el que se podía identificar claramente un descenso anual de perfusión.

En la tabla 4.4 aparece la relación de variables empleadas en el estudio con la abreviatura de las mismas cuando fue necesario para su mejor aplicación a lo largo del texto.

#### 4.7.3. Análisis estadístico <sup>(308 - 311)</sup>.

Se llevó a cabo con el paquete estadístico "*Statistical Package for the Social Sciences*" (SPSS) en su versión 5.0. para Windows <sup>(312, 313)</sup>.



---

En todos los análisis se aplicó un nivel de significación estadística de  $p < 0.05$ , con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se realizaron:

a) un primer estudio descriptivo en el corte transversal inicial (primera visita) utilizando para ello medidas básicas de tendencia central (media aritmética, mediana, moda y error estándar de la media) y de dispersión (desviación estándar). La prueba no paramétrica de Kolmogorov - Smirnov fue aplicada para el estudio de ajuste a la normalidad.

Se estableció a continuación una comparación entre subgrupos, para lo que se aplica la prueba "t" de Student - Fisher que permite comparar medias entre grupos independientes. En este punto se aplicó la prueba de Newmann - Keuls para demostrar la igualdad entre varianzas. En aquellos casos en los que no se encontró ajuste a la normalidad, se empleó la prueba no paramétrica "U" de Mann - Whitney.

Para la comparación entre proporciones (objeto de análisis de variables cualitativas) se emplearon las tablas de contingencia y la prueba de "chi - cuadrado". Cuando fue necesario, se aplicó la corrección de Yates para aquellas celdas con bajas frecuencias esperadas.

Por último, se realizó estudio de correlación bivalente entre las diferentes variables cuantitativas que se desprenden de la SPECT y del CAMCOG.

b) Un segundo estudio analítico de tipo longitudinal consistió en la observación del comportamiento de diversas variables cuantitativas a lo largo del tiempo. Para comparación de medias dentro de un mismo grupo (medidas repetidas) se empleó la prueba "t" de Student - Fisher. Cuando fue preciso, por la falta de ajuste a la normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Asimismo, el estudio de las variables cualitativas fue objeto de control con la prueba de McNemar.

El manejo de variables cuantitativas, tanto en la valoración cognitiva como en la perfusión cerebral, permite cuestionarse directamente sobre la correlación existente entre ambas y llevó a buscar un modelo de regresión que se adecuase al estudio en desarrollo. El hecho especial de llevar a cabo un análisis longitudinal permitió obtener de cada variable al menos dos datos numéricos (inicial y final) y una variable de variación entre ambos, lo que aumenta las posibilidades de análisis. Por lo tanto, para dicho estudio se precisó de un análisis de correlación bivalente en cada uno de los grupos analizados.

Para detectar la influencia de otras variables en dichos resultados se empleó el análisis multivariante <sup>(314)</sup>. En este punto se tomó en consideración el hecho de que, en toda correlación, ha de ser efectuado un ajuste con respecto a las posibles variables de confusión que pudieran haber influido positiva o negativamente en su cálculo. El análisis multivariante fue efectuado mediante dos técnicas:

1) Como técnica *inferencial* se empleó el análisis de regresión múltiple. Se trató de estudiar la influencia de diversas variables en la correlación simple entre empeoramientos anuales observados en la perfusión regional mediante SPECT y la declinación de los diferentes subapartados cognitivos. En cada análisis se consideró como variable *dependiente* la puntuación total del CAMCOG al finalizar el estudio o, en su caso, la variación anual de cada uno de sus subapartados y, como variables *independientes*, las que siguen:

- \* Perfusión (o variación anual de la misma) en ambas áreas frontales anteriores, frontales posteriores, temporoparietales y parietales.

- \* Perfusión (o variación anual de la misma) en el área occipital mejor perfundida.

- \* Edad a la entrada del paciente en el estudio.

- \* Tiempo de evolución del deterioro cognitivo a la entrada del paciente en el estudio.

- \* Estadío funcional cuantificado según la escala CDR considerada al final del estudio. Se han tomado los valores numéricos correspondientes a cada estadío.

- \* Diagnóstico probable según la codificación adjudicada en el estudio (DSTA = 0, VASCULAR = 1) para poder ser manejada como variable binaria, transformación que no influye en el análisis <sup>(308)</sup>.

Así se trató de encontrar la combinación de variables que mejor explicase la correlación antes comentada. De los métodos disponibles para

---

ello en el programa estadístico SPSS <sup>(313)</sup> se eligieron los que mejor podían explicar la regresión y que fueron, por orden de importancia, los apartados "stepwise", - o introducción paso a paso de las variables con mayor influencia en el análisis -, y "backward", - o retirada de aquellas variables con menor influencia hasta detectar las que poseen mayor peso en la correlación -.

Sobre estos datos se intentó llevar a cabo la construcción de un modelo de evolución predictivo para cada tipo de demencia.

2) Como técnica *descriptiva*, se realizó un análisis de grupos ("*cluster analysis*") que consistió en subclasificar a los pacientes con respecto a la intensidad de deterioro temporal observada tanto en el CAMCOG como en la SPECT (ver punto 4.7.2) con el objeto de relacionar sus variaciones anuales entre sí.

#### 4.8. BIBLIOGRAFIA UTILIZADA.

Se dispuso de una base de datos bibliográfica propia de la Unidad de Demencias del Servicio de Geriátrica que obtiene diariamente información de las publicaciones que sobre Demencia se reciben en la Biblioteca de Médicos del Hospital Clínico Universitario San Carlos así como de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Se han tomado como fuentes principales las bases de datos MEDLINE, INDEX MEDICUS, CURRENT CONTENTS y el INDICE MEDICO ESPAÑOL <sup>(315 - 318)</sup>.

---

Otros trabajos fueron obtenidos en las Bibliotecas del Saint George's Hospital - Medical School de Londres, Hospital Fundación Jiménez Díaz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid.

Los artículos y libros revisados para el presente trabajo se transcribieron por orden de aparición en el texto y siguiendo las normas básicas unificadas para la publicación de manuscritos en Revistas Biomédicas <sup>(319)</sup> de 1993 y adaptadas en lo necesario al formato requerido para la confección de Tesis por la Universidad Complutense de Madrid.

#### 4.9. PROCESADOR DE TEXTOS Y GRAFICOS.

El texto y algunas de las tablas fueron realizados con ayuda del procesador de textos Microsoft Word 6.0 para Windows <sup>(320)</sup> que dispone de aplicaciones de dibujo.

Los gráficos y el resto de tablas fueron obtenidos según el caso por el propio sistema estadístico SPSS para Windows <sup>(312)</sup> o bien, mediante el programa específico Harvard Graphics 3.0 <sup>(321)</sup>.

Toda esta información fue manejada y procesada con un ordenador NCR® modelo System 3230, 486 DX 33 <sup>(322)</sup>.

## **4.10.TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla 4.1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS  
DEL GRUPO DE ESTUDIO**  
(Estado cognitivo y funcional)

	MEDIA $\pm$ DE*	EE†	Intervalo
EDAD (años)	76,3 $\pm$ 4,7	0,7	65 - 84
ESCOLARIDAD (años)	7,7 $\pm$ 3,1	0,4	5 - 16
TIEMPO DE EVOLUCION (meses)	33,1 $\pm$ 22,3	3,2	6 - 96
BLESSED (puntuación)	7,5 $\pm$ 3,6	0,5	1 - 19,5
MINI EXAMEN COGNITIVO (puntuación)	20,9 $\pm$ 5,1	0,7	6 - 31
CAMCOG (puntuación total)	59,0 $\pm$ 13,2	1,9	12 - 92

\*: Desviación estándar.

†: Error estándar de la media.

Tabla 4.2. CARACTERISTICAS DIFERENCIALES  
AL COMIENZO DEL ESTUDIO  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
EDAD (años)¶	74,6 ± 5,0	78,5 ± 3,2	<b>0,002</b>
SEXO (% mujeres)	64,3	45,5	0,296
Tº DE EVOLUCION¶ (meses)	33,3 ± 24,5	32,6 ± 19,6	0,902
ESCOLARIDAD (años)¶	7,9 ± 3,2	7,4 ± 2,9	0,587
BLESSED (puntuación)¶	7,9 ± 4,2	7,0 ± 2,8	0,403
CDR 2 ó 3 (%)	25,0	22,7	0,852
MEC¶ (puntuación)	20,8 ± 5,5	21,1 ± 4,7	0,836
CAMCOG¶ (puntuación total)	58,4 ± 15,7	59,8 ± 9,4	0,702

¶: Media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.



Tabla 4.3. ESCALA DE ISQUEMIA DE ROSEN <sup>(140)</sup>

	Puntuación
Comienzo abrupto	2
Deterioro escalonado	1
Quejas somáticas	1
Labilidad emocional	1
Historia de hipertensión	1
Historia de accidentes cerebrovasculares	2
Síntomas focales	2
Signos focales	2
Puntuación máxima 12	

**Interpretación:**

Cifras  $\leq 3$  sugieren origen degenerativo.

Cifras  $\geq 5$  indican probable origen vascular.

## Tabla 4.4. VARIABLES RECOGIDAS

---

### A) Variables CLINICAS

1. SEXO
2. EDAD
3. TIEMPO DE EVOLUCION (en meses)
4. TIEMPO DE ESCOLARIDAD (en años)
5. DIAGNOSTICO DE SOSPECHA (como variable categórica; DSTA = 0 y VASCULAR = 1)
6. BLESSED (puntuación)
7. CDR (puntuación)
8. CDR (grado alcanzado: LEVE o GRAVE)

### B) Variables COGNITIVAS (se tomaron al COMIENZO y al FINAL)

#### I. Cuantitativas:

1. CAMCOG TOTAL (puntuación)
2. SUBAPARTADOS DEL CAMCOG (puntuación)
  - ORIENTACION
  - LENGUAJE (Comprensión, Expresión)
  - MEMORIA (Reciente, Remota, aprendizaje)
  - ATENCION
  - PRAXIS
  - CALCULO
  - PENSAMIENTO ABSTRACTO
  - PERCEPCION VISUOESPACIAL
3. MINIEXAMEN COGNITIVO DE LOBO (MEC)
4. VARIACION ANUAL DE LAS PUNTUACIONES TOTALES Y PARCIALES DEL CAMCOG Y MEC

#### II. Cualitativas.

1. TIPO DE EMPEORAMIENTO ANUAL DEL CAMCOG (estable, deterioro)
2. TIPO DE EMPEORAMIENTO ANUAL DEL CAMCOG EN GRUPO DSTA (esperado, rápido)

### C) Variables de SPECT (CAPTACION Y PERFUSION INICIAL Y FINAL, DERECHA E IZQUIERDA)

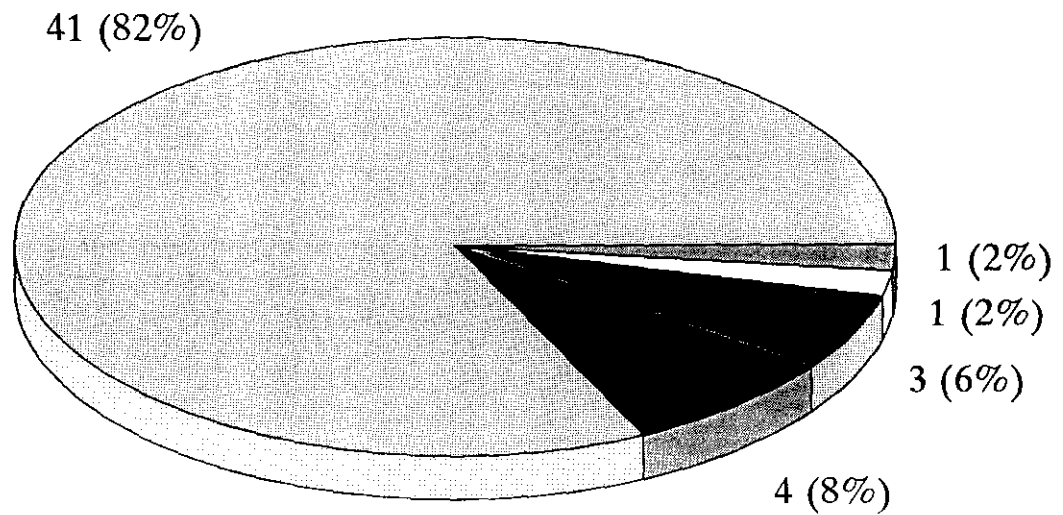
#### I. Cuantitativas.

1. CAPTACION Y PERFUSION EN AREAS DE INTERES
  - Frontal anterior (FA)
  - Frontal posterior (FP)
  - Temporoparietal (TP)
  - Parietal (PA)
  - Occipital (OC)
  - Región anterior (RA)
  - Región posterior (RP)
  - Global (GL)
2. INDICES DE ASIMETRIA
  - IZQUIERDA / DERECHA
  - ANTERIOR / POSTERIOR

#### II. Cualitativas.

1. TIPO Y LOCALIZACION DEL EMPEORAMIENTO ANUAL DE PERFUSION (estable, disminuída; derecha, izquierda, global)
-

**Figura 4.1. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO**

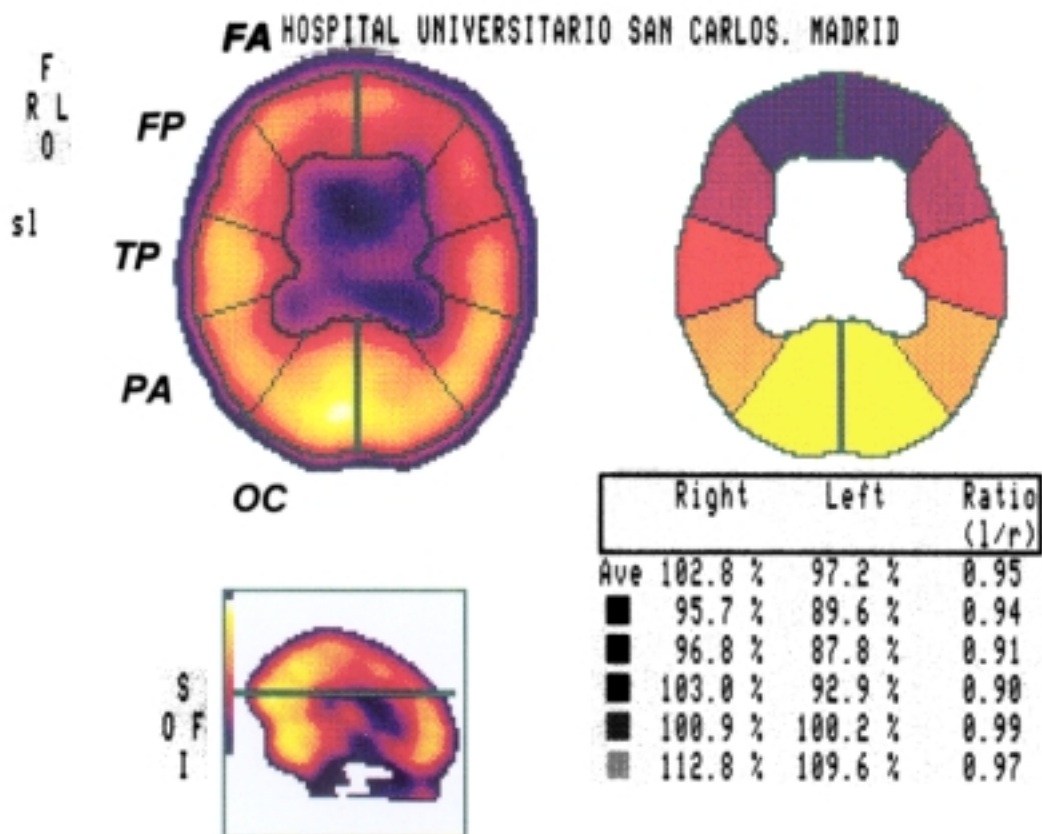


Total: 50 pacientes

Consulta externa*	Unidad agudos*	Hospital de día*
Ayuda a domicilio*	Otros Servicios	

\* Pacientes procedentes de unidades de Geriatría.

Figura 4.2. SPECT cerebral. Sectorización automática en áreas de interés sobre un corte transversal (plano superior a ganglios basales).



FA: Frontal anterior.  
 FP: Frontal posterior.  
 TP: Temporoparietal.  
 PA: Parietal.  
 OC: Occipital.

**ANEXO 1. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE  
DETERIORO COGNITIVO.**

**1. FILIACION.**

HISTORIA:

FECHA:

NOMBRE Y APELLIDOS:

SEXO: ESTADO CIVIL: FECHA DE NACIMIENTO:

DOMICILIO:

CUIDADOR PRINCIPAL:

ORIGEN 

1. Consulta Geriatría.

2. Hospital de día.

3. Ayuda a domicilio.

4. Ingreso hospitalario.

5. Otro Servicio.

**2. ANTECEDENTES FAMILIARES:**

EDAD DE SUS PADRES AL NACER:

NUMERO DE HERMANOS Y LUGAR QUE OCUPA:

DEMENCIA FAMILIAR:

MONGOLISMO:

PATOLOGIA CARDIOVASCULAR:

OTROS ANTECEDENTES:

**3. ANTECEDENTES PERSONALES.**

CUADROS AGUDOS:

Traumatismo craneoencefálico

Accidentes isquémicos transitorios

Accidentes cerebrovasculares

Cardiopatía isquémica

CUADROS:

Valvulopatías.

Hepatopatía.

CRONICOS

Arritmia.

Diabetes.

HTA.

Parkinson.

EPOC.

Psiquiátricos.

Enfermedad Tiroidea.

Infecciosos.

Insuficiencia Renal.

Autoinmunes.

Hipoacusia.

Disfunción visual.

Consumo de tabaco (Paquetes / año):

Consumo de alcohol (Gramos / día):

Grado de escolarización alcanzado:

Años de escolaridad:

Historia farmacológica (últimos 6 meses):

#### 4. HISTORIA CLINICA DEL DETERIORO.

COMIENZO (meses de evolución):

Tipo de PROGRESION:  Incierta  Oscilante  
 Rápida  Estable  
 Gradual

SINTOMA INICIAL:

Trastorno de memoria  Síntomas focales  
 Trastorno de conducta  Alteración de la marcha  
 Trastorno de razonamiento  Crisis comiciales  
 Depresión  Desorientación

Síntomas en su evolución:

Trastorno de memoria  Desorientación  
 Ideas delirantes  Trastorno de ánimo  
 Alteración pensamiento  Conducta antisocial  
 Agitación  Alteración sueño  
 Alucinaciones  Incontinencia  
 Alteraciones lenguaje  Alteraciones marcha  
 Focalidad neurológica  Temblor o rigidez  
 Conciencia de enfermedad

## 5. EXPLORACION FISICA.

PESO:            TALLA:            FRECUENCIA CARDIACA:

T.A.SISTOLICA:            T.A.DIASTOLICA:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Arritmias                      | <input type="checkbox"/> Soplos cardíacos  |
| <input type="checkbox"/> Temporales patológicas         | <input type="checkbox"/> Soplos carotídeos |
| <input type="checkbox"/> Pulsos periféricos abolidos    | <input type="checkbox"/> Hepatomegalia     |
| <input type="checkbox"/> Auscultación Pulmonar alterada | <input type="checkbox"/> Adenopatías       |
| <input type="checkbox"/> Alteraciones articulares       | <input type="checkbox"/> Tiroides palpable |

## 6. EXPLORACION NEUROLOGICA.

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Paresia                                | Localización:                                    |
|   | Intensidad:                                      |
| <input type="checkbox"/> Reflejo rotuliano                      | 0: Normal    1: Hiporreflexia                    |
| <input type="checkbox"/> Reflejo bicipital                      | 2: Hiperreflexia                                 |
| <input type="checkbox"/> Tono muscular                          | 0: Normal    1: Rigidez                          |
|   | 2: Hipotonía    3: Espasticidad                  |
| <input type="checkbox"/> Alteración marcha                      | 0: Normal    1: Apráxica                         |
|   | 2: Atáxica    3: Parkinsoniana                   |
|   | 4: Parética                                      |
| <input type="checkbox"/> Signos meníngeos                       | <input type="checkbox"/> Defectos campimétricos  |
| <input type="checkbox"/> Paresia facial                         | <input type="checkbox"/> Cuadro pseudobulbar     |
| <input type="checkbox"/> Sensibilidad alterada                  | <input type="checkbox"/> Bradicinesia            |
| <input type="checkbox"/> Temblor reposo                         | <input type="checkbox"/> Temblor actitud         |
| <input type="checkbox"/> Mioclonías                             |  |
| <input type="checkbox"/> Reflejo glabellar                      | <input type="checkbox"/> Reflejo palmomentoniano |
| <input type="checkbox"/> Reflejo hociqueo                       | <input type="checkbox"/> Reflejo succión         |
| <input type="checkbox"/> Reflejo prensión (" <i>grasping</i> ") |  |



## 7. SITUACION SOCIAL.

Edad jubilación:                      Tipo de vivienda:

Con quién vive:

Con quién trata más frecuentemente:

Frecuencia de contactos familiares:

Frecuencia de salidas del domicilio:

Otros datos:     Ve televisión / escucha radio

Lee prensa / libros

Tiene teléfono

Tiene ascensor

Tiene calefacción

## 8. EXAMENES COMPLEMENTARIOS.

Hemoglobina:

VSG:

Hematocrito:

Plaquetas:

Leucocitos:

Glucemia:

Creatinina:

Bilirrubina:

GOT:

GPT:

GammaGT:

Fosfatasa alcalina:

Colesterol:

Calcio:

Fósforo:

Sodio:

Potasio:

Proteínas totales:

Albúmina:

TSH:

T3:

T4:

Vitamina B12:

Acido fólico:

Serología luética:

Zinc:

Magnesio:

Cobre:

Hierro:

Fenómeno LE:

Anticuerpos antinucleares:

Sistemático orina:  0: Normal. 1: Patológico.

Rx tórax:  0: Normal. 1: Cardiomegalia.  
2: Lesiones nodulares.

ECG:  0: Normal. 1: Hipertrofia ventricular.  
2: Isquemia. 3: Alteración conducción.

EEG:  0: Normal. 1: Patológico.

### 9. TECNICAS DE NEUROIMAGEN.

TAC cerebral (informe radiológico):

1ª SPECT

2ª SPECT

Area	Derecha	Izquierda	Cociente	Area	Derecha	Izquierda	Cociente
Media				Media			
FA				FA			
FP				FP			
TP				TP			
PA				PA			
OC				OC			

### 10. EXPLORACIÓN PSICOMETRICA Y FUNCIONAL.

Inicial

Final

CAMCOG

Mini Examen Cognoscitivo

Escala de Blessed

Escala de Rosen

CDR

Yesavage

BEHAVE - AD

### 11. JUICIO CLINICO Y TRATAMIENTO.

## **5. RESULTADOS.**

**E**n esta sección se procede, en primer lugar, a reflejar las características generales del grupo de estudio para continuar con una comparación necesaria frente al grupo no incluido por falta de seguimiento.

Se realiza un análisis transversal o punto de corte en el momento del comienzo del estudio, atendiendo al estado cognitivo de los subgrupos objeto del trabajo con especial hincapié en el grado de deterioro que presentaban, así como en las puntuaciones de los diferentes subtests, y siguiendo con los datos de perfusión cerebral obtenidos a través de la SPECT.

A continuación se detallan los resultados del estudio longitudinal (aspecto principal del trabajo) tanto en el grupo global como en los diferentes subgrupos. Para ello se establecen las diferencias observadas en el terreno

---

cognitivo y en la perfusión cerebral a lo largo de un año, buscando las posibles correlaciones y estableciendo puntos de comparación según el grado de deterioro funcional existente.

Otros resultados secundarios completan la exposición.

### 5.1. Aspectos generales.

El grupo global de estudio ha quedado descrito de modo general en el punto 4.2. de Material y Métodos. A modo de resumen, cabe recordar que estuvo constituido por 50 pacientes, de ellos 28 mujeres, con una edad media superior a 76 años. Presentaban un nivel educacional en torno a 7 años y un tiempo estimado de evolución del deterioro cognitivo cercano a 3 años.

Con diagnóstico de probable DSTA figuraron 28 pacientes, mientras el resto fueron encuadrados en el grupo denominado VASCULAR que incluyó la demencia vascular probable y la de origen mixto. Ambos grupos fueron similares (tabla 4.2, ya expuesta) excepto para la edad que fue ligeramente superior en el grupo VASCULAR (78,5 vs. 74,6 años).

Como paso previo al análisis de resultados, se estudió comparativamente al grupo de estudio con el conjunto de pacientes no incluidos.

Hasta el momento de realizar la selección, habían sido estudiadas en la Unidad de Demencias un total de 120 personas de los que fueron:

- Controles sin deterioro cognitivo: 13.
- Pacientes con queja específica de deterioro cognitivo: 107.

De éstos, 50 fueron objeto del estudio. Otros 47 alcanzaron el diagnóstico de probable demencia pero fueron excluidos por:

- Falta de seguimiento por incapacidad física grave: 24.
- Fallecimiento: 13.
- Autoexclusión: 10.

Además, otros 6 no alcanzaron el seguimiento mínimo de un año. Finalmente en otros 4 pacientes, se identificó una causa tratable única responsable del deterioro cognitivo (pseudodemencia depresiva (2), trastorno de ansiedad y déficit de vitamina B12) lo que motivó su exclusión.

La homogeneidad de nuestro grupo se estudió mediante la comparación de la población estudiada ( $n = 50$ ) con la que sufría demencia pero fue excluida ( $n = 47$ ), analizando si los resultados obtenidos en este trabajo habrían sido o no modificados por el hecho de haber incluido a todos los sujetos. En la tabla 5.1 aparecen reflejados los datos comparativos demográficos, cognitivos y funcionales de ambas poblaciones. No se ha podido constatar si el nivel de perfusión cerebral a través de SPECT habría sido diferente entre ambas ya que a un gran número de pacientes excluidos, no se les llegó a realizar.

En cuanto a la edad se encontró que el grupo excluido fue más viejo en promedio que el grupo de estudio (78,1 vs. 76,3 años) aunque esta diferencia

---

no alcanzó significación estadística. Lo mismo ocurrió con el tiempo medio de evolución del deterioro cognitivo así como con su escolaridad que prácticamente fueron idénticos.

En cambio, el estado funcional y cognitivo fue muy diferente entre ambas poblaciones. Tanto el CAMCOG como el MEC mostraron cifras inferiores en el grupo de excluidos respecto del grupo objeto de estudio. Estas diferencias fueron muy manifiestas sobre todo en el CAMCOG donde se apreció una diferencia media entre ambos grupos de 12 puntos, alcanzando un nivel de significación de  $p < 0,001$ . En cuanto a la situación funcional medida con la escala CDR <sup>(158)</sup>, en el grupo de exclusión hubo 31 pacientes (66%) dentro de un estadio moderado-grave (CDR de 2 ó 3) mientras que en el grupo de estudio este grado de deterioro solamente lo presentaban 12 pacientes (24%) alcanzando una gran diferencia estadística ( $p < 0,001$ ). La presencia de dicho deterioro junto con la edad más avanzada podría justificar la falta de seguimiento al presentar con toda probabilidad estos pacientes un mayor número de enfermedades incapacitantes.

En conjunto, se puede afirmar que la población de la Unidad de Demencias de nuestro Servicio es muy homogénea en cuanto a deterioro cognitivo y funcional. Sin embargo, la población seleccionada para el estudio longitudinal que se presenta aquí, pertenece a un grado de deterioro leve a moderado por razones obvias de dificultad en el seguimiento de los pacientes más incapacitados. Por el contrario, se puede constatar que, los aspectos

---

demográficos (*sexo, escolaridad y tiempo de evolución del deterioro cognitivo*), no fueron diferentes entre ambas poblaciones por lo que estas variables no deben inducir, en principio, a confusión en la interpretación global de los resultados al realizar una selección obligadamente sesgada de los pacientes

(307)



## 5.2. Estudio TRANSVERSAL en el punto de comienzo.

### 5.2.1. Nivel cognitivo.

El nivel cognitivo del grupo general en el momento de la entrada en el estudio se analiza con los métodos reflejados anteriormente: CAMCOG con sus subapartados y MEC de Lobo extraído del mismo. Estos datos aparecen en la tabla 5.2.

En promedio, la puntuación total del CAMCOG fue de 59 puntos, mientras que el MEC arrojó cifras de alrededor de 21 puntos. La mediana de ambos fue de 60 y 20,5 puntos respectivamente. La moda fue también muy próxima a la media (60 y 18 puntos respectivamente) lo que da pruebas del buen ajuste a la normalidad<sup>(309, 310)</sup> (figuras 5.1 y 5.2) necesario para dar mayor validez a análisis estadísticos ulteriores.

En conjunto, y por la puntuación de ambos tests, se puede afirmar que el grupo global de estudio pertenece a una categoría de deterioro cognitivo leve - moderado<sup>(39)</sup>.

Estos resultados se presentan a continuación por subgrupos diagnósticos en la tabla 5.3, no hallando ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos excepto para el apartado de Pensamiento Abstracto del CAMCOG en el que, el grupo DSTA presentó una puntuación superior al VASCULAR (3,2 vs. 2,0 puntos) con un nivel de significación de  $p = 0,022$ . Ocurrió lo mismo con los apartados Cálculo, Praxis y Atención, aunque sin alcanzar diferencia significativa. El grupo DSTA alcanzó en cambio resultados

inferiores en Orientación, Lenguaje, Memoria y Percepción Visuoespacial así como en la puntuación total del CAMCOG (58,4 vs. 59,8 puntos), pero tampoco se apreció diferencia significativa. Por su parte, la puntuación del MEC fue muy ligeramente inferior en este mismo grupo (20,8 vs. 21,1 puntos).

### 5.2.2. Estado funcional.

El grupo fue analizado funcionalmente en el comienzo asignando a cada paciente a un nivel de deterioro según la escala CDR. Treinta y ocho pacientes (76%) se encontraban en un nivel de deterioro LEVE (CDR de 0,5 a 1) siendo 21 pertenecientes al grupo DSTA y 17 al VASCULAR. Los 12 pacientes restantes (24%) se encontraban en un estadio más avanzado (CDR de 2 a 3) siendo 7 del grupo DSTA y 5 del VASCULAR. Estas proporciones no mostraron diferencias significativas en el estado funcional entre ambos subgrupos diagnósticos (figura 5.3).

Solamente hubo un paciente con CDR de 3 (grave), mientras que con puntuaciones de 0,5 hubo cuatro. Como ha quedado dicho anteriormente, el estadio CDR 0,5 pertenece a la categoría de "demencia cuestionable u olvido senil benigno", pero en estos pacientes se confirmó el deterioro progresivo en el seguimiento por lo que fueron incluidos como casos al pasar posteriormente a estadios CDR de 1 ó superiores.

Como dato añadido y cuantitativo de dicha situación funcional, se recogió la puntuación de la escala de Blessed <sup>(157)</sup> en el momento de inclusión

del paciente. Su punto de corte para deterioro evidente se encuentra situado en 8 ó más puntos siendo dudoso entre 4 y 7, y correspondiendo mayor puntuación a mayor deterioro.

En promedio, el grupo estudiado presentó una puntuación de 7,5 en dicha escala con un amplio intervalo entre 1 y 19,5 puntos (tabla 4.1). En la figura 5.4 se muestra el ajuste a la normalidad de esta puntuación. Las mujeres presentaron cifras más bajas que los hombres (6,9 vs. 8,3) lo que indica una mejor situación funcional de aquéllas, aunque no se alcanzó diferencia significativa ( $p = 0,180$ ).

En el grupo diagnóstico DSTA, la puntuación inicial fue superior a la obtenida en el VASCULAR (7,9 vs. 7,0 puntos) pero sin alcanzar diferencia significativa ( $p = 0,403$ ).

En conjunto, desde el punto de vista funcional, puede afirmarse que el grupo de estudio resulta bastante homogéneo perteneciendo a un estadio funcional de deterioro leve - moderado y ello medido tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo.

### 5.2.3. Perfusión cerebral.

En los siguientes puntos se presentan los resultados cualitativos y cuantitativos obtenidos para el grupo de estudio así como las diferencias observadas entre los dos subgrupos diagnósticos y de deterioro funcional.

#### 5.2.3.1. Aspecto cualitativo.

La concordancia entre valoración clínica realizada en la Unidad de Demencias e impresión diagnóstica cualitativa del especialista en SPECT fue muy alta en el grupo de estudio y, en ningún caso, los hallazgos de perfusión modificaron la asignación del paciente a otro grupo diferente, ni siquiera cuando la segunda SPECT pudiese modificar dicha clasificación.

Un total de 25 de los 28 pacientes (89,3%) con diagnóstico clínico de probable DSTA presentaron una SPECT inicial compatible. Otros dos pacientes tenían un patrón de perfusión indiferente mientras un único sujeto presentó un patrón de enfermedad mixta.

De los 22 pacientes con diagnóstico de probable demencia de origen vascular o mixta, 15 (68,2%) mostraron un patrón compatible mientras otros 6 podían corresponder a DSTA. El paciente restante tuvo un patrón de perfusión indiferente. De todos modos, de los seis pacientes cuyo patrón podía corresponder a DSTA, cuatro pertenecían a demencia con perfil clínico mixto.

En resumen, la interpretación cualitativa por un experto permitió clasificar adecuadamente a 40 de los 50 pacientes (80%), en tres casos no pudo clasificarlos y, de los 7 restantes puede decirse que, el componente

clínico mixto que presentaron 5 de ellos, podría haber influido en el patrón de perfusión sin que ello quiera decir que estuviese equivocado, lo que elevaría en conjunto a un 90% (45 pacientes) la capacidad de clasificar adecuadamente a los pacientes de nuestro estudio. Todo ello lleva a un nivel de concordancia en el diagnóstico mediante la significación de su correlación de  $p < 0,00001$  (kappa de Fleiss = 0,87; siendo el valor máximo de concordancia = 1,00) <sup>(202)</sup>.

#### 5.2.3.2. Aspectos cuantitativos.

Las mediciones de cuentas radiactivas en la SPECT fueron tomadas en las diferentes áreas y regiones predeterminadas del corte elegido, cifras que se obtuvieron automáticamente por parte del ordenador incorporado al equipo de SPECT, expresándolas como porcentaje sobre la actividad global del cerebro de cada sujeto. La medición de las áreas fue posteriormente normalizada respecto al área de mejor perfusión occipital (ver Material y Métodos, punto 4.5.4.). A continuación se exponen los diferentes resultados obtenidos en términos absolutos, normalizados respecto a la región occipital y las asimetrías observadas en el grupo y subgrupos diagnósticos.

##### 5.2.3.2.1. Perfusión cerebral absoluta.

Estos datos reflejan el aspecto cinético del radiofármaco (captación). En la tabla 5.4 se observa que la mayoría de áreas de interés (ADI) objeto de análisis presentan cifras medias inferiores a 100 excepto a nivel occipital, lo que, en principio, indica que la zona elegida a continuación para efectuar la normalización tiene una captación mejor que la media global del cerebro o cifra

---

de referencia. Al mismo tiempo, se deduce que las áreas corticales (exceptuando occipital) presentaron peor captación que la media global del sistema nervioso central. En general, los valores de las ADI derechas fueron superiores a las de las izquierdas, aspecto que se analiza posteriormente.

Al comparar estos resultados según grupo etiológico, en ambos grupos se observan cifras similares en todas las ADI, encontrando una única diferencia significativa en el área parietal derecha, con mejor captación de los pacientes del grupo VASCULAR que los que padecen DSTA (101,05 vs. 97,79) y ello con una  $p = 0,036$ . Una cierta tendencia a presentar mejor captación se observó en el área frontal anterior izquierda en el grupo VASCULAR y en el área frontal posterior derecha en el grupo DSTA, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

5.2.3.2.2. Perfusión cerebral estimada a través de la normalización de las ADI.

En principio, la estimación de la perfusión de las diferentes ADI y regiones de la SPECT constituye la mejor forma de cuantificar las imágenes obtenidas a través de esta técnica. En nuestro trabajo, se realizó dicha normalización con respecto al ADI occipital con mejor captación absoluta según se describe en el punto 4.5.4. de Material y Métodos (método semicuantitativo).

Todas las relaciones córtico-occipitales fueron, en promedio, inferiores a 1,000 lo que indica un déficit de perfusión en relación con la zona de normalización (tabla 5.5). En la mayoría de los casos se detectaron reducciones cercanas a un 10% respecto de las áreas occipitales de referencia.

Considerando el diagnóstico, no fueron observadas diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las ADI y solamente una ligera tendencia a estar mejor perfundidas las áreas parietales derechas del grupo VASCULAR (0,914 vs. 0,890) (tabla 5.5). Respecto a las regiones anteriores y posteriores, se confirmaron dichas similitudes entre ambos grupos. Al igual que para los valores absolutos (captación), la normalización permitió observar que, considerado en conjunto, el hemisferio derecho está en promedio mejor perfundido que el izquierdo, con cifras respectivas de 0,899 y 0,857.

La influencia del estadio funcional en la perfusión queda reflejada en la tabla 5.6, donde se puede apreciar que, en el grupo de deterioro GRAVE (según CDR alcanzado al final del estudio) todas las ADI presentaron peores datos de perfusión que en el grupo LEVE. Esta tendencia alcanzó significación estadística en el área temporoparietal izquierda (0,841 vs. 0,878;  $p = 0,038$ ) y, por ello, en la región posterior (0,850 vs. 0,882;  $p = 0,047$ ). Considerada la región global izquierda, la hipoperfusión en el grupo GRAVE fue asimismo muy importante y con gran diferencia respecto del grupo LEVE (0,843 vs. 0,874;  $p =$

0,033). Esta diferencia se mantuvo tras realizar un ajuste respecto a la perfusión occipital (0,854 vs. 0,874;  $p = 0,050$ ).

#### 5.2.3.2.3. Asimetría derecha / izquierda.

En este apartado se hace hincapié en el previamente definido Índice de Asimetría Derecha / Izquierda (IA) del punto 4.5.5. de Material y Métodos. Estos valores se indican tanto para ADI como para regiones normalizadas en la tabla 5.7 por subgrupos diagnósticos.

Cabe señalar como dato más llamativo que todas las regiones presentaron en promedio un IA superior a 1,000 lo cual indica que, en general, la perfusión del lado derecho es mejor que la del izquierdo sea cual sea el área estudiada. Esto es muy evidente sobre todo en áreas frontal posterior y temporoparietal, donde el IA supera las cifras de 1,033.

Al ser considerado el diagnóstico (tabla 5.7), se mantuvo la relación de mejor perfusión a favor de las áreas derechas, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupo DSTA y VASCULAR. Sin embargo, se detectó una tendencia a ser mayor el IA a nivel frontal anterior en los pacientes con DSTA que en los del grupo VASCULAR (1,018 vs. 1,006). Del mismo modo, el IA parietal fue superior en el grupo VASCULAR (1,028 vs. 1,008), aunque la desviación estándar de la media resultó ser bastante elevada y ello impidió que esta diferencia alcanzase significación. Las zonas frontal posterior y temporoparietal mantuvieron sus IA en cifras altas en ambos



grupos. Además, fue considerado el IA occipital que, en este caso, muestra valores próximos a 1,000, indicando una gran homogeneidad en la zona tomada como referencia de normalización. Sin embargo, la perfusión fue mucho mejor en occipital derecho en pacientes del grupo VASCULAR que en aquellos con probable DSTA (IA de 1,007 vs. 0,992), alcanzando un nivel de significación de  $p = 0,041$ .

Se incluyó también en el análisis un IA global que recoge los datos promediados de todas las ADI frontales, temporales y parietales, y que alcanzó cifras próximas a 1,025 para todo el grupo.

En resumen, el cálculo de asimetría derecha / izquierda del grupo de estudio mostró una mayor hipoperfusión en el hemisferio izquierdo, manteniéndose esta proporción en ambos subgrupos diagnósticos. A su vez, éstos son muy homogéneos en el punto de partida del estudio longitudinal encontrando solamente diferencias en el área occipital, lo que indica la necesidad de haber optimizado previamente este punto de referencia en el cálculo de la normalización.

#### 5.2.3.2.4. Cociente de Asimetría Anterior / Posterior (AP).

En la tabla 5.8 se muestran los resultados del AP. Tanto a nivel de hemisferio derecho como izquierdo, la relación entre perfusiones anteriores y posteriores mostró cifras globales inferiores a 1,000 lo que indica que la perfusión fue mejor a nivel posterior al comienzo del estudio. Este cociente alcanzó cifras medias de 0,980 aunque con un error estándar de 0,008 lo que

---

podría hacerlo muy cercano a 1,000. Además, la desviación estándar fue de 0,057 lo que estuvo en relación con que un buen número de pacientes (16, 32%) mostraron cifras de 1,000 ó superiores.

En cuanto a subgrupos diagnósticos, mediante este cociente no se apreciaron diferencias entre ambos grupos pero sí una cierta variabilidad en torno a cifras medias de 1,000, lo cual será necesario tomar en cuenta en los subsiguientes análisis de tipo longitudinal.

### 5.3. Estudio LONGITUDINAL.

Se presentan sucesivamente los datos evolutivos generales de la población de estudio, deteniéndose particularmente en las variaciones observadas en los instrumentos analizados en este trabajo, para lo que se sigue una sistemática similar al punto previo.

En la tabla 5.9 se pueden apreciar las variaciones en el estado cognitivo y funcional que presentaron estos pacientes al cabo de un año. El CAMCOG presentó un empeoramiento significativo pasando de un promedio de 59,0 a 53,4 puntos. El mismo tipo de empeoramiento se detectó en el MEC que pasó de 20,9 a 19,4 puntos. A nivel funcional, se pasó de encontrar 12 pacientes (24%) en estadio CDR 2 ó 3 a 27 (54%) al cabo de un año. Empleando la escala de Blessed se pasó de 7,5 a 10,1 puntos de promedio estimado para el grupo total, lo que significó un empeoramiento de 2,6 puntos. En todos los casos esta variación fue muy significativa ( $p < 0,005$ ).

#### 5.3.1. Estado cognitivo a un año de evolución.

##### 5.3.1.1. Población total.

En la tabla 5.10 se muestran los datos totales y parciales del CAMCOG en el grupo de estudio al cabo de un año de evolución, así como las diferencias observadas en cada uno de ellos. La puntuación total descendió en promedio 5,6 puntos (intervalo de confianza (IC) 95%: 3,2 a 8,0 puntos) y, a pesar de su variabilidad, alcanzó niveles de significación de  $p < 0,001$ . Asimismo, en la mayoría de subapartados se pudo detectar dicho

empeoramiento, siendo llamativo en Orientación (6,7 vs. 5,6), Lenguaje (20,9 vs. 19,5), Atención (2,4 vs. 1,7), Praxis (7,9 vs. 7,1) y Percepción Visoespacial (6,2 vs. 5,5) con diferencias muy significativas (  $p$  inferiores a 0,01). En el apartado Memoria también se observó una tendencia a empeorar (11,1 vs. 10,3 puntos) pero no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,07$ ). Dentro de los subapartados de Memoria, el que mayor empeoramiento presentó fue el de Memoria Reciente pero la significación que alcanzó fue de  $p = 0,09$ . El deterioro en Pensamiento Abstracto fue pequeño (2,7 vs. 2,3 puntos) mientras que en el apartado Cálculo, las cifras fueron similares al cabo de un año (1,2 puntos).

#### 5.3.1.2. Grupos diagnósticos.

La tabla 5.11 muestra el estado cognitivo al cabo de un año de seguimiento según el grupo diagnóstico. El grupo DSTA presentó peor puntuación total en el CAMCOG que el grupo VASCULAR (51,3 vs. 56,1 puntos) aunque sin alcanzar diferencia significativa ( $p = 0,275$ ). En la mayor parte de subapartados se observó una peor puntuación en el grupo de DSTA, alcanzando significación en Orientación y Memoria Reciente. El MEC ofreció también puntuaciones relativamente superiores en el grupo VASCULAR frente al de DSTA (20,8 vs. 18,3 puntos).

Al comparar estas puntuaciones con el CAMCOG inicial, se mantuvieron las diferencias observadas en cada grupo diagnóstico aunque con importantes matizaciones según se desprende de los datos de la tabla 5.12. La puntuación

total del CAMCOG empeoró mucho más en el grupo DSTA que en el VASCULAR (7,1 vs. 3,7 puntos respectivamente) aunque esta diferencia intergrupos no alcanzó significación estadística. En cambio, el MEC extraído del CAMCOG apenas se deterioró en el grupo VASCULAR mientras lo hizo claramente en el DSTA (0,3 vs 2,5) alcanzando una importante significación, ( $p = 0,036$ ). En la práctica totalidad de subapartados hubo empeoramientos superiores en el grupo DSTA aunque, a excepción del Pensamiento Abstracto, ninguno presentó diferencia significativa. En el caso de la Praxis fue mayor el deterioro en el grupo VASCULAR pero esta diferencia tampoco fue significativa.

Dentro del grupo DSTA, resultó muy llamativo el deterioro anual en las puntuaciones totales tanto del CAMCOG como del MEC (figura 5.5), con descensos promedio de 7,1 y 2,5 puntos respectivamente ( $p < 0,001$ ). En la tabla 5.13 se puede apreciar como, los subapartados del CAMCOG, Lenguaje (sobre todo Expresión), Memoria (la Reciente), Atención, Pensamiento Abstracto y Percepción, resultaron ser significativamente peores al cabo de un año ( $p < 0,05$ ) y en el caso de la Orientación mucho peores, con  $p < 0,01$ . En el resto de subapartados no se apreció dicho deterioro de modo significativo, aunque sí descensos en todos los casos.

En el grupo VASCULAR (tabla 5.14 y figura 5.5) el comportamiento fue diferente. La puntuación total del CAMCOG descendió en valor promedio (3,7 puntos), con tendencia a la significación ( $p = 0,058$ ). En cuanto al MEC, la

variación fue casi imperceptible (0,3 puntos) con una  $p = 0,656$ . Los diferentes subapartados del CAMCOG experimentaron cierto deterioro, que fue significativo solamente para Orientación ( $p < 0,05$ ) y Praxis ( $p < 0,01$ ) y con tendencia a la significación en Lenguaje, Atención y Percepción. Por otra parte, se detectaron algunos datos de estabilidad como la leve mejoría de los apartados Cálculo, Pensamiento Abstracto y Memoria Remota, aspecto que no ocurrió en ningún elemento en el grupo de DSTA.

### 5.3.2. Estado funcional a un año de evolución. (Tabla 5.15)

Al comienzo del estudio se dispuso de un grupo importante de pacientes ( $n = 38$ ) en estadio leve de deterioro (CDR de 0,5 a 1) que luego se confirmaron como demencia. Solamente un paciente estaba en estadio grave (CDR de 3) y el resto correspondían por sus características a un estadio moderado (CDR de 2). Al cabo de un año de seguimiento, esta situación se había modificado sustancialmente. Ningún paciente había mejorado dentro de la escala CDR. Todos los pacientes en estadio CDR de 0,5 ( $n = 4$ ) habían pasado a deterioro persistente (condición indispensable para ser incluidos en el estudio). Tres de ellos lo hicieron a estadio CDR 1 y el otro a CDR 2. De los 34 pacientes que comenzaron en estadio leve, 14 pasaron a estadio moderado mientras el resto se mantuvieron. Cinco pacientes en estadio CDR 2 pasaron a CDR 3 mientras se estabilizaban los otros 6.

Esta variación se pudo cuantificar adjudicando a cada estadio los puntos de severidad que representa de forma que, al inicio del estudio la

puntuación promedio del grupo era de 1,22 puntos (ligeramente superior a 1 ó estadio leve) y, al cabo de un año de evolución, ésta se incrementó hasta alcanzar 1,66 puntos con una diferencia notablemente significativa ( $p < 0,001$ ).

De este modo se obtuvieron, al finalizar el estudio, 23 pacientes en estadio CDR 1 (LEVE) y 27 en estadio CDR 2 ó 3 (GRAVE). Entre ambos estadios no se encontraron diferencias respecto a edad pero sí en cuanto a tiempo medio de evolución. Mientras el grupo LEVE presentó un tiempo de 37,8 meses, el grupo con deterioro GRAVE había evolucionado durante 51,3 meses, lo que significa más de un año de diferencia entre ambos ( $p = 0,032$ ).

En cuanto a subgrupos diagnósticos, el porcentaje de pacientes en estadio CDR 2 ó 3 al comienzo del estudio era similar (DSTA: 25% vs VASCULAR: 23%), pero esta proporción se modificó al cabo de un año pasando a ser del 65% en el primero y sólo del 40% en el segundo, aunque con un nivel de significación de  $p = 0,174$ . Otorgando a la escala su puntuación real, el grupo DSTA pasó de 1,23 a 1,79 puntos ( $p < 0,001$ ) mientras que el grupo VASCULAR lo hizo de 1,20 a 1,50 puntos ( $p < 0,01$ ).

En conjunto, se puede afirmar que, mediante la escala CDR, se detectó un deterioro funcional en un año en nuestro grupo de estudio. Sin embargo, este deterioro fue mucho más manifiesto en los pacientes con diagnóstico de DSTA que en los del grupo VASCULAR, los cuales se mantienen funcionalmente más estables.

Mediante la escala de Blessed, se pudo demostrar también el deterioro sufrido por esta población al pasar de un promedio de 7,5 puntos a 10,1. Al tener en cuenta el diagnóstico, se observó que, mientras los pacientes con probable DSTA pasaron de 7,9 a 10,9 puntos (empeoramiento medio de 3,0 puntos; IC 95%: 2,2 a 3,8;  $p < 0,001$ ), los del grupo VASCULAR lo hicieron de 7,0 a 9,1 (empeoramiento medio de 2,1 puntos; IC 95%: 1,5 a 2,6;  $p < 0,001$ ). Esta variación alcanzó una diferencia casi significativa entre ambos grupos diagnósticos ( $p = 0,06$ ).

Desde el punto de vista cuantitativo también se apreció, por tanto, un empeoramiento funcional mayor en el grupo con probable DSTA que en el VASCULAR.

Por sexos, se observó que las mujeres pasaron de una puntuación de 6,8 a 9,3 mientras los hombres lo hicieron de 8,3 a 11,0 puntos, pero esta diferencia entre ambos no alcanzó significación estadística.

### 5.3.3. Estado cognitivo y situación funcional.

Aunque no constituía un objetivo básico del estudio, para tener un mejor conocimiento del grupo de estudio, se determinó la relación existente entre el estadio funcional según la clasificación anteriormente comentada (LEVE, GRAVE) y el empeoramiento cognitivo durante el año de observación.

En las tablas 5.16 y 5.17 se muestran las diferencias cognitivas al fin del estudio así como los empeoramientos medios observados en cada uno de los



grupos clasificados según el CDR que se desprende de la entrevista final del estudio.

Como se esperaba, la mayoría de subapartados del CAMCOG, así como el MEC extraído del mismo, fueron peores en el estadio GRAVE con diferencias muy significativas. El declinar cognitivo (tabla 5.17) se detectó fundamentalmente en las puntuaciones totales del CAMCOG y MEC así como en los subapartados Memoria Reciente, Memoria Remota y Atención, donde los pacientes con deterioro GRAVE empeoraron más en un año que el grupo LEVE y ello, con diferencias significativas. En otros apartados como Orientación, Lenguaje y Praxis, también se observó esta tendencia pero sin alcanzar significación estadística.

#### 5.3.4. SPECT a un año de evolución.

##### 5.3.4.1. Datos absolutos (no normalizados).

En la tabla 5.18 se muestra la variación media de las diferentes ADI absolutas observada a lo largo del tiempo de estudio. Se reflejan las cifras de comienzo y finales, la variación media y el nivel de significación.

La captación de las regiones anteriores mejora en algunos pacientes, pero alcanza únicamente diferencia significativa a nivel frontal posterior izquierdo (90,9 vs. 92,7;  $p = 0,031$ ). Por el contrario, las ADI posteriores (temporoparietales y parietales) empeoraron en términos absolutos aunque sin alcanzar diferencias significativas.

Un caso especial lo constituye el análisis de captación en áreas occipitales. Se pudo detectar un empeoramiento anual bilateral que afectó directamente al cálculo de normalización de la segunda SPECT. Considerando la mejor área occipital para efectuar dicho cálculo, se observó asimismo un descenso anual desde 110,3 a 108,7, con una diferencia de  $1,6 \pm 4,5$  puntos (IC 95%: 0,4 a 2,9;  $p = 0,013$ ).

Respecto a grupos diagnósticos, no se han podido identificar diferencias en captación absoluta en la segunda SPECT entre grupos DSTA y VASCULAR. Más interesante puede resultar el análisis de la variación anual de captación en dichos grupos. La tabla 5.19 muestra que las regiones anteriores presentaron ligera mejoría de captación en ambos grupos. La captación en áreas posteriores, en cambio, empeoró en todos los casos en el grupo DSTA no siendo esta variación muy diferente a la experimentada por el grupo VASCULAR en términos estadísticos; aunque su magnitud fue muy importante a nivel temporoparietal bilateral y parietal izquierdo (0,63, 0,72 y 1,91 puntos respectivamente), sobre todo si se compara con las variaciones irregulares que mostró el grupo VASCULAR (empeoramientos de 0,27 en el área temporoparietal derecha frente a mejorías de 0,48 en la izquierda).

#### 5.3.4.2. Variación anual de la perfusión por SPECT.

Este punto tiene gran importancia para los objetivos del trabajo. El hecho de la normalización supone haber elegido previamente una región, en teoría, bien perfundida y, en este tipo de análisis longitudinal, se precisa que

---

dicha área se mantenga al cabo del tiempo con idéntica perfusión para conservar su validez como referencia. Sin embargo, la variación de captación en el área occipital referida en el punto anterior, va a afectar directamente al cálculo de normalización.

Se presentan los resultados de normalización de la segunda SPECT respecto de su ADI occipital mejor perfundida y la variación respecto a la SPECT inicial. En la tabla 5.20 se observa que, en todas las áreas, la normalización ofreció resultados superiores a los del comienzo del estudio. Esto fue muy llamativo en algunas áreas frontales pero no deja de ser contradictorio y está justificado por la falta de ajuste respecto a la variación experimentada a nivel occipital. Por dicho motivo, se replanteó la normalización de la segunda SPECT y se realizó dicho ajuste. Para ello, se tomó como referencia fija para el cálculo de normalización de ambas SPECT el área occipital mejor perfundida de la primera exploración.

En la tabla 5.21 se muestran los resultados de dicho ajuste y la variación experimentada en el tiempo de seguimiento. Fueron observados empeoramientos medios de perfusión casi significativos en área parietal derecha respecto de la primera SPECT (0,892 vs. 0,901;  $p = 0,104$ ). Cifras muy ligeramente inferiores de perfusión se hallaron también en ambas áreas temporoparietales y, por tanto, en regiones posteriores. En cambio, las regiones anteriores, sobre todo frontales anterior derecha y posterior izquierda experimentaron en promedio una ligera mejoría. Considerados en conjunto, los

hemisferios derecho e izquierdo, no sufrieron variaciones de gran magnitud en el grupo global.

En la tabla 5.22 se presenta la comparación de las variaciones anuales observadas en la perfusión entre lado derecho e izquierdo en la población global. No se hallaron diferencias significativas excepto entre ambas áreas frontales posteriores lo que, sin duda, se reflejará en los índices de asimetría.

Al considerar el grupo diagnóstico, no hubo una clara diferencia en ninguna de las ADI entre grupos (tabla 5.23), y tampoco se han podido identificar diferencias estadísticamente significativas entre áreas teóricamente responsables del deterioro cognitivo de la DSTA <sup>(214, 249, 258)</sup> (parietales y temporoparietales) y las mismas en el grupo VASCULAR.

Cuando se compara esta perfusión con la que presentaban al comienzo, las variaciones detectadas en ambos grupos diagnósticos son muy diferentes según las ADI. En el grupo DSTA (figura 5.6) se detectó un claro empeoramiento bilateral en las regiones posteriores (áreas temporoparietales y parietales), mientras que esto solamente ocurrió más intensamente en el lado derecho en el grupo VASCULAR (figura 5.7), alcanzando significación estadística en área parietal (0,914 vs. 0,899,  $p = 0,029$ ). Las regiones anteriores se modificaron ligeramente al alza en ambos grupos no encontrando en ningún caso diferencias significativas. En las figuras 5.8 y 5.9 se puede apreciar la diferencia cualitativa observada en la evolución de la perfusión en

dos pacientes tipo, uno con diagnóstico de probable DSTA y, el otro, con demencia VASCULAR.

En resumen, las áreas posteriores de la SPECT empeoraron al cabo de un año, sobre todo en el grupo DSTA donde lo hicieron bilateralmente, mientras que las regiones anteriores se mantuvieron más estables (tabla 5.23).

5.3.4.3. Variación anual de perfusión mediante SPECT y su relación con el deterioro funcional.

Se refleja en este punto la relación existente entre el empeoramiento de perfusión observada en cada ADI y la categoría funcional a la que pertenecen los sujetos considerada en su última valoración clínica.

En primer lugar, en la tabla 5.24, se muestra la perfusión observada en la segunda SPECT según el grado de deterioro fuese LEVE o GRAVE. El dato más llamativo es que en todas las regiones estudiadas la perfusión es inferior en el grupo de deterioro GRAVE. Esta tendencia alcanza grado de significación estadística en área parietal izquierda (0,880 vs. 0,848;  $p = 0,031$ ) y, por ello, influye en los datos globales de la región posterior izquierda (0,874 vs. 0,847;  $p = 0,052$ ). Estas diferencias se mantuvieron tras realizar un ajuste respecto a la perfusión occipital tomada como referencia y son concordantes con las presentadas en la tabla 5.6.

Sin embargo, cuando se midió el deterioro observado entre primera y última SPECT en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas. Observando la tabla 5.25, se aprecian cifras muy variables en las distintas ADI

y regiones estudiadas. En el grupo LEVE hubo cierta estabilidad en las cifras de perfusión del hemisferio derecho, con datos de deterioro más llamativo en el izquierdo. En cambio, el deterioro observado en el grupo GRAVE fue más llamativo en las áreas posteriores derechas y también en el área parietal izquierda. En todos estos casos la variación observada en el grupo GRAVE fue superior a la del LEVE, aunque sin alcanzar significación estadística.

#### 5.3.4.4. Variación anual de la asimetría derecha / izquierda en SPECT.

Una vez obtenidos los parámetros de deterioro anual en la SPECT, se pasó a calcular cómo estas modificaciones podían haber variado significativamente el índice de asimetría (IA) derecho - izquierdo. En la tabla 5.26 se presentan los IA obtenidos en la segunda SPECT comparados con los datos de la primera en el grupo global.

Como dato destacable resultó que, en prácticamente todas las áreas, se produjeron descensos del IA. Esto concuerda en general con los datos de deterioro anual de perfusión ligeramente superior en el hemisferio derecho que en el izquierdo, como ha quedado reflejado en el punto 5.3.4.2. Sin embargo, llevado este aspecto al grupo diagnóstico (tabla 5.27), fue el grupo VASCULAR quien tuvo mayor peso en dicha tendencia, manteniendo el grupo DSTA el sentido opuesto. El grupo DSTA, presentó mayor variación del IA en áreas posteriores y de signo contrario a la observada en el grupo VASCULAR

(-0,001 vs. 0,004 en área temporoparietal con  $p = 0,669$ , y -0,007 vs. 0,010 en área parietal con  $p = 0,139$ ).

En la figura 5.10 se observan los cambios sufridos en el IA en cada grupo diagnóstico en todas las áreas. En el grupo DSTA, el IA global apenas se modifica y lo hace aumentando muy levemente (1,024 vs. 1,025;  $p = 0,875$ ). En cambio, en el grupo VASCULAR, el IA desciende de modo más llamativo (1,025 vs. 1,019;  $p = 0,260$ ).

En conjunto, se puede afirmar que, en nuestro estudio, el IA se modificó en sentido opuesto según el grupo diagnóstico considerado al comienzo del estudio, siendo muy importante el deterioro observado en el hemisferio derecho en los pacientes pertenecientes al grupo VASCULAR, mientras un deterioro global de predominio izquierdo fue detectado en el grupo DSTA.

Como ha sido reseñado en el punto 5.3.4.2, el IA occipital viene modificado por las diferencias anuales observadas en la SPECT en cada grupo diagnóstico. Mientras en el grupo DSTA, éste pasa 0,992 a 1,003, en el grupo VASCULAR lo hace de 1,007 a 0,990 demostrando una inversión clara de las tendencias y alcanzando diferencia significativa ( $p = 0,004$ ). Este efecto, que no era objeto de análisis inicialmente en el estudio, hubo de ser evitado para el cálculo de la normalización como ha quedado descrito previamente (punto 4.5.4 de Material y Métodos).

#### 5.3.4.5. Análisis de la variación anual de la asimetría anterior / posterior.

En la tabla 5.28 se presentan los datos de la variación anual del cociente de asimetría anterior - posterior (AP) de la población total del estudio.

Como dato más llamativo se puede afirmar que, tanto a nivel derecho como izquierdo, el AP aumentó de modo importante con diferencia estadísticamente significativa cuando fue considerado de forma global (0,982 vs. 0,996;  $p < 0,05$ ). Esto fue concordante con la observación general de que mientras las regiones posteriores empeoraron su perfusión al cabo de un año, las anteriores se mantuvieron más estables (punto 5.3.4.2.).

Llevado este análisis a cada grupo diagnóstico en particular (tabla 5.28), estas diferencias se manifestaron fundamentalmente en el grupo DSTA donde se mantienen variaciones anuales significativas ( $p < 0,05$ ). La misma tendencia aunque de menor magnitud se observó en el grupo VASCULAR. En cambio, no se pudo identificar una diferencia significativa entre las variaciones observadas en ambos grupos.

En resumen, todos los pacientes sufrieron en su evolución un mayor deterioro de perfusión a nivel posterior, hecho que alcanzó especial importancia en el grupo DSTA.



5.3.4.6. Influencia del estado funcional en la variación anual de asimetrías en la SPECT.

5.3.4.6.1. Asimetría derecha / izquierda.

En la SPECT inicial, todas las áreas presentaban un IA mayor cuanto peor fue el estado funcional, lo que equivale a una peor perfusión izquierda inicial en el grupo GRAVE que en el LEVE. Esto concuerda con los datos mostrados en el punto 5.3.4.3.

La variación anual de dicho IA se muestra en la figura 5.11 según su estado funcional, calculado a partir de los datos de la segunda SPECT. Dichas variaciones son llamativas entre ambos grupos. Mientras todas las asimetrías disminuyen de forma muy marcada en el grupo GRAVE, - reflejo de deterioro de perfusión más importante en el hemisferio derecho -, en el grupo LEVE aumentan principalmente en regiones posteriores, lo cual indica un deterioro en el hemisferio izquierdo.

5.3.4.6.2. Asimetría anterior / posterior.

La tabla 5.29 muestra la relación entre asimetría AP y el grado de deterioro funcional. En general, este cociente es inferior en el grupo de CDR GRAVE que en el LEVE, sobre todo en el hemisferio derecho. En la evolución, la segunda SPECT muestra, en ambos grupos, un aumento de este cociente que refleja el deterioro de las áreas más posteriores. Este hecho es más significativo en el grupo GRAVE, donde se alcanzaron cifras de AP global superiores a los del grupo LEVE (1,001 vs. 0,991).

#### 5.4. Estudios de correlación y regresión.

Debido al objetivo inicial del trabajo basado en analizar las variaciones anuales observadas, las correlaciones en el punto inicial son objeto de una *más breve exposición*. Tras el análisis de correlación simple bivalente, se ha pretendido aportar más datos sobre el peso que desempeñan otras variables demográficas (de confusión) en la significación, lo cual será objeto del análisis multivariante mediante regresión múltiple.

5.4.1. Estudios de correlación cognitivo - perfusión en el momento inicial del estudio.

En la tabla 5.30 se presenta la matriz de correlación entre aspectos cognitivos derivados del CAMCOG inicial y la perfusión en áreas normalizadas de la primera SPECT, señalando únicamente en los subapartados de dicho test, aquellas correlaciones con un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) mayor o igual a 0,20 y una significación a partir de  $p < 0,10$ .

Correlaciones positivas, que indicaron variaciones de igual signo, se obtuvieron entre perfusión del área parietal izquierda y casi todos los subapartados del CAMCOG (Orientación, Lenguaje, Memoria Reciente, Atención y Percepción). A destacar la correlación con el MEC ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,001$ ) y con la puntuación total del CAMCOG ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,003$ ). Con menor intensidad pero idéntico signo se observaron correlaciones entre perfusión temporoparietal izquierda y puntuaciones totales del CAMCOG y MEC, Orientación, Lenguaje, Memoria y Percepción (figura 5.12).

En el hemisferio derecho también se observaron correlaciones significativas entre perfusión parietal y Orientación, Lenguaje y, sobre todo, Atención. La perfusión temporoparietal solamente se correlacionó con Orientación y Memoria de Aprendizaje.

Correlaciones negativas fueron detectadas en algunas áreas frontales y occipitales en relación con el Lenguaje, hecho que resultó poco explicable en principio.

En cuanto a la correlación CAMCOG - Asimetrías en la primera SPECT, la tabla 5.31 muestra la matriz de correlaciones obtenidas. El IA derecha / izquierda se correlacionó bien en sentido negativo a nivel parietal con diversos aspectos de Memoria, Lenguaje y Percepción lo que indica que, peores perfusiones izquierdas (o valores más elevados del IA) concordaron con deterioro de dichos aspectos cognitivos. Con igual sentido se observó correlación entre asimetría frontal posterior y Memoria y Percepción. En cambio, Atención y Pensamiento Abstracto se encontraban más deteriorados cuanto peor fue la perfusión en áreas frontales anterior y posterior derechas (IA más elevado). Por último, Orientación y Percepción fueron también peores cuanto peor fue el área frontal anterior izquierda. A nivel occipital, hubo mayor deterioro de Memoria Reciente y Praxis así como en la puntuación total del CAMCOG cuanto mejor fuese el IA (peor perfusión izquierda).

Respecto a la asimetría AP se obtuvieron correlaciones importantes con el deterioro cognitivo a nivel bilateral. Los cocientes AP tanto derecho como

izquierdo se correlacionaron adecuadamente con las puntuaciones totales de MEC y CAMCOG (tabla 5.31). Estas correlaciones fueron obtenidas sobre todo con los subapartados de Lenguaje y Atención. En hemisferio derecho estuvo más relacionado este cociente con Lenguaje, Memoria y Atención, mientras en el izquierdo lo estuvo con Lenguaje, Atención, Cálculo, Pensamiento Abstracto y Percepción.

En conjunto, las correlaciones negativas observadas, indicaron que el deterioro cognitivo se relacionó con un aumento de dicho cociente (o con disminución de la perfusión en áreas posteriores). Esto no lleva sino a hacer concordantes los datos expuestos para las diferentes áreas normalizadas en el punto anterior.

#### 5.4.2. Correlación nivel cognitivo - perfusión en la segunda SPECT.

Se examinó la correlación existente entre el estado cognitivo al final del estudio y la perfusión en la segunda SPECT como dato de control sobre la correlación inicial (tabla 5.32). Se pudo apreciar una clara acentuación de las distintas correlaciones entre parámetros cognitivos y perfusión alcanzada en las diferentes ADI de la SPECT. Esto fue muy llamativo en el hemisferio izquierdo donde, no solamente la perfusión en área parietal y temporoparietal se correlacionaron mucho mejor que al principio con MEC, puntuación total del CAMCOG, Orientación, Lenguaje y Memoria, sino que además, las áreas frontales anterior y posterior de este hemisferio también lo hicieron con Orientación y Memoria. En el hemisferio derecho, las puntuaciones totales de

MEC y CAMCOG, Orientación, Lenguaje y Memoria también se correlacionaron mejor con áreas temporoparietales y parietales. Finalmente, a nivel occipital, se halla una relación entre hipoperfusión izquierda y deterioro del Lenguaje.

Todo ello permite asegurar que, el deterioro de perfusión encontrada en el grupo general al comienzo del estudio, se correlaciona bien con aspectos cognitivos concretos; hecho que, lejos de desaparecer, se acentúa considerablemente al final del estudio.

Sin embargo, en las asimetrías, al realizar la correlación en la segunda SPECT, desaparecen algunas de las más llamativas persistiendo únicamente correlación entre IA a nivel frontal posterior y temporoparietal con el deterioro de Memoria en todos sus apartados ( $r$  de -0,21 a -0,32;  $p < 0,05$ ). Esta correlación negativa indica que el índice aumenta (deterioro de perfusión izquierda) cuanto mayor es la pérdida cognitiva. Algunas otras correlaciones como Orientación y Cálculo e IA frontal completan este análisis. Llamativo resultó el resultado del IA occipital, donde Lenguaje y Percepción así como puntuación total del CAMCOG empeoraron más en aquellos pacientes cuyo IA aumentó. Sin embargo, no hubo correlación alguna a nivel de IA parietal.

La asimetría AP también sufrió cambios significativos y se mantuvieron únicamente las correlaciones con puntuación total del CAMCOG, Lenguaje y Pensamiento Abstracto ( $r$  de -0,24 a -0,34;  $p < 0,05$ ). En este caso, descensos

en estos apartados corrieron paralelos con aumentos del cociente (deterioro a nivel posterior).

En resumen, las correlaciones de Asimetría SPECT y Cognición empeoraron al cabo de un año de seguimiento, aunque se mantuvieron las más importantes.

5.4.3. Correlación entre declinar cognitivo y empeoramiento anual de perfusión.

Partiendo de cifras de variación anual evidente en el terreno cognitivo, y ante la persistencia de la correlación cognición - perfusión en la segunda SPECT, se trató de poner aquélla en relación con la variación anual de perfusión.

En la tabla 5.33 se puede observar que la correlación encontrada es escasa y no se detecta apenas entre la variación de la puntuación total de CAMCOG y MEC y la variación de la perfusión en áreas temporoparietales y parietales. A destacar solamente relación entre aspectos de Orientación, Lenguaje y Memoria con área parietal izquierda, así como de Comprensión del Lenguaje con área temporoparietal izquierda. Atención y Pensamiento Abstracto muestran alguna relación con deterioro en áreas frontal posterior y temporoparietal derechas. La variación de la Expresión del Lenguaje también resultó afectada por la variación en áreas occipitales.

Se realizó el mismo análisis de correlación solamente en el grupo DSTA (n = 28) observándose un aumento en la significación de correlación entre

empeoramiento cognitivo y de perfusión en algunas áreas (tabla 5.34). A destacar, el incremento del coeficiente de correlación entre el empeoramiento de perfusión del área temporoparietal derecha y el deterioro en la puntuación total del CAMCOG, MEC, Memoria, Atención y Pensamiento Abstracto. Del mismo modo, se acentuaron las correlaciones entre hipoperfusión parietal bilateral y el declinar de los subapartados de Lenguaje, Memoria y las puntuaciones totales del CAMCOG y MEC. La percepción visuoespacial se deterioró en concordancia con la pérdida de perfusión a nivel occipital alcanzando un coeficiente de correlación de  $r = 0,51$  ( $p < 0,01$ ).

En cuanto al IA, únicamente cabe destacar variaciones en puntuación total del CAMCOG, Orientación, Lenguaje, Memoria y Pensamiento Abstracto concordantes con la variación del IA occipital. Las asimetrías AP mostraron una mejor coherencia con los resultados mostrados en puntos anteriores y, tanto variaciones de puntuación total del CAMCOG como de Lenguaje y Memoria, alcanzaron correlación con las variaciones ya descritas del cociente de asimetría AP.

En general, y debido probablemente a las variaciones mínimas de estos valores de perfusión en SPECT al cabo de un año, no se alcanzaron importantes correlaciones entre ésta y el empeoramiento anual de la cognición, aunque este hecho fue más destacado en el grupo VASCULAR que en el de DSTA.

5.4.4. *Correlación entre declinar cognitivo anual y perfusión en la segunda SPECT.*

A la vista de la escasa correlación encontrada en el punto anterior, se decidió buscar la existente entre la variación cognitiva anual y la perfusión normalizada en la segunda SPECT. De nuevo, volvieron a apreciarse importantes relaciones entre el empeoramiento de la puntuación total del CAMCOG, Lenguaje, Memoria, Atención y Pensamiento Abstracto y la perfusión del hemisferio izquierdo (tabla 5.35). El área temporoparietal derecha también estuvo peor perfundida cuanto mayor fue el deterioro de la puntuación total del CAMCOG, Lenguaje, Memoria y Praxis. En la figura 5.13 se muestra la correlación entre la variación de la Puntuación total del CAMCOG y la perfusión en área temporoparietal derecha.

De forma llamativa, la perfusión occipital fue mejor cuanto mayor el deterioro experimentado en diversas áreas cognitivas, lo que debe ser interpretado en el contexto característico de nuestro grupo de estudio.



#### 5.4.5. Estudios de Regresión Múltiple.

La tabla 5.36 muestra la relación existente entre la variación anual experimentada en los diferentes subapartados cognitivos y el deterioro de la perfusión en las diferentes áreas de interés, teniendo en cuenta que en este análisis se consideró que, cualquier deterioro cognitivo pudo haber sido influido por hipoperfusiones combinadas y, además, por el resto de variables demográficas ya comentadas <sup>(314)</sup>. El modo de presentar los resultados se realiza expresando la variable o variables que entran sucesivamente en el análisis paso a paso ("stepwise"). Solamente se han considerado niveles de significación estadística cuando "p" fue menor de 0,05. Sin embargo, cuando no hubo ninguna variable que alcanzase este valor, se ha permitido la entrada de la mejor variable a su nivel de significación.

El estadio funcional medido con la escala CDR fue, con mucho, la que mejor se correlacionó con un buen número de aspectos cognitivos así como con la puntuación total del CAMCOG (r de 0,24 a 0,32). Esta correlación fue positiva, indicando que, a mayor puntuación en dicha escala, mayor deterioro cognitivo se ha producido.

En cuanto a la perfusión de las distintas áreas de la SPECT, solamente la variación experimentada por las áreas temporoparietal y frontal posterior derechas se correlacionaron respectivamente con deterioro de Pensamiento Abstracto y Memoria; mientras que el deterioro a nivel occipital lo hizo moderadamente con la dificultad en la Percepción.

La pertenencia a un determinado grupo diagnóstico resultó más importante en la predicción de la disminución de la puntuación del Mini Examen Cognitivo (MEC) pero también en el Pensamiento Abstracto, siendo los pacientes con probable DSTA (DIAGNOSTICO = 0) los que más se deterioraron ( $r$  de -0,30 y -0,28 respectivamente). Finalmente, cuanto mayor fue el tiempo de evolución de la demencia mayor dificultad presentaron en la Orientación. En cambio, la edad, no fue la variable con más peso en ninguna de las correlaciones estudiadas.

En segundo lugar, se avanzó un poco más en la investigación de la regresión múltiple preguntando al programa cuál fue el grupo de variables que mejor explicó en conjunto la variabilidad del deterioro cognitivo (método "backward"). Se tomó como límite el momento en que se alcanzó un nivel de significación estadística de "p" menor de 0,05 siempre que fuese posible.

En la tabla 5.37 se muestran los diferentes grupos de variables mencionadas y el nivel de correlación observado para cada una en particular y del conjunto en general. Aunque la escala CDR presentó el mayor peso en buena parte de las correlaciones, inmediatamente cobran importancia los deterioros anuales de perfusión en áreas temporoparietales y frontales posteriores y, menos frecuentemente, en parietales. Esto resultó evidente con la Puntuación total de CAMCOG, Lenguaje y Pensamiento Abstracto, mientras que las variables de perfusión tienen su propia importancia en la Memoria y la Praxis.

Entre las variables demográficas, la edad cobra importancia en Orientación, Atención y puntuación del MEC, y el tiempo de evolución de la demencia lo hizo en Lenguaje, Orientación y puntuación del MEC.

El diagnóstico de presunción influyó en Orientación, Atención, Pensamiento Abstracto y en la puntuación del MEC donde, padecer probable DSTA, perjudicó claramente al deterioro cognitivo frente al grupo VASCULAR independientemente del deterioro de perfusión detectado.

En conclusión, ante la complejidad del cálculo de los diferentes planos de regresión entre cognición y regresión se puede afirmar que, en gran medida, la hipoperfusión experimentada en un año explica de modo importante una parte de las variaciones cognitivas pero, lógicamente, no es el único factor. La escala CDR adquiere una gran importancia en dicha correlación.

En la figura 5.14 se muestra el ajuste a la recta de regresión del conjunto de variables independientes de perfusión y demográficas (de confusión) que mejor predijeron la puntuación final del CAMCOG, obteniendo un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) global de 0,89 (estadístico  $F = 9,047$ ; nivel de significación de  $p < 0,0001$ ).

En ella se expresa, en el eje de ordenadas, el conjunto de variables consideradas como independientes en la correlación, transformadas matemáticamente en un valor absoluto único para cada paciente tras realizar una diagonalización de las diferentes matrices de datos. Este cálculo se realiza de forma automática por el propio programa estadístico<sup>(312)</sup>.

---

Cuando se dividió por grupos diagnósticos, el coeficiente  $r$  aumentó para el grupo DSTA hasta valores de 0,96 ( $F=12,290$ ;  $p < 0,0001$ ), mientras que en el grupo VASCULAR disminuyó a 0,87 ( $F=1,881$ ;  $p = 0,188$  no significativa). Ello indica que, en la mayoría de las correlaciones establecidas en nuestro grupo de estudio, el ajuste a una regresión lineal se debe fundamentalmente a la presencia de pacientes con DSTA, confirmando el comportamiento más irregular del grupo VASCULAR.

### 5.5. Análisis de "clusters".

El cálculo de correlación entre variación anual de perfusión y el deterioro cognitivo experimentado por los pacientes en su seguimiento resultó bastante complejo y no permitió identificar un grupo de pacientes con un comportamiento específico. Para ello se diseñó un análisis de grupos ("clusters") con diferente comportamiento dividiendo a los pacientes en distintas velocidades de deterioro tanto desde el punto de vista cognitivo como de perfusión y, a partir de ahí, poder establecer comparaciones (ver punto 4.7.3 de Material y Métodos).

#### 5.5.1. "Clusters" de Deterioro cognitivo anual.

El deterioro cognitivo experimentado en un año por el grupo de estudio fue dividido automáticamente por el programa estadístico <sup>(312)</sup> en dos grupos según su comportamiento, resultando:

/ Un primer grupo de 26 pacientes con un descenso promedio algo superior a 12 puntos o grupo de DETERIORO y,

/ Un segundo grupo de 24 pacientes cuyo promedio de variación cognitiva anual fue de alrededor de 1 punto, o grupo ESTABLE.

Las características demográficas de ambos fueron similares, no difiriendo en edad media, escolaridad ni tiempo de evolución. De los 26 pacientes con DETERIORO, 17 (65,4%) pertenecían al grupo DSTA y 9 (34,6%) al grupo VASCULAR. Con variación ESTABLE hubo 11 pacientes (45,8%) en el grupo DSTA y 13 (54,2%) en el VASCULAR. Esta distribución no

alcanzó diferencia estadísticamente significativa, aunque sí se observó una cierta tendencia a permanecer más ESTABLE el grupo VASCULAR ( $p = 0,171$ ). El CDR en puntuación pasó en el grupo ESTABLE de 1,22 a 1,54 mientras lo hizo de 1,21 a 1,77 en el de DETERIORO. Con la escala de Blessed, el primer grupo pasó de 7,1 a 9,5 puntos mientras el segundo lo hizo desde 7,8 a 10,6. En conjunto, el estado funcional varió ligeramente más en el grupo de DETERIORO aunque sin alcanzar diferencia significativa ( $p = 0,247$ ).

El aspecto más importante de este análisis fue la búsqueda de las diferencias en la perfusión entre ambos grupos. En la tabla 5.38 se puede apreciar que la perfusión en la segunda SPECT del grupo ESTABLE es mejor en todas las áreas y regiones de interés que en el grupo de DETERIORO. Estas diferencias alcanzan casi significación en las regiones posteriores del hemisferio derecho y en la frontal anterior izquierda.

Aplicando a esta variación el ajuste respecto a la pertenencia a un determinado grupo diagnóstico, la única región que aumenta su significación entre el grupo ESTABLE y el de DETERIORO es la temporal derecha, que pasa de una  $p$  de 0,097 a 0,070, y esta variación se debe a la evolución del grupo VASCULAR (en el punto 5.3.4.2. queda reflejado que es el grupo en que más empeora la perfusión de esta área).

La variación anual de perfusión en cada área fue analizada posteriormente en cada uno de los grupos mencionados. A destacar que, a nivel temporoparietal y parietal bilateral del grupo de DETERIORO, se observa

un llamativo empeoramiento de perfusión en comparación con las mismas regiones del grupo ESTABLE (cifras de -0,012, -0,009, -0,011 y -0,019 respectivamente vs. 0,004, -0,008, 0,007 y 0,003; siendo las cifras negativas indicadores de empeoramiento). Sin embargo, no se pudo atribuir completamente este hecho a la pertenencia a un grupo diagnóstico en particular. Las diferencias mencionadas adquieren tendencia a la significación en región posterior izquierda. Como dato añadido, existió un empeoramiento de perfusión a nivel parietal derecho en ambos grupos de deterioro cognitivo.

El análisis de "clusters" no permitió confirmar la importancia de la pertenencia a un grupo diagnóstico determinado en la correlación variación cognitiva - deterioro de perfusión. Esto llevó al estudio particular de un grupo diagnóstico donde, "a priori", la fisiopatología del deterioro cognitivo está más relacionado con la topografía cerebral <sup>(214, 249)</sup>. Este grupo fue el de probable DSTA y, en él, se intentó identificar a dos "clusters" de comportamiento según el deterioro cognitivo anual fuese el ESPERADO o bien, más RAPIDO (superior al esperado) <sup>(210)</sup>. Esta distribución permitió distinguir entre los 28 pacientes con probable DSTA a dos subgrupos:

/ Deterioro ESPERADO: 17 pacientes, que sufrieron un deterioro leve o moderado de la puntuación total de CAMCOG empeorando en promedio entre 0 y 9 puntos.

/ Deterioro RAPIDO: 11 pacientes, que empeoraron más de 10 puntos en un año.

En la tabla 5.39 se puede observar que la perfusión en todas las áreas de interés fue mejor al inicio en el grupo de deterioro ESPERADO que en el de deterioro más RAPIDO. Sin embargo, este hecho adquirió especial relevancia en regiones anteriores y más en el hemisferio izquierdo donde la diferencia fue significativa (0,872 vs 0,811,  $p = 0,007$ ). Tras realizar un ajuste a la perfusión occipital, área de referencia para la normalización, desaparecieron las diferencias en todas las áreas posteriores pero se mantuvo la peor perfusión anterior, sobre todo izquierda, en el grupo de deterioro RAPIDO (0,872 vs 0,832).

En cuanto a la asimetría inicial, el subgrupo DSTA con deterioro ESPERADO presentó índices derecha - izquierda inferiores al de deterioro RAPIDO excepto en áreas parietales, aunque en ningún caso con diferencia significativa (tabla 5.40). Ello revela una peor perfusión izquierda inicial que la derecha en el grupo de deterioro RAPIDO, aunque la perfusión derecha también fue mejor que la izquierda en el grupo de deterioro ESPERADO.

En cambio, el cociente de asimetría anterior - posterior (AP) fue mucho mayor en el grupo de deterioro ESPERADO frente al de deterioro RAPIDO (tabla 5.40) y con diferencias prácticamente significativas. Ello refleja que la perfusión anterior es mucho peor al principio en el grupo que más rápidamente se va a deteriorar mientras que en el que va a sufrir un deterioro ESPERADO las perfusiones anterior y posterior son similares (AP cercano a 1,000).



En conjunto, en los pacientes con probable DSTA (n = 28), el grupo con mayor velocidad de deterioro (más RAPIDO que el esperado) presentó al inicio una peor perfusión en regiones anteriores izquierdas.

#### 5.5.2. "Clusters" de hipoperfusión.

El planteamiento se realizó a partir de la existencia de un determinado grado de deterioro de la perfusión anual en la SPECT, analizando si la magnitud del deterioro cognitivo al comienzo del estudio, así como la variación anual del mismo pudieron predecir de algún modo el tipo de alteración de la perfusión. Para ello, se analizó con minuciosidad el cambio sufrido en la perfusión de las áreas temporoparietales y parietales de todo el grupo de estudio mediante el análisis de "clusters" del programa estadístico, y separándolo en: Deterioro de perfusión en hemisferio derecho, izquierdo o bilateral.

##### 5.5.2.1. Deterioro de perfusión en hemisferio derecho.

Los 50 pacientes quedaron divididos en dos grupos (figura 5.15):

/ Aquellos que presentaron una variación anual marcada de la perfusión (n = 32) perdiendo en promedio 0,026 y 0,016 puntos en áreas temporoparietales y parietales respectivamente (grupo de HIPOPERFUSION derecha MARCADA).

/ Los que presentaron una variación anual leve de la perfusión (n = 18) con ganancia teórica de 0,051 y 0,010 puntos respectivamente en las mismas áreas (grupo de PERFUSION derecha ESTABLE).

Desde el punto de vista demográfico, el primer grupo fue más viejo (77,3 vs. 74,6 años) con diferencia significativa ( $p = 0,049$ ). Además presentó un tiempo de evolución de su demencia ligeramente superior al segundo (35,5 vs. 28,8 meses), y con un mayor empeoramiento promedio en la escala de Blessed (2,9 vs. 2,1 puntos), aunque estas diferencias no alcanzaron significación. De los más deteriorados, 19 (59,4%) pertenecían al grupo DSTA y los otros 13 (40,6%) al grupo VASCULAR sin hallar entre estas proporciones diferencia significativa ( $p = 0,521$ ), con una razón de "odds" ("*odds ratio*") de 1,46 (intervalo de confianza IC 95%: 0,46 a 4,67) no significativa.

En la tabla 5.41 se presentan los datos del CAMCOG al comienzo del estudio en cada uno de los grupos descritos. No se identificaron diferencias de puntuación inicial que pudiesen predecir el deterioro de perfusión del hemisferio derecho a excepción de una peor Memoria Remota (3,3 vs. 2,4 puntos,  $p = 0,037$ ). Sin embargo, el deterioro cognitivo percibido al cabo de un año fue superior en el grupo de deterioro MARCADO, y lo hizo con diferencia estadísticamente significativa en cuanto a puntuación total del CAMCOG (7,22 vs. 2,67 puntos;  $p = 0,050$ ), MEC (2,31 vs. 0,11 puntos;  $p = 0,037$ ), Orientación, Atención y Pensamiento Abstracto.

#### 5.5.2.2. Deterioro de perfusión en hemisferio izquierdo.

El mismo método que en el punto anterior se aplicó para establecer el modo de deteriorarse la perfusión en el hemisferio izquierdo. De los 50 pacientes se obtuvieron dos grupos bien diferenciados (figura 5.16):

/ Aquellos que presentaron variación anual de la perfusión izquierda marcada (n = 30) con una pérdida promedio de 0,020 y 0,032 puntos respectivamente en áreas temporoparietal y parietal (grupo de HIPOPERFUSION izquierda MARCADA).

/ Los que presentaron una variación anual de la perfusión leve (n = 20) con una ganancia teórica de 0,035 y 0,041 puntos respectivamente en las mismas áreas (grupo de PERFUSION izquierda ESTABLE).

Desde el punto de vista demográfico, el primer grupo fue algo más viejo (77,4 vs. 75,6 años) pero sin diferencia significativa ( $p = 0,193$ ). El tiempo de evolución y el empeoramiento en la escala de Blessed no fueron diferentes entre ambos. De los más deteriorados, 18 (60%) pertenecían al grupo DSTA y 12 (40%) al grupo VASCULAR, sin hallar entre estas proporciones diferencia significativa ( $p = 0,485$ ) y con una razón de "odds" ("odds ratio") de 1,50 (IC 95%: 0,48 a 4,69), no significativa.

En la tabla 5.42 se presentan los datos del CAMCOG al comienzo del estudio en ambos subgrupos de variación de perfusión. Al contrario que para el hemisferio derecho, la puntuación inicial en el grupo cuya variación de perfusión izquierda fue MARCADA, fue muy superior a la del grupo de perfusión ESTABLE, adquiriendo especial magnitud en la puntuación total del CAMCOG, Lenguaje, Percepción y Atención. Lógicamente, el deterioro cognitivo experimentado por dicho grupo de MARCADA hipoperfusión fue muy importante y diferente al experimentado por el grupo ESTABLE, alcanzando

diferencia estadísticamente significativa en cuanto a Puntuación total (7,97 vs. 2,00 puntos,  $p = 0,012$ ), Orientación, Lenguaje y Memoria Reciente (-0,25 vs. 0,67 puntos;  $p = 0,009$ ), así como una gran tendencia en Atención y puntuación del MEC.

En conjunto, mientras en el grupo de perfusión derecha ESTABLE se partió de un estado cognitivo algo mejor que en el de hipoperfusión MARCADA, en el grupo de perfusión izquierda ESTABLE se partió de un estado cognitivo mucho peor. Sin embargo, tanto a nivel de hemisferio derecho como izquierdo, se pudo apreciar que la variación cognitiva anual fue más importante cuanto peor perfusión alcanzó la población de estudio.

#### 5.5.2.3. Deterioro de perfusión bilateral.

Una vez observadas las diferencias entre perfusión en áreas posteriores de ambos hemisferios, se valoró la posibilidad de identificar tres grupos de variación anual de la misma del siguiente modo:

/ Un grupo de 5 pacientes no presentaron deterioro anual significativo de perfusión en ninguno de los dos hemisferios. Fueron concretamente:

- \* Tres pacientes con probable Demencia Vascular inicial (CDR 1).

- \* Un paciente con probable DSTA muy leve (CDR 1).

- \* Un paciente con probable DSTA muy severa (CDR 3) incluido como tal desde el comienzo del estudio.

/ Un segundo grupo de 28 pacientes con deterioro UNILATERAL de perfusión (derecho o izquierdo).

/ Un tercer grupo de 17 pacientes con deterioro significativo BILATERAL.

Se procedió a comparar estos dos últimos grupos en cuanto a estado cognitivo inicial. Desde el punto de vista demográfico, la edad de ambos fue similar (76,0 vs. 76,9 años,  $p = 0,497$ ). Tampoco hubo diferencias en cuanto a tiempo de evolución ni a empeoramiento funcional anual según la escala de Blessed.

De los 17 pacientes con deterioro anual BILATERAL, 11 (64,7%) pertenecían al grupo DSTA y 6 (35,3%) al VASCULAR. Entre estas proporciones no se alcanzó diferencia significativa ( $p = 0,463$ ) y se obtuvo una razón de "odds" de 0,63 (IC 95%: 0,18 a 2,18) no significativa.

En la tabla 5.43 se muestra el estado cognitivo inicial de ambos grupos que fue muy similar. Sin embargo, en el grupo de deterioro de perfusión BILATERAL (tabla 5.44) se observaron claros empeoramientos cognitivos anuales que alcanzaron significación estadística para MEC (3,29 vs. 0,89 puntos;  $p = 0,020$ ), puntuación total del CAMCOG (10,41 vs. 4,14 puntos;  $p = 0,011$ ), Orientación, Memoria Reciente y Atención, y una gran tendencia en Lenguaje y Memoria Remota.

Por lo tanto, no se ha corroborado sino que el deterioro de perfusión BILATERAL corre paralelo al deterioro cognitivo, no habiendo ningún elemento cognitivo inicial en particular que parezca poder predecir el deterioro cuantitativo de perfusión en la SPECT.

## **5.6.TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla 5.1. COMPARACION ENTRE GRUPO DE ESTUDIO Y GRUPO NO INCLUIDO**  
(Estado cognitivo y funcional)

	Grupo ESTUDIO (n = 50)	NO INCLUIDOS (n = 47)	p*
EDAD (años)¶	76,3 ± 4,7	78,1 ± 6,7	0,127
ESCOLARIDAD (años)¶	7,7 ± 3,1	7,5 ± 3,8	0,833
TIEMPO DE EVOLUCION¶ (meses)	33,1 ± 22,3	34,7 ± 24,1	0,738
CDR 2 - 3 (%)	24	66	<0,001
MEC (puntuación)¶	20,9 ± 5,1	17,2 ± 6,4	0,002
CAMCOG¶ (puntuación total)	59,0 ± 13,2	47,0 ± 16,8	<0,001
SEXO (% MUJERES)	56	66	0,314

¶: media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Para abreviaturas, ver texto.

Tabla 5.2. ESTADO COGNITIVO AL COMIENZO DEL ESTUDIO  
(Población total)

	Puntuación ¶
CAMCOG	
Puntuación total[107]	59,0 ± 13,2
Orientación[10]	6,7 ± 2,1
Lenguaje[30]	20,9 ± 4,0
-Comprensión[9]	7,3 ± 1,4
-Expresión[21]	13,6 ± 2,9
Memoria[27]	11,1 ± 4,6
-Reciente[4]	2,4 ± 1,2
-Remota[6]	2,7 ± 1,5
-Aprendizaje[17]	5,9 ± 3,1
Atención[7]	2,4 ± 1,7
Praxis[12]	7,9 ± 2,0
Cálculo[2]	1,2 ± 0,7
Pensamiento abstracto[8]	2,7 ± 2,0
Percepción[11]	6,2 ± 1,9
Mini Examen [35]	20,9 ± 5,1
Cognoscitivo	

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.



**Tabla 5.3. CARACTERISTICAS COGNITIVAS INICIALES**  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
CAMCOG <sup>¶</sup>			
Puntuación total[107]	58,4 ± 15,7	59,8 ± 9,4	0,702
Orientación[10]	6,3 ± 1,9	7,1 ± 2,2	0,150
Lenguaje[30]	20,5 ± 4,7	21,4 ± 3,0	0,417
-Comprensión[9]	7,2 ± 1,7	7,4 ± 1,1	0,558
-Expresión[21]	13,3 ± 3,4	14,0 ± 2,2	0,400
Memoria[27]	10,2 ± 4,9	12,1 ± 4,1	0,163
-Reciente[4]	2,2 ± 1,3	2,5 ± 1,2	0,354
-Remota[6]	2,7 ± 1,6	2,8 ± 1,4	0,806
-Aprendizaje[17]	5,3 ± 3,2	6,7 ± 3,0	0,116
Atención[7]	2,6 ± 1,8	2,0 ± 1,6	0,260
Praxis[12]	8,0 ± 2,3	7,7 ± 1,5	0,625
Cálculo[2]	1,4 ± 0,7	1,0 ± 0,7	0,085
Pensamiento abstracto[8]	3,2 ± 2,2	2,0 ± 1,6	<b>0,022</b>
Percepción[11]	6,1 ± 2,1	6,4 ± 1,7	0,589
Mini Examen [35]	20,8 ± 5,5	21,1 ± 4,7	0,836
Cognoscitivo			

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

**Tabla 5.4. CAPTACION ABSOLUTA EN LAS AREAS DE INTERES DE LA SPECT INICIAL**  
(Según diagnóstico)

		DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
D E R E C H A	FA¶	98,4 ± 5,3	98,4 ± 4,5	0,989
	FP	98,3 ± 4,8	96,7 ± 3,8	0,193
	TP	101,3 ± 4,3	100,6 ± 5,1	0,591
	PA	97,8 ± 5,6	101,1 ± 5,0	<b>0,036</b>
	OC	107,2 ± 4,9	109,1 ± 4,5	0,155
I Z Q U I E R D A	FA	94,8 ± 5,2	97,3 ± 7,6	0,177
	FP	91,3 ± 5,0	90,4 ± 5,1	0,543
	TP	94,7 ± 4,5	94,2 ± 5,6	0,745
	PA	96,4 ± 7,0	95,6 ± 5,9	0,690
	OC	109,0 ± 4,9	107,8 ± 5,6	0,416

¶: Captación media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

Tabla 5.5. PERFUSION EN SPECT INICIAL TRAS  
NORMALIZACION OCCIPITAL  
(Según diagnóstico)

		DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
D E R E C H A	FA <sup>¶</sup>	0,897 ± 0,078	0,891 ± 0,055	0,758
	FP	0,896 ± 0,073	0,875 ± 0,056	0,268
	TP	0,923 ± 0,058	0,911 ± 0,064	0,491
	PA	0,890 ± 0,057	0,914 ± 0,049	0,126
I Z Q U I E R D A	FA	0,864 ± 0,072	0,881 ± 0,081	0,451
	FP	0,832 ± 0,070	0,819 ± 0,065	0,499
	TP	0,862 ± 0,060	0,853 ± 0,070	0,626
	PA	0,877 ± 0,063	0,866 ± 0,067	0,556

¶: Perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

**Tabla 5.6. PERFUSION EN SPECT INICIAL**  
(Según grado de deterioro funcional alcanzado)

		CDR leve (n = 23)	CDR grave (n = 27)	CDR grave (corregido)*	p#
<b>D E R E C H A</b>	FA <sup>¶</sup>	0,908 ± 0,051	0,882 ± 0,082	0,893	0,194
	FP	0,893 ± 0,055	0,882 ± 0,075	0,893	0,568
	TP	0,924 ± 0,059	0,912 ± 0,063	0,924	0,517
	PA	0,905 ± 0,049	0,897 ± 0,060	0,909	0,619
	GL	0,907 ± 0,043	0,893 ± 0,061	0,905	0,361
<b>I Z Q U I E R D A</b>	FA	0,891 ± 0,080	0,856 ± 0,070	0,867	0,105
	FP	0,840 ± 0,079	0,815 ± 0,055	0,826	0,200
	TP	0,878 ± 0,076	0,841 ± 0,047	0,852	<b>0,038</b>
	PA	0,886 ± 0,058	0,859 ± 0,068	0,870	0,146
	GL	0,874 ± 0,054	0,843 ± 0,046	0,854	<b>0,033</b>

¶: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Corrección efectuada respecto a la perfusión occipital inicial.

#: Nivel de significación entre grupos de deterioro antes de efectuar la corrección.

Tabla 5.7. ASIMETRIA DERECHA / IZQUIERDA  
EN SPECT INICIAL  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
FA¶	1,018 ± 0,024	1,006 ± 0,027	0,105
FP	1,037 ± 0,036	1,034 ± 0,028	0,722
TP	1,034 ± 0,036	1,033 ± 0,041	0,932
PA	1,008 ± 0,045	1,028 ± 0,045	0,122
OC	0,992 ± 0,023	1,007 ± 0,026	<b>0,041</b>
RA	1,028 ± 0,026	1,019 ± 0,021	0,216
RP	1,021 ± 0,036	1,031 ± 0,040	0,375
GL	1,024 ± 0,029	1,025 ± 0,023	0,929

¶: Índice medio ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

Tabla 5.8. ASIMETRIA ANTERIOR / POSTERIOR  
EN SPECT INICIAL  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
Derecho <sup>¶</sup>	0,989 ± 0,059	0,969 ± 0,055	0,220
Izquierdo	0,977 ± 0,071	0,993 ± 0,082	0,475
Global	0,983 ± 0,061	0,981 ± 0,054	0,887

¶: Cocientes medios ± desviación estándar.  
\*: Nivel de significación.

**Tabla 5.9. ESTADO COGNITIVO Y FUNCIONAL  
AL INICIO Y FIN DEL ESTUDIO**  
(Población total)

	INICIAL	FINAL	DIF#	p*
MEC¶	20,9 ± 5,1	19,4 ± 6,1	1,5	0,005
CAMCOG¶	59,0 ± 13,2	53,4 ± 15,5	5,6	<0,001
BLESSED¶	7,5 ± 3,6	10,1 ± 3,9	-2,6	<0,001
CDR 2 ó 3 (%)	24,0	54,0	-	<0,001

¶: Puntuación media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

#: Diferencia media. El valor negativo indica aumento de puntuación.

**Tabla 5.10. VARIACION COGNITIVA DURANTE  
EL ESTUDIO**  
(Población total)

	COMIENZO	FINAL	Dif#	p*
Puntuación total[107]¶	59,0 ± 13,2	53,4 ± 15,5	5,6	< 0,001
Orientación[10]	6,7 ± 2,1	5,6 ± 2,3	1,1	< 0,001
Lenguaje[30]	20,9 ± 4,0	19,5 ± 4,8	1,4	0,002
*Comprensión[9]	7,3 ± 1,4	6,8 ± 1,8	0,5	0,045
*Expresión[21]	13,6 ± 2,9	12,7 ± 3,5	0,9	0,003
Memoria[27]	11,1 ± 4,6	10,3 ± 5,1	0,8	0,072
*Reciente[4]	2,4 ± 1,2	2,1 ± 1,3	0,3	0,092
*Remota[6]	2,7 ± 1,5	2,6 ± 1,7	0,1	0,383
*Aprendizaje[17]	5,9 ± 3,1	5,6 ± 2,9	0,3	0,274
Atención[7]	2,4 ± 1,7	1,7 ± 1,6	0,7	0,005
Praxis[12]	7,9 ± 2,0	7,1 ± 2,0	0,8	0,002
Cálculo[2]	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,0	0,844
Pensamiento abstracto[8]	2,7 ± 2,0	2,3 ± 2,2	0,4	0,199
Percepción[11]	6,2 ± 1,9	5,5 ± 2,2	0,7	0,011

¶: media ± desviación estándar. #: diferencia media.  
Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.  
\*: Nivel de significación.



**Tabla 5.11. ESTADO COGNITIVO AL FINAL DEL ESTUDIO**  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
<b>CAMCOG¶</b>			
Puntuación total[107]	51,3 ± 16,7	56,1 ± 13,6	0,275
Orientación[10]	5,0 ± 2,4	6,4 ± 1,9	<b>0,033</b>
Lenguaje[30]	19,0 ± 5,3	20,2 ± 3,9	0,403
-Comprensión[9]	6,7 ± 2,0	7,0 ± 1,5	0,427
-Expresión[21]	12,4 ± 3,9	13,1 ± 3,0	0,464
Memoria[27]	9,2 ± 4,5	11,7 ± 5,4	0,083
-Reciente[4]	1,7 ± 1,1	2,5 ± 1,3	<b>0,050</b>
-Remota[6]	2,4 ± 1,7	2,9 ± 1,7	0,368
-Aprendizaje[17]	5,0 ± 2,5	6,3 ± 3,2	0,111
Atención[7]	1,7 ± 1,7	1,7 ± 1,6	0,918
Praxis[12]	7,5 ± 2,3	6,7 ± 1,5	0,152
Cálculo[2]	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,6	0,683
Pensamiento abstracto[8]	2,4 ± 2,3	2,2 ± 2,1	0,794
Percepción[11]	5,3 ± 2,2	5,8 ± 2,3	0,444
Mini Examen Cognoscitivo[35]	18,3 ± 6,5	20,8 ± 5,2	0,157

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

Tabla 5.12. EMPEORAMIENTO COGNITIVO ANUAL  
(Según diagnóstico)

	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p#
CAMCOG¶			
Puntuación total	7,1 ± 8,0	3,7 ± 8,6	0,157
Orientación	1,3 ± 1,9	0,8 ± 1,6	0,322
Lenguaje	1,4 ± 2,9	1,2 ± 2,9	0,810
-Comprensión	0,5 ± 1,6	0,4 ± 1,6	0,707
-Expresión	0,9 ± 2,1	0,9 ± 2,0	0,960
Memoria	1,1 ± 2,7	0,4 ± 3,3	0,444
-Reciente	0,5 ± 1,0	0,1 ± 1,5	0,293
-Remota	0,3 ± 1,1	-0,1 ± 1,2*	0,306
-Aprendizaje	0,3 ± 2,2	0,4 ± 2,5	0,895
Atención	0,9 ± 1,9	0,3 ± 1,0	0,151
Praxis	0,5 ± 1,8	1,1 ± 1,5	0,293
Cálculo	0,1 ± 0,6	-0,1 ± 0,8*	0,172
Pensamiento abstracto	0,9 ± 1,8	-0,3 ± 2,0*	<b>0,041</b>
Percepción	0,8 ± 1,9	0,6 ± 2,2	0,745
Mini Examen Cognoscitivo	2,5 ± 3,6	0,3 ± 3,3	<b>0,036</b>

¶: Empeoramiento promedio en puntos ± desviación estándar.

\*: Los valores negativos indican mejoría de la puntuación.

#: Nivel de significación.

**Tabla 5.13. VARIACION COGNITIVA ANUAL**  
(Grupo DSTA)

	INICIAL	FINAL	p*
CAMCOG¶			
Puntuación total[107]	58,4 ± 15,7	51,3 ± 16,7	<0,001
Orientación[10]	6,3 ± 1,9	5,0 ± 2,4	0,003
Lenguaje[30]	20,5 ± 4,7	19,0 ± 5,3	0,023
-Comprensión[9]	7,2 ± 1,7	6,6 ± 2,0	0,087
-Expresión[21]	13,3 ± 3,4	12,4 ± 3,9	0,042
Memoria[27]	10,2 ± 4,9	9,2 ± 4,5	0,048
-Reciente[4]	2,2 ± 1,3	1,8 ± 1,2	0,021
-Remota[6]	2,7 ± 1,6	2,4 ± 1,7	0,161
-Aprendizaje[17]	5,3 ± 3,2	5,0 ± 2,5	0,438
Atención[7]	2,6 ± 1,8	1,7 ± 1,7	0,016
Praxis[12]	8,0 ± 2,3	7,5 ± 2,3	0,137
Cálculo[2]	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,262
Pensamiento abstracto[8]	3,3 ± 2,2	2,4 ± 2,3	0,024
Percepción[11]	6,1 ± 2,2	5,3 ± 2,2	0,027
Mini Examen Cognoscitivo[35]	20,8 ± 5,5	18,3 ± 6,5	0,001

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

Tabla 5.14. VARIACION COGNITIVA ANUAL  
(Grupo VASCULAR)

	INICIAL	FINAL	p*
CAMCOG¶			
Puntuación total[107]	59,8 ± 9,4	56,1 ± 13,6	0,058
Orientación[10]	7,1 ± 2,2	6,4 ± 1,9	<b>0,034</b>
Lenguaje[30]	21,4 ± 3,0	20,2 ± 3,9	0,061
-Comprensión[9]	7,4 ± 1,1	7,0 ± 1,5	0,332
-Expresión[21]	14,0 ± 2,2	13,1 ± 3,0	0,054
Memoria[27]	12,1 ± 4,1	11,7 ± 5,4	0,571
-Reciente[4]	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,3	0,722
-Remota[6]	2,8 ± 1,4	2,9 ± 1,7	0,972
-Aprendizaje[17]	6,7 ± 3,0	6,3 ± 3,2	0,470
Atención[7]	2,1 ± 1,7	1,7 ± 1,6	0,173
Praxis[12]	7,8 ± 1,5	6,7 ± 1,5	<b>0,004</b>
Cálculo[2]	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,6	0,480
Pensamiento abstracto[8]	2,0 ± 1,6	2,2 ± 2,1	0,617
Percepción[11]	6,4 ± 1,7	5,8 ± 2,3	0,180
Mini Examen Cognoscitivo[35]	21,1 ± 4,7	20,8 ± 5,2	0,656

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

**Tabla 5.15. VARIACION ANUAL DEL ESTADO FUNCIONAL (ESCALA CDR<sup>¶</sup>)**

ESTADIO	INICIO DEL ESTUDIO	FIN DEL ESTUDIO
CDR 0,5	4 (6)*	0 (0)
CDR 1	34 (70)	23 (46)
	38 (76)	23 (46)
CDR 2	11 (22)	21 (42)
CDR 3	1 (2)	6 (12)
	12 (24)	27 (54)
TOTAL	50 (100)	50 (100)

¶: Clinical Dementia Rating Scale de Hughes <sup>(158)</sup>.

\*: Número (porcentaje).

**Tabla 5.16. ESTADO COGNITIVO FINAL**  
(Según grado de deterioro funcional)

	CDR leve (n = 23)	CDR grave (n = 27)	p*
<b>CAMCOG¶</b>			
Puntuación total[107]	62,8 ± 12,2	45,4 ± 13,5	<0,001
Orientación[10]	6,7 ± 1,9	4,6 ± 2,1	0,001
Lenguaje[30]	22,0 ± 4,0	17,5 ± 4,4	0,001
-Comprensión[9]	7,5 ± 1,5	6,2 ± 1,7	0,008
-Expresión[21]	14,4 ± 3,2	11,3 ± 3,1	0,001
Memoria[27]	12,5 ± 4,6	8,4 ± 4,8	0,004
-Reciente[4]	2,8 ± 1,0	1,4 ± 1,2	<0,001
-Remota[6]	3,3 ± 1,6	2,0 ± 1,6	0,006
-Aprendizaje[17]	6,4 ± 2,7	4,9 ± 2,9	0,067
Atención[7]	2,5 ± 1,7	1,0 ± 1,3	0,001
Praxis[12]	8,3 ± 1,9	6,2 ± 1,5	<0,001
Cálculo[2]	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,6	0,098
Pensamiento abstracto[8]	2,8 ± 2,3	1,9 ± 2,0	0,133
Percepción[11]	6,3 ± 2,2	4,8 ± 1,9	0,011
Mini Examen Cognoscitivo[35]	22,7 ± 4,7	16,6 ± 5,7	0,001

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

Tabla 5.17. EMPEORAMIENTO COGNITIVO ANUAL  
(Según estadío funcional final)

	CDR leve (n = 23)	CDR grave (n = 27)	p#
<b>CAMCOG¶</b>			
Puntuación total	3,0 ± 6,9	7,8 ± 9,0	<b>0,047</b>
Orientación	0,7 ± 1,7	1,4 ± 1,9	0,189
Lenguaje	0,6 ± 2,6	2,0 ± 3,1	0,100
-Comprensión	0,2 ± 1,5	0,7 ± 1,7	0,321
-Expresión	0,4 ± 1,9	1,3 ± 2,1	0,113
Memoria	0,5 ± 3,2	1,0 ± 2,9	0,579
-Reciente	-0,1 ± 1,2*	0,6 ± 1,2	<b>0,039</b>
-Remota	-0,2 ± 0,9*	0,4 ± 1,2	<b>0,037</b>
-Aprendizaje	0,8 ± 2,3	0,0 ± 2,3	0,189
Atención	0,2 ± 1,8	1,1 ± 1,2	<b>0,044</b>
Praxis	0,4 ± 1,7	1,1 ± 1,6	0,155
Cálculo	0,0 ± 0,7	0,0 ± 0,8	0,857
Pensamiento abstracto	0,1 ± 2,2	0,6 ± 1,7	0,449
Percepción	0,8 ± 1,9	0,7 ± 2,0	0,778
Mini Examen Cognoscitivo	0,1 ± 3,4	2,7 ± 3,4	<b>0,011</b>

¶: Empeoramiento promedio en puntos ± desviación estándar.

\*: Los valores negativos indican mejoría de la puntuación.

#: Nivel de significación.

Tabla 5.18. VARIACION ANUAL DE CAPTACION  
(Población global)

		INICIAL	FINAL	DIF#	p*
D E R E C H A	FA†	98,4 ± 4,9	99,3 ± 5,1	-0,9	0,182
	FP	97,6 ± 4,4	97,6 ± 4,6	0,0	0,956
	TP	101,0 ± 4,6	100,5 ± 4,1	0,5	0,488
	PA	99,2 ± 5,5	98,3 ± 5,4	0,9	0,099
	OC	108,1 ± 4,7	106,6 ± 4,2	1,5	<b>0,039</b>
I Z Q U I E R D A	FA	95,9 ± 6,4	96,4 ± 5,3	-0,5	0,633
	FP	90,9 ± 5,0	92,7 ± 4,2	-1,8	<b>0,031</b>
	TP	94,4 ± 5,0	94,2 ± 4,6	0,2	0,806
	PA	96,0 ± 6,5	95,1 ± 4,6	0,9	0,247
	OC	108,5 ± 5,2	107,2 ± 4,9	1,2	0,149

†: Captación media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

#: Diferencia media. Valores negativos indican aumentos anuales de captación.



**Tabla 5.19. VARIACION ANUAL DE CAPTACION  
EN SPECT  
(Según diagnóstico)**

		GLOBAL (n = 50)	DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p*
D E R E C H A	FA†	-0,88&	-1,17	-0,50	0,616
	FP	0,03	-0,20	0,32	0,640
	TP	0,47	0,63	0,27	0,796
	PA	0,96	0,45	1,61	0,318
I Z Q U I E R D A	FA	-0,42	-1,07	0,40	0,445
	FP	-1,77	-1,30	-2,36	0,517
	TP	0,19	0,72	-0,48	0,448
	PA	0,96	1,91	-0,25	0,196
OC#		1,65	1,29	2,10	0,561

†: Empeoramiento medio. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación. Diferencias entre grupos DSTA y VASCULAR.

#: Variación entre áreas occipitales mejor perfundidas.

&: Valores negativos indican mejoría de la captación.

Tabla 5.20. EMPEORAMIENTO ANUAL DE  
PERFUSION  
(Población total)

		INICIAL	FINAL	DIF*
D E R E C H A	FA¶	0,894 ± 0,070	0,915 ± 0,070	-0,021#
	FP	0,887 ± 0,066	0,900 ± 0,069	-0,013
	TP	0,918 ± 0,061	0,927 ± 0,062	-0,009
	PA	0,901 ± 0,055	0,906 ± 0,060	-0,005
	GL	0,900 ± 0,053	0,912 ± 0,056	-0,012
I Z Q U I E R D A	FA	0,872 ± 0,076	0,889 ± 0,070	-0,017
	FP	0,826 ± 0,067	0,854 ± 0,055	-0,028
	TP	0,858 ± 0,064	0,869 ± 0,050	-0,011
	PA	0,872 ± 0,064	0,876 ± 0,056	-0,004
	GL	0,857 ± 0,052	0,872 ± 0,049	-0,015

¶: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Diferencia media entre SPECT inicial y final.

#: Los valores negativos indican mejoría.

Tabla 5.21. EMPEORAMIENTO ANUAL DE  
PERFUSION

(Corregido respecto a la perfusión occipital inicial)

		INICIAL	FINAL	DIF*	p#
D E R E C H A	FA†	0,894 ± 0,070	0,902 ± 0,068	-0,008	0,188
	FP	0,887 ± 0,066	0,886 ± 0,063	0,001	0,911
	TP	0,918 ± 0,061	0,913 ± 0,056	0,005	0,481
	PA	0,901 ± 0,055	0,892 ± 0,058	0,009	0,104
	GL	0,900 ± 0,053	0,898 ± 0,051	0,002	0,667
I Z Q U I E R D A	FA	0,872 ± 0,076	0,875 ± 0,063	-0,003	0,667
	FP	0,826 ± 0,067	0,841 ± 0,047	-0,015	<b>0,040</b>
	TP	0,858 ± 0,064	0,856 ± 0,054	0,002	0,743
	PA	0,872 ± 0,064	0,863 ± 0,052	0,009	0,251
	GL	0,857 ± 0,052	0,859 ± 0,043	-0,002	0,637

†: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Diferencia media entre SPECT inicial y final. Valores negativos indican mejoría.

#: Nivel de significación de la diferencia.

**Tabla 5.22. COMPARACION DE LA VARIACION ANUAL DE PERFUSION INTERHEMISFERICA**  
(Tras ajuste a la mejor región occipital inicial)

	HEMISFERIO DERECHO	HEMISFERIO IZQUIERDO	p*
FA¶	-0,008	-0,003	0,560
FP	0,001	-0,015	0,054
TP	0,005	0,002	0,837
PA	0,009	0,009	0,993
GL	0,002	-0,002	0,532

¶: Variación media en cada área de interés. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación de la diferencia.

Tabla 5.23. EMPEORAMIENTO ANUAL DE  
PERFUSION  
(Según grupo diagnóstico)

		DSTA (n = 28)	VASCULAR (n = 22)	p#
D E R E C H A	FA¶	-0,010*	-0,005	0,674
	FP	-0,002	0,003	0,634
	TP	0,005	0,003	0,869
	PA	0,004	0,014	0,303
	GL	-0,001	0,004	0,495
I Z Q U I E R D A	FA	-0,009	0,004	0,450
	FP	-0,011	-0,020	0,506
	TP	0,007	-0,004	0,457
	PA	0,016	-0,001	0,235
	GL	0,001	-0,005	0,455

¶: Variación media en cada área de interés. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Valores negativos indican mejoría.

#: Nivel de significación de la diferencia.

Se resaltan los empeoramientos observados en las regiones posteriores.

**Tabla 5.24. PERFUSION EN SEGUNDA SPECT**  
(Según grado de deterioro funcional alcanzado)

		CDR leve (n = 23)	CDR grave (n = 27)	CDR grave (corregido)*	p#
D E R E C H A	FA†	0,908 ± 0,054	0,896 ± 0,078	0,908	0,539
	FP	0,896 ± 0,045	0,878 ± 0,075	0,889	0,299
	TP	0,924 ± 0,051	0,904 ± 0,059	0,916	0,203
	PA	0,903 ± 0,056	0,883 ± 0,058	0,894	0,211
	GL	0,908 ± 0,041	0,890 ± 0,058	0,902	0,220
I Z Q U I E R D A	FA	0,880 ± 0,055	0,870 ± 0,070	0,881	0,583
	FP	0,851 ± 0,051	0,833 ± 0,043	0,844	0,197
	TP	0,868 ± 0,060	0,845 ± 0,047	0,856	0,134
	PA	0,880 ± 0,047	0,848 ± 0,053	0,859	<b>0,031</b>
	GL	0,870 ± 0,041	0,849 ± 0,044	0,860	0,094

†: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Corrección efectuada respecto a la perfusión occipital inicial.

#: Nivel de significación entre grupos de deterioro antes de efectuar la corrección.  
Captación occipital inicial: Leve 109,54; Grave 110,96.

Tabla 5.25. EMPEORAMIENTO ANUAL DE  
PERFUSION

(Según deterioro funcional alcanzado)

		CDR leve (n = 23)	CDR grave (n = 27)	p#
D E R E C H A	FA¶	0,000	-0,014	0,233
	FP	-0,003*	0,004	0,430
	TP	0,000	0,008	0,473
	PA	0,002	0,014	0,213
	GL	-0,001	0,003	0,554
I Z Q U I E R D A	FA	0,011	-0,014	0,115
	FP	-0,011	-0,018	0,618
	TP	0,010	-0,004	0,309
	PA	0,006	0,011	0,733
	GL	0,004	-0,006	0,204

¶: Variación media en cada área de interés. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Valores negativos indican mejoría.

#: Nivel de significación de la diferencia.

Se resaltan los empeoramientos observados en las regiones posteriores.

**Tabla 5.26. ASIMETRIA DERECHA / IZQUIERDA**  
(Variación anual en el grupo de estudio)

	INICIAL	FINAL	DIF#	p*
FA†	1,013 ± 0,026	1,015 ± 0,025	-0,002	0,640
FP	1,036 ± 0,032	1,026 ± 0,032	0,010	<b>0,037</b>
TP	1,033 ± 0,038	1,032 ± 0,035	0,001	0,825
PA	1,017 ± 0,045	1,016 ± 0,040	0,001	0,950
OC	0,998 ± 0,026	0,997 ± 0,023	0,001	0,823
RA	1,024 ± 0,024	1,020 ± 0,025	0,004	0,288
RP	1,025 ± 0,037	1,024 ± 0,033	0,001	0,891
GL	1,024 ± 0,026	1,022 ± 0,025	0,002	0,537

†: Índice medio ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

#: Diferencia. Valores negativos indican mejoría.



Tabla 5.27. ASIMETRIA DERECHA / IZQUIERDA  
(Variación anual según grupo diagnóstico)

	DSTA# (n = 28)	VASCULAR# (n = 22)	p*
FA¶	0,000 ± 0,023	-0,004 ± 0,035	0,681
FP	0,006 ± 0,031	0,015 ± 0,035	0,361
TP	-0,001 ± 0,040	0,004 ± 0,045	0,669
PA	-0,007 ± 0,042	0,010 ± 0,035	0,139
OC	-0,011 ± 0,032	0,017 ± 0,031	<b>0,004</b>
RA	0,003 ± 0,023	0,005 ± 0,028	0,780
RP	-0,004 ± 0,035	0,007 ± 0,036	0,278
GL	-0,001 ± 0,025	0,006 ± 0,023	0,349

¶: Empeoramiento medio ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

#: Valores negativos indican aumento del índice.

**Tabla 5.28. VARIACION ANUAL DE ASIMETRIA ANTERIOR / POSTERIOR**  
(Según diagnóstico)

	INICIAL	FINAL	p*
<b>Población total (n = 50)</b>			
Derecho <sup>¶</sup>	0,980 ± 0,058	0,992 ± 0,060	0,107
Izquierdo	0,984 ± 0,076	1,000 ± 0,060	0,116
Global	0,982 ± 0,058	0,996 ± 0,051	<b>0,048</b>
<b>Grupo DSTA (n = 28)</b>			
Derecho	0,989 ± 0,059	1,002 ± 0,060	0,176
Izquierdo	0,977 ± 0,071	1,003 ± 0,064	<b>0,032</b>
Global	0,983 ± 0,061	1,003 ± 0,053	<b>0,025</b>
<b>Grupo VASCULAR (n = 22)</b>			
Derecho	0,969 ± 0,055	0,979 ± 0,059	0,382
Izquierdo	0,993 ± 0,082	0,997 ± 0,056	0,830
Global	0,981 ± 0,054	0,988 ± 0,049	0,563

¶: Cocientes medios ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

**Tabla 5.29. VARIACION ANUAL DE ASIMETRIA  
ANTERIOR / POSTERIOR**

Según grado de deterioro funcional (CDR)

	INICIAL	FINAL	p*
CDR leve (n = 23)			
Derecho <sup>¶</sup>	0,986 ± 0,050	0,989 ± 0,052	0,697
Izquierdo	0,983 ± 0,081	0,992 ± 0,064	0,124
Global	0,985 ± 0,052	0,991 ± 0,048	0,223
CDR grave (n = 27)			
Derecho	0,975 ± 0,064	0,994 ± 0,067	0,106
Izquierdo	0,984 ± 0,072	1,007 ± 0,057	0,088
Global	0,980 ± 0,063	1,001 ± 0,055	0,061

¶: Cocientes medios ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Tabla 5.30. CORRELACION BIVARIANTE  
(COGNICION inicial vs PERFUSION inicial)

	Hemisferio derecho				Hemisferio izquierdo				OCd	OCi
	FA	FP	TP	PA	FA	FP	TP	PA		
<b>CAMCOG</b>										
Puntuación total	-0,08†	-0,06	0,15	0,23	-0,02	0,05	0,24*	0,42****	-0,21	0,01
Orientación			0,21	0,21			0,23	0,39****		
Lenguaje	-0,20			0,21			0,20	0,41****		
*Comprensión				0,26*			0,22	0,31**		
*Expresión	-0,24*							0,41****		
Memoria							0,22	0,20		
*Reciente								0,27*	-0,25*	
*Remota							0,21*			
*Aprendizaje			0,21*							
Atención				0,31**				0,31**		
Praxis										
Cálculo							0,20	0,24*		
P. Abstracto										
Percepción							0,23	0,38****		
<b>MEC</b>	-0,03	0,00	0,20	0,23*	-0,01	0,03	0,26*	0,45****	-0,14	-0,03

†: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,20$  en el resto de subpartados. d: derecho, i: izquierdo. Resto de abreviaturas, ver texto.  
Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ .

Tabla 5.31. CORRELACION BIVARIANTE  
(COGNICION inicial vs ASIMETRIA inicial)

	Asimetría derecha / izquierda					Asimetría anterior / posterior		
	FA	FP	TP	PA	OC	Derecha	Izquierda	Global
<b>CAMCOG</b>								
Puntuación total	-0,06 <sup>†</sup>	-0,12	-0,11	-0,20	-0,19	-0,30**	-0,32**	-0,36**
Orientación	-0,31**					-0,21		
Lenguaje				-0,20*		-0,36***	-0,41***	-0,45***
*Comprensión						-0,24*	-0,27**	-0,30**
*Expresión				-0,23*		-0,38***	-0,43***	-0,47***
Memoria		-0,30**				-0,23		
*Reciente	-0,31**	-0,21		-0,23	-0,25*			
*Remota								
*Aprendizaje		-0,26*				-0,24*		
Atención	0,40***	0,21				-0,22	-0,41***	-0,38***
Praxis				-0,20	-0,20			
Cálculo						-0,24*		-0,20
P. Abstracto	0,22	0,25*				-0,23		-0,21
Percepción	-0,21	-0,20	-0,23*	-0,33**		-0,20*		
<b>MEC</b>	0,00	-0,03	-0,08	-0,22	-0,08	-0,25*	-0,35**	-0,36**

†: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,20$  en el resto de subapartados. Para abreviaturas, ver texto.  
Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ .

Tabla 5.32. CORRELACION BIVARIANTE  
(COGNICION final vs PERFUSION final)

	Hemisferio derecho				Hemisferio izquierdo				OCd	OCi
	FA	FP	TP	PA	FA	FP	TP	PA		
CAMCOG										
Puntuación total	0,09¶	0,04	0,27**	0,28**	0,13	0,22	0,37***	0,28**	-0,18	0,07
Orientación			0,24*	0,21	0,27*	0,32**	0,42***	0,36***	-0,22	
Lenguaje				0,30**			0,31**	0,28**		
*Comprensión			0,30**	0,39***			0,32**	0,33**		0,25*
*Expresión				0,21*			0,26*	0,21		0,27*
Memoria				0,20*	0,28**	0,43***	0,48#	0,24*	-0,25*	
*Reciente					0,23	0,38***	0,34*	0,20	-0,23	
*Remota				0,20*	0,27*	0,39***	0,41***	0,25*		
*Aprendizaje			0,20*		0,24*	0,35**	0,45***		-0,25*	
Atención		0,21	0,31**							
Praxis				0,25*						
Cálculo	0,23*		0,22	0,23						
P. Abstracto			0,25*				0,32**			
Percepción										
MEC	0,03	0,04	0,26*	0,27*	0,05	0,10	0,30**	0,27*	-0,13	0,03

¶: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,20$  en el resto de subapartados. d: derecho, i: izquierdo. Resto de abreviaturas, ver texto.  
Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ ; #:  $p < 0,001$ .

Tabla 5.33. CORRELACION BIVARIANTE  
(Empeoramiento COGNITIVO anual vs descenso de PERFUSION anual)

	Hemisferio derecho				Hemisferio izquierdo				VOC
	VFA	VFP	VTP	VPA	VFA	VFP	VTP	VPA	
VCAMCOG									
VPuntuación total	-0,16†	-0,05	0,21	0,05	0,00	0,10	0,13	0,15	-0,10
VOrientación								0,21*	
VLenguaje									
*VComprensión	-0,29**						0,24*	0,20	
*VExpresión									0,24*
VMemoria									
*VReciente	-0,20*							0,19*	
*VRemota									
*VAprendizaje								-0,18*	
VAtención		0,21	0,22						
VPraxis						0,18*			
VCálculo					-0,20	0,19			-0,23*
VP. Abstracto			0,29**						
VPercepción									0,24*
VMEC	-0,08	0,01	0,25*	0,10	-0,05	0,05	-0,01	0,05	-0,08

†: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,18$  en el resto de subpartados. V; Empeoramiento. Resto de abreviaturas, ver texto.  
Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ .

Tabla 5.34. CORRELACION BIVARIANTE  
(Empeoramiento COGNITIVO vs descenso de PERFUSION en el grupo DSTA)

	Hemisferio derecho				Hemisferio izquierdo				VOC
	VFA	VFP	VTP	VPA	VFA	VFP	VTP	VPA	
VCAMCOG									
VPuntuación total	-0,20¶	-0,08	0,33*	0,12	0,05	0,04	0,10	0,28*	-0,11
VOrientación		0,29**						0,24*	
VLenguaje	-0,30*			-0,22	-0,20		0,28*	0,25	
*VComprensión	-0,45**						0,37**	0,22	
*VExpresión				-0,23*				0,19*	
VMemoria			0,26	0,27	-0,26*				-0,19
*VReciente				0,21*					
*VRemota		-0,21	0,29*	0,23		0,22*			-0,26
*VAprendizaje									
VAtención		0,32**	0,38**						
VPraxis	-0,35*				-0,32*				
VCálculo			0,19	0,32*					-0,18
VP. Abstracto			0,55***					0,24*	0,24
VPercepción								0,23*	0,51***
VMEC	0,01	0,18	0,28	0,25	-0,09	0,06	-0,08	0,02	-0,08

¶: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,18$  en el resto de subapartados. V; Empeoramiento, d: derecho, i: izquierdo. Resto de abreviaturas, ver texto. Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ .



Tabla 5.35. CORRELACION BIVARIANTE  
(Empeoramiento COGNITIVO anual vs PERFUSION FINAL)

	Hemisferio derecho				Hemisferio izquierdo				OCd	OCi
	FA	FP	TP	PA	FA	FP	TP	PA		
VCAMCOG										
VPuntuación total	-0,17†	-0,16	-0,35**	-0,16	-0,25*	-0,26*	-0,30*	-0,24*	0,29**	0,26*
VOrientación										
VLenguaje	-0,28**	-0,23	-0,32**		-0,21	-0,21	-0,31**	-0,29**	0,29**	
*VComprensión		-0,20	-0,33**	-0,19	-0,34**		-0,19	-0,20	0,33**	
*VExpresión	-0,31**		-0,20		-0,19	-0,24*	-0,30**	-0,25*		
VMemoria			-0,27*		-0,33**	-0,27*	-0,34**		0,26*	0,22
*VReciente			-0,25*							0,24*
*VRemota			-0,22*		-0,24*	-0,37***	-0,47#	-0,42***	0,23	
*VAprendizaje									0,23	
VAtención					-0,26*	-0,25*				
VPraxis			-0,23	-0,22						0,22*
VCálculo										
VP. Abstracto					-0,25*	-0,37***	-0,34**		0,21	
VPercepción					0,21*					
VMEC	-0,03	-0,08	-0,21	-0,16	0,01	0,00	-0,08	-0,02	0,06	0,14

†: Coeficiente de correlación de Pearson. Se reflejan todas las correlaciones de las puntuaciones totales de CAMCOG y MEC (Mini Examen Cognoscitivo de Lobo) y solamente aquellas  $\geq 0,18$  en el resto de subapartados. V; Empeoramiento, d: derecho, i: izquierdo. Resto de abreviaturas, ver texto. Nivel de significación de la correlación: \*:  $p < 0,10$ ; \*\*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,01$ ; #:  $p < 0,001$ . Coeficientes negativos significan que a mayor deterioro en el CAMCOG corresponde una peor perfusión en SPECT.

**Tabla 5.36. ESTUDIOS DE REGRESION  
MULTIPLE ("STEPWISE")**  
(Variación cognitiva vs. variación de perfusión)

Variación en	Variables que entran &	Coefficiente de regresión (r)	Estadístico F de correlación	p*
Puntuación total	CDR	0,27	3,64	0,06
Orientación	Tiempo evolución	0,27	3,64	0,06
Lenguaje	CDR	0,24	3,02	0,09
Memoria	VFP derecha	0,21	2,17	0,15
Atención	CDR	0,32	5,55	0,02
Praxis	CDR	0,21	2,21	0,14
P. abstracto#	VTP derecha	0,29	4,47	0,04
	Diagnóstico	-0,28	4,64	0,04
Percepción	VOC	0,24	2,93	0,09
MEC	Diagnóstico	-0,30	4,67	0,04

\*: Nivel de significación.

#: Pensamiento abstracto. En este caso entran dos variables.

&:V:Variación. FP:Frontal posterior.

TP:Temporoparietal. OC:Occipital.

**Tabla 5.37. ESTUDIOS DE REGRESION  
MULTIPLE ("BACKWARD")  
(Variación cognitiva vs. Variación de perfusión)**

Variación en	Conjunto de variables &	Coefficiente de regresión (r)	Estadístico F de correlación	p*
<b>CAMCOG</b>				
Puntuación total	CDR (0,27)# VTP d (0,24) VTP i (0,20)	0,38	2,62	0,062
Orientación	Evolución (0,28) Edad (0,27) Diagnóstico (-0,25)	0,39	2,67	0,058
Lenguaje	CDR (0,35) VTP i (0,33) Evolución (0,24) VFP i (0,27)	0,41	2,25	0,078
Memoria	VFP d (0,25) VTP d (0,19)	0,28	2,01	0,145
Atención	CDR (0,29) Edad (0,27) Diagnóstico (-0,22) VTP d (0,14)	0,47	2,47	0,047

&: Conjunto de variables que mejor explican la regresión. V:Variación. FP:Frontal posterior. TP:Temporoparietal. d:derecho. i:izquierdo.

#:Coeficiente de regresión de cada variable.

\*: Nivel de significación.

Tabla 5.37 (Continuación).  
REGRESION MULTIPLE ("BACKWARD")

Variación en	Conjunto de variables &	Coefficiente de regresión (r)	Estadístico F de correlación	p*
CAMCOG				
Praxis	VFP d (0,25)# VPA d (0,22) VFA d (-0,21)	0,31	1,61	0,201
P. abstracto¶	VTP d (0,39) VOC (0,32) Diagnóstico (-0,26) VFP i (0,25) VTP i (0,31) VFA d (0,21)	0,59	2,12	0,046
Percepción	VOC (0,24)	0,24	2,93	0,093
MEC	Diagnóstico (-0,37) Edad (0,39) VFP d (0,26) Evolución (0,21) VTP d (0,20) CDR (0,19)	0,57	2,42	0,031

&: Conjunto de variables que mejor explican la regresión. V:Variación.  
FA:Frontal anterior.FP:Frontal posterior. TP:Temporoparietal. PA:Parietal.  
OC:Occipital. d:derecho. i:izquierdo.  
#:Coeficiente de regresión de cada variable.  
\*: Nivel de significación.  
¶: Pensamiento abstracto.

**Tabla 5.38. PERFUSION EN LA SEGUNDA SPECT**  
(Según modificación del estado cognitivo)

		Cognitivamente ESTABLE (n = 24)	Con DETERIORO Cognitivo (n = 26)	p*
D E R E C H A	FA†	0,912 ± 0,078	0,893 ± 0,057	0,325
	FP	0,895 ± 0,073	0,878 ± 0,052	0,364
	TP	0,927 ± 0,047	0,901 ± 0,061	0,097
	PA	0,903 ± 0,044	0,882 ± 0,067	0,178
	GL	0,909 ± 0,049	0,888 ± 0,052	0,151
I Z Q U I E R D A	FA	0,887 ± 0,065	0,864 ± 0,059	0,182
	FP	0,850 ± 0,047	0,834 ± 0,047	0,239
	TP	0,861 ± 0,059	0,851 ± 0,050	0,494
	PA	0,868 ± 0,046	0,858 ± 0,058	0,497
	GL	0,867 ± 0,046	0,852 ± 0,040	0,218

†: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

\*: Nivel de significación.

**Tabla 5.39. PERFUSION INICIAL EN PACIENTES  
CON PROBABLE DSTA**  
(Según la velocidad de deterioro cognitivo)

		Deterioro ESPERADO (n = 17)	Deterioro RAPIDO (n = 11)	Det. RAPIDO (corregido)*	p#
<b>D E R E C H A</b>	FA†	0,918 ± 0,082	0,865 ± 0,027	0,887	0,079
	FP	0,913 ± 0,075	0,871 ± 0,063	0,893	0,137
	TP	0,929 ± 0,050	0,914 ± 0,071	0,937	0,525
	PA	0,891 ± 0,035	0,889 ± 0,083	0,912	0,933
	GL	0,912 ± 0,053	0,885 ± 0,064	0,908	0,224
<b>I Z Q U I E R D A</b>	FA	0,889 ± 0,077	0,825 ± 0,044	0,846	<b>0,019</b>
	FP	0,854 ± 0,078	0,797 ± 0,035	0,817	<b>0,014</b>
	TP	0,877 ± 0,066	0,838 ± 0,041	0,859	0,095
	PA	0,877 ± 0,064	0,876 ± 0,064	0,898	0,972
	GL	0,875 ± 0,057	0,834 ± 0,033	0,855	<b>0,045</b>

†: perfusión media ± desviación estándar. Para abreviaturas, ver texto.

#: Nivel de significación entre ambos grupos antes de efectuar el ajuste.

\*: Ajuste respecto a la perfusión occipital.

Captación Occipital: Deterioro ESPERADO = 108,92; Deterioro RAPIDO = 111,71.

Tabla 5.40. ASIMETRIA EN SPECT INICIAL DE  
PACIENTES CON PROBABLE DSTA  
(Según velocidad de deterioro cognitivo)

	Deterioro ESPERADO (n = 17)	Deterioro RAPIDO (n = 11)	p*
IA#			
FA¶	1,016 ± 0,020	1,023 ± 0,029	0,454
FP	1,033 ± 0,037	1,043 ± 0,034	0,482
TP	1,029 ± 0,037	1,042 ± 0,034	0,354
PA	1,009 ± 0,039	1,006 ± 0,054	0,895
RA	1,024 ± 0,025	1,033 ± 0,029	0,402
RP	1,019 ± 0,033	1,024 ± 0,040	0,702
GL	1,021 ± 0,027	1,028 ± 0,033	0,548
AP##			
Derecho¶¶	1,005 ± 0,065	0,964 ± 0,041	0,071
Izquierdo	0,995 ± 0,074	0,948 ± 0,058	0,087
Global	1,000 ± 0,065	0,956 ± 0,046	0,062

¶: Índice medio ± desviación estándar. ¶¶: Cociente medio ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación. Para abreviaturas, ver texto.

#: Índice de asimetría derecha / izquierda. ##: Cociente de asimetría anterior / posterior.

**Tabla 5.41. ESTADO COGNITIVO INICIAL**  
(Según deterioro anual de perfusión en hemisferio DERECHO)

	ESTABLE (n = 18)	DISMINUIDA (n = 32)	p*
CAMCOG¶			
Puntuación total[107]	60,8 ± 16,9	58,0 ± 10,7	0,467
Orientación[10]	6,8 ± 2,4	6,6 ± 1,9	0,782
Lenguaje[30]	21,4 ± 5,4	20,6 ± 3,1	0,464
-Comprensión[9]	7,3 ± 1,6	7,2 ± 1,3	0,845
-Expresión[21]	14,1 ± 4,0	13,3 ± 2,2	0,362
Memoria[27]	11,9 ± 5,3	10,6 ± 4,2	0,313
-Reciente[4]	2,2 ± 1,3	2,4 ± 1,2	0,562
-Remota[6]	3,3 ± 1,2	2,4 ± 1,5	<b>0,037</b>
-Aprendizaje[17]	6,4 ± 3,8	5,7 ± 2,7	0,453
Atención[7]	2,2 ± 1,9	2,4 ± 1,7	0,678
Praxis[12]	8,1 ± 2,2	7,8 ± 1,8	0,610
Cálculo[2]	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0,577
Pensamiento abstracto[8]	2,5 ± 2,1	2,8 ± 1,9	0,639
Percepción[11]	6,6 ± 2,2	6,1 ± 1,8	0,392
Mini Examen [35]	21,1 ± 6,1	20,8 ± 4,5	0,889
Cognoscitivo			

¶: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.



**Tabla 5.42. ESTADO COGNITIVO INICIAL**  
(Según deterioro anual de perfusión en hemisferio IZQUIERDO)

	ESTABLE (n = 20)	DISMINUIDA (n = 30)	p*
CAMCOG†			
Puntuación total[107]	55,2 ± 14,9	61,6 ± 11,4	0,092
Orientación[10]	6,4 ± 2,2	6,8 ± 2,0	0,473
Lenguaje[30]	19,6 ± 5,0	21,8 ± 3,0	0,056
-Comprensión[9]	6,9 ± 1,7	7,5 ± 1,2	0,126
-Expresión[21]	12,7 ± 3,7	14,2 ± 2,2	0,062
Memoria[27]	10,8 ± 4,9	11,3 ± 4,5	0,702
-Reciente[4]	2,2 ± 1,5	2,5 ± 1,1	0,463
-Remota[6]	2,6 ± 1,6	2,9 ± 1,4	0,534
-Aprendizaje[17]	5,9 ± 3,1	5,9 ± 3,2	0,986
Atención[7]	1,8 ± 1,4	2,7 ± 1,9	0,062
Praxis[12]	7,9 ± 1,9	8,0 ± 2,0	0,839
Cálculo[2]	1,0 ± 0,7	1,3 ± 0,7	0,114
Pensamiento abstracto[8]	2,4 ± 1,7	2,9 ± 2,2	0,426
Percepción[11]	5,4 ± 1,8	6,8 ± 1,8	<b>0,011</b>
Mini Examen [35]	19,7 ± 6,1	21,7 ± 4,2	0,168
Cognoscitivo			

†: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

**Tabla 5.43. ESTADO COGNITIVO INICIAL**  
(Según grado y topografía de hipoperfusión cerebral anual)

	Hipoperfusión UNILATERAL (n = 28)	Hipoperfusión BILATERAL (n = 17)	p*
CAMCOG†			
Puntuación total[107]	60,4 ± 12,1	59,1 ± 10,6	0,714
Orientación[10]	6,6 ± 1,9	6,8 ± 1,9	0,840
Lenguaje[30]	21,4 ± 3,3	20,9 ± 2,9	0,648
-Comprensión[9]	7,3 ± 1,5	7,5 ± 1,1	0,653
-Expresión[21]	14,1 ± 2,3	13,5 ± 2,2	0,362
Memoria[27]	11,5 ± 4,6	10,4 ± 4,0	0,427
-Reciente[4]	2,3 ± 1,2	2,6 ± 1,1	0,401
-Remota[6]	2,9 ± 1,6	2,5 ± 1,3	0,404
-Aprendizaje[17]	6,4 ± 3,2	5,4 ± 2,7	0,286
Atención[7]	2,4 ± 1,6	2,7 ± 1,9	0,607
Praxis[12]	8,3 ± 1,8	7,6 ± 1,9	0,255
Cálculo[2]	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0,947
Pensamiento abstracto[8]	2,7 ± 2,0	2,9 ± 2,1	0,679
Percepción[11]	6,3 ± 1,8	6,5 ± 1,9	0,669
Mini Examen [35]	21,1 ± 4,7	21,4 ± 4,2	0,827
Cognoscitivo			

†: Puntuación media ± desviación estándar.

\*: Nivel de significación.

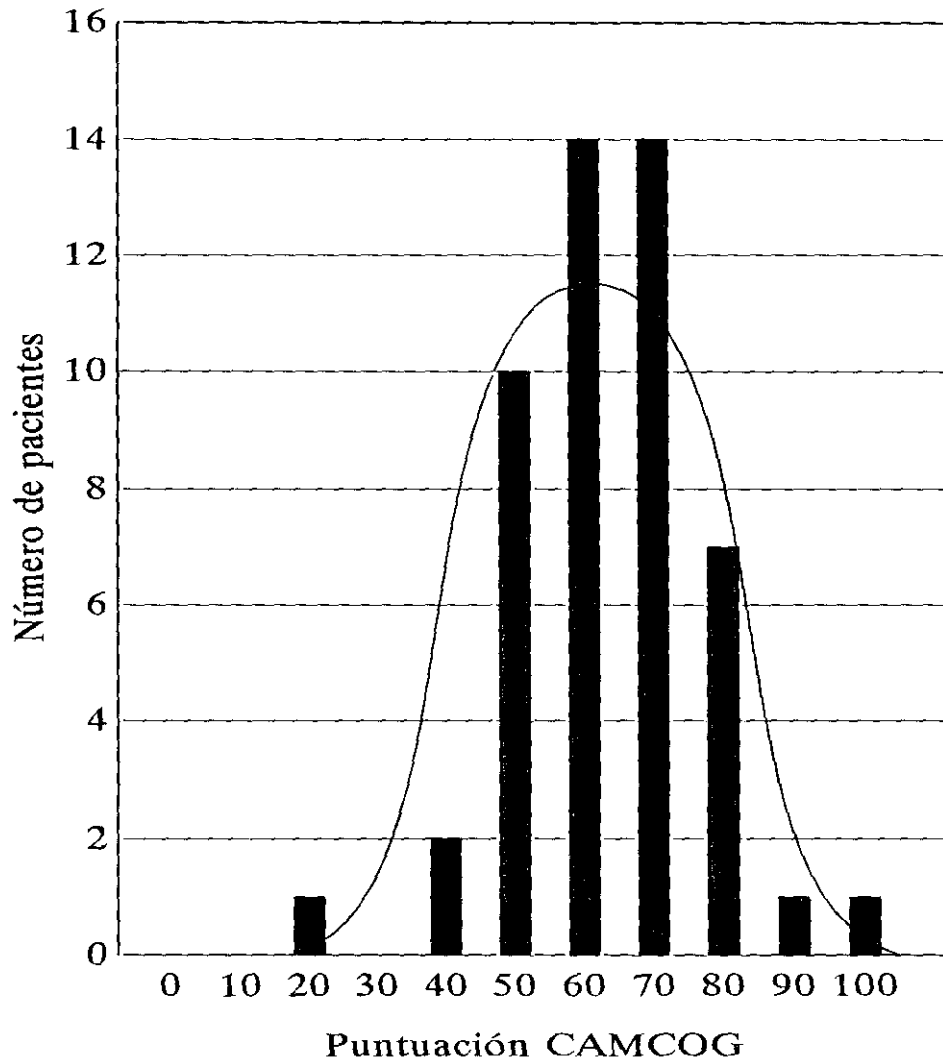
Entre [ ] aparecen las puntuaciones máximas en cada apartado.

**Tabla 5.44. EMPEORAMIENTO COGNITIVO ANUAL**  
(Según grado y topografía de hipoperfusión anual alcanzada)

	UNILATERAL (n = 28)	BILATERAL (n = 17)	p#
CAMCOG†			
Puntuación total	4,1 ± 8,4	10,4 ± 6,4	<b>0,011</b>
Orientación	0,7 ± 1,8	2,1 ± 1,4	<b>0,005</b>
Lenguaje	1,1 ± 3,0	2,2 ± 2,9	0,226
-Comprensión	0,2 ± 1,7	1,1 ± 1,3	0,077
-Expresión	0,9 ± 2,1	1,1 ± 2,0	0,724
Memoria	0,6 ± 3,0	1,7 ± 2,8	0,241
-Reciente	0,1 ± 1,2	0,9 ± 0,7	<b>0,003</b>
-Remota	-0,1 ± 1,0*	0,5 ± 1,2	0,091
-Aprendizaje	0,7 ± 2,4	0,4 ± 2,3	0,653
Atención	0,4 ± 1,5	1,5 ± 1,7	<b>0,024</b>
Praxis	0,6 ± 1,8	1,1 ± 1,6	0,436
Cálculo	0,0 ± 0,8	0,1 ± 0,7	0,759
P. abstracto&	0,4 ± 2,0	0,9 ± 1,7	0,314
Percepción	0,7 ± 2,2	0,9 ± 1,6	0,740
Mini Examen Cognoscitivo	0,9 ± 3,0	3,3 ± 3,6	<b>0,020</b>

†: Empeoramiento promedio en puntos ± desviación estándar.  
 \*: Los valores negativos indican mejoría de la puntuación.  
 #: Nivel de significación. &: Pensamiento abstracto.

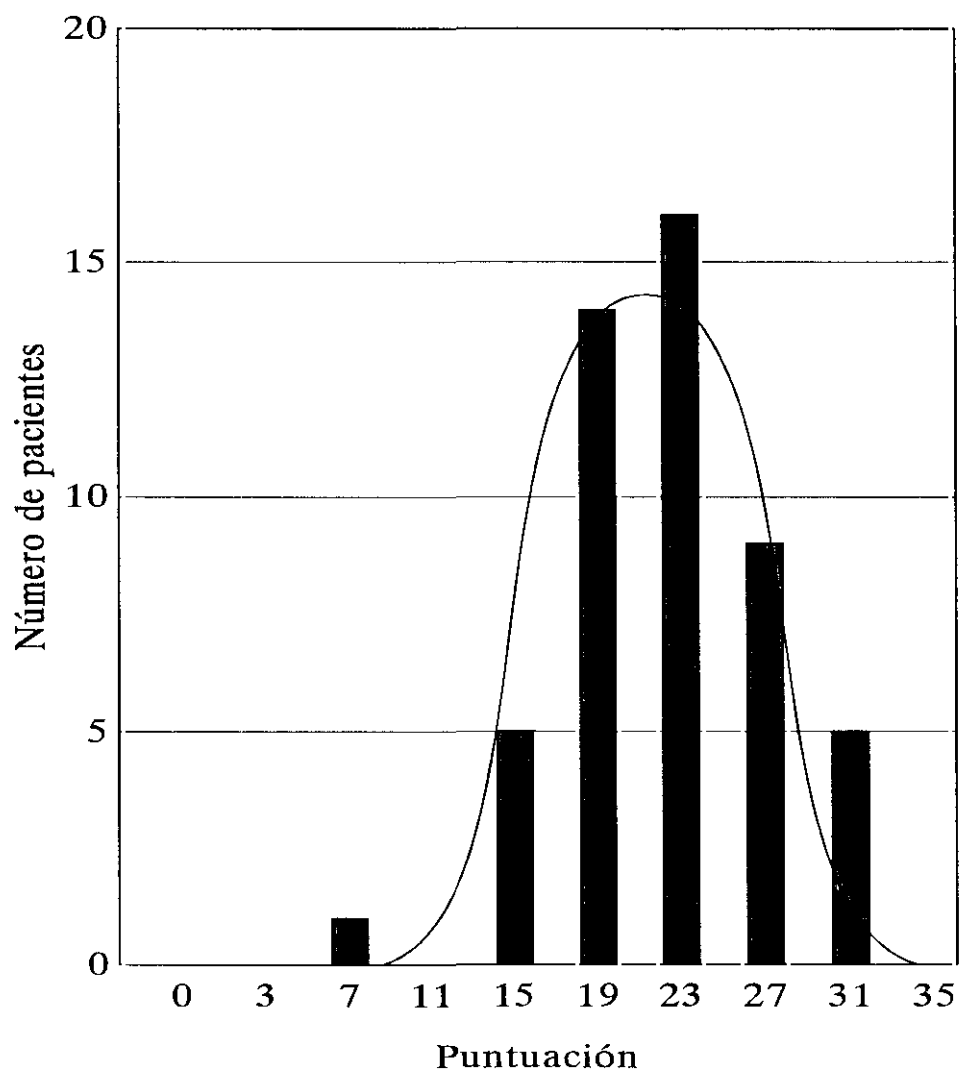
Figura 5.1. CAMCOG INICIAL  
(Distribución de puntuaciones)



Puntuación media: 59,0  
Desviación estándar: 13,2  
Error estándar de la media: 1,9

**Figura 5.2. MINI EXAMEN COGNOSCITIVO INICIAL**  
(Distribución de puntuaciones)

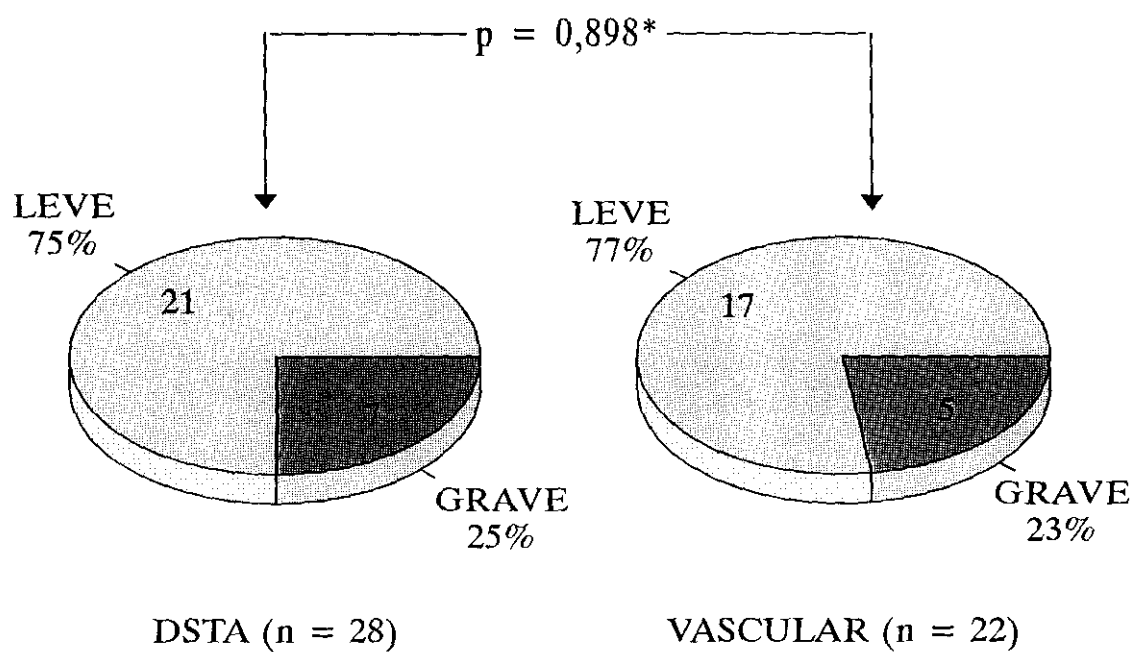
---



Puntuación media: 20,9  
Desviación estándar: 5,1  
Error estándar de la media: 0,7

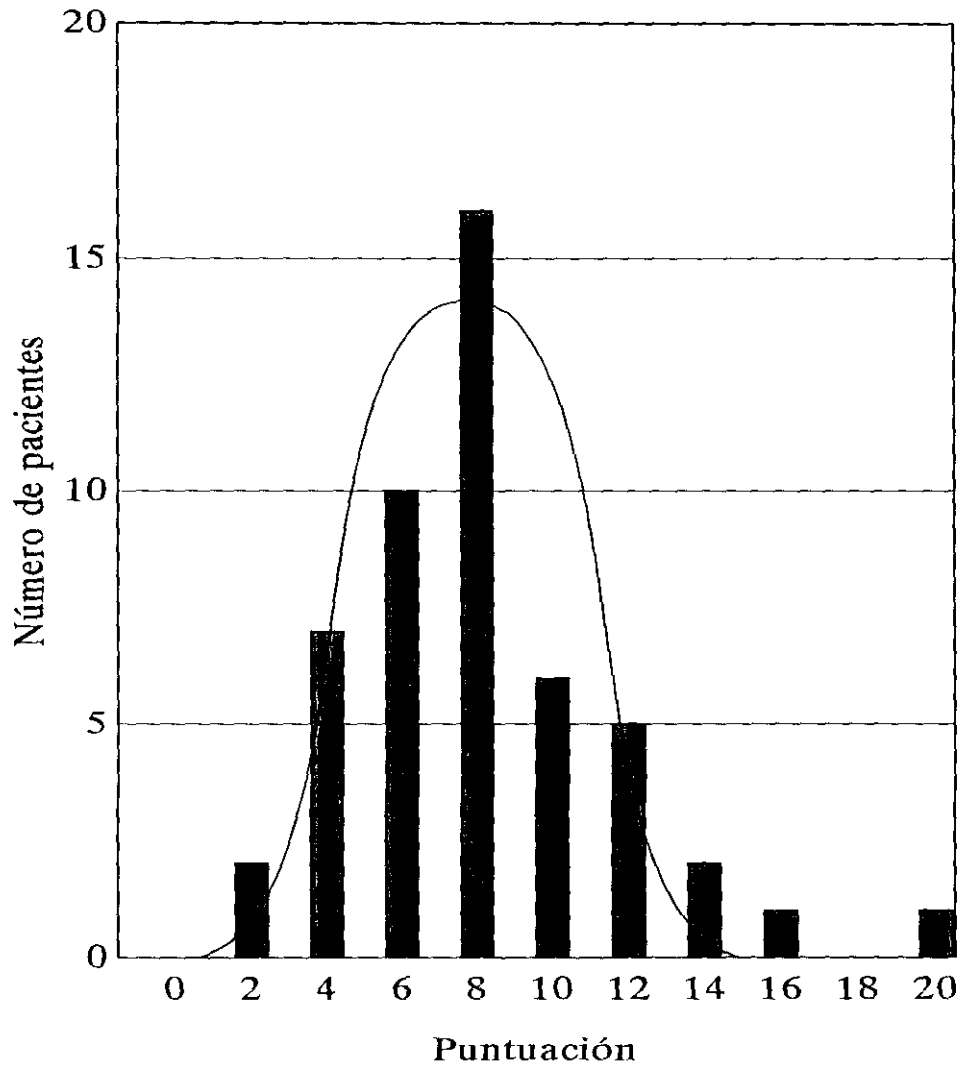
Figura 5.3. SITUACION FUNCIONAL INICIAL  
(CDR)  
(Según grupo diagnóstico)

---



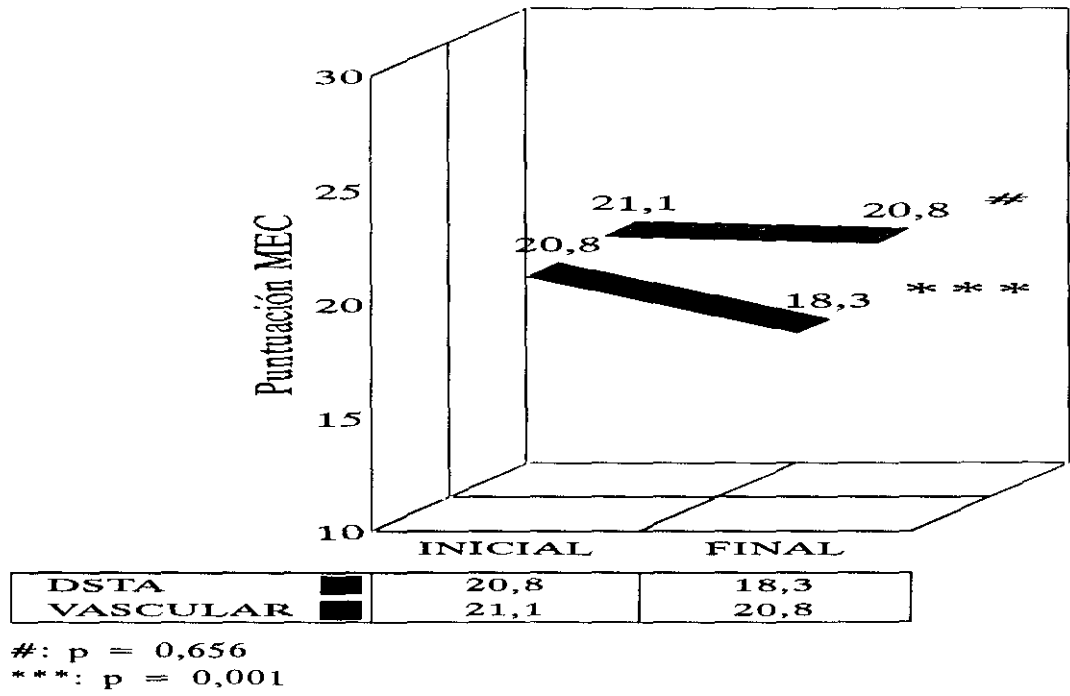
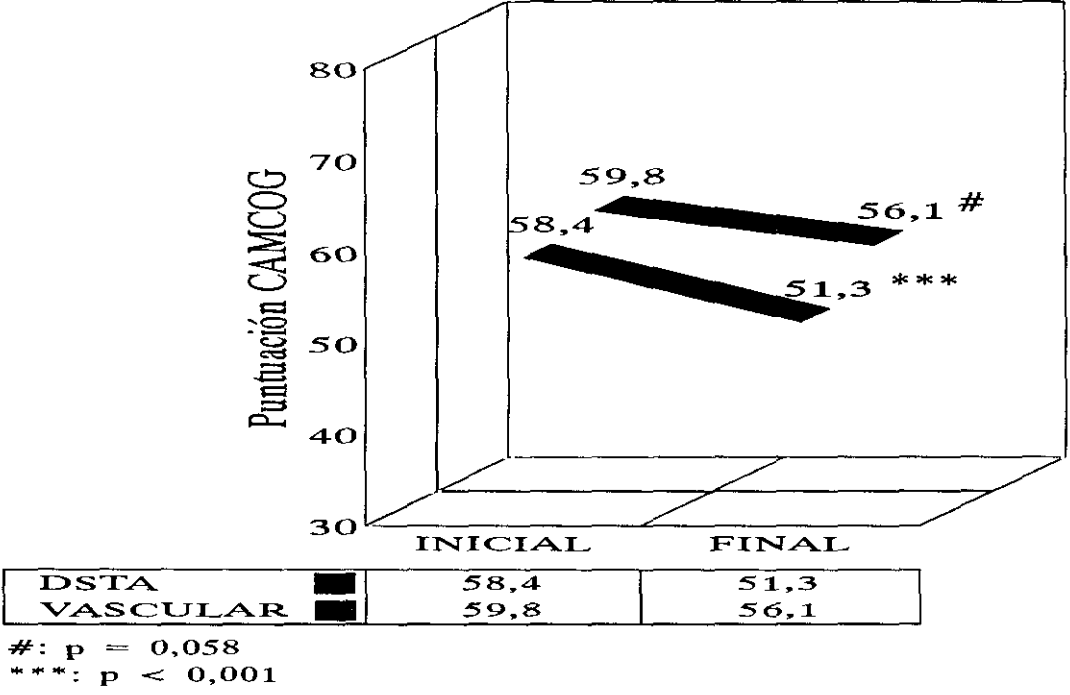
\*: Nivel de significación.

Figura 5.4. ESCALA DE BLESSED INICIAL  
(Distribución de puntuaciones)



Puntuación media: 7,5  
Desviación estándar: 3,6  
Error estándar de la media: 0,5

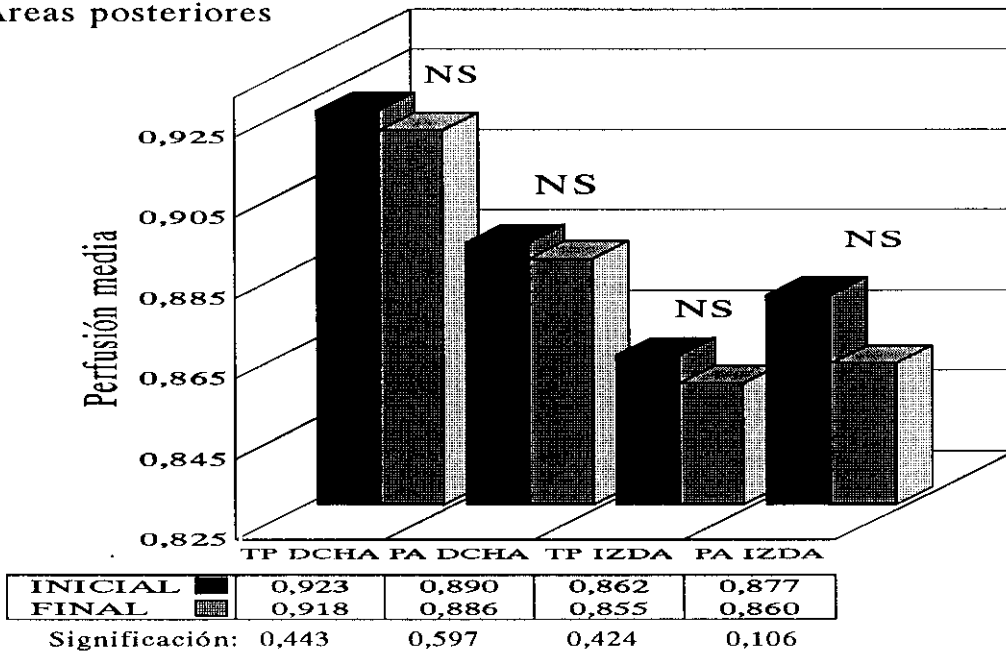
Figura 5.5. VARIACION COGNITIVA ANUAL  
(Según grupo diagnóstico)



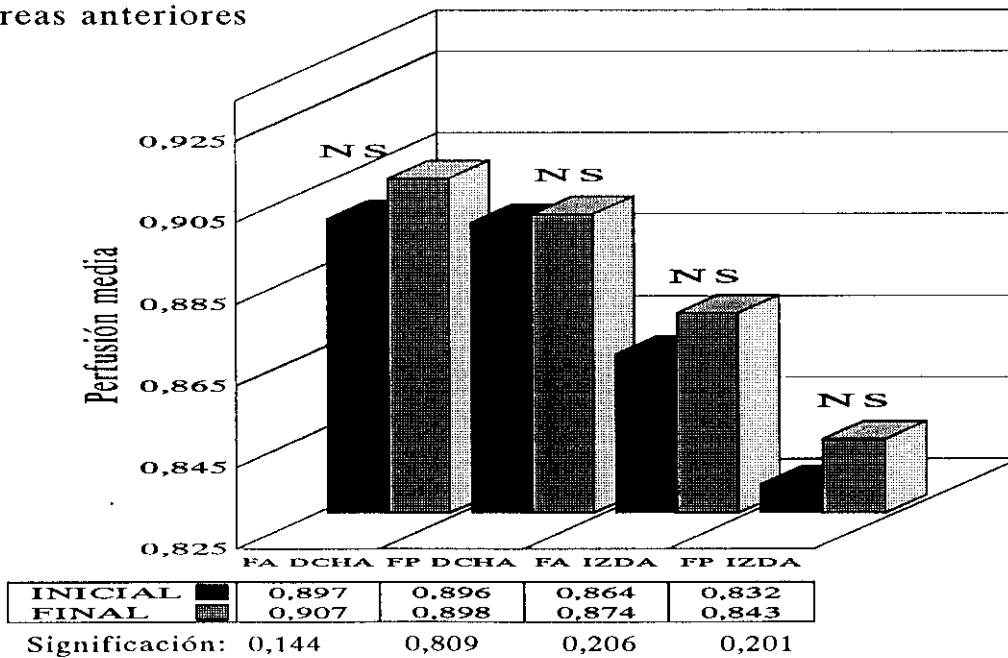


**Figura 5.6. VARIACION DE PERFUSION ANUAL EN GRUPO DSTA**

**A. Areas posteriores**



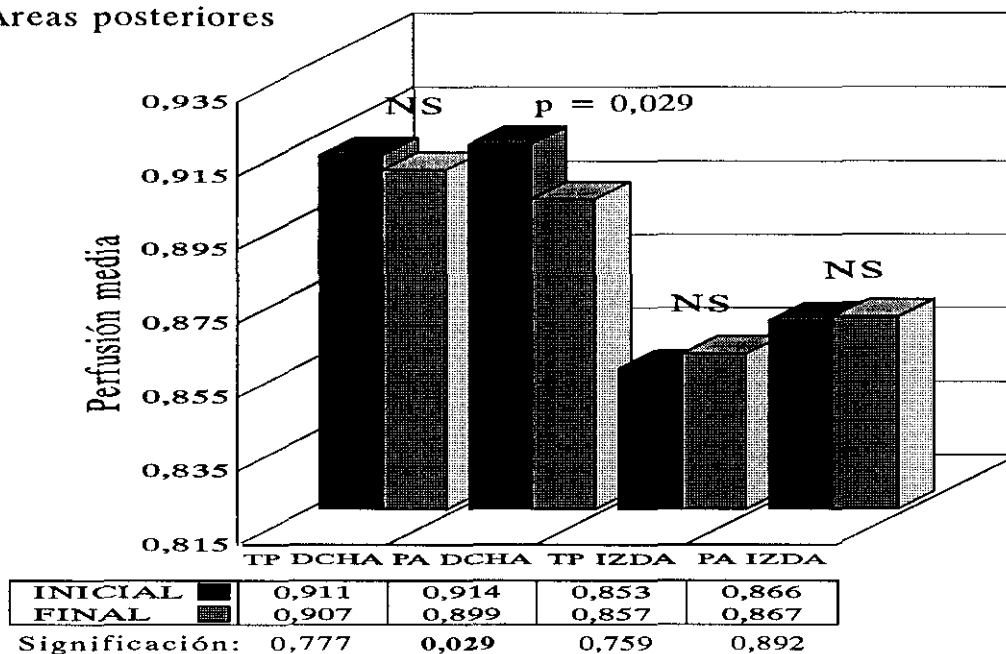
**B. Areas anteriores**



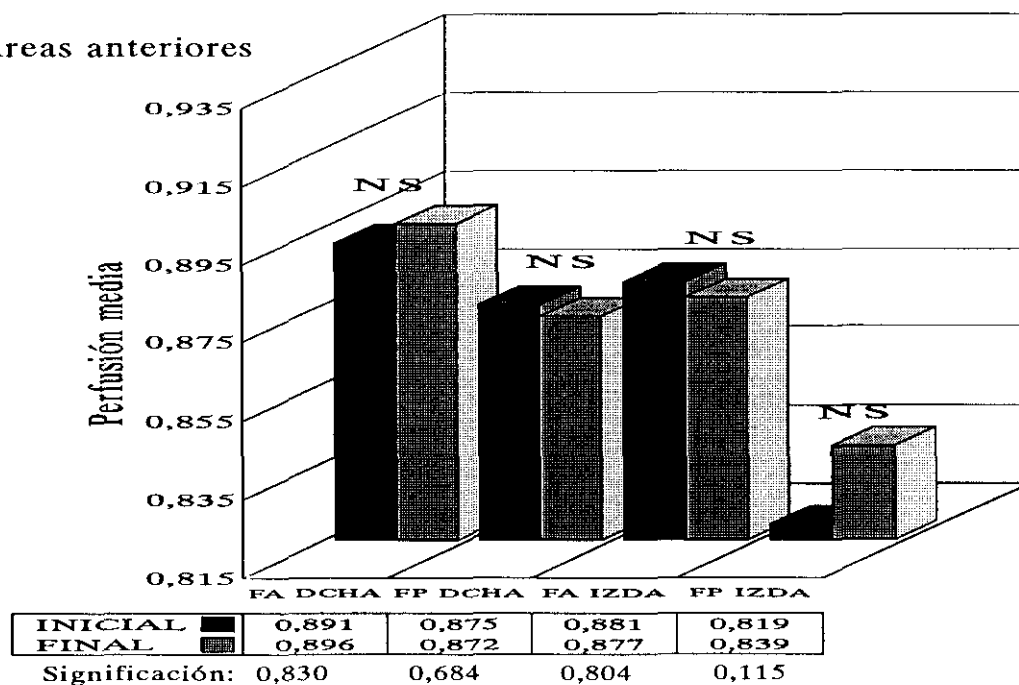
NS: Diferencias no significativas. Para abreviaturas, ver texto.

## Figura 5.7. VARIACION DE PERFUSION ANUAL EN EL GRUPO VASCULAR

### A. Areas posteriores



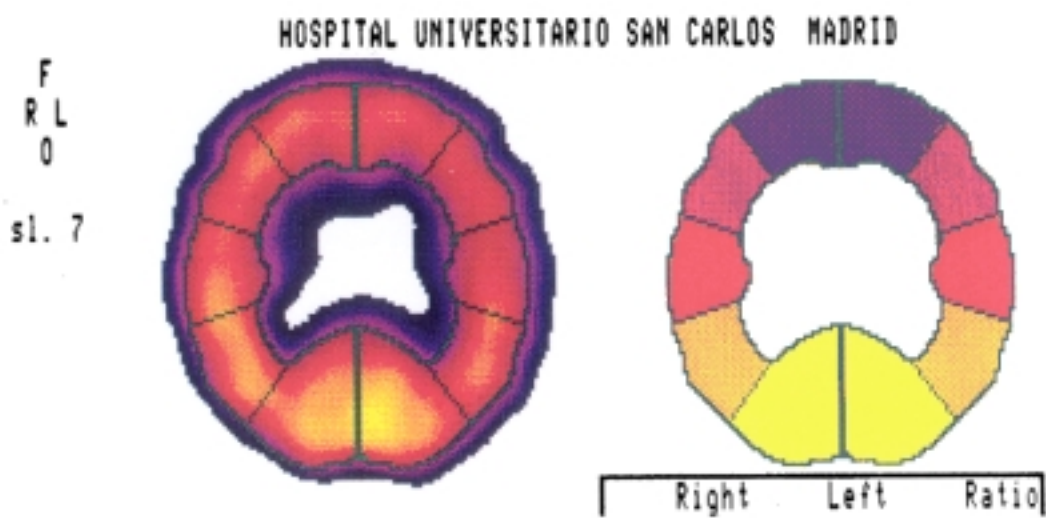
### B. Areas anteriores



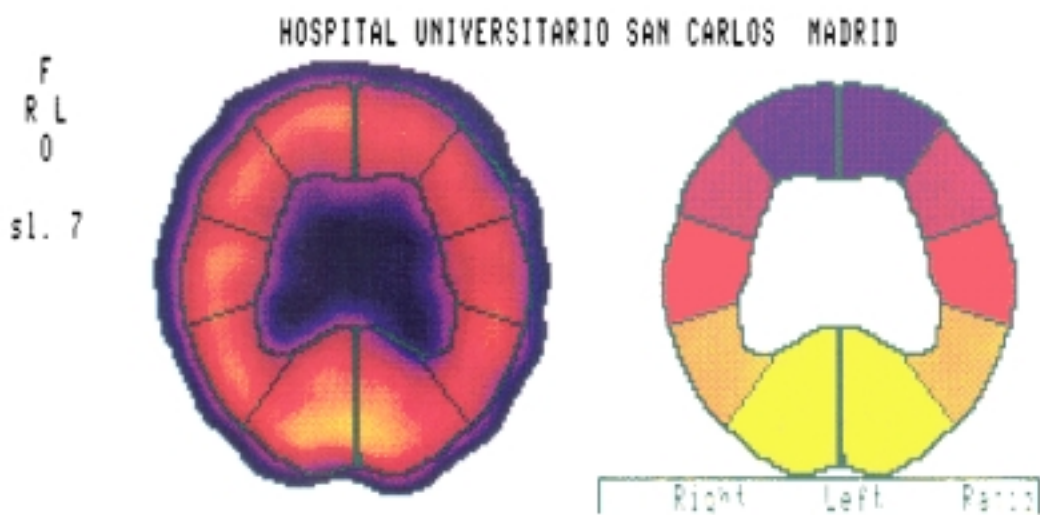
NS: Diferencias no significativas. Para abreviaturas, ver texto.

**Figura 5.8. SPECT cerebral al comienzo y fin del estudio en un paciente con probable DSTA.**

**Comienzo.**

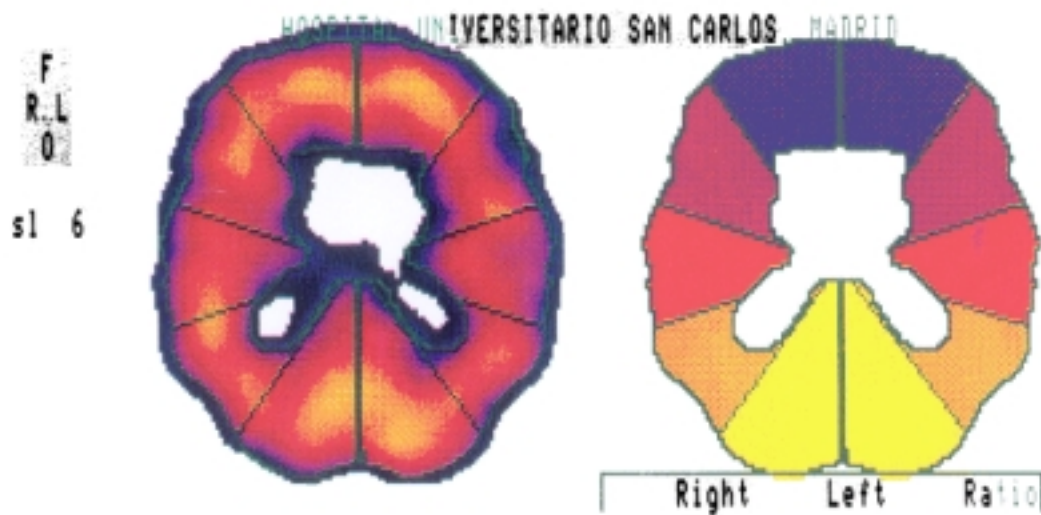


**Fin.**



**Figura 5.9. SPECT cerebral al comienzo y fin del estudio en un paciente con probable Demencia de origen VASCULAR.**

**Comienzo.**



**Fin.**

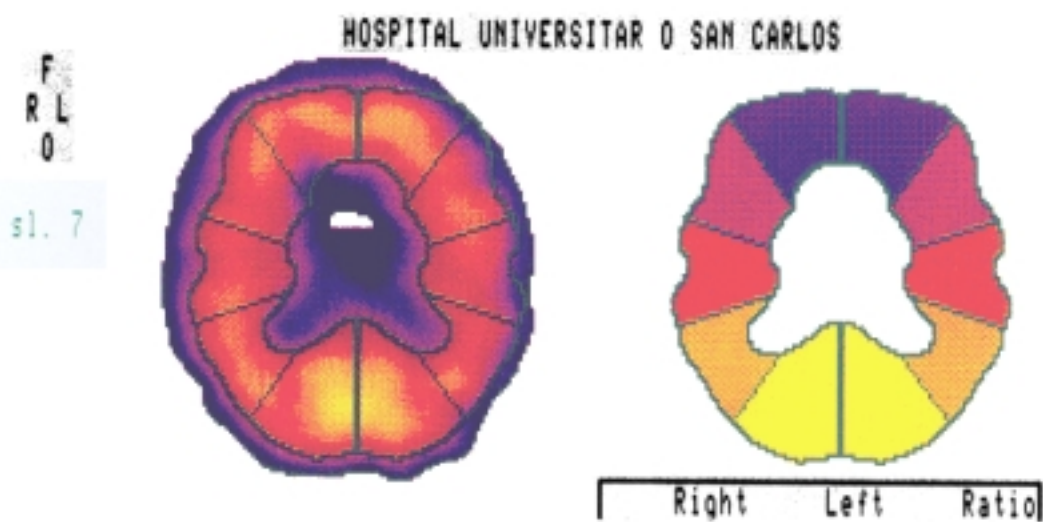
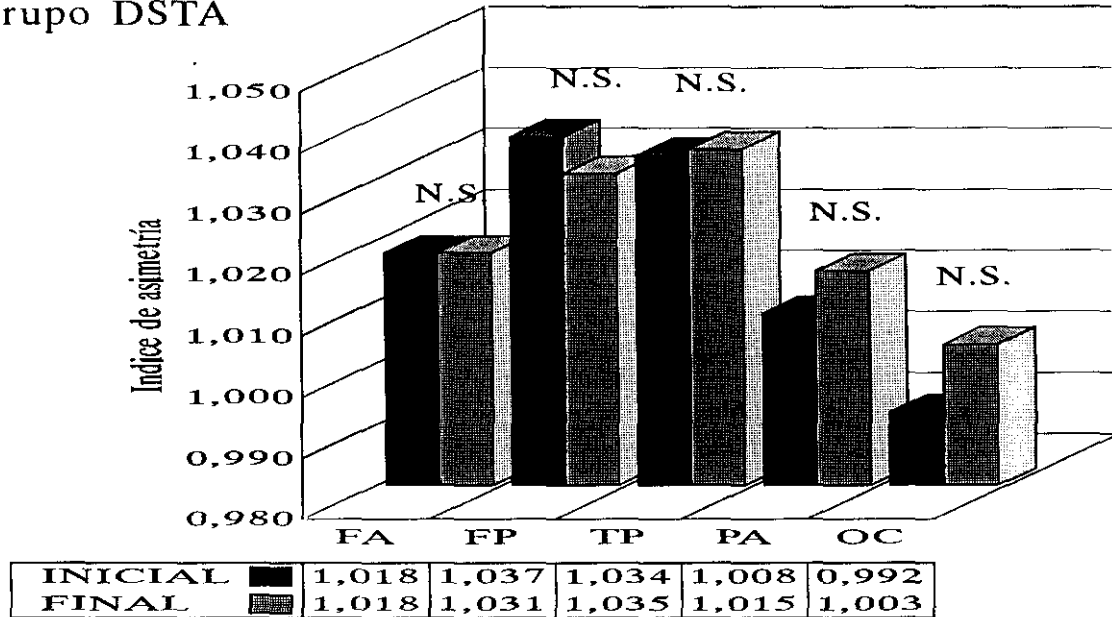
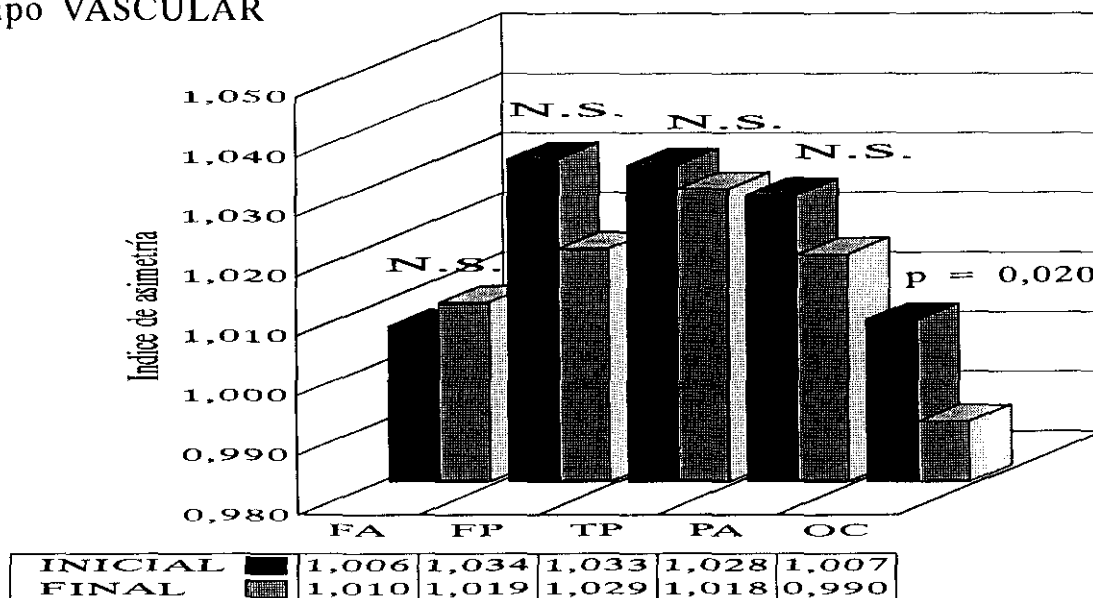


Figura 5.10. VARIACION ANUAL DEL INDICE DE ASIMETRIA  
(Según grupo diagnóstico)

Grupo DSTA



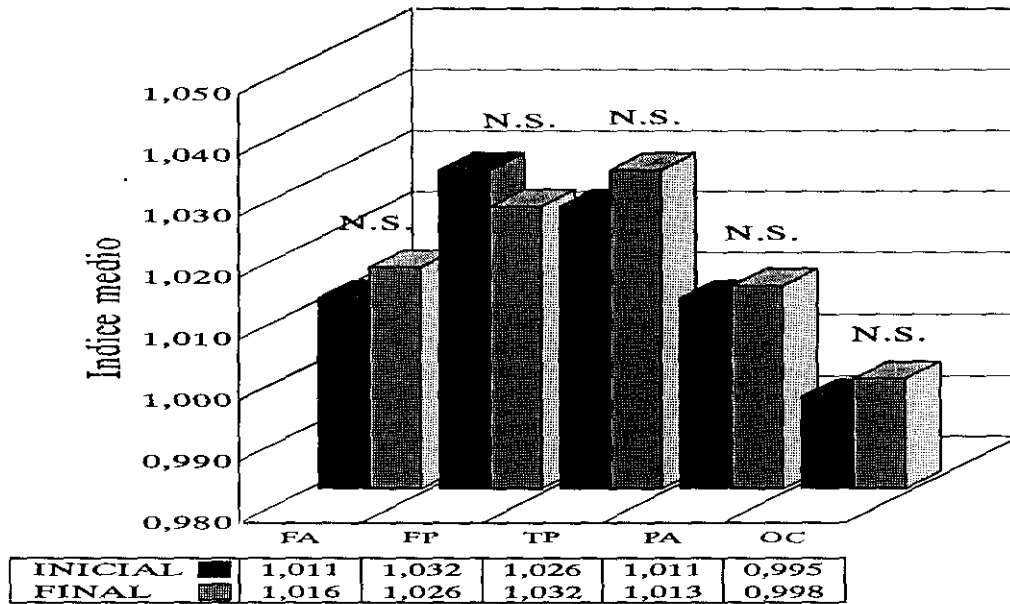
Grupo VASCULAR



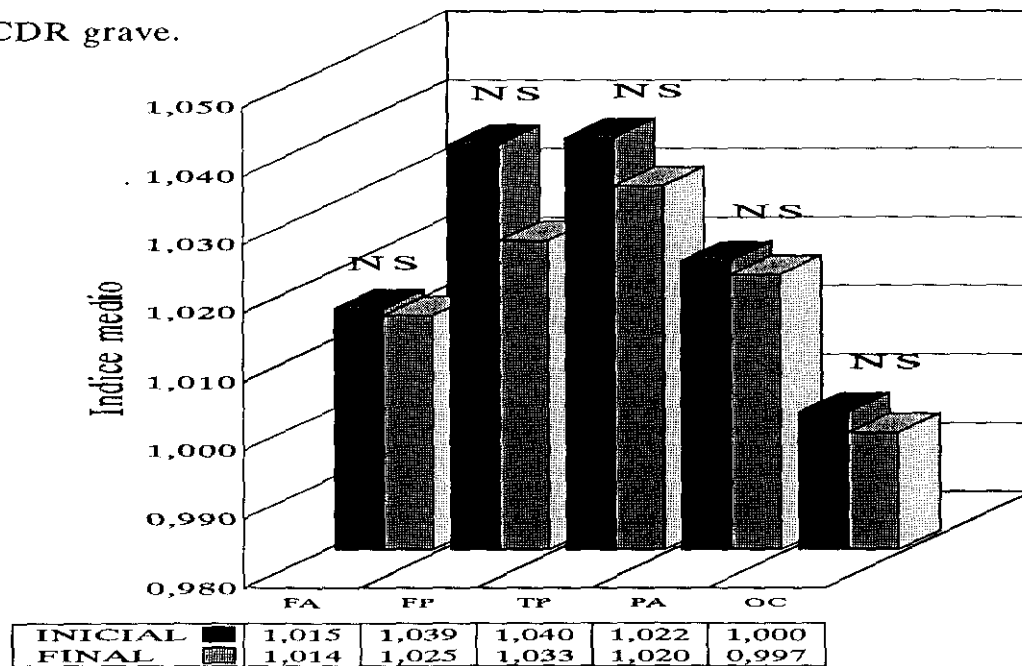
N.S.: Diferencia no significativa.

Figura 5.11. VARIACION ANUAL DEL INDICE DE ASIMETRIA  
(Según grupos de deterioro funcional)

A. CDR leve.



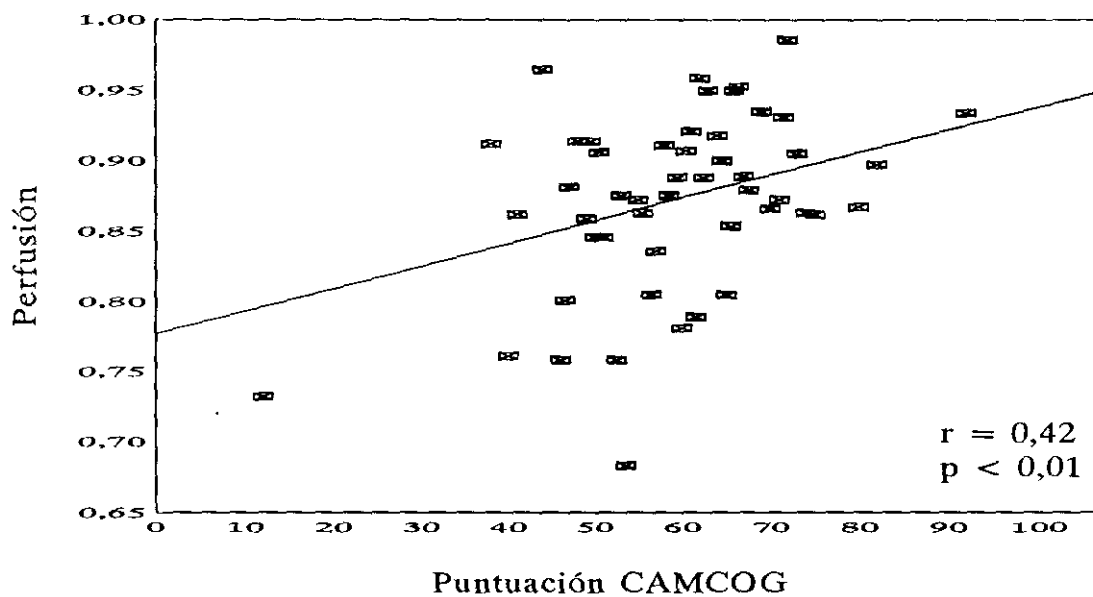
B. CDR grave.



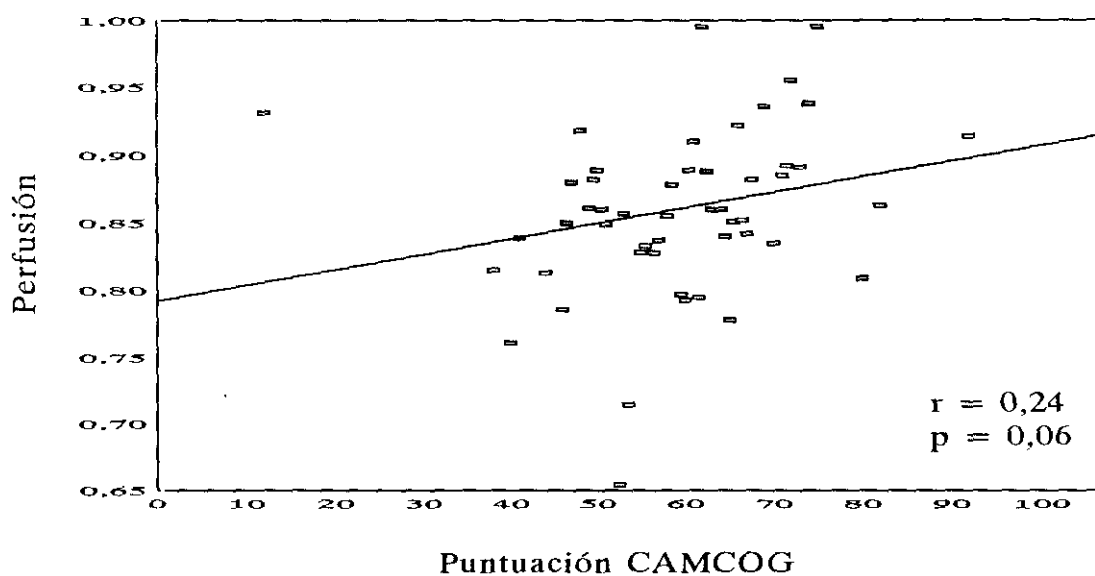
NS: Diferencias no significativas. Para abreviaturas, ver texto.

## Figura 5.12. CORRELACION CAMCOG - SPECT (Inicio del estudio)

### A. CAMCOG inicial vs. Perfusión Parietal izquierda inicial.



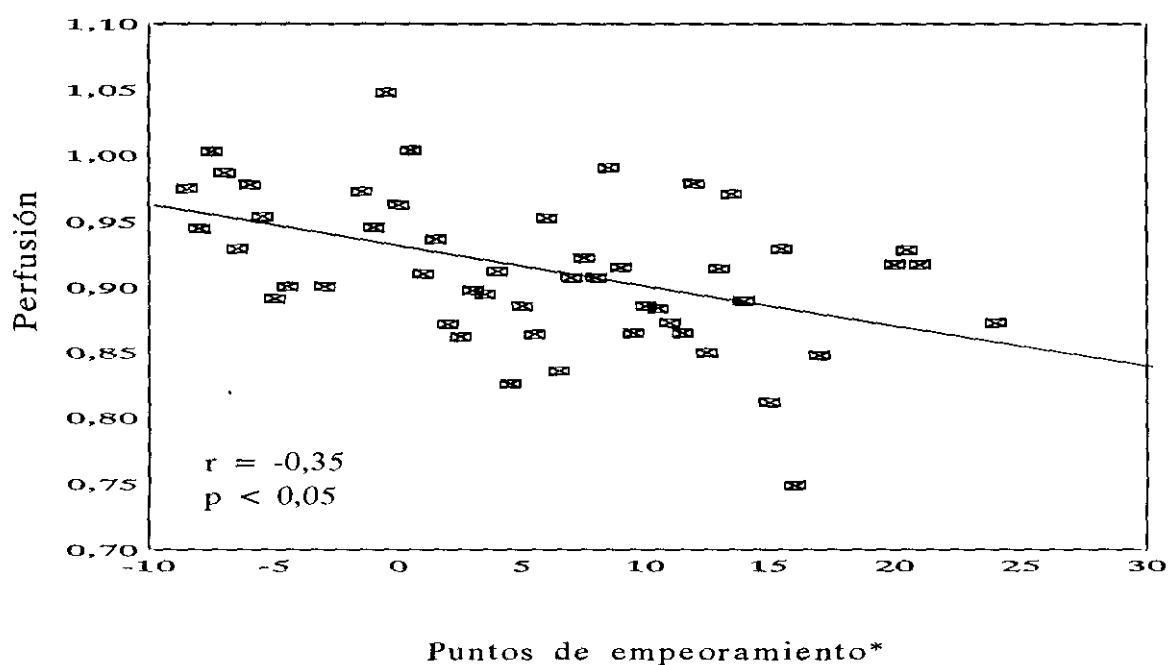
### B. CAMCOG inicial vs. Perfusión Temporoparietal izquierda inicial.



$r$  = coeficiente de correlación de Pearson.  
 $p$  = nivel de significación.

## Figura 5.13. CORRELACION DECLINAR COGNITIVO - SPECT (Fin del estudio)

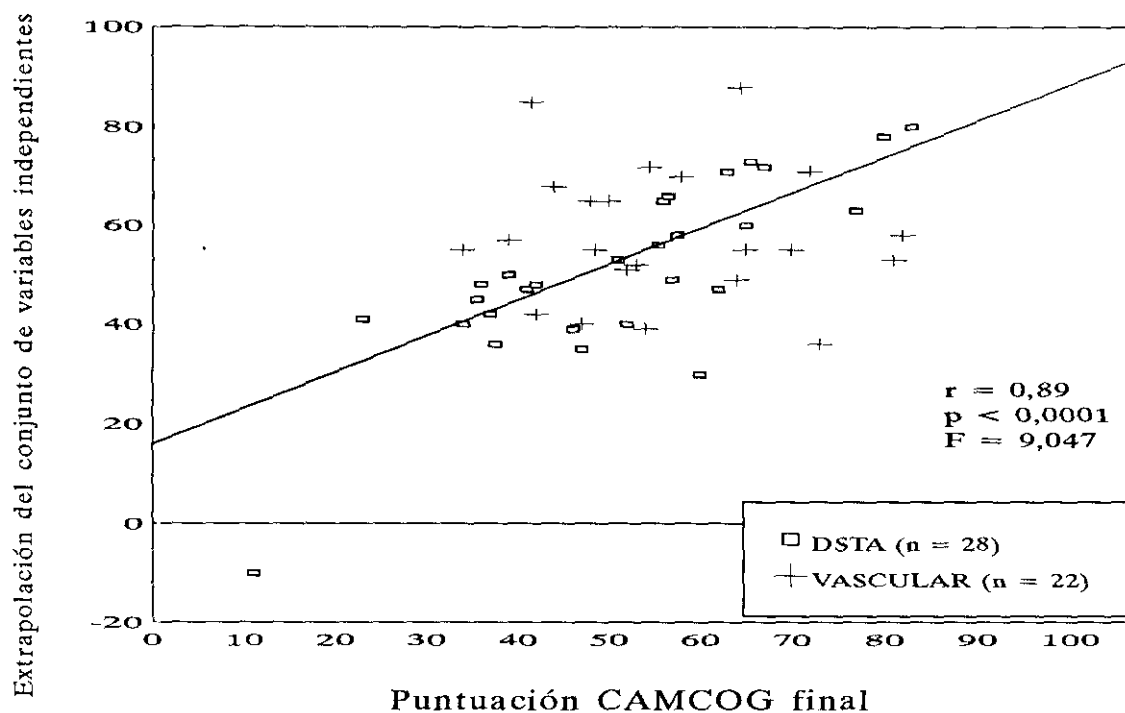
Empeoramiento del CAMCOG vs. Perfusión Temporoparietal derecha en SPECT final.



\*: Valores negativos indican mejoría de la puntuación al cabo de un año.  
r: coeficiente de correlación de Pearson.  
p: nivel de significación.



**Figura 5.14. CORRELACION MULTIPLE**  
(Predicción del estado COGNITIVO FINAL)



Ecuación de predicción de la puntuación FINAL total del CAMCOG =

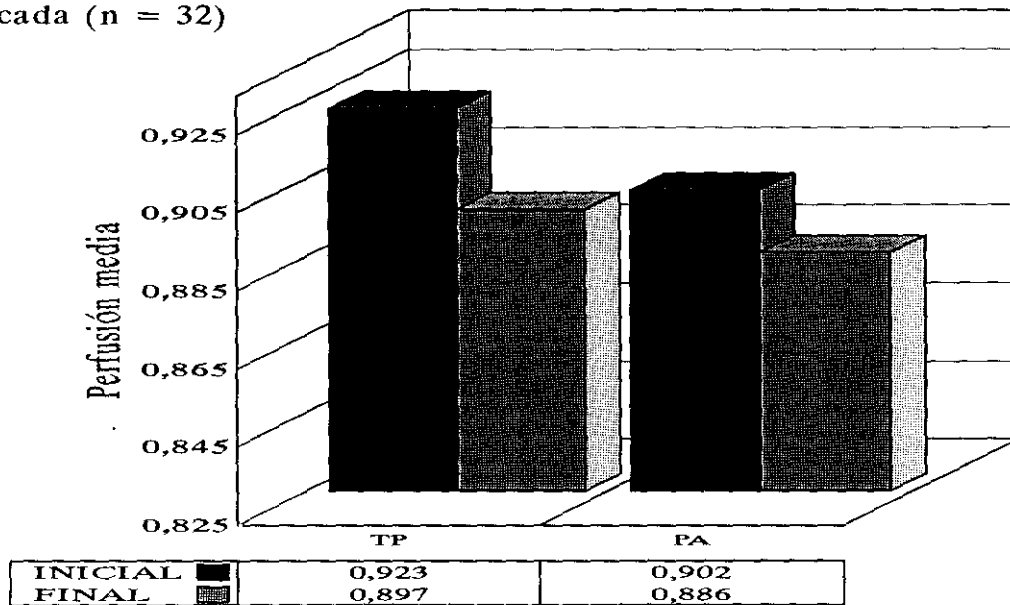
43,11 +  
 0,863 x Puntuación total CAMCOG inicial +  
 0,01 x tiempo evolución (meses) -  
 0,447 x edad (años) +  
 3,86 x diagnóstico (DSTA = 0; Vascular = 1) -  
 4,738 x CDR alcanzado +  
 38,29 x VFA izquierda (variación negativa de perfusión anual) -  
 32,18 x VFA derecha -  
 12,49 x VFP izquierda - 20,78 x VFP derecha +  
 58,90 x VTP izquierda + 27,06 x VTP derecha +  
 4,03 x VPA izquierda + 26,90 x VPA derecha -  
 0,023 x VOC (captación)

$r$  = coeficiente de correlación de Pearson;  $p$  = nivel de significación;  
 $F$  = estadístico de correlación. Para abreviaturas, ver texto.

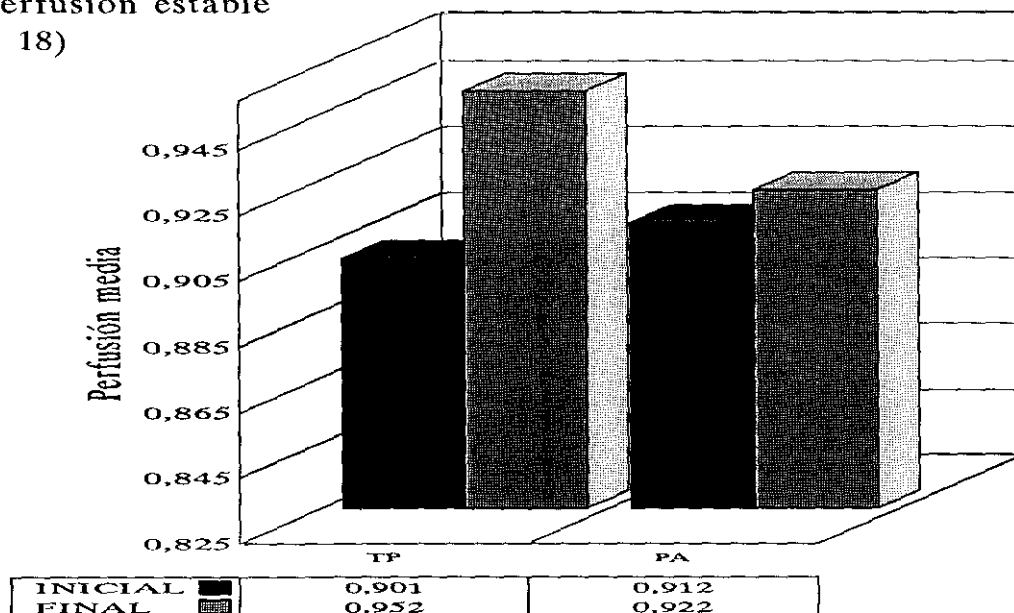
## Figura 5.15. VARIACION ANUAL DE PERFUSION

"Cluster" de hipoperfusión derecha.

### A. Hipoperfusión marcada (n = 32)



### B. Perfusión estable (n = 18)

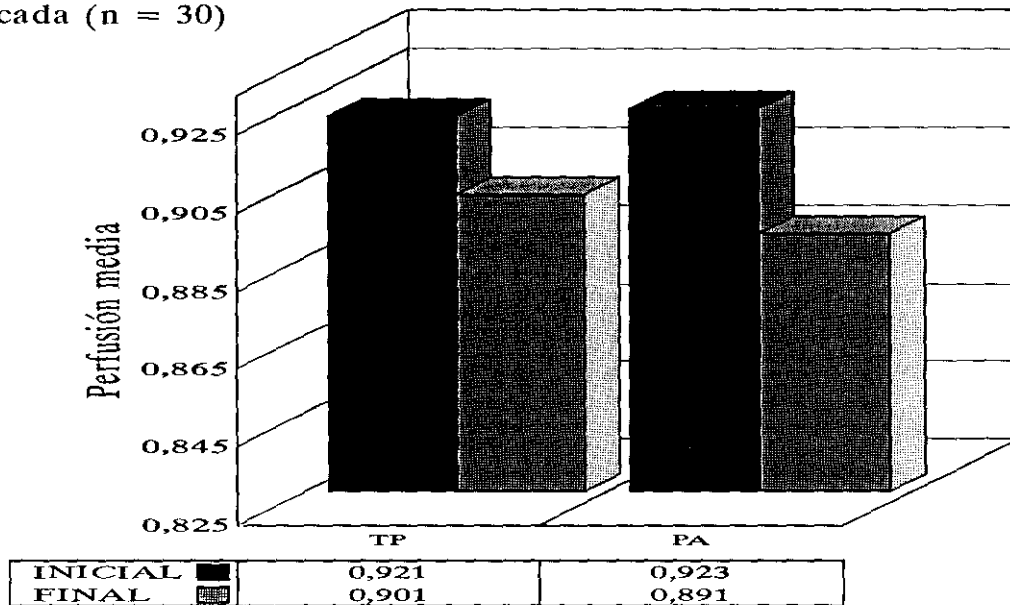


Para abreviaturas ver texto.

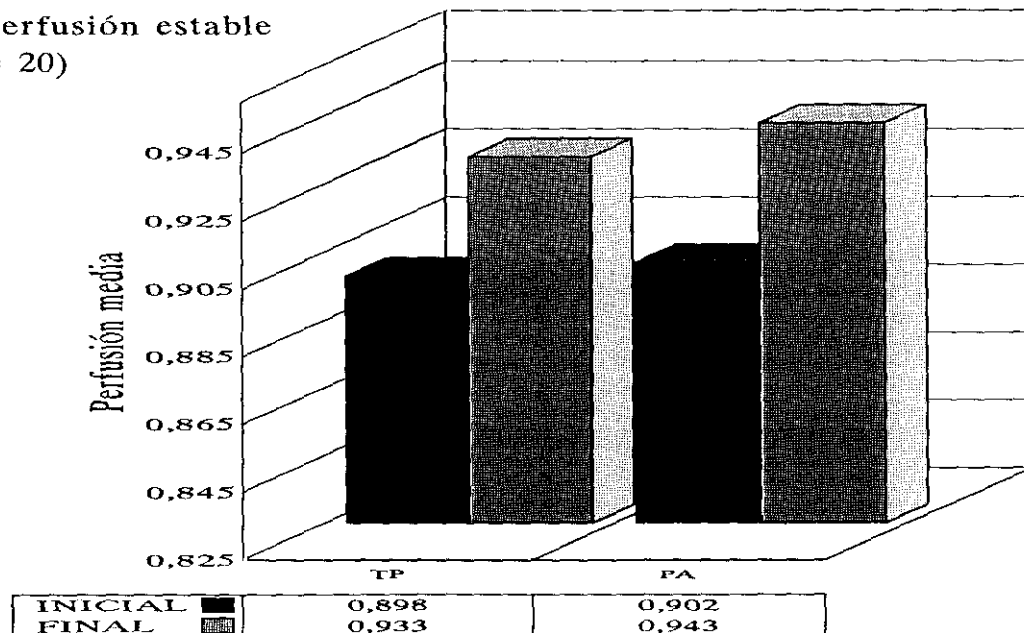
## Figura 5.16. VARIACION ANUAL DE PERFUSION

"Cluster" de hipoperfusión izquierda.

### A. Hipoperfusión marcada (n = 30)



### B. Perfusión estable (n = 20)



Para abreviaturas ver texto.

## **6. DISCUSSION.**

**C**omo análisis final del presente trabajo se presenta en las próximas páginas una discusión sobre los principales resultados, estructurándose en los siguientes puntos:

- a) Diseño del estudio y análisis de la muestra poblacional.
- b) Estado cognitivo (inicial y variación longitudinal).
- c) Perfusión cerebral (inicial y variación longitudinal).
- d) *Correlación entre estado cognitivo y perfusión cerebral (transversal y longitudinal) e influencia del estadio evolutivo en la misma.*

A su vez, será muy importante distinguir entre significación estadística y significación clínica de los diferentes resultados en cada apartado. Este aspecto será trascendental en la respuesta a las hipótesis planteadas al comienzo del estudio ya que, el hallazgo de una significación en términos

---

matemáticos, no equivale necesariamente a su aplicabilidad en la práctica clínica <sup>(310)</sup>.

En una Unidad de Demencias, además de la batería de tests básicos en diagnóstico diferencial, se incluyen exploraciones complementarias con un doble fin: investigación y apoyo al diagnóstico. En nuestro caso, la técnica elegida ha sido la SPECT cerebral. Es un hecho destacable la disponibilidad cada vez mayor de ésta en todos los servicios de Medicina Nuclear aunque su rendimiento óptimo a nivel clínico esté todavía por alcanzar. Trabajos como el presente, en el que se aportan pacientes bien estudiados desde el punto de vista cognitivo y de diagnóstico diferencial, deben llevar en un corto plazo a una mejora de su interpretación, haciéndose incluso de utilidad clínica diaria; algo similar a lo ocurrido en su momento con la TAC o la RMN.

Sin embargo, el empleo repetido de la técnica en un mismo paciente con sospecha de demencia podría tener una utilidad limitada en la clínica; aunque esté suficientemente justificado desde un punto de vista científico. Esta fue la idea básica que inspiró el trabajo que aquí se presenta, que no es otra que la de comprobar la posible utilidad de la SPECT en la medida de la velocidad de la demencia, en relación con el empeoramiento cognitivo y funcional; aun a riesgo de que ello pudiese traducirse en una aplicabilidad real limitada.

Conviene recordar en este punto cuáles son las hipótesis a contrastar en este trabajo:

/ Capacidad de la SPECT para cuantificar el teórico empeoramiento de perfusión cerebral en la evolución de la demencia leve - moderada durante un año de seguimiento en una Unidad de Demencias.

/ Capacidad del test cognitivo CAMCOG para determinar la progresión cognitiva del proceso demenciante en dicho periodo.

/ Existencia de una correlación significativa entre ambas medidas.

/ Posibilidad de que estos hechos puedan ocurrir de modo diferente según la velocidad de deterioro funcional del paciente.

## 6.1. Población de estudio y diseño.

### 6.1.1. Tamaño y selección de la muestra.

Uno de los aspectos más controvertidos en trabajos de investigación es el tamaño muestral. El grupo de estudio comprende 50 pacientes, por lo que los resultados obtenidos pueden ser difícilmente extrapolables a la población general con demencia. Sin embargo, sí permiten analizar su comportamiento en subgrupos de diagnóstico y/o intensidad de deterioro funcional.

Otro hecho destacado de este trabajo es la ausencia de un grupo control formado por ancianos sanos. Resulta obvio el encarecimiento que sufriría el estudio si se repitiese una técnica de perfusión cerebral sin un fin concreto. Pero ello no impide dar validez a los resultados partiendo de la base de que, en teoría, cada paciente puede funcionar como control de sí mismo en

los estudios longitudinales <sup>(314)</sup>. En este sentido, se recomienda ser cauteloso en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, la selección de la muestra no fue totalmente aleatoria al estudiar al grupo de pacientes que cumplieron consecutivamente los criterios de inclusión, es decir, solamente a aquellos que habían accedido a ser sometidos a las pruebas imprescindibles incluidas en el protocolo de estudio. Además, hay que añadir el sesgo obligatorio que supone el hecho de haber excluído a los pacientes con peor evolución por falta de seguimiento y que, según se mostró en el punto 5.1, correspondían a un estadio más evolucionado de la demencia.

#### 6.1.2. Clasificación diagnóstica.

Con ayuda de una serie de criterios clínicos, y mediante escalas de tipo cognitivo, funcional y de diagnóstico diferencial plenamente validadas, se asignó a cada paciente a su grupo etiológico independientemente de las puntuaciones obtenidas en los tests, y agrupando a aquellos con sospecha de componente vascular - grupo VASCULAR -, frente a los que no lo presentaban - grupo DSTA -. No se puede excluir la posibilidad de que hubiese un grado de afectación vascular en este último, aunque al tratarse de un estudio longitudinal, su comportamiento debe haber sido más concordante con el factor patogénico que predomina (degenerativo) que con el vascular. En este sentido se pronuncian algunos autores que defienden el concepto de "síndrome de convergencia" para referirse a la evolución heterogénea de la



demencia y a los hallazgos anatomopatológicos propios de afectación mixta en muchos de los casos analizados <sup>(23)</sup>.

### 6.1.3. Edad de la muestra (tablas 4.1 y 4.2).

La edad media de los sujetos del estudio fue de 76,3 años con un intervalo de 65 a 84 años. El grupo VASCULAR presentó una edad media ligeramente superior al grupo DSTA, aspecto que debe ser tenido en cuenta en la subsiguiente discusión de resultados. Por lo demás, el tiempo medio de evolución de la demencia fue inferior a tres años, por lo que se puede afirmar que se trata de un grupo verdaderamente anciano que incluye, demencias tipo Alzheimer con presentación tardía <sup>(24, 51)</sup> y demencias vasculares o mixtas con edad avanzada, como corresponde a sujetos con repercusión crónica de los diferentes factores de riesgo vascular. En este aspecto coincide escasamente con la mayoría de estudios en los que, generalmente, se estudian grupos de pacientes con edad media inferior a 70 años <sup>(244, 249 - 251, 258, 265, 278, 323, 324)</sup>. Entre todos destaca el estudio de Reed y colaboradores <sup>(325)</sup> en el que, considerando pacientes con demencia leve a moderada, la edad media fue de sólo 69,3 años. Sin embargo, McKeith y colaboradores <sup>(326)</sup>, estudiando perfusión y cognición en ancianos con diferentes tipos de demencia, presentan una serie de las de mayor edad de la literatura (84,6 años en DSTA y 79,7 años en demencia vascular). Otros estudios como el de Ichimiya y colaboradores <sup>(327)</sup>, al buscar diferencias entre demencia degenerativa presenil y senil en cuanto a metabolismo cerebral mediante PET, establecen unas edades promedio

respectivas de 62,3 y 74,3 años. De igual modo, Claus y colaboradores <sup>(239)</sup> estudian pacientes con DSTA con 72,2 años de promedio y Wyper y colaboradores <sup>(262)</sup> tienen una serie con una edad media de 80 años.

En el presente trabajo, el hecho de excluir a los pacientes más deteriorados, y por ello más viejos (edad media: 78,1 años), no ha impedido tener en cambio una población con edad avanzada (edad media: 76,3 años) que, obviamente, en el estudio de seguimiento, se incrementó en un año. Ningún trabajo longitudinal con repetición de PET o SPECT cerebral de los que se han revisado <sup>(189, 280, 281)</sup> presentó una edad tan elevada, siendo el de Mortel y colaboradores <sup>(284)</sup> el que más se acerca (72,3 y 71,4 años para DSTA y demencia vascular respectivamente). En cambio, en trabajos longitudinales con CAMCOG sí se han estudiado poblaciones con edades superiores a 75 u 80 años <sup>(210, 212)</sup>.

#### 6.1.4. Otros aspectos demográficos.

Si bien el nivel educativo influye en la interpretación de los resultados <sup>(200, 328)</sup> este aspecto se ha tenido en cuenta desde el inicio del estudio y, dada la procedencia social de los sujetos, se ha considerado que todos aquellos con 5 ó más años de escolarización podían ser estudiados con los tests cognitivos mencionados, toda vez que la versión española del CAMCOG ya tiene en cuenta este hecho en el establecimiento del punto de corte para demencia <sup>(204)</sup>. Además, nuestro objetivo no era en absoluto ver la influencia del nivel educativo en el rendimiento de los tests, y sí comprobar cómo varía en el

tiempo el rendimiento cognitivo a medida que avanza la enfermedad. A pesar de ello, se debe reseñar que un número escaso de pacientes tenían estudios universitarios, por lo que el grupo no siguió una distribución normal en cuanto a escolaridad.

En lo referente a subgrupos diagnósticos, no se encontraron diferencias destacables ni en cuanto a nivel de escolaridad ni en la distribución por sexos, siendo ésta muy homogénea.

#### 6.1.5. Tiempo de estudio.

Dadas las características de la Unidad de Demencias, el seguimiento del paciente permite realizar estudios durante varios años. Sin embargo, para este trabajo se repitieron las pruebas complementarias al cabo de un año, tiempo que se puede considerar insuficiente para detectar deterioro en pacientes con demencia incipiente y/o leve, al esperar en ellos cambios mínimos. De hecho, otros autores emplean tiempos de estudio más prolongados tanto desde el punto de vista cognitivo<sup>(212)</sup> como de perfusión<sup>(284)</sup>, pero, la realización de un seguimiento más corto, se ha considerado interesante y, al mismo tiempo, menos costoso.

En resumen, se puede afirmar que la población aquí estudiada fue de una avanzada edad, más de lo que suele ser habitual en estudios longitudinales de demencia, y mantuvo características de homogeneidad en cuanto a las diferentes variables demográficas.

## 6.2. Estado cognitivo.

El CAMCOG, apartado cognitivo de la entrevista estructurada CAMDEX, se ha mostrado útil en la cuantificación del deterioro cognitivo especialmente en ancianos <sup>(39, 200)</sup>, por lo que parece aplicable desde todos los puntos de vista en este estudio. Este test, en su versión española <sup>(204)</sup>, ha sido administrado con buena tolerancia por parte de todos los pacientes, sin ofrecer dificultades de comprensión en los distintos subapartados. Asimismo se recogió la puntuación del MEC de Lobo extraída del CAMCOG.

### 6.2.1. Estudio transversal (tablas 5.2 y 5.3 y figuras 5.1 y 5.2).

Se obtuvieron puntuaciones medias de 59,0 y 20,9 puntos para el CAMCOG y el MEC respectivamente. En ningún momento se excluyeron del estudio aquellos pacientes con puntuaciones superiores al teórico punto de corte para deterioro cognitivo, siendo incluidos en base a criterios clínicos y funcionales.

El grado de afectación cognitiva de la muestra correspondería así a un grado leve a moderado de la escala CDR, según la correlación establecida en el trabajo original <sup>(39)</sup>, ya que la puntuación del CAMCOG se encuentra aquí ligeramente por debajo de los 65 puntos otorgados al grado leve. El hecho mismo de estudiar una pequeña proporción de pacientes con CDR de 2 (moderado) explicaría la diferencia. Cuando se consideró solamente el CAMCOG de los pacientes con CDR leve, su puntuación media fue de 64,5

puntos. No se encontraron diferencias cognitivas entre ambos grupos diagnósticos en cuanto a Puntuación total del CAMCOG ni del MEC (tabla 5.3).

Sin embargo, los datos obtenidos en el CAMCOG no se acercan a los de los pacientes con demencia leve de origen idiopático de O'Connor y colaboradores <sup>(212)</sup> que obtuvieron cifras de 74,7 puntos. Ello puede deberse a que la puntuación de corte empleada en la versión original es superior a la de la versión española por factores estrictamente socioculturales.

En la división por subapartados del CAMCOG, aunque la mayoría de ellos fueron levemente superiores en el grupo VASCULAR que en el de DSTA, se obtuvieron datos de gran homogeneidad (tabla 5.3).

En cuanto al MEC de Lobo, la puntuación media de 20,9 fue ligeramente superior a los 19 puntos que Reisberg y colaboradores <sup>(329)</sup> otorgan a la demencia leve, y esta diferencia debe ser interpretada por las distintas versiones de Mini Examen empleadas en ambos casos (el Mini Mental de Folstein puntúa solamente sobre un máximo de 30 mientras que el MEC de Lobo lo hace sobre 35 puntos).

Podría ser criticable, desde un punto de vista formal, la adjudicación de una puntuación parcial a cada subapartado de la escala CAMCOG ya que, como recogen varios autores <sup>(209, 330)</sup>, una actividad intelectual puede estar afectada al mismo tiempo por el deterioro simultáneo en alguna otra. Así, por ejemplo, sería lógico pensar que el cálculo está afectado por el nivel de atención y la memoria, mientras que la praxis lo está por la percepción

visuoespacial y el lenguaje de comprensión. Si además deseamos correlacionar ciertos subapartados cognitivos con áreas topográficas del cerebro, la probabilidad de equivocarse en términos cuantitativos aumenta. Por ello, durante el trabajo se comentarán fundamentalmente las variaciones en la puntuación total del test, signo de actividad intelectual más integral y global.

De todos modos, se reflejan a continuación algunos aspectos sobre la interpretación de las puntuaciones parciales del CAMCOG, teniendo en cuenta la heterogeneidad que se presume por el hecho de considerar juntos a pacientes con dos tipos de demencia <sup>(24, 124)</sup>, y realizando una comparación con los resultados obtenidos en un trabajo similar en pacientes que sufren una demencia leve <sup>(212)</sup>.

I. Memoria: Constituye uno de los elementos que primero se deteriora en la demencia, pero además esto ocurre también con el envejecimiento normal <sup>(331)</sup>. Este efecto sumatorio puede ser el que explique que los pacientes de nuestro grupo presentasen inicialmente unas puntuaciones de Memoria de 11,1 (10,2 puntos para la DSTA) sobre un máximo de 27. Este hecho se destacó aún más en el subapartado de Aprendizaje donde alcanzaron 5,9 puntos sobre 17 posibles. Este resultado es concordante con el de O'Connor y colaboradores, cuyos pacientes con demencia leve ya presentaban en un comienzo puntuaciones de 13,8.

II. Lenguaje: Su alteración se considera muy sensible para sospecha de demencia, afectándose poco en el envejecimiento normal. La puntuación

---

alcanzada en nuestro grupo fue de 20,9 puntos sobre 30 posibles, con un mayor rendimiento en Comprensión que en Expresión. Estos resultados también fueron similares a los obtenidos en el trabajo de O'Connor donde alcanzan 25 puntos en demencia leve.

III. Orientación: La orientación temporoespacial se encuentra afectada en relación directa con la gravedad de la demencia, pero no se altera apenas en ancianos normales. En este trabajo se obtuvieron cifras de 6,7 puntos sobre 10 posibles, comparable a O'Connor que obtiene 7,2.

IV. Percepción visuoespacial: En avanzada edad, y debido a los trastornos sensoriales, este apartado cognitivo se altera tanto en sujetos normales como en pacientes con demencia. Se ha permitido el empleo de las ayudas reglamentarias para la mejor apreciación del rendimiento real del paciente. A pesar de ello se alcanzaron 6,2 puntos de 11 posibles, cifras similares a las obtenidas por otros autores.

V. Atención: El apartado de atención consta de varias preguntas con contenido matemático por lo que, en este estudio, la escolaridad media - baja ha podido restar rentabilidad explicando así que solamente se hayan alcanzado cifras de 2,4 puntos frente a los 5,3 obtenidos en otros trabajos.

VI. Praxis: Esta capacidad se conserva bien durante el envejecimiento normal y se altera sobre todo en estadios más avanzados de la demencia <sup>(332)</sup>. La capacidad sensorial y el nivel educativo son factores que influyen decisivamente en su rendimiento encontrando cifras en nuestro grupo de 7,9

---

puntos frente a 11 que obtuvieron O'Connor y colaboradores en pacientes similares.

VII. Pensamiento abstracto: Este apartado se afecta muy claramente con el envejecimiento y no permite distinguir bien la velocidad de deterioro de la de los pacientes con demencia <sup>(333)</sup>. Esto explicaría la discordancia de nuestros resultados con los de otros estudios y la diferencia encontrada entre DSTA y demencia vascular, donde los primeros rindieron mucho más que los últimos con diferencia significativa.

VIII. Cálculo: A este apartado no se hace referencia en la mayoría de trabajos y solamente constituye un factor más en la contribución a la puntuación total, ya que tiene un bajísimo poder discriminativo al alcanzar un máximo de 2 puntos <sup>(209)</sup>.

En general, se puede afirmar que nuestro grupo de estudio presentaba un nivel cognitivo inicial tanto medido con el CAMCOG como con el MEC, concordante con un deterioro leve a moderado, siendo los pacientes de este último grupo los que justifican probablemente puntuaciones ligeramente inferiores en el análisis parcial del CAMCOG cuando se comparan con otros estudios donde se incluyen pacientes con deterioro más incipiente.

Tampoco se apreció diferencia inicial en cuanto a pertenencia a un grupo diagnóstico determinado, lo que habla en definitiva de una gran homogeneidad cognitiva del grupo en el punto de partida del estudio.



### 6.2.2. Estudio longitudinal (tablas 5.9 a 5.14 y figura 5.5).

Una buena parte de los estudios longitudinales que se han realizado con la entrevista CAMDEX lo han sido para confirmar su fiabilidad diagnóstica<sup>(21)</sup>. Sin embargo, apenas hay recogidos estudios en los que su apartado cognitivo CAMCOG sea empleado para cuantificar la progresión de la demencia. Si a ello añadimos que la demencia vascular no acostumbra a ser abordada en cuanto a seguimiento con este tipo de escalas, el material sobre el que apoyarse en la discusión es escaso.

En el presente estudio la población empeoró cognitivamente en un año en promedio desde los 59,0 puntos totales a 53,4 (5,6 puntos de diferencia). Del mismo modo, el MEC de Lobo pasó de 20,9 a 19,4 puntos (1,5 puntos de empeoramiento medio). Sin embargo, el comportamiento del grupo DSTA fue muy diferente al del grupo VASCULAR. Mientras el primero descendía de 58,4 a 51,3 puntos en el CAMCOG y de 20,8 a 18,3 en el MEC, el grupo VASCULAR pasó de 59,8 a 56,1 y de 21,1 a 20,8 puntos respectivamente, no siendo estas últimas diferencias significativas. Al analizar esta variación por subapartados del CAMCOG, en casi todos ellos, los pacientes del grupo VASCULAR obtuvieron mejores puntuaciones al final del periodo de estudio que los del de DSTA, no mostrando apenas diferencias significativas excepto en Orientación y Praxis, y apareciendo signos de gran estabilidad como fue la leve mejoría apreciada en Memoria Remota y Pensamiento Abstracto.

En cambio, en la DSTA, la mayoría de subapartados empeoraron muy significativamente.

En este punto deben de ser resaltados dos hechos fundamentales:

/ Aquellos apartados con puntuación máxima baja y pobre capacidad discriminativa continuaron mostrándose poco sensibles para detectar deterioro al cabo de un año (caso del Cálculo y del Pensamiento Abstracto)<sup>(209)</sup>.

/ El subapartado de Memoria, uno de los más trascendentales en la evolución de la demencia, resultó ser uno de los menos útiles para valorar la variación anual al partir de cifras iniciales ya muy bajas. Este hecho confirma que la Memoria es uno de los apartados cognitivos que antes se afecta y no sirve probablemente como marcador aislado del grado de progresión.

En definitiva, se puede afirmar que los subapartados de la escala CAMCOG no permitieron distinguir estrictamente entre la evolución de la DSTA y la de la demencia vascular al cabo de un año, aunque sí permitieron cuantificar el empeoramiento cognitivo en la DSTA.

Estos resultados deben ser interpretados dentro de las características funcionales del grupo de estudio para ser comparables a otros trabajos y, al mismo tiempo, teniendo en cuenta que se analizan dos posibles etiologías de demencia conjuntamente.

### 6.2.3. Influencia del grado de deterioro funcional en el estado cognitivo.

El grupo de estudio presentaba al inicio un grado de deterioro funcional de leve a moderado, perteneciendo un 76% de sujetos a CDR de 0,5 a 1 (CDR

promedio 1,22 puntos), y con una puntuación en la escala de Blessed de 7,5 (punto de corte para deterioro evidente entre 7 y 8 puntos). Las mujeres alcanzaron una puntuación algo más baja que los hombres en esta última escala (6,9 vs. 8,3 puntos), aunque dicho resultado que debe ser interpretado en el seno de una sociedad donde aquéllas realizan más tareas domésticas que éstos (aspecto recogido en las primeras preguntas de la escala; tabla 3.7) y ello se traduzca en dicha diferencia.

Al finalizar el estudio, los pacientes con CDR leve habían pasado a ser solamente un 46% (con un CDR medio de 1,66 puntos), y el Blessed aumentó hasta 10,1 puntos.

Según el diagnóstico, los pacientes del grupo DSTA habían empeorado funcionalmente más que los del grupo VASCULAR (CDR grave 65% vs. 40% y Blessed de 10,9 vs. 9,1 puntos). Correlacionando este hecho con el deterioro cognitivo anual (tablas 5.16 y 5.17), los pacientes con CDR grave habían alcanzado también peores puntuaciones en el CAMCOG, lo que, sin duda, habla a favor de una muy buena correlación entre ambas escalas como ya había sido expresado en otros trabajos <sup>(39)</sup>.

#### 6.2.4. Patocronia de la demencia.

O'Connor y colaboradores <sup>(212)</sup>, estudiando a un grupo de demenciados con deterioro muy leve, obtienen dos poblaciones en cuanto a comportamiento desde el punto de vista cognitivo en el seguimiento a dos años: Aquellos cuyo CDR apenas se había modificado y que mantenían un nivel cognitivo estimado

mediante CAMCOG similar al inicial, y los que, alcanzando un CDR grave, empeoraron mucho en la práctica totalidad de subapartados del test. En parecido sentido podría comportarse nuestro grupo en cuanto a DSTA se refiere, pero existe otro factor más complejo para el análisis global como es la presencia de pacientes con demencia vascular, cuya evolución puede ser más errática.

Varios aspectos deben ser destacados aquí en cuanto a evolución de la demencia:

a) La DSTA ha sido descrita como enfermedad con diferentes velocidades en su evolución <sup>(24)</sup> y, dentro de cada paciente, se ha postulado además una posible división temporal del siguiente modo:

I. La primera fase de estabilidad no permitiría detectar diferencias apreciables en el rendimiento de los tests cognitivos, aunque en el caso del CAMCOG se maneja una escala que evita teóricamente el "efecto techo" <sup>(39)</sup>.

II. Una segunda fase más rápida y evidenciable clínicamente, variable en intensidad y duración, que afectaría de forma muy manifiesta a las escalas cognitivas y funcionales.

III. Una tercera fase de nueva estabilidad cognitiva por el "efecto suelo", ya que en este punto, el deterioro cognitivo del que se parte es muy intenso y vuelve a impedir la detección de un deterioro apreciable en los tests.

Esta subdivisión en fases es lo que probablemente hace que, los pacientes con deterioro funcional inicial, hayan sido adjudicados al grupo

LEVE sin tener en cuenta si se encuentran todavía iniciando la primera de las fases o, por el contrario, van a caer inmediatamente en la segunda. Ello explicaría parte de las diferencias encontradas al final del estudio del mismo modo que ocurre en los trabajos ya reseñados <sup>(210, 212)</sup>. A este hecho contribuye la poca sensibilidad de la escala CDR <sup>(297)</sup> en la diferenciación de los estadios 1 y 2 (tabla 3.8.). Para este fin habrían sido más útiles aquellas escalas con mayor capacidad discriminante en la gradación funcional (FAST <sup>(334)</sup> o GDS <sup>(159)</sup>), aunque la escala CDR haya resultado muy útil en nuestra experiencia clínica.

b) La demencia vascular puede comportarse de igual modo que la DSTA sobre todo en los primeros estadios de la enfermedad, dadas sus características de estabilidad clínica <sup>(24, 136, 137)</sup>. Sin embargo, el rendimiento cognitivo puede estar sujeto a una gran variabilidad por diversos factores:

/ Intervención sobre los factores de riesgo.

/ Fluctuación cognitiva y del nivel de conciencia.

/ Deterioro brusco ante eventos cerebrovasculares intercurrentes.

En el presente trabajo, se estudian solamente aquellos pacientes con demencia vascular cuya evolución ha sido muy estable, hecho que ha permitido sin duda su seguimiento. Ello explica probablemente que, tanto a nivel cognitivo como funcional, las modificaciones percibidas en este grupo sean mucho más leves que en el de DSTA. En este sentido, se debe resaltar la elevada mortalidad de los pacientes con diagnóstico de probable demencia

vascular en varios estudios <sup>(24, 141)</sup>, hecho con el que no coincide nuestro subgrupo particular.

En definitiva, el último aspecto a considerar es la capacidad del CAMCOG en la estimación de la progresión de la demencia que se desprende de nuestros resultados. Algunos autores habían demostrado una utilidad limitada de los diferentes tests cognitivos a los 3 meses de seguimiento de la DSTA, mientras otros probaban lo contrario si se realizaba a los 6 meses <sup>(210)</sup>. O'Connor y colaboradores la encuentran al cabo de dos años con el CAMCOG para aquellos sujetos cuyo deterioro se ha hecho marcado, diferenciando adecuadamente a este subgrupo del que se mantiene estable <sup>(212)</sup>. Burns y colaboradores <sup>(210)</sup> establecen grupos de comportamiento en el declinar cognitivo según el CAMCOG a un año de seguimiento, y observan que, son los menos deteriorados inicialmente los que más descienden en sus puntuaciones, confirmando la sospecha del "efecto suelo". No existen todavía trabajos sobre el empeoramiento teórico de la demencia vascular evaluada con CAMCOG.

Los hallazgos aquí mostrados son concordantes en parte con los estudios mencionados y permiten asegurar la utilidad del CAMCOG en la medida del deterioro anual en la demencia en estadio leve de cualquier etiología, aunque no se haya podido diferenciar adecuadamente, mediante la estimación de la velocidad del deterioro, entre DSTA y demencia vascular. En este sentido, serían necesarios estudios longitudinales más prolongados para detectar dichas diferencias.

### 6.3. Perfusión cerebral.

#### 6.3.1. Justificación técnica, elección del área de normalización y cálculo de asimetrías.

La utilidad de la SPECT cerebral, así como de la PET, como métodos de apoyo al diagnóstico diferencial de la demencia ha sido demostrada en múltiples estudios <sup>(177, 214, 216, 241)</sup>. El análisis cualitativo del flujo cerebral permite discernir adecuadamente entre diversas entidades neuropsiquiátricas e identificar las modificaciones producidas a consecuencia de una intervención terapéutica <sup>(274, 335, 336)</sup>. El empleo de radiofármacos sencillos en la SPECT y el desarrollo de radioligandos específicos para receptores de neurotransmisores convertirán, sin duda, esta técnica en un arma básica de diagnóstico hospitalario <sup>(243, 337)</sup>.

La cuantificación de la perfusión en diferentes áreas de interés ha sido el camino seguido por multitud de investigadores para intentar establecer diferencias intra e interindividuales. Esto ha permitido aumentar la especificidad diagnóstica en la distinción de los principales síndromes demenciales <sup>(257)</sup>. Para ello se debe recurrir a la denominada "normalización" frente a una región teóricamente bien conservada, tal y como se mencionó en los puntos 3.3.5 y 4.5.4. Desde un punto de vista analítico, también se puede estimar el grado de asimetría derecha / izquierda y anterior / posterior en cada paciente, lo que complementa la información obtenida por la técnica.

La utilidad de la SPECT cerebral ha sido ampliamente valorada en el estudio de la DSTA, pero no existe apenas información sobre su empleo en demencia vascular. Entre otros factores, esto puede ser debido a que, en ella, se afecta más la sustancia blanca, parte del cerebro que peor se valora con la SPECT <sup>(338)</sup>.

La diasquisis o fenómeno de deterioro funcional que se produce a distancia del lugar de lesión anatómica por afectación de ciertas vías neuronales, es otro elemento a considerar en el momento de elegir el área de referencia <sup>(266 - 268)</sup>. En este sentido, algunos autores rechazan el empleo sistemático del cerebelo como área de referencia <sup>(265)</sup>, sobre todo si en el estudio se han incluido pacientes con sospecha de afectación vascular.

Por todas estas consideraciones, en nuestro estudio, se realizó:

a) Elección del área Occipital (OC) como región de referencia para la normalización. Este hecho puede ser asimismo discutible por la afectación de esta región en fases avanzadas de la DSTA <sup>(36, 251, 339)</sup> y por el desconocimiento del grado real de deterioro que experimenta en los pacientes con afectación vascular. Sin embargo, varias razones han llevado a su elección:

\* La edad media de nuestro grupo fue relativamente elevada, por lo que el fenómeno de diasquisis cerebelosa es más probable que ocurra <sup>(266)</sup>.

\*\* La cuantificación en área occipital realizada en idéntico plano visual que el transversal elegido para la valoración cualitativa, resulta más sencilla y permite un gran ahorro de tiempo <sup>(279)</sup>.



\*\*\* La observación directa de falta de integridad en la perfusión cerebelosa en cortes de planos inferiores en algunos pacientes nos ha decidido inclinarnos definitivamente por la región occipital.

Para optimizar el cálculo, se ha recogido la información del área occipital con mejor perfusión en cada paciente y SPECT, aunque otros autores dan validez a la captación media de ambas regiones, derecha e izquierda.

b) Elección del corte transversal superior a ganglios basales y paralelo al plano órbita - meatal. Se realizó para obtener una visión conjunta de todas las áreas de interés mientras se excluyen los ganglios basales del cálculo de perfusión de la región posterior. Este corte puede, sin embargo, infravalorar la perfusión a nivel anterior dependiendo de la disposición anatómica individual, del grado de atrofia y de la habilidad del técnico de SPECT en el trazado arbitrario del mismo.

### 6.3.2. Estudio transversal de perfusión.

#### 6.3.2.1. Impresión cualitativa.

La impresión cualitativa debe ser en principio la que apoye el diagnóstico diferencial de demencia en la práctica clínica diaria, hecho que habitualmente se realiza de modo "ciego" por parte del especialista de SPECT.

Un hecho discutible puede ser la adjudicación de un paciente a un grupo diagnóstico siguiendo criterios clínicos, independientemente de la concordancia con la imagen de SPECT. La magnitud de este problema se

analizó en el momento de entrada en el estudio (punto 5.2.3.1.). Considerando el hallazgo de diversos patrones mixtos y otros indiferentes, la SPECT alcanzó en este estudio cifras de sensibilidad más alta para DSTA (25 de 28 casos, 89,3%) que para demencia vascular (16 de 22 casos, 68,2%). En este sentido, se alcanzaron para DSTA leve cifras superiores a las mostradas en otros estudios, donde oscilan entre un 80 y un 87% <sup>(242, 245, 248)</sup>. Al mismo tiempo, otros trabajos <sup>(216)</sup> hablan de una importante pérdida de sensibilidad para detectar demencia vascular con SPECT o para distinguirla adecuadamente de la DSTA, hecho que se refleja también en este trabajo.

Cuando se analizan subjetivamente los patrones mixtos e indiferentes, el nivel de concordancia asciende a un 90%, y lo hace a expensas del grupo VASCULAR. Esto demuestra una mayor heterogeneidad del patrón cualitativo de esta entidad que la mostrada por la propia DSTA.

#### 6.3.2.2. Estimación de la captación por SPECT.

En el diseño inicial del trabajo se planteó, no solamente el problema de la medida aislada y sin referencia de la captación de radiofármaco en cada paciente, sino el hecho mismo de la repetición de la SPECT, que iba a complicar todavía más el cálculo. De ahí, que no se haya tratado de profundizar en su análisis.

En el punto 5.2.3.2.1. y tabla 5.4, se reflejan los datos de captación absoluta en la primera SPECT, de la que se pueden extraer algunas apreciaciones muy generales:

/ La captación de radiofármaco fue mayor en el área occipital que en el resto de ADI en la mayoría de sujetos.

/ La captación media fue en todas las ADI menor que la media global del cerebro.

/ La captación fue mejor en las áreas derechas que en las izquierdas.

El hecho de no hallar grandes diferencias iniciales entre grupos diagnósticos (excepto una mayor captación parietal en el grupo VASCULAR), habla a favor de una gran homogeneidad en cuanto a cifras de captación.

#### 6.3.2.3. Estimación semicuantitativa de la perfusión.

Tras la normalización respecto del área occipital, se pudo cuantificar la intensidad y localización de la hipoperfusión en el grupo de estudio (punto 5.2.3.2.2 y tabla 5.5).

Los hallazgos obtenidos con la captación se confirmaron para la perfusión, mostrando una hipoactividad generalizada respecto a la occipital y de predominio izquierdo. Este hecho no fue diferente entre grupos diagnósticos, aunque "*a priori*" cabría esperar que, por su especial patrón "parcheado", el grupo VASCULAR mostrase algunas diferencias cuantitativas con la DSTA <sup>(216, 241)</sup>.

En cambio, sí se apreció una clara influencia del deterioro funcional en la medida de la perfusión. Aquellos pacientes que alcanzaron un estadio grave en el seguimiento, ya presentaban inicialmente una hipoperfusión izquierda, sobre todo temporoparietal, más marcada que los que se mantuvieron en un

---

estadio leve. Esto fue un dato inequívoco de que la evolución fisiopatológica de los primeros estaba más avanzada, aspecto que concuerda con la correlación pronóstica ya mencionada de la escala CDR. En este sentido, la cuantificación de la SPECT permitiría realizar una discriminación aproximada del estadio evolutivo o, al menos, una predicción del grado de empeoramiento funcional esperado, en una línea similar a la descrita recientemente por Wolfe y colaboradores<sup>(281)</sup>.

Por otra parte, nuestros resultados se asemejan mucho a los ofrecidos por la mayoría de autores, reflejando hipoperfusión bilateral posterior de predominio izquierdo como hecho inicial en la demencia, sobre todo de origen degenerativo<sup>(279, 323)</sup>, así como la acentuación de los defectos de perfusión cuanto peor sea el estadio evolutivo<sup>(249)</sup>. No hay estudios que demuestren una hipoperfusión inicial de predominio izquierdo en la demencia de origen vascular, pero en este trabajo, su hallazgo podría deberse a una afectación aleatoria del mismo o por la propia tendencia a asentar la mayor parte de lesiones vasculares en dicho hemisferio<sup>(137)</sup>.

#### 6.3.2.4. Asimetrías en la SPECT inicial.

##### 6.3.2.4.1. Asimetría derecha / izquierda.

Se parte del hecho conocido de que, en la demencia degenerativa de presentación en edad avanzada, hay una tendencia a la asimetría lateral o derecha / izquierda en relación con un predominio de hipoperfusión izquierda en sus estadios iniciales<sup>(251)</sup>. Por otra parte, no existe evidencia de una

asimetría clara ni fisiopatológicamente explicable en la demencia de origen vascular. Sin embargo, sí se ha postulado la desaparición de la lateralización con la evolución de la demencia, en virtud de un deterioro fisiopatológico bilateral manifiesto <sup>(340)</sup>.

La fórmula de Ohnishi <sup>(258)</sup> para calcular el índice de asimetría (IA), a diferencia de otras <sup>(324)</sup>, permite conocer no solamente el grado de lateralización sino también qué hemisferio que predomina sobre el otro. En el presente estudio todos los pacientes fueron diestros, hecho importante a la hora de considerar la dominancia hemisférica teórica en el análisis de resultados.

Al igual que en trabajos previos <sup>(249, 251, 282, 341)</sup>, la asimetría encontrada en la población de estudio confirmó la hipoperfusión izquierda en la SPECT inicial de la mayoría de pacientes, y ello con independencia de su diagnóstico. Este hallazgo se constató para todos y cada uno de los pares de ADI elegidos al comienzo (FA, FP, TP y PA), excepción hecha del área occipital que mostró un IA superior a 1,000 en el grupo VASCULAR (peor perfusión izquierda) e inferior a 1,000 en el grupo DSTA (peor perfusión derecha). Este aspecto hubo de ser interpretado como sigue:

a) En el grupo DSTA las áreas occipitales pueden llegar a afectarse en igual sentido y grado que el resto, aunque más tardíamente <sup>(36, 251, 339)</sup>. Sin embargo, el deterioro de perfusión de comienzo en el lado derecho no tiene una explicación fisiopatológica clara. De cualquier manera, los datos de

perfusión occipital superaron la media de captación global cerebral en todos estos pacientes.

b) En el grupo VASCULAR se debe considerar como dato de hipoperfusión local aleatoria, afectando en este estudio a mayor número de pacientes en el lado izquierdo.

Por este motivo, el área de normalización, se vió afectada desde el comienzo de tal modo que se podía justificar todavía más la elección del área occipital mejor perfundida, fuese cual fuese, como referencia válida (ver punto anterior).

En conjunto, el IA no hizo sino reflejar la peor perfusión izquierda que ya había sido mostrada en el estudio de perfusión en ambos grupos diagnósticos.

#### 6.3.2.4.2. Asimetría anterior / posterior.

El cociente de asimetría anterior / posterior (AP) en la SPECT inicial de nuestros pacientes mostró resultados bastante discordantes con la literatura. Si bien se describen hipoperfusiones más llamativas en las áreas posteriores que en las anteriores <sup>(342)</sup>, sobre todo en lo referente a la DSTA, en nuestro grupo existe una gran hipoperfusión a nivel frontal anterior y posterior bilateral al comienzo del estudio. Además, esto se cumple tanto para el grupo DSTA como para el VASCULAR, mostrando cifras de AP inferiores a 1,000 en un 68% de pacientes.

Una serie de factores podrían explicar por separado o conjuntamente este hallazgo:

I) El grupo de estudio fue bastante heterogéneo al haber incluido pacientes con afectación vascular, por lo que el peso de éstos en el grado de afectación frontal podría haber sido importante.

II) La edad avanzada del grupo de estudio podría justificar desde un punto de vista fisiológico la hipoperfusión frontal por el envejecimiento y/o estar seriamente afectada su estimación por una atrofia cortical no convenientemente excluída.

III) El corte transversal elegido para la normalización puede no ser el más adecuado para medir la perfusión anterior al realizar el mismo en una posición demasiado alta. En este caso sería mucho más útil el corte sagital.

IV) Existencia de un desconocimiento de la incidencia real de las formas incipientes de Demencia frontal no Alzheimer, en la que la hipoperfusión temporofrontal ocurre mucho antes que la parietal <sup>(269)</sup>. Este problema se ha excluído con la aplicación de los criterios clínicos ya mencionados <sup>(291)</sup> y por la impresión cualitativa de la SPECT.

V) Aunque se ha empleado la escala de Yesavage <sup>(299)</sup> para identificar la pseudodemencia, en algunos pacientes con criterios clínicos de demencia también existía un componente afectivo detectable. Esto podría haber llevado a hipoperfusión frontal, sobre todo si se consideran los datos de hipoperfusión propios de otros trastornos psicoafectivos bien conocidos <sup>(275 - 278)</sup>.

A pesar de ello, el hallazgo de hipoperfusión frontal en estadios iniciales de la demencia no es inhabitual, como demuestran en su estudio Waldemar y

colaboradores <sup>(324)</sup> después de realizar una excelente selección de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En conclusión, en pacientes de edad avanzada con diversos tipos de demencia, y apoyándose en razones de conocimiento fisiopatológico previo, se puede afirmar que el corte transversal superior a ganglios basales no parece una buena referencia para realizar el cálculo de asimetría AP.

6.3.2.5. Aplicación práctica real de la cuantificación de la SPECT en el diagnóstico diferencial de la demencia.

La SPECT cerebral, en las fases poco evolucionadas de la enfermedad, *no parece mostrar grandes diferencias cuantitativas en los datos de perfusión entre subgrupos diagnósticos (DSTA y VASCULAR) cuando se consideran de modo global.* Estudios como los de McKeith y colaboradores <sup>(326)</sup>, refiriéndose a pacientes con demencia moderada a severa, muestran diferencias evidentes en cuanto a perfusión en varias áreas a favor de la demencia de origen vascular. Este hecho lo reafirman Battistin y colaboradores <sup>(246)</sup> al señalar el área parietal como la mejor conservada en cuanto a perfusión en el grupo vascular frente al de DSTA. Sin embargo, Kawabata y colaboradores <sup>(265)</sup>, que comparan DSTA con enfermedad de Binswanger en estadios leves a moderados, solamente pueden describir una tendencia a la mejor perfusión parietal a favor de los vasculares cuando se toma como referencia para la normalización el cerebelo, y desapareciendo cuando se referencia a occipital.



En cambio, la impresión cualitativa se mostró muy superior en nuestro trabajo en la diferenciación entre ambos grupos. Estudios como los de Waldemar y colaboradores <sup>(324)</sup>, que establecen patrones cualitativos de hipoperfusión que posteriormente cuantifican y clasifican según el número y disposición de las áreas de interés afectadas, parecen aportar mucha más información a la hora de diferenciar ambos diagnósticos, aunque no permiten evitar la duda ante el hallazgo de los denominados patrones "mixtos". De igual modo, este aspecto cualitativo de la cuantificación también permitiría separar adecuadamente en grupos a los pacientes según el patrón de lateralización o asimetría.

En conclusión, la cuantificación de la SPECT por áreas de interés no permite diferenciar la etiología de la demencia leve si no se añade una característica de cualidad a dicho análisis.

### 6.3.3. Estudio longitudinal de perfusión.

#### 6.3.3.1. Variación anual de perfusión cerebral según diagnóstico.

El parámetro más difícil de estimar en el presente trabajo ha sido sin duda el empeoramiento de perfusión cerebral, debido al número importante de variables que se consideran implicadas en su determinación. El diferente estado basal teórico entre dos SPECT en el mismo paciente, la cantidad real de radiofármaco captado por el tejido cerebral en cada caso y la determinación manual del corte de referencia son factores sometidos a un sesgo difícil de

evitar. Sin embargo, se ha querido mantener una misma referencia de normalización, la occipital mejor perfundida en la primera SPECT, para realizar los cálculos de la segunda (punto 5.3.4.1.).

Al observar las variaciones anuales de perfusión en las diferentes áreas de interés (ADI) destacan dos hechos fundamentales (punto 5.3.4.2. y tabla 5.21):

\* Las áreas anteriores (FA y FP) sufren leves incrementos en las cifras de perfusión que pueden ser atribuidos, en principio, a los factores mencionados en el punto 6.3.2.4.2. A éstos habría que añadir el hecho mismo del empleo de fármacos en algunos pacientes durante el año transcurrido entre ambas exploraciones, como es el caso de algunos antidepresivos y antipsicóticos que pueden mejorar la perfusión de las regiones anteriores <sup>(343)</sup>.

\*\* Las áreas posteriores (TP y PA) sufren un empeoramiento de perfusión al cabo de un año, aunque este hecho apenas alcanza significación en términos estadísticos. El grupo diagnóstico de pertenencia influyó en dicha modificación ya que, mientras el grupo DSTA presentó deterioro bilateral o difuso a nivel posterior, el grupo VASCULAR solamente lo presentó de forma evidente en el hemisferio derecho. Esto concuerda con una distribución "parcheada" o selectiva de los defectos de perfusión en este grupo como corresponde a su fisiopatología <sup>(214, 264 - 267)</sup> y, además, permite apoyar la teoría de que la afectación inicial de perfusión en regiones posteriores no es propia y exclusiva de la DSTA <sup>(253 - 255, 344)</sup>.

En otros estudios longitudinales, Mortel y colaboradores <sup>(284)</sup>, estimando el flujo sanguíneo cerebral global con Xenon inhalado, no pueden distinguir entre velocidad de hipoperfusión en demencia vascular y en DSTA, aunque sí diferencian entre ambos grupos y los sujetos controles, a uno y dos años de seguimiento. Para DSTA en diferentes grados, Smith y colaboradores <sup>(280)</sup>, mediante PET, encuentran un decremento de actividad metabólica en las *áreas temporales y parietales bilaterales, y con predilección por las áreas de asociación*, lo que concuerda con los resultados del presente estudio.

En resumen, las áreas posteriores de la SPECT empeoraron su perfusión al cabo de un año de estudio, pero lo hicieron con mayor intensidad en el grupo DSTA donde se apreció dicha tendencia bilateralmente.

#### 6.3.3.2. Estudio de la variación anual de asimetrías.

##### 6.3.3.2.1. Asimetría derecha / izquierda.

El análisis de la variación anual del índice de asimetría (IA) puede estar influido desde el principio del estudio por la realización de una evaluación semicuantitativa.

Para el grupo total se apreció al cabo de un año una tendencia a la homogenización de los datos de perfusión bilateral. Si bien en la primera SPECT había una marcada hipoperfusión izquierda, se observó una posterior caída de las cifras de IA a expensas de un empeoramiento de la perfusión derecha.

Sin embargo, al analizar dicha tendencia por subgrupos diagnósticos, hubo una gran discordancia de resultados. Los pacientes con DSTA mantienen una tendencia hacia la hipoperfusión izquierda, mientras que la desaparición de la asimetría parece más dependiente del grupo VASCULAR (tabla 5.27, punto 5.3.4.4). Ello tiene poca explicación desde el punto de vista fisiopatológico ya que, aunque según Haxby y colaboradores <sup>(189)</sup> es de esperar una persistencia de las asimetrías en las fases precoces de la DSTA, no se apreciaron cambios clínicos que justificasen el empeoramiento de perfusión derecho en los pacientes del grupo VASCULAR.

#### 6.3.3.2.2. Asimetría anterior / posterior.

Una situación similar ocurrió con el cociente de asimetría anterior / posterior (AP). Este aumentó en el grupo total tras un año de estudio, reflejo de un empeoramiento de perfusión en las regiones posteriores con conservación de la perfusión anterior. El grupo DSTA fue el que más marcadamente sufrió los cambios reseñados, alcanzando incluso significación estadística. Sin embargo, la magnitud de esta diferencia no permite distinguir adecuadamente entre un paciente con DSTA y otro con demencia vascular.

Estudios previos apuntan la misma tendencia, reflejo una vez más de la progresión de la enfermedad con afectación posterior y bilateral sobre todo en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la afectación inicial de regiones frontales en esta enfermedad, puede ser más frecuente de lo esperado <sup>(324)</sup>.

### 6.3.3.3. Hipoperfusión, asimetrías y deterioro del estado funcional.

Debido a los datos discordantes y poco concluyentes respecto a la utilidad del empeoramiento anual de perfusión y asimetrías en la diferenciación de ambos grupos diagnósticos principales, - según se desprende de los puntos anteriores -, se pensó que el empeoramiento del estado funcional (CDR), tomado como índice de velocidad de deterioro, podría estar más en concordancia con las variaciones observadas en la perfusión.

La escala CDR había sido muy criticada en relación no solamente con la difícil interpretación de su clasificación, sino también por la teórica falta de discriminación entre dos categorías límite <sup>(297)</sup>, y más concretamente, a la hora de diferenciar la demencia leve (CDR 1) de la moderada (CDR 2). En este estudio se justificó su empleo por la fuerte correlación entre el empeoramiento de la escala CDR (en términos cuantitativos) y el observado para la escala de Blessed utilizada como control interno (coeficiente de correlación  $r = 0,78$ ).

La división del grupo de estudio en dos subgrupos según el estadio CDR alcanzado, permitió observar:

a) La perfusión de todas las áreas de interés fue peor en el grupo de deterioro GRAVE que en el LEVE, sobre todo en la región posterior izquierda. Después de un año, el grupo LEVE mantuvo cifras similares de perfusión en el hemisferio derecho mientras se deterioraba algo el izquierdo. El grupo GRAVE se deterioró sobre todo a expensas del lado derecho, pero también ocurrió en el izquierdo (tablas 5.24 y 5.25).

b) El IA se mantuvo en el grupo LEVE acentuándose incluso en las regiones posteriores. Mientras tanto, el grupo GRAVE presentó una reducción muy marcada del mismo, reflejo de deterioro en las regiones derechas.

c) El cociente AP aumentó más en el grupo GRAVE que en el LEVE, traduciendo un empeoramiento de perfusión de las regiones posteriores.

En este sentido existe gran concordancia con trabajos previos como los de O'Brien y colaboradores <sup>(251)</sup> que, estudiando pacientes con DSTA, establecen claras diferencias en la perfusión entre estadios leves y moderados, sobre todo a nivel frontal izquierdo y temporoparietal bilateral.

En conjunto se observó que, independientemente del grupo diagnóstico:

\* El empeoramiento de la perfusión de las regiones posteriores en la SPECT corre paralelo al funcional (CDR).

\*\* Dicho empeoramiento sufre una modificación patocrónica clara en el grupo objeto de estudio, comenzando con un deterioro en regiones izquierdas posteriores, para pasar a una hipoperfusión bilateral posterior por afectación derecha, llevando a desaparición progresiva de las asimetrías en su evolución.

#### 6. 4. Correlación cognición - perfusión cerebral.

Desde el diseño inicial del estudio se ha pretendido correlacionar el empeoramiento cognitivo en sus diferentes aspectos con la variación en la perfusión cerebral ocurrida en un año de seguimiento. Este aspecto ha sido tratado previamente por varios autores <sup>(249, 251)</sup> que, trabajando con CAMCOG, han intentado relacionar topográficamente los defectos cognitivos propios de una alteración en determinadas áreas cerebrales con la pérdida de actividad metabólica en la enfermedad de Alzheimer a través de SPECT. Sin embargo, no existen estudios centrados en la demencia de origen vascular ni en el seguimiento de dicha correlación.

Un aspecto polémico de dicho análisis se centra en lo inadecuado que puede resultar intentar comparar la perfusión en un área anatómica concreta (trazada automáticamente por la SPECT) y el déficit en una función superior cuya distribución fisiológica puede estar aparentemente bien circunscrita pero de la que se desconozcan todas las interconexiones potencialmente afectadas (en otras áreas de asociación por ejemplo) <sup>(137)</sup>. Helena Chui y colaboradores <sup>(345)</sup> aportan información muy detallada sobre la topografía cerebral de las diferentes funciones superiores y Cummings <sup>(259)</sup> propone la aproximación topográfica integral al examen mental para su mejor comprensión.

Así se han descrito las siguientes relaciones:

- a) El sistema límbico estaría encargado básicamente de las funciones de memoria para hechos recientes y para el aprendizaje.

Algunos autores <sup>(346)</sup> describen síntomas conductuales en relación con su lesión anatómica.

b) Las lesiones de la corteza de asociación temporoparietal estarían relacionadas con:

/ Afasia de tipo sensitivo transcortical, forma más frecuente de deterioro del lenguaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer y que se asocia con lesión parietal.

/ Agnosia en fases más avanzadas, observada en relación con lesión parieto-occipital.

/ Apraxia ideacional.

c) Las lesiones a nivel frontal se caracterizan por trastornos de la capacidad de razonamiento, pérdida de atención y anomalías en la capacidad de abstracción.

#### 6.4.1. Correlación bivariante.

En el presente trabajo se hallan buenas correlaciones en la primera SPECT entre déficit de perfusión a nivel parietal y temporal izquierdos y la mayor parte de subpartados del CAMCOG (tabla 5.30 y figura 5.12), como Orientación, Lenguaje, Memoria y Percepción. Sin embargo, en el hemisferio derecho no se apreciaron estos mismos resultados. Estos datos son acordes con lo previamente descrito en la literatura <sup>(214, 249, 258 - 261)</sup>. Algunos de estos autores habían estudiado grupos de pacientes con probable enfermedad de Alzheimer en diferentes estadios evolutivos, lo que probablemente les haya



---

permitido encontrar mucho mejores correlaciones cognición - perfusión a nivel bilateral que las del presente estudio.

Burns y colaboradores <sup>(249)</sup> encuentran una buena correlación entre MMSE, apartados de Memoria, Praxis y Lenguaje y Puntuación total del CAMCOG con la hipoperfusión en áreas temporoparietales y parietales bilaterales y frontales izquierdas.

Del mismo modo, O'Brien y colaboradores <sup>(251)</sup>, encuentran relaciones si cabe más estrechas entre:

- MMSE con todas las regiones de la SPECT excepto occipitales y frontal derecha.

- Puntuación total del CAMCOG con todas las regiones excepto occipitales y frontal y temporal derechas.

- Memoria y temporal izquierdo.

- Lenguaje con todo el hemisferio izquierdo.

- Praxis y Percepción visuoespacial con parietal derecho.

De hecho, dichas correlaciones, lejos de desaparecer, aumentaron considerablemente en la segunda SPECT en nuestro trabajo, apareciendo incluso entre déficit cognitivo e hipoperfusión en regiones posteriores del hemisferio derecho.

Por otra parte, el estudio de asimetría derecha / izquierda reveló una buena correlación en el momento inicial con los trastornos de Memoria, Lenguaje y Percepción sobre todo a expensas de hipoperfusión izquierda. En

---

cambio, tras un año de evolución, desaparecieron las correlaciones más importantes. Este hecho ha de ser interpretado en relación con una acentuación del deterioro cognitivo mientras el IA invierte su tendencia al comenzar a verse afectadas también las regiones derechas (desaparición progresiva de las asimetrías <sup>(245, 251, 326)</sup>).

En resumen, independientemente del diagnóstico, el tipo de correlación observada fue de un declinar paralelo entre la perfusión de áreas habitualmente implicadas en el deterioro inicial de la demencia (temporoparietal y parietal) y los diversos aspectos cognitivos que en ellas radican. Ello indica, sin duda, una magnífica correlación evolutiva entre CAMCOG y SPECT.

La parte central del trabajo era sin embargo tratar de correlacionar la variación de perfusión anual y el empeoramiento cognitivo en ese mismo periodo. El comportamiento heterogéneo de los pacientes del estudio, su pertenencia a diferentes grupos etiológicos y en diferente estadio evolutivo, así como la pequeña magnitud de los cambios detectados en un año de seguimiento en cuanto a cognición y perfusión fueron los factores decisivos para no observar apenas correlación entre ambas variables fundamentales (tabla 5.33) en el grupo total de estudio.

El análisis de resultados en el grupo DSTA aportó, en cambio, mejores correlaciones a nivel hemisférico bilateral (tabla 5.34), indicando que en esta enfermedad la relación entre alteración metabólica topográfica y déficit

---

cognitivo específico tiene mucho más sentido que en la demencia de origen vascular. De hecho, el fenómeno de diasquisis y la afectación de la sustancia blanca que ocurren en esta última, son posibles factores a tener en cuenta en la falta de correlación al no poder ser convenientemente analizados mediante SPECT <sup>(267, 338)</sup>.

Una conclusión similar se desprende del ajuste de regresión global de todas las variables (figura 5.14) para predecir el deterioro cognitivo, donde el grupo VASCULAR muestra signos de mayor irregularidad que el grupo DSTA.

Como complemento al análisis se relacionó la magnitud del deterioro cognitivo anual con la perfusión en la segunda SPECT (punto 5.4.4 y tabla 5.35), volviendo a encontrar mucho mejores correlaciones, sobre todo de hipoperfusión bilateral en regiones posteriores con decrementos en Lenguaje y Memoria entre otros.

Este aspecto lleva a la conclusión de que, probablemente, el declinar cognitivo es más perceptible en el tiempo que dura el estudio que lo es la magnitud de la pérdida de actividad metabólica en el mismo periodo. Desde el punto de vista práctico, la repetición de la SPECT cerebral como elemento de control en el seguimiento de pacientes con demencia en estadíos iniciales, podría ser útil en la identificación de pacientes con una tendencia a empeorar cognitivamente de modo más rápido, aspecto que se desarrolla más adelante al realizar la discusión sobre el análisis de "clusters".

#### 6.4.2. Estudios de Regresión Múltiple.

La probable influencia de las diferentes variables independientes en la correlación anteriormente expuesta fue la justificación básica para emprender el análisis más complejo de regresión múltiple. Como queda recogido en el apartado 4.7.3 de Material y Métodos, la pertenencia a un determinado grupo diagnóstico, la situación funcional, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, entre otras, se pueden considerar variables de confusión cuyo peso podía influir decisivamente en la correlación bivalente. Así, mediante este análisis se pudo comprobar como la peor situación funcional (CDR) al final del estudio fue la variable más importante, más incluso que el diagnóstico del paciente o determinadas variaciones de perfusión anual, en la justificación de la mayor parte del empeoramiento cognitivo sufrido en el seguimiento.

Tras la situación funcional alcanzada por los pacientes, fueron los diversos empeoramientos de perfusión a nivel temporoparietal y frontal posterior, y en menor medida parietal, las siguientes variables en importancia, según se desprende del análisis por el método "backward" (tabla 5.37). Estas variables de perfusión alcanzaron mayor importancia que la situación funcional en la correlación con el deterioro de Memoria. Sin embargo, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad no constituyeron factores decisivos en nuestro estudio. En este sentido, hay coincidencia con otros estudios<sup>(280, 284)</sup> en los que los hallazgos de perfusión en la evolución de la demencia no se ven influenciados decisivamente por la edad del paciente.

---

Ello indica en conjunto que los pacientes con demencia leve, independientemente del diagnóstico, sufren deterioro cognitivo en relación sobre todo con el empeoramiento funcional y la hipoperfusión en áreas frontales posteriores y temporoparietales. Desde un punto de vista práctico, repetir la SPECT puede aportar, como se ha apuntado anteriormente, elementos de juicio pronóstico en cuanto a velocidad de deterioro cognitivo y funcional.

### 6.5. Análisis de "clusters".

Con el objeto de identificar grupos de pacientes con un comportamiento diferente en cuanto a evolución cognitiva y / o de perfusión cerebral, se realizó el análisis de grupos o "clusters" (puntos 4.7.3 y 5.5). De este modo se pretendió encontrar algún parámetro predictor de una diferente evolución del proceso demenciante.

Los hallazgos fundamentales se resumen en:

a) Grupos de deterioro cognitivo.

La población total de estudio sufrió dos velocidades de deterioro cognitivo, una más estable y otra de deterioro evidente. Sin embargo, cuando se analizó la perfusión inicial en ambas no se halló diferencia, ni siquiera cuando se realizó un ajuste respecto al grupo diagnóstico de pertenencia. Ello indica que la correlación cognición - perfusión no permite diferenciar claramente entre los dos grupos diagnósticos ya que la velocidad con que ocurre el deterioro puede ser variable en ambos.

Pero al analizar el comportamiento en el grupo DSTA (tabla 5.39) se pudo comprobar como la perfusión inicial era peor cuanto mayor el deterioro cognitivo alcanzado al final del estudio, y especialmente ocurrió en aquellos pacientes con peor perfusión a nivel anterior e izquierdo (región frontal).

Esto podría tener una doble explicación:

/ Los pacientes con una afectación más atípica, de comienzo frontotemporal y con posterior afectación parietal, serían los que más

rápidamente se deterioran cognitivamente. En este sentido, algunos autores <sup>(42, 245)</sup> apuntan ya dicha posibilidad al estudiar a pacientes con probable DSTA.

/ El estudio de pacientes que pueden estar a punto de pasar de una fase leve a otra moderada podría permitir una clara identificación de aquellos cuya afectación frontal ya se está produciendo antes de que se aprecie el empeoramiento cognitivo <sup>(323)</sup>.

b) Grupos de deterioro de perfusión.

De modo opuesto se intentó identificar algún elemento cognitivo inicial que pudiese predecir un empeoramiento más rápido de perfusión que el normalmente esperado (tablas 5.41 a 5.44). Con las limitaciones de la subdivisión del grupo de estudio en subgrupos y la consiguiente pérdida de poder estadístico, se analizaron tanto el hemisferio izquierdo como el derecho por separado y en conjunto.

El estado cognitivo de los pacientes en los que empeoró su perfusión bilateralmente era al inicio similar a los que empeoraron solamente de modo unilateral, pero el declinar cognitivo anual fue significativamente superior en los primeros. Los pacientes que más empeoraron su perfusión en el lado derecho no se diferenciaban, en principio, cognitivamente de los que no lo habían hecho. Sin embargo, los pacientes cuya perfusión izquierda empeoró más, eran los que mejor puntuaciones cognitivas iniciales tenían y también los que más intensamente se deterioraron al final del estudio. En este sentido, y como hacen otros autores <sup>(210, 212)</sup>, se apunta la posibilidad de que existan

diferentes velocidades de deterioro tanto desde el punto de vista cognitivo como de perfusión, apoyando una vez más la hipótesis de la heterogeneidad de la demencia.

En definitiva, ningún parámetro cognitivo inicial pudo servir como predictor de una hipoperfusión más acelerada en determinados pacientes en el presente estudio.



## 6.6. Consideraciones finales.

A la vista del presente trabajo se desprende la existencia de una gran utilidad de las dos técnicas empleadas en la mejora del rendimiento diagnóstico de las demencias en la práctica clínica diaria:

- \* Versión española del CAMCOG, y

- \* SPECT cerebral.

Sin embargo, ciertas modificaciones al presente estudio podrían en adelante aportar más claridad científica a las conclusiones que se presentan:

- / Búsqueda de otros tipos de correlación más específica entre cognición y perfusión a través de tests que exploren aspectos cognitivos más concretos, como el test de Luria <sup>(347)</sup>, junto con una optimización de la técnica de interpretación de SPECT, lo cual permitiría incrementar la capacidad discriminativa entre demencia vascular y DSTA.

- / Aplicación de este mismo estudio a deterioros mentales seniles benignos. Esto podría ayudar a entender mejor los hallazgos de la SPECT en el envejecimiento normal, en relación con la teórica leve alteración sufrida en los tests neuropsicológicos por dichos pacientes, identificando adecuadamente los defectos metabólicos más tempranos de la demencia degenerativa.

- / Prolongación del tiempo de seguimiento y posterior confirmación mediante necropsia de los diagnósticos clínicos iniciales para corroborar en lo posible las conclusiones del presente trabajo.

## **7. CONCLUSIONES.**

1. La escala cognitiva CAMCOG en su versión española muestra una buena correlación con la escala funcional CDR al variar paralelamente en la evolución de la demencia.

2. La escala CAMCOG permite cuantificar la velocidad del deterioro cognitivo anual en pacientes con demencia leve, pero no permite distinguir entre demencia senil tipo Alzheimer (DSTA) y demencia vascular por la heterogeneidad en el comportamiento de ambas.

3. Los pacientes con diagnóstico de demencia vascular o mixta en estadio leve y estable, evolucionan más lentamente desde el punto de vista funcional y cognitivo que aquellos con probable DSTA leve.

4. Desde el punto de vista cualitativo, la SPECT cerebral en la demencia vascular y mixta leves presenta imágenes más heterogéneas que en el caso de la DSTA, por lo que ha de ser interpretada con más cautela y dentro un contexto clínico individual.

5. La cuantificación global de la SPECT cerebral no permite distinguir por sí sola entre DSTA y vascular o mixta leves. Pero sí es útil cuando se añaden a la misma los datos proporcionados por la impresión cualitativa.

6. Existe una hipoperfusión de predominio en el hemisferio izquierdo, manifestada por captación, perfusión e índices de asimetría, en los estadios leves de la demencia de cualquier origen en pacientes de edad avanzada.

7. La captación de radiofármaco en las regiones occipitales empeora significativamente al cabo de un año de evolución independientemente del tipo de demencia, incluso en estadios leves a moderados.

8. La perfusión empeora de forma difusa y homogénea en pacientes con probable DSTA leve tras un año de estudio, mientras lo hace más irregularmente en la demencia con componente vascular.

9. El empeoramiento de perfusión bilateral observado en las regiones posteriores al cabo de un año de estudio, constituye un buen parámetro para estimar el deterioro cognitivo y funcional, independientemente del diagnóstico de presunción.

10. Los pacientes con DSTA leve e hipoperfusión inicial de las regiones frontales presentan una tendencia a empeorar cognitivamente de modo más acelerado que aquellos en que se mantiene conservada.

11. Existe una buena correlación temporal y topográfica entre el declinar cognitivo y el de perfusión cerebral, sobre todo en pacientes con probable DSTA.

12. La SPECT cerebral se muestra como una técnica extremadamente útil en el diagnóstico diferencial de la demencia, sobre todo cuando va unida a una exploración psicopatológica exhaustiva como la proporcionada por la escala cognitiva CAMCOG. Sería deseable una mejoría en los métodos de interpretación cuantitativa del mismo para obtener mayor rentabilidad a su repetición en el tiempo.

## **8. BIBLIOGRAFIA.**

1. Buñuel, Luis. "Mi último suspiro". Plaza y Janés Editores S.A. Barcelona, 1982: 10 - 11.
2. Alzheimer A. "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". En: Schultze E, Snell O (Eds.): *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*. Georg Relmer, Berlin, 1907; **LXIV**: 146 - 148.
3. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. "Observations on the brains of demented old people". *J Neurol Sci* 1970; **11**: 205 - 242.
4. Lindeman DA, Bliwise NG, Berzowitz G. "Development of a uniform comprehensive nomenclature and data collection protocol for brain disorders". Institute for Health and Aging. University of California. San Francisco, Junio 1988.
5. Plan Gerontológico. 1ª edición. Ministerio de Asuntos Sociales. Madrid, 1993.
6. Grandy E. "The epidemiology of aging". En: Brocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM (Eds.). *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th edition. Churchill Livingstone. New York, 1992; 3 - 20.
7. Henderson AS. "Epidemiology of cognitive disorders". En: Dall JLC, Ermini M, Herrling PL (Eds.). *Prospects in Aging*. Academic Press. London, 1993; 92 - 108.
8. Max W. "The economic impact of Alzheimer's disease". *Neurology* 1993; **43** (Suppl. 4): S6 - S10.
9. Vera-Llonch M, Boada-Rovira M. "Aspectos socioeconómicos de las demencias y la enfermedad de Alzheimer". *Medicine* (ed. española) 1994; **6**: 54 - 62.
10. Davies P. "Potential diagnostic markers for Alzheimer's disease". En: Boller F, Katzman R, Rascol A, Signoret JL, Christen Y (Eds.). *Biological markers of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag. Berlin, 1989; 17 - 22.
11. Amberla K, Nordberg A, Viitanen M, Winblad B. "Long-term treatment with tacrine (THA) in Alzheimer's disease: Evaluation of neuropsychological data". *Acta Neurol Scand* 1993; **Suppl 149**: 55 - 57.
12. Wilcock GK, Scott M, Pearsall T. "Long-term use of tacrine". *Lancet* 1994; **343**: 294.

13. Celsis P, Agniel A, Puel M, Démonet JF, Rascol A, Marc-Vergnes JP. "Hemodynamic subtypes of dementia of the Alzheimer type: Clinical and neuropsychological characteristics". En: Rapoport SI, Petit H, Leys D, Christen Y (Eds.): *Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag. Berlin, 1990; 145 - 157.

14. Perlado-Ortiz de Pinedo F. "Evaluación de la función cognitiva en el anciano". *Medicine* (ed. Española) 1991; **86**: 3332 - 3346.

15. Peña-Casanova J, Bertrán-Sierra Y, del Ser-Quijano T. "Evaluación neuropsicológica de la demencia". En: del Ser T, Peña J (Eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. JR Prous S.A. Barcelona, 1994; 9 - 48.

16. Brun A, Gustafson L. "The Lund Longitudinal Dementia Study: A 25 year perspective on neuropathology, differential diagnosis and treatment". En: Corain B, Iqbal K, Nicolini M, Winblad B, Wisniewski H, Zatta P (Eds.). *Alzheimer's disease: Advances in clinical and basic research*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 1993; 3 - 18.

17. St. George-Hyslop PH, Haines JL, Farrer LA, Polinsky R, van Broeckhoven C, Goate A, Crapper-McLachlan DR. "Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous entity". *Nature* 1990; **347**: 194 - 197.

18. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. "Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported". *JAMA* 1989; **261**: 2551 - 2556.

19. De Figueiredo JM. "Epidemiology of Alzheimer's disease: Research trends in the United States". *Int J Geriatr Psychiatr* 1993; **8**: 59 - 65.

20. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. "The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor". *Nature* 1987; **325**: 733 - 736.

21. Hasegawa K. "Epidemiología de la demencia asociada a la edad en Japón". *Rev Clin Esp* 1989; **185** (Supl. 1): 14 - 15.

22. Skkog I, Nilsson L, Parmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. "A population-based study of dementia in 85-years-olds". *New Engl J Med* 1993; **328**: 153 - 158.



23. Blass JP. "Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome". *Neurology* 1993; **43** (Suppl 4): S25 - S38.

24. Cummings JL, Benson DF (Eds.). "*Dementia: A Clinical Approach*". Butterworth - Heinemann. Boston, 1992; 1 - 548.

25. St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al. "The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21". *Science* 1987; **235**: 885 - 890.

26. St. George-Hyslop PH, Haines J, Rogaev E, et al. "Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14". *Nature Genetics* 1992; **2**: 330 - 334.

27. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, et al. "Linkage studies in familial Alzheimer's disease: Evidence for chromosome 19 linkage". *Am J Hum Genet* 1991; **48**: 1034 - 1050.

28. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. "Association of apolipoprotein E allele (e4) with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease". *Neurology* 1993; **43**: 1467 - 1472.

29. Jutagir R. "Psychological aspects of aging: when does memory loss signal dementia?". *Geriatrics* 1994; **49**: 45 - 53.

30. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI, for the Tacrine Study Group. "A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease". *JAMA* 1994; **271**: 985 - 991.

31. Smyth KA. "Social management of Alzheimer's disease". *Clinics in Geriatric Medicine* 1994; **10**: 367 - 378.

32. Gil-Gregorio P, Pastor-Vicente E, Mora-Fernández J, Santos-del Cura J, Bermejo-Bescós P, Martín-Aragón S, Villar-del Fresno A. "Radicales libres, envejecimiento y demencia senil tipo Alzheimer". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1994; **29**: 331 - 336.

33. González-García P, Pastor-Vicente E, García-Navarro JA, Torrijos M, Gil-Gregorio P, Mora-Fernández J. "Plasma beta-endorphin response to CRH stimulation in senile dementia". *International Association of Gerontology European Region Clinical Section Congress*. Florencia, Italia, 16 - 19 Junio 1994.

34. Gil-Gregorio P, García-Navarro JA, Pastor-Vicente E, Mora-Fernández J, González-García P. "Brain perfusion and language alterations in senile dementia of the Alzheimer type". *International Association of Gerontology European Region Clinical Section Congress*. Florencia, Italia, 16 - 19 Junio 1994.
35. Arias-Navalón JA. "Test de CRH y SPECT cerebral en la enfermedad de Alzheimer". *Tesis Doctoral*. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1993.
36. Gil-Gregorio P. "Valoración cognitiva y perfusión cerebral en la enfermedad de Alzheimer". *Tesis Doctoral*. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1994.
37. Mora J, Gil P, Moldes M, Cerdán S, Ribera JM. "Plasma 1H-NMR studies of metabolism in aging and dementia". *X Reunión Anual Internacional de la Fundación IPSEN*. París, Francia, 25 Abril 1994.
38. García-Navarro JA, González-García P, Mora-Fernández J, Pastor-Vicente E, Gil-Gregorio P. "El test cognitivo del reloj: utilidad para medir deterioro cognitivo y apraxia". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1995; **30**: 27 - 31.
39. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. "CAMDEX: A standardised instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with special reference to the early detection of dementia". *Br J Psychiatr* 1986; **149**: 698 - 709.
40. Waldemar G, Paulson OB, Lassen NA. "Brain Imaging with SPECT in Alzheimer's disease". En: Rapoport SI, Petit H, Leys D, Christen Y (Eds.). *Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag. Berlin, 1990; 139 - 144.
41. Nickel O, Nägele-Wöhrle B, Ulrich P. "RCBF-quantification with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT: theory and first results." *Eur J Nucl Med* 1989; **15**: 1 - 8.
42. Montaldi D, Brooks N, McColl JH, et al. "Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**: 33 - 38.
43. "Demencia". *Diccionario de la Real Academia Española*. 21ª Edición. Vol. 1. Real Academia de la Lengua. Madrid, 1992; 678.

44. Torack RM. "The early history of senile dementia". En: Reisberg B (Ed.) *Alzheimer's disease: The standard reference*. The Free Press. New York, 1983.

45. Shakespeare W. "The History of King Lear", Scene 21. En: Shakespeare's Complete Works. Oxford University Press. Oxford, 1988; 937.

46. Rush B. "An account of the state of mind and body in old age". En: *Medical Inquiries and Observations*, vol. 2. Dobson. Philadelphia, 1793.

47. Belar R. "El primer Alzheimer". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; **28**: 178 - 181.

48. Kraepelin E. "Das senile und präsenile Irresein". En: *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Verlag von Johann Ambrosius Barth. Leipzig, 1910; 593 - 632.

49. Ramón y Cajal S. "*Degeneration and regeneration of the nervous system*". Traducción de May RM. Oxford University Press. London, 1928.

50. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd. Edition, revised. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.

51. Katzman R. "Alzheimer's disease". *New Eng J Med* 1986; **314**: 964 - 973.

52. Roth M. "The natural history of mental disorders arising in senium". *J Mentl Sci* 1955; **101**: 281 - 301.

53. Mendez MF, Selwood AS, Mastri AG, Frey WH. "Pick's disease versus Alzheimer's disease. A comparison of clinical characteristics". *Neurology* 1993; **43**: 289 - 292.

54. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Berson DF. "Is 'subcortical dementia' a recognizable clinical entity?". *Ann Neurol* 1983; **14**: 278 - 283.

55. Cummings JL. "Subcortical dementia". *Br J Psychiatry* 1986; **149**: 682 - 697.

56. Clarfield AM. "The reversible dementias: do they reverse?" *Ann Intern Med* 1988; **109**: 476 - 486.

57. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease". *Neurology* 1984; **34**: 939 - 944.

58. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th. Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.

59. López OL, Swihart A, Becker JT. "Reliability of NINCDS - ADRDA clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease". *Neurology* 1990; **40**: 1517 - 1522.

60. Mirra S, Hart M, Terry RD. "Making the diagnosis of Alzheimer's disease". *Arch Pathol Lab Med* 1993; **117**: 132 - 144.

61. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. "Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease". *Neurology* 1995; **45**: 461 - 466.

62. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. "Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS - AIREN International Workshop". *Neurology* 1993; **43**: 250 - 260.

63. López OL, Larumbe MR, Becker JT. "Reliability of NINDS - AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia". *Neurology* 1994; **44**: 1240 - 1245.

64. Morris JC. "Differential diagnosis of Alzheimer's disease". *Clin Geriatr Med* 1994; **10**: 257 - 276.

65. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M, Lanska DJ. "Diagnosis and evaluation of dementia". *Neurology* 1995; **45**: 211 - 218.

66. Aronson MK, Ooi WL, Geva DL, Masur D, Blau A, Frishman W. "Dementia: Age-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old old". *Arch Intern Med* 1991; **151**: 989 - 992.

67. Jorm A, Korten A, Henderson A. "The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature". *Acta Psychiatr Scand* 1987; **76**: 465 - 479.

68. Amaducci L, Lippi A. "The epidemiology of senile dementia in Europe". *Eur J Gerontol* 1991; **2**: 69 - 72.

69. Beard CM, Kokmen E, Offord K, Kurland LT. "Is the prevalence of dementia changing?". *Neurology* 1991; **41**: 1911 -1914.

70. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, et al. "Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study". *Neurology* 1992; **42**: 115 - 119.

71. Wernicke TF, Reischies FM. "Prevalence of dementia in old age: Clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older". *Neurology* 1994; **44**: 250 - 253.

72. Folstein M, Anthony JC, Parhad I, Duffy B, Gruenberg EM. "The meaning of cognitive impairment in the elderly". *J Am Geriatr Soc* 1985; **33**: 228 - 235.

73. Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. "Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population: Rochester, Minnesota, January 1, 1975". *Neurology* 1989; **39**: 773 - 776.

74. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al. "The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980 - 1990 findings". *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 736 - 748.

75. Lobo A, Saz P, Díaz JL. "Las demencias en la ciudad de Zaragoza: Datos preliminares de un estudio epidemiológico". *RAEN* 1989; **30**: 355 - 362.

76. O'Brien MD. "Vascular dementia is underdiagnosed". *Arch Neurol* 1988; **45**: 797 - 799.

77. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, et al. "Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: A door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy". *Neurology* 1990; **40**: 626 - 631.

78. Hachinski VC. "The decline and resurgence of vascular dementia". *Can Med Assoc J* 1990; **142**: 107 - 111.

79. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. "The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980 - 1990 studies". *Ann Neurol* 1991; **30**: 817 - 824.

80. Copeland JRM, Davidson IA, Dewey MC, et al. "Alzheimer's disease, the other dementias, depression and pseudodementia: prevalence, incidence and three year outcome, in Liverpool: AGE-CAT". *Br J Psychiatry* 1992; **161**: 230 - 239.
81. Lobo A, Saz P, Marcos G, Morales F. "Incidence of dementia and other psychiatric conditions in the elderly: Zaragoza study". *Neuroepidemiology* 1992; **11** (Suppl 1): 52 - 56.
82. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, et al. "Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study". *Neurology* 1993; **43**: 515 - 519.
83. Loeb C. "Vascular dementia". *Dementia* 1990; **1**: 175 - 184.
84. Del Ser T, Bermejo F, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantinidis J. "Vascular dementia: A clinicopathological study". *J Neurol Sci* 1990; **96**: 1 - 17.
85. Mendez MF, Underwood JL, Zander BA, Matri AR, Aung JH, Frey WH. "Risk factors in Alzheimer's disease: A clinicopathological study". *Neurology* 1992; **42**: 770 - 775.
86. Mayeux R, Sano M, Chen J, Tatemichi T, Stern Y. "Risk of dementia in first degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders". *Arch Neurol* 1991; **48**: 269 - 273.
87. Bermejo F. "Epidemiología de la demencia: Revisión del tema y datos de España". *Rev Clin Esp* 1987; **181** (Supl 1): 13 - 21.
88. Marx J. "Alzheimer's pathology begins to yield its secrets". *Science* 1993; **259**: 457 - 458.
89. Rowan MJ. "Recent research on the causes of Alzheimer's disease". *Proc Nutr Soc* 1993; **52**: 255 - 262.
90. Tresch DD, Folstein MF, Rabins PV, Hazzard WR. "Prevalence and significance of cardiovascular disease and hypertension in elderly patients with dementia and depression". *J Am Geriatr Soc* 1985; **33**: 530 - 537.
91. Prince M, Cullen M, Mann A. "Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: A case-control study based on the MRC elderly hypertension trial". *Neurology* 1994; **44**: 97 - 104.

92. Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T, et al. "Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia". *JAMA* 1986; **256**: 2203 - 2209.

93. Hardy JA, Higgins GA. "Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis". *Science* 1992; **256**: 184 - 185.

94. Kohlmeyer K. "Morphology of the brain in normal aging and in processes of dementia: Neuropathology and CT findings". En: Häfner H, Moschel G, Sartorius N (Eds.). *Mental health in the elderly: A review of the present state of research*. Springer - Verlag. Berlin 1986; 117 - 126.

95. Selkoe DJ. "The molecular pathology of Alzheimer's disease". *Neuron* 1991; **6**: 487 - 498.

96. Novak M, Kabat J, Wischil CM. "Molecular characterization of the minimal protease resistant tau unit of Alzheimer's disease paired helical filament". *EMBO* 1993; **12**: 365 - 370.

97. Selkoe DJ. "Molecular pathology of amyloidogenic proteins and role of vascular amyloidosis in Alzheimer's disease". *Neurobiol Aging* 1989; **10**: 387 - 395.

98. Hirano A, Zimmermann HM. "Alzheimer's neurofibrillary changes: A topographic study". *Arch Neurol* 1962; **7**: 227 - 242.

99. Delacourte A. "General and dramatic glial reaction in Alzheimer's brain". *Neurology* 1990; **40**: 33 - 37.

100. Khachaturian ZS. "Diagnosis of Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1985; **42**: 1097 - 1105.

101. Hardy J. "Alzheimer's disease: Clinical molecular genetics". *Clin Geriatr Med* 1994; **10**: 239 - 247.

102. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. "Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families". *Science* 1993; **261**: 921 - 923.

103. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. "Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease". *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 9649 - 9653.

104. Roses AD. "Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer's disease expression: Beta-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease". *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; **53**: 429 - 437.

105. Selkoe DJ. "Alzheimer's disease: A central role for amyloid". *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; **53**: 438 - 447.

106. Zubenko GS, Moosy J, Hanin I, Martínez AJ, Rao GR, Koop U. "Bilateral symmetry of cholinergic deficits in Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1988; **45**: 255 - 259.

107. Ferrier IN. "Brain neuropeptides in Alzheimer's disease". *Annals of Psychiatry* 1994; **4**: 113 - 122.

108. Hefti F, Knüsel B. "Neurotrophic factors and neurodegenerative diseases". En: Hefti F, Brachet P, Will B, Christen Y (Eds.). *Growth factors and Alzheimer's disease*. Springer - Verlag. Berlin 1991; 1 - 14.

109. McGeer PL, Akiyama H, Itagaki S, McGeer EG. "Immune system response in Alzheimer's disease". *Can J Neurol Sci* 1989; **16**: 516 - 527.

110. Edwardson JA, Candy JM. "Aluminium and the pathogenesis of senile plaques in Alzheimer's disease, Down's syndrome and chronic renal dialysis". *Ann Med* 1989; **21**: 95 - 97.

111. Godec MS, Asher DM, Masters CL, et al. "Evidence against the transmissibility of Alzheimer's disease". *Neurology* 1991; **41**: 1320 - 1321.

112. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. and participating CERAD neuropathologists. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. "Standardization of the neuropathological assessment of Alzheimer's disease". *Neurology* 1991; **41**: 479 - 486.

113. Brun A, Englund E. "A white matter disorder of dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study". *Ann Neurol* 1986; **19**: 253 - 262.

114. Hachinski VC, Lassen WA, Marshall J. "Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly". *Lancet* 1974; **2**: 207 - 210.

115. Hachinski VC, "Preventable senility: A call for action against the vascular dementias". *Lancet* 1992; **340**: 645 - 648.



116. Chui H, Victoroff HI, Margolin D, et al. "Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers". *Neurology* 1992; **42**: 473 - 480.
117. Robles A. "Demencia vascular". En: Castillo J, Noya M (Eds.). *Patología cerebrovascular isquémica*. Rebro Disseny. Barcelona 1993; 211 - 229.
118. Babikian V, Ropper AH. "Binswanger's disease: A review". *Stroke* 1987; **18**: 2 - 12.
119. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. "Leuko-araiosis". *Arch Neurol* 1987; **44**: 21 - 23.
120. Aharon-Peretz J, Cummings JL, Hill MA. "Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type: Cognition, ventricular size and leuko-araiosis". *Arch Neurol* 1988; **45**: 719 - 721.
121. Hughes W, Dodgson MCH, MacLennan DC. "Chronic cerebral hypertensive disease". *Lancet* 1954; **2**: 770 - 774.
122. Tatemichi TK. "How acute brain failure becomes chronic: A view of mechanisms of dementia related to stroke". *Neurology* 1990; **40**: 1652 - 1659.
123. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. "Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: A prospective clinical and post-mortem neuropathological study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 1037 - 1044.
124. Grafman J. "Heterogeneous disappearance of knowledge in Alzheimer's disease". En: Boller F, Forette F, Khachaturian Z, Poncet M, Christen Y (Eds.). *Heterogeneity of the Alzheimer's disease*. Springer-Verlag. Berlin 1992; 24 - 32.
125. Sky AJ, Grossberg GT. "The use of psychotropic medication in the management of problem behaviors in the patient with Alzheimer's disease". *Med Clin North Am* 1994; **78**: 811 - 822.
126. Folstein MF, Folstein SE, McHush PR. "Mini-Mental State: A practical method for grading the grading the cognitive state of patients for the clinician". *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189 - 198.

127. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD. "Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease". *Neurology* 1992; **42**: 1689 - 1696.

128. López OL, Becker JT. "Patterns of progression in Alzheimer's disease". En: Vellas BJ, Albarede JL, Garry PJ (Eds.). *Dementia and cognitive impairments*. Facts and Research in Neurology. Serdi Publishers. Paris 1994; 53 - 63.

129. Drachmann DA, O'Donnell BF, Lew RA, Swearer JM. "The prognosis of Alzheimer's disease. 'How far' rather than 'How fast' best predicts the course". *Arch Neurol* 1990; **47**: 851 - 856.

130. Boller F, Becker JT, Holland AL, Forbes M, Hood P, McGonigle K. "Predictors of decline in Alzheimer's disease". *Cortex* 1991; **27**: 9 -17.

131. Becker JT, Boller F, López OL, Saxton J, McGonigle K. "The natural history of Alzheimer's disease: Description of study cohort and accuracy of diagnosis". *Arch Neurol* 1994; **51**: 585 - 594.

132. Becker JT, Bajulaiye O, Smith C. "Longitudinal analysis of a two component model of the memory deficit in Alzheimer's disease". *Psychol Med* 1992; **22**: 437 - 445.

133. López OL, Becker JT, Brenner R, Rosen J, Bajulaiye OI, Reynolds CF. "Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: Neuropsychological and electroencephalographic correlates". *Neurology* 1991; **41**: 906 - 912.

134. Chen JY, Stern Y, Sano M, Mayeux R. "Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1991; **48**: 1141 - 1143.

135. Kertesz A, Polk M, Carr T. "Cognition and white-matter changes on magnetic resonance imaging in dementia". *Arch Neurol* 1990; **47**: 387 - 391.

136. Hachinski V. "The assessment of multi-infarct dementia". En: Chopra JS, Jagannathan K, Lechner H (Eds.). *Progress in cerebrovascular disease: Current concepts in stroke and vascular dementia*. Elsevier. Amsterdam 1990; 103 - 108.

137. Caplan LR. (Ed.) "Penetrating and Branch Artery Disease". En: *Stroke: A Clinical Approach*. 2nd edition. Butterworth-Heinemann. Boston 1993; 273 - 297.

138. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. "Cerebral blood flow in dementia". *Arch Neurol* 1975; **32**: 632 - 637.

139. Loeb C, Gandolfo C. "Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia". *Stroke* 1983; **14**: 399 - 401.

140. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. "Pathological verification of ischemia score in differentiation of dementia". *Ann Neurol* 1980; **7**: 486 - 488.

141. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, et al. "Survival in Alzheimer's disease and vascular dementia". *Neurology* 1985; **35**: 834 - 840.

142. Markesburg WR. "The diagnosis of Alzheimer's disease". *Arch Pathol Lab Med* 1993; **117**: 129 - 131.

143. Boller F, López O, Moosy J. "Diagnosis of dementia: Clinicopathological correlations". *Neurology* 1989; **39**: 76 - 79.

144. Mölsa PK, Paljärvi L, Rinne J, Rinne U, Säkö E. "Validity of clinical diagnosis in dementia: A prospective clinicopathological study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; **48**: 1085 - 1090.

145. Eisdorfer C, Sevush S, Barry PP, Kumar V, Loewenstein DA. "Evaluation of the demented patient". *Med Clin North Am* 1994; **78**: 773 - 793.

146. Siu AL. "Screening for dementia and investigating its causes". *Ann Intern Med* 1991; **115**: 122 - 132.

147. Mendez M, Ala T, Underwood KL. "Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease". *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 1095 - 1099.

148. Kaplan E. "The process approach to neuropsychological assessment of psychiatric patients". *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1990; **2**: 72- 87.

149. Lobo A, Ezquerro J. "El 'Mini Examen Cognoscitivo'. Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos". *Actas Luso-Españolas Neurol Psiq* 1979; **3**: 189 - 202.

150. Ylikoski R, Erkinjuntti YR, Sulkava T, Juva R, Tilvis K, Valvane J. "Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini-Mental State Examination in Finland". *Acta Neurol Scand* 1992; **85**: 391 - 396.
151. Tombaugh TN, McIntyre C. "The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review". *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 922 - 935.
152. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. "Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level". *JAMA* 1993; **269**: 2386 - 2391.
153. Katzman R. "Validation of short Orientation-Memory-Concentration test of cognitive impairment". *Am J Psychiatry* 1983; **140**: 140 - 146.
154. Shulman KI, Sheoletsy R, Silver L. "The challenge of time clock drawing and cognitive function in the elderly". *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; **1**: 135 - 140.
155. Irving G, Robinson RA, McAdam W. "The validity of some cognitive test in the diagnosis of dementia". *Br J Psychiatry* 1970; **117**: 149 - 156.
156. Pfeiffer E. "A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficient in elderly patients". *J Am Geriatr Soc* 1975; **23**: 433.
157. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. "The association between quantitative measure of dementia and change in the cerebral grey matter of elderly subjects". *Br J Psychiatry* 1968; **114**: 797 - 811.
158. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Cohen LA, Martin RL. "A new scale for the stating of dementia". *Br J Psychiatry* 1982; **140**: 566 - 572.
159. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ. "The Global Deterioration Rating Scale: An instrument on the assessment of primary degenerative dementia". *Am J Psychiatry* 1982; **139**: 1136 - 1139.
160. Reisberg B, Ferris SH, Sclan JG. "Empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for stating Alzheimer's disease". *Am J Psychiatry* 1993; **150**: 680 - 688.
161. Jorm AF, Scott R, Jacomb PA. "Assessment of cognitive decline in dementia by informant questionnaire". *Int J Geriatr Psychiatry* 1989; **4**: 35 - 39.

162. Morris JC, Heyman A, Mohs R, et al. "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)". *Neurology* 1989; **39**: 1159 - 1165.
163. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. "A new rating scale for Alzheimer's disease". *Am J Psychiatry* 1984; **141**: 135 - 136.
164. Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, Mayeux R. "Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease". *Neurology* 1990; **40**: 8 - 14.
165. Fox JH, Bennet DA, Heyworth JA, et al. "Primitive reflexes". *Neurology* 1989; **39**: 1001 - 1002.
166. Cummings JL. "Treatable dementia". En: Mayeux R, Rosen WG (Eds.). *The Dementias*. Raven Press. New York 1983; 165 - 183.
167. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. "Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis". *N Eng J Med* 1988; **318**: 1720 - 1728.
168. Bennet DA, Evans DA. "Alzheimer's disease". *Disease a Month* 1992; **38**: 1 - 64.
169. van Gool WA, Bolhuis PA. "Cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease". *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 1025 - 1039.
170. Farlow M, Ghetti B, Benson MD, Farrow JS, van Nostrand WE, Wagner SL. "Low cerebrospinal-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's disease". *Lancet* 1992; **340**: 453 - 454.
171. Leuchter A, Dely KA, Rosenberg S, Abrams M. "Prevalence and significance of electroencephalographic abnormalities in patients with suspected organic mental syndroms". *J Am Geriatr Soc* 1993; **41**: 605 - 612.
172. Martín-Loeches M, Gil P, Jiménez F, et al. "Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia". *Biol Psychiatry* 1991; **29**: 211 - 223.
173. Martín-Loeches M, Gil P, Rubiá F. "Two Hz wide EEG bands in Alzheimer's disease". *Biol Psychiatr* 1993; **33**: 153 - 159.

174. Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. "Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: A controlled study". *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; **86**: 15 - 22.

175. Williams PA, Jones GH, Briscoe JM, Thomas R, Cronin P. "P300 and reaction time measures in senile dementia of the Alzheimer type". *Br J Psychiatry* 1991; **159**: 410 - 414.

176. Prichard JW, Brass LM. "New anatomical and functional imaging methods". *Ann Neurol* 1992; **32**: 395 - 400.

177. Jagust WJ, Eberling JL. "MRI, CT, SPECT, PET: Their use in diagnosing dementia". *Geriatrics* 1991; **46**: 28 - 35.

178. Ries F, Horn R, Hillekamp J, Honisch C, Köning M, Solymosi L. "Differentiation of multiinfarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters". *Stroke* 1993; **24**: 228 - 235.

179. Rao KCVG. "The CSF spaces (Hydrocephalus and Atrophy)". En: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA (Eds.). *Cranial MRI and CT*. 3rd Edition. McGraw-Hill. New York 1992; 227 - 294.

180. Sullivan ES, Shear P, Mathalon DH, et al. "Greater abnormalities of brain cerebrospinal fluid volumes in younger than in older patients with Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1993; **50**: 359 - 373.

181. Howinson J, Kaye JA, Holm L, Howinson D. "Interuncal distance marker of aging and Alzheimer's disease". *AJNR* 1993; **14**: 647 - 650.

182. Lopez OL, Becker JT, Rezek D, et al. "Neuropsychiatric correlates of cerebral white-matter radiolucencies in probable Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1992; **49**: 828 - 834.

183. 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**: 967 - 972.

184. Murphy DGM, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport S, Horwitz B. "Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging". *Arch Neurol* 1992; **49**: 839 - 845.

185. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. "Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter". *Arch Neurol* 1992; **49**: 825 - 827.

186. Phelps ME, Mazziota JC, Huang SC. "Study of cerebral function with positron emission tomography". *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; **2**: 113 - 162.

187. De Leon MJ, Ferris SH, George AE, Reisberg B, Christman DR, Kricheff II, Wolf AP. "Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease". *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; **3**: 391 - 394.

188. Marchal G, Rioux P, Petit-Taboues MC, et al. "Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging". *Arch Neurol* 1992; **49**: 1013 - 1020.

189. Haxby JV, Grady CL, Koss E, et al. "Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of Alzheimer type". *Arch Neurol* 1990; **47**: 753 - 760.

190. Haxby JV. "Cognitive deficits and local metabolic changes in dementia of the Alzheimer type". En: Rapoport SI, Petit H, Leys D, Christen Y (Eds.): *Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag, Berlin, 1990; 109 - 119.

191. Frackowiak RSJ. "The significance of regional cerebral blood flow and metabolism for processes of aging and dementia". En: Häfner H, Moschel G, Sartorius N (Eds.). *Mental health in the elderly: A review of the present state of research*. Springer - Verlag, Berlin 1986; 146 - 153.

192. Pettegrew JW, Klunk WE. "Nuclear magnetic resonance study of phospholipid metabolites in Alzheimer's disease". En: Rapoport SI, Petit H, Leys D, Christen Y (Eds.): *Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag, Berlin, 1990; 159 - 165.

193. Bottomley PA, Cousins JP, Pendrey DL, et al. "Alzheimer dementia: Quantification of energy metabolism and mobile phosphoesters with P-31 NMR spectroscopy". *Radiology* 1992; **183**: 695 - 699.

194. Llinás-Reglá J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J. "Entrevistas diagnósticas estructuradas. El CAMDEX". En: del Ser T, Peña J (Eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. JR Prous S.A. Barcelona, 1994; 223 - 240.

195. O'Connor DW, Pollit PA, Hyde JB, et al. "The prevalence of dementia as measured by the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination". *Acta Psychiatr Scand* 1989; **79**: 190 - 198.

196. Brayne C, Calloway P. "An epidemiological study of dementia in a rural population of elderly women". *Br J Psychiatry* 1989; **155**: 214 - 219.

197. Clarke M, Jagger C, Anderson J, Battcock T, Kelly F, Stern MC. "The prevalence of dementia in a total population: A comparison of two screening instruments". *Age Ageing* 1991; **20**: 394 - 403.

198. Jagger C, Clarke M, Anderson J, Battcock T. "Dementia in Melton-Mowbray. A validation of earlier findings". *Age Ageing* 1992; **21**: 205 - 210.

199. Hodkinson M. "Evaluation of mental test score for assessment of mental impairment in the elderly". *Age Ageing* 1972; **1**: 233 - 238.

200. Blessed G, Black SE, Butler T, Kay WK. "The diagnosis of dementia in the elderly. A comparison of CAMCOG, the AGE-CAT program, DSM - III, the Mini-Mental State Examination and some short rating scales". *Br J Psychiatry* 1991; **159**: 193 - 198.

201. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. "A computerised psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT". *Psychol Med* 1986; **16**: 89 - 99.

202. Fleiss JL. "*Statistical methods for rates and proportions*". 2nd. edition. Wiley & Sons. New York 1981.

203. Hendrie H, Hall KS, Brittain HM, et al. "The CAMDEX: A standardized instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly. A replication with a US sample". *J Am Geriatr Soc* 1988; **36**: 402 - 408.

204. Vilalta J, Llinás J, López-Pousa S, Vidal C, Amiel J. "CAMDEX: Validación de la adaptación española". *Neurología* 1990; **5**: 117 - 120.

205. Llinás J, Vilalta J, López-Pousa S, Amiel J, Vidal C. "CAMDEX: Fiabilidad interexaminadores en la adaptación española". *Neurología* 1990; **5**: 120 - 122.

206. Neri M, Roth M, Mountjoy CQ, et al. "Validation of the full and short forms of the CAMDEX interview for diagnosing dementia: Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly". *Dementia* 1994; **5**: 257 - 265.



207. Derix MM, Hofstede AB, Teunisse S, et al. "CAMDEX-N: The Dutch version of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly with automatic data processing". *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1991; **22**: 143 - 150.

208. Roelands M, Baro F, Dom H, Wostyn P. "Epidemiology research on dementia in Antwerp, Belgium". *Neuroepidemiology* 1992; **11** (Suppl 1): 48 - 51.

209. Griefenhagen A, Kurz A, Wiseman M, Haupt M, Zimmer R. "Cognitive assessment in Alzheimer's disease: What does the CAMCOG assess?". *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; **9**: 743 - 750.

210. Burns A, Robin J, Levy R. "Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease". *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 39 - 45.

211. O'Connor DW, Pollit PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Roth M. "A follow-up study of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination". *Acta Psychiatr Scand* 1990; **81**: 78 - 82.

212. O'Connor DW, Pollit PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Roth M. "The progression of mild idiopathic dementia in a community population". *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 246 - 251.

213. Costa DC, Ell PJ. "The evolution of rCBF SPET studies". En: Costa DC, Ell PJ (Eds.). *Brain blood flow in Neurology and Psychiatry*. Churchill-Livingstone. Edinburg 1991; 5 - 19.

214. Holman BL, Devous MD. "Functional brain SPECT: The emergence of a powerful clinical method". *J Nucl Med* 1992; **33**: 1888 - 1904.

215. Bonne O, Krausz Y, Lerer B. "SPECT imaging in Psychiatry: A review". *Gen Hosp Psychiatry* 1992; **14**: 296 - 306.

216. van Heertum R, Miller SH, Mosesson RE. "SPECT brain imaging in neurologic disease". *Radiol Clin North Am* 1993; **31**: 881 - 907.

217. Maurer AH. "Nuclear Medicine: SPECT in comparison to PET". *Radiol Clin North Am* 1988; **26**: 1059 - 1074.

218. Dobbelier A, Diercks RA, Vanderivere J. "High spatial resolution using three head relative gammacamera and support fine lead fanbeam collimator". *Eur J Nucl Med* 1991; **18**: 600 - 601.

219. Tsui BM, Zhao X, Frey EC, McCartney WH. "Quantitative single-photon emission computed tomography: basics and clinical considerations". *Sem Nucl Med* 1994; **24**: 38 - 65.

220. Mettler FA, Guibertau MJ. (Eds.). "*Essentials of nuclear medicine imaging*". 3rd. edition. WB Saunders. Philadelphia 1991.

221. Warner DS, Kassell NF, Boarini DJ. "Microsphere cerebral blood flow determination". En: Wood JH. (Ed.). *Cerebral blood flow: Physiological and clinical aspects*. McGraw-Hill. New York 1987; 288 - 298.

222. Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JI, Hasselbach SG. "Quantitative measurement of cerebral blood flow using SPECT and  $^{99m}\text{Tc}$  - HMPAO compared to  $^{133}\text{Xe}$ ". *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; **8**: 65 - 81.

223. Nordberg A. "In vivo detection of neurotransmitter changes in Alzheimer's disease". *Ann N Y Acad Sci* 1993; **695**: 27 - 33.

224. Kung FA. "New technetium 99m labeled brain perfusion imaging agents". *Semin Nucl Med* 1990; **20**: 150 - 158.

225. Lucignani G, Rossetti C, Ferrario P, et al. "'In vivo' metabolism and kinetics of Tc 99m - HMPAO". *Eur J Nucl Med* 1990; **16**: 249 - 255.

226. Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY. "Technetium 99m HMPAO stereoisomers: Differences in interaction with glutation". *J Nucl Med* 1988; **29**: 1988 - 2000.

227. Woods SW, Pearshall HR, Seibyl P, Hoffer PB. "Single photon emission computed tomography in neuropsychiatric disorders". En: Hoffer PB (Ed.). *The year book of nuclear medicine*. Mosby Year Book. St. Louis 1991.

228. Devous MD, Stokely EM, Bonte FJ. "Quantitative imaging of regional cerebral blood flow by dynamic single-photon tomography". En: Holman BL. (Ed.). *Radionuclide imaging of the brain*. Churchill-Livingstone. New York 1985; 135 - 162.

229. Puchel R, Pavía X. "Principios físicos e instrumentación". En: Carrió I, Estorch M, Berna L. (Eds.). *Estudios isotópicos en medicina*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1992; 13 - 24.

230. Oppenheim BE, Beck RN. "The scintillation detector". En: Gottschak A, Hoffer PB, Potchen EJ (Eds.). *Diagnostic Nuclear Medicine*. Vol I. 2nd edition. Williams & Wilkins. Baltimore 1988; 55 - 63.

231. Links JM. "Multidetector single photon emission tomography: are two (or three or four) heads really better than one?". *Eur J Nucl Med* 1993; **20**: 440 - 447.

232. Kimura K, Hashikawa K, Etani H, et al. "A new apparatus for brain imaging: four-head rotating gamma camera single-photon emission computed tomography". *J Nucl Med* 1990; **31**: 603 - 609.

233. Rogers WL, Clinthorne NH, Stamos J, et al. "Performance evaluation of SPRINT, a single-photon ring tomograph for brain imaging". *J Nucl Med* 1984; **25**: 1013 - 1018.

234. Kanno I, Uemura K, Miyura S, Miyura Y. "HEADTOME: A hybrid emission tomograph for single-photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1981; **5**: 216 - 226.

235. Hill TC, Stoddart HF, Doherty MD, Alpert NM, Wolfe AP. "Simultaneous SPECT acquisition of CBF and metabolism". *J Nucl Med* 1988; **29**: 876 - 877.

236. Hellman RS, Collier BD. "Single photon emission computed tomography: a clinical experience". En: Freeman LM, Weissmann HS. (Eds.). *Nuclear Medicine Annual 1987*. Raven Press. New York 1987; 51 - 101.

237. Blockland KA, Reiber HHC, Pauwels EKJ. "Quantitative analysis in single photon emission tomography". *Eur J Nucl Med* 1992; **19**: 47 - 61.

238. Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. "Non-invasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium - 99m hexamethyl propylene amine oxime". *Eur J Nucl Med* 1993; **20**: 391 - 401.

239. Claus JJ, van Harskamp F, Breteler MMB, et al. "The diagnostic value of SPECT with Tc99m HMPAO in Alzheimer's disease: A population-based study". *Neurology* 1994; **44**: 454 - 461.

240. Waldemar G, Hasselbalch SG, Andersen AR, et al. "Technetium-99m-d,l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging". *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; **11**: 508 - 521.

241. Davis PC, Mirra SS, Alazraki N. "The brain in older persons with and without dementia: Findings on MR, PET, and SPECT images". *AJR* 1994; **162**: 1267 - 1278.

242. Johnson KA, Holman BL, Rosen TJ, Nagel JS, English RJ, Growdon JH. "Iofetamine I-123 single photon emission computed tomography is accurate in the diagnosis of Alzheimer's disease". *Arch Intern Med* 1990; **150**: 752 - 756.

243. Holman BL. "Perfusion and receptor SPECT in the dementias. George Taplin Memorial Lecture". *J Nucl Med* 1986; **27**: 855 - 860.

244. Neary D, Snowden JS, Shields RA, et al. "Single photon emission tomography using Tc-99m-HMPAO in the investigation of dementia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; **50**: 1101 - 1109.

245. Perani D, Di Piero V, Vallar G, et al. "Technetium-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease". *J Nucl Med* 1988; **29**: 1507 - 1514.

246. Battistin L, Pizzolato G, Dam M, et al. "Regional cerebral blood flow study with Tc<sup>99m</sup> Hexamethyl-Propyleneamine Oxime single photon emission computed tomography in Alzheimer's and multiinfarct dementia". *Eur Neurol* 1990; **30**: 296 - 301.

247. Launes J, Sulkava R, Erkinjuntti T, et al. "Tc-99m HMPAO SPECT in suspected dementia". *Nucl Med Commun* 1991; **12**: 757 - 765.

248. Bonte FJ, Hom J, Tintner R, Weiner MF. "Single photon tomography in Alzheimer's disease and the dementias". *Semin Nucl Med* 1990; **20**: 342 - 352.

249. Burns A, Philpot M, Costa DC, Ell PJ, Levy R. "The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 248 - 253.

250. Domper M, Richter JA, Lacruz F, Arbizu J, Manubens JM, García MJ, Martínez-Lage M. "Tomografía por emisión de fotones cerebral. Valor del índice corticocerebeloso y patrones gammagráficos en la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones". *Med Clin (Barc)* 1991; **96**: 1 - 5.

251. O'Brien JT, Eagger S, Syed GMS, et al. "A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 1182 - 1187.

252. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A. "The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: A prospective study using technetium-99m HMPAO SPECT". *J Nucl Med* 1992; **33**: 181 - 185.

253. Nagel JS, Ichise M, Holman BL. "The scintigraphic evaluation of Huntington's disease and other movement disorders using single photon emission computed tomography perfusion brain scans". *Sem Nucl Med* 1991; **21**: 11 - 13.

254. Grunwald F, Zierz S, Broich K, Schumacher S, Bockisch A, Biersack HJ. "HMPAO SPECT imaging resembling Alzheimer-type dementia in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)". *J Nucl Med* 1990; **31**: 1740 - 1742.

255. Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, et al. "Differential diagnosis of bilateral parietal abnormalities in I-123 IMP SPECT imaging". *Clin Nucl Med* 1990; **15**: 893 - 899.

256. Arias JA, Basebach A, González-Mate A, Meroño A, Cabranes JA, del Olmo J. "PET y SPECT en enfermedades mentales y aspectos neuroquímicos de interés". *Rev Esp Med Nuclear* 1990; **9**: 36 -48.

257. Bonte FJ, Tintner R, Weyner M, Bigio E, White C. "Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation". *Radiology* 1993; **186**: 361 - 365.

258. Ohnishi T, Hoshi H, Nagamachi S, et al. "Regional cerebral blood flow study with I123-IMP in patients with degenerative dementia". *AJNR* 1991; **12**: 5 - 13.

259. Cummings JL. "The mental status examination". *Hosp Pract* 1993; **12**: 56 - 58.

260. Lee H, Kramer J. "Brain SPECT imaging in progressive aphasia". *Clin Nucl Med* 1992; **17**: 800 - 803.

261. Dierckx RA, Saerens J, de Deyn PP, Verslegers W, Marien P, Vandevivere J. "Evolution of technetium-99m-HMPAO SPECT and brain mapping in a patient presenting with echolalia and palilalia". *J Nucl Med* 1991; **32**: 1619 - 1621.

262. Wyper D, Teasdale E, Patterson J, et al. "Abnormalities in rCBF and computed tomography in patients with Alzheimer's disease and in controls". *Br J Radiol* 1993; **66**: 23 - 27.

263. Johnson KA, Kijewski MF, Becker A, et al. "Quantitative brain SPECT in Alzheimer's disease and in normal aging". *J Nucl Med* 1993; **34**: 2044 - 2048.

264. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. "The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography". *Arch Neurol* 1987; **44**: 258 - 262.
265. Kawabata K, Tachibana H, Sugita M, Fukuchi M. "A comparative I-123 IMP SPECT study in Binswanger's disease and Alzheimer's disease". *Clin Nucl Med* 1993; **18**: 329 - 336.
266. Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. "Crossed cerebellar diaschisis. Further studies". *Brain* 1986; **109**: 677 - 694.
267. Fazekas F, Payer F, Valetitsch H, et al. "Brain stem infarction and diaschisis: A SPECT cerebral perfusion study". *Stroke* 1993; **24**: 1162 - 1166.
268. Arias JA, Cuadrado ML. "Diasquisis y tomografía de emisión". *Rev Esp Med Nuclear* 1993; **12**: 72 - 80.
269. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, et al. "Frontal lobe degeneration". *Neurology* 1991; **41**: 1374 - 1382.
270. Lees AJ. "Progressive supranuclear palsy". En: Cummings JL. (Ed.). *Subcortical dementia*. Oxford University Press. New York 1990; 121 - 131.
271. Smith FW, Genwell HG, Sharp PF, Benson JAO. "Technetium 99m-HMPAO imaging in patients with basal ganglia disease". *Br J Radiol* 1988; **61**: 914 - 920.
272. Sawada H, Udaka F, Kameyama M, et al. "SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 960 - 963.
273. Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, et al. "Brain perfusion imaging in Parkinson's disease and Alzheimer's disease demonstrated by three-dimensional surface display with 123I-iodoamphetamine". *Dementia* 1993; **4**: 334 - 341.
274. O'Connell RA, van Heertum RL, Billick SB, et al. "Single photon emission computed tomography with I<sup>123</sup> IMP in the differential diagnosis of psychiatric disorders". *J Neuropsychiatry* 1989; **1**: 145 - 153.

275. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, et al. "Regional cerebral blood flow in mood disorders. Comparison of major depressives and normal controls at rest". *Arch Gen Psychiatry* 1990; **47**: 60 - 70.

276. Delvenne V, Delecluse F, Hubain P, Schoutens A, de Maertelaer V, Mendlewicz J. "Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders". *Br J Psychiatry* 1990; **157**: 359 - 365.

277. Devous MD, Gullion C, Granneman B, Rush AJ. "Regional cerebral blood flow alterations in unipolar depression". *J Nucl Med* 1991; **32**: 951 - 952.

278. Curran SM, Murray CM, van Beck M, et al. "A single photon emission computerised tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer - type dementia". *Br J Psychiatry* 1993; **163**: 155 - 165.

279. Johnson KA, Mueller ST, Walshe TM, English RJ, Holman BL. "Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease: use of single photon emission computed tomography and iofetamine hydrochloride I123". *Arch Neurol* 1987; **44**: 165 - 168.

280. Smith GS, de Leon MJ, George AE, et al. "Topography of cross-sectional and longitudinal glucose metabolic deficits in Alzheimer's disease: Pathophysiologic implications". *Arch Neurol* 1992; **49**: 1142 - 1150.

281. Wolfe N, Reed BR, Eberling JL, Jagust WJ. "Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomography predicts the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1995; **52**: 257 - 262.

282. Haxby JV, Duara R, Grady CL, Cutler NR, Rapoport SI. "Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease". *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; **5**: 193 - 200.

283. Haxby JV, Grady CL, Friedland RP, Rapoport SI. "Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive impairments in early dementia of the Alzheimer type: longitudinal confirmation". *J Neurol Transm* 1987; **24**: 49 - 51.

284. Mortel KF, Pavol MA, Wood S, et al. "Prospective studies of cerebral perfusion and cognitive testing among elderly normal volunteers and patients with ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease". *Angiology* 1994; **45**: 171 - 180.

285. Messa C, Perani D, Lucignani G, et al. "High-Resolution Technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: Comparison with Fluorine-18-FDG PET". *J Nucl Med* 1994; **35**: 210 - 216.

286. Foley F. Chairman. *NIH Consensus Development Conference Statement, Vol 6, n° 11*. "Differential diagnosis of dementing disease". Washington D.C. Government Printing Office 1987; 1 - 9.

287. Bermejo F. "La demencia como síndrome. Concepto y diagnóstico diferencial". En: Ribera JM. (Ed.). *Patología Neurológica y Psiquiátrica en Geriatría*. Edimsa. Madrid 1989; 175 - 185.

288. Friedland RP. "Normal pressure hydrocephalus and the saga of the treatable dementias". *JAMA* 1989; **262**: 2577 - 2581.

289. Rovner BW, Broadhead J, Spencer M, Carson K, Folstein MF. "Depression and Alzheimer's disease". *Am J Psychiatry* 1989; **146**: 350 - 353.

290. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. "Development and validation of a geriatric depression rating scale. A preliminary report". *J Psychiatr Res* 1983; **17**: 37 - 49.

291. Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS. The Lund and Manchester Groups. "Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 416 - 418.

292. Crystal H, Dickson D, Lizardi J, Davies P, Wolfson LI. "Antemortem diagnosis of diffuse Lewy body disease". *Neurology* 1990; **38**: 1682 - 1687.

293. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. "Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case control studies". *Int J Epidemiol* 1991; **20** (Suppl 2): S48 - S57.

294. Rocca WA, van Duijn CM, Clayton D, et al. "Maternal age and Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case control studies". *Int J Epidemiol* 1991; **20** (Suppl 2): S21 - S27.

295. Graves AB, White E, Koepsell TD, et al. "The association between head trauma and Alzheimer's disease". *Am J Epidemiol* 1990; **131**: 491 - 501.



296. Grupo de Estudios de Demencia. Sociedad Española de Neurología. "Definición, clasificación y estudio del paciente demente". Prous editores. Barcelona 1989.

297. Bermejo-Pareja F, del Ser-Quijano T. "La graduación de las demencias y su estadio evolutivo". En: del Ser T, Peña J (Eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. JR Prous S.A. Barcelona, 1994; 179 - 199.

298. Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, et al. "BEHAVE - AD. A clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioural symptomatology in Alzheimer's disease". En: Altman HJ. (Ed.). *Alzheimer's disease: problems, prospects and perspectives*. Plenum Press. New York. 1987; 1 - 16.

299. Salamero M, Marcos T. "Factor study of the Geriatric Depression Scale". *Acta Psychiatr Scand* 1992; **86**: 283 - 286.

300. Rao KCVG. "Normal anatomy". En: Kee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA. (Eds.). *Cranial MRI and CT*. 3rd Edition. McGraw-Hill. New York 1992; 85 - 118.

301. "Operating instructions. ORBITER detector stands. Model 6601". (Publication nº 5551304, revision C). Siemens 1990.

302. "Operating instructions SPECT 3.2 user's guide for MicroDelta / MaxDelta". (Publication nº 1782197, revision 01). Siemens 1992.

303. Masden JC. "The localization of lesions affecting the cerebral hemispheres". En: Brazis PW, Masden JC, Biller J (Eds.). *Localization in clinical neurology*. Little Brown. Boston 1990; 361 - 428.

304. Rumeau C, Govaza A, Salomon G, et al. "Identification of cortical sulci and gyri using magnetic resonance imaging: a preliminary study". En: Govaza A, Salomon G. (Eds.). *Brain anatomy and magnetic resonance imaging*. Springer Verlag. Berlin 1988; 11 - 31.

305. Gerhardt P, Frommhold W. (Eds.) "Atlas de correlaciones anatómicas". (Traducción española). Salvat. Barcelona 1989.

306. Risberg J. "Cerebral blood flow in dementias". *Danish Med Bull* 1985; **32** (Suppl 1): 48 - 50.

307. Argimón JM, Jiménez J. (Eds.). *"Métodos de investigación. Aplicados a la atención primaria de la salud"*. Doyma. Barcelona 1991.
308. Domènech JM (Ed.). *"Una síntesis de los métodos estadísticos"*. 3ª Edición. Herder. Barcelona 1993.
309. Carrasco JL. (Ed.). *"El método estadístico en la investigación biomédica"*. 4ª Edición. Editorial Ciencia. Madrid 1989.
310. Colton T. (Ed.). *"Estadística en Medicina"* (Traducción española). 7ª Reimpresión. Masson - Salvat Medicina. Barcelona 1992.
311. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AL, Greenland P. "Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures". *Ann Intern Med* 1981; **94**: 553 - 600.
312. *"Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)"*. SPSS 5.0. for windows. Chicago 1992.
313. Alvarez-Cáceres R. *"Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS. Aplicación a las ciencias de la salud"*. (Ed.) Díaz de Santos, Madrid 1995.
314. Riba-Lloret MD (Ed.). *"Una panorámica de las técnicas estadísticas multivariantes"*. 4ª Edición. Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra 1992.
315. *"Medical Subject Headings for MEDLINE"*. National Library of Medicine. Bethesda, U.S.A.
316. *"Cumulated Index medicus. Bibliography of Medical Reviews"*. U.S. Department of Health and Human Services. National Library of Medicine. Bethesda, U.S.A.
317. *"Current Contents. Clinical Medicine"*. The Institute for scientific information. Philadelphia, U.S.A.
318. *"Índice Médico Español"*. Unidad de Bibliometría y Análisis Documental de la Universidad de Valencia - C.S.I.C. Valencia.
319. International Committee of Medical Journals. "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals". *JAMA* 1993; **269**: 2282 - 2286.

320. "Microsoft Word version 6.0". Microsoft Corporation. Redmond 1993, U.S.A.
321. "Harvard Graphics version 3.0". Software Publishing Corporation 1991, U.S.A.
322. "NCR<sup>®</sup> system 3230". (1P017-0053622). NCR Corporation, Dayton, Ohio, U.S.A.
323. Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter N, Berg G, Rapoport SI. "Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia". *Arch Neurol* 1986; **43**: 882 - 885.
324. Waldemar G, Bruhn P, Kristensen M, Johnsen A, Paulson OB, Lassen NA. "Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a <sup>99m</sup>Tc - d, I - HMPAO SPECT study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 285 - 295.
325. Reed BR, Jagust WJ, Seab JP, Ober BA. "Memory and regional cerebral blood flow in mildly symptomatic Alzheimer's disease". *Neurology* 1989; **39**: 1537 - 1539.
326. McKeith IG, Bartholomew PH, Irvine EM, Cook J, Adams R, Simpson ES. "Single photon emission computerised tomography in elderly patients with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: Regional uptake of technetium-labelled HMPAO related to clinical measurements". *Br J Psychiatry* 1993; **163**: 597 - 603.
327. Ichimiya A, Herholz K, Mielke R, Kessler J, Slansky I, Heiss WD. "Difference of regional cerebral metabolic pattern between presenile and senile dementia of the Alzheimer type: A factor analytic study". *J Neurol Sci* 1994; **123**: 11 - 17.
328. Buckwalter JG, Sohel E, Dunn M, Diz M, Henderson VW. "Gender differences on a brief measure of cognitive functioning in Alzheimer's disease". *Arch Neurol* 1993; **50**: 757 - 760.
329. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. "The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: Functional and behavioural concomitants based upon cross sectional and longitudinal observations". En: Iqbal K, Wisniewski HM, Winblad B. (Eds.). *Alzheimer's disease and related disorders*. Alan R Lis. New York. 1989; 23 - 24.

330. Kay DW, Blessed G, Black SE. "Methodological problems with diagnosis of dementia in community surveys: The choice of items to study higher functions". *Neuroepidemiology* 1992; **11** (Suppl 1): 94 - 99.

331. Craik FIM, Byrd M, Swanson JM. "Patterns of memory loss in three elderly samples". *Psychol Aging* 1987; **2**: 79 - 86.

332. della Sala E, Luchelli F, Spinner H. "Ideomotor apraxia in patients with dementia of the Alzheimer type". *J Neurol* 1987; **234**: 91 - 93.

333. Flicker C, Ferris SH, Crook T, et al. "The effects of aging and dementia in concept formation as measured on an object sorting task". *Dev Neuropsychol* 1986; **2**: 65 - 72.

334. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ. "Senile dementia of the Alzheimer type: Diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment staging". En: Traber J, Gispen WH. (Eds.). *Senile dementia of the Alzheimer type*. Springer-Verlag. Berlin 1985; 18 - 37.

335. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, et al. "Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study". *Am J Psychiatry* 1991; **148**: 1240 - 1242.

336. Nordberg A. "Positron Emission Tomography in the evaluation of new treatment strategies in Alzheimer's disease". *Ann Psychiatry* 1994; **4**: 185 - 194.

337. Chang L, Yener GG, Miller BL, Mehninger M. "Magnetic Resonance Spectroscopy and single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease: New direction". En: Vellas BJ, Albaredo JL, Garry PJ (Eds.). *Dementia and cognitive impairments. Facts and Research in Neurology*. Serdi Publishers. Paris 1994; 39 - 51.

338. Lewis DH, Cohen WA, Kuntz CD, Winn HR. "White matter ischemia on brain SPECT". *J Nucl Med* 1994; **35**: 1476 - 1481.

339. Habert M, Spampinato V, Mas J, et al. "A comparative technetium 99m hexamethylpropyle amine oxime SPET study in different types of dementia". *Eur J Nucl Med* 1991; **18**: 3 - 11.

340. Jagust WJ, Friedland RP, Budinger TF, Koss E, Ober BA. "Longitudinal studies of regional cerebral metabolism in Alzheimer's disease". *Neurology* 1988; **38**: 909 - 912.

341. Koss E, Friedland RP, Ober BA. "Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early and late onset Alzheimer type dementia". *Am J Psychiatry* 1985; **142**: 638 - 640.

342. Friedland RP, Budinger TF, Koss E, Ober BA. " Alzheimer's disease: Anterior-posterior and lateral hemispheric alterations in cortical glucose utilization". *Neurosci Lett* 1985; **53**: 235 - 240.

343. Kumar A, Newberg A, Alavi A, et al. "Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: A preliminary positron emission tomography study". *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 7019 - 7023.

344. Schapiro MB, Pietrini P, Grady CL, et al. "Reductions in parietal and temporal cerebral metabolic rates for glucose are not specific for Alzheimer's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**: 859 - 864.

345. Chui HC. "Dementia: A review emphasizing clinico-pathologic correlation and brain behavior relationship". *Arch Neurol* 1989; **46**: 806 - 814.

346. Reisberg B. "Remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease". *Hosp Commun Psychiatry* 1986; **37**: 1199 - 1201.

347. Luria AR. "*Higher cortical functions in man*". Basic Books. New York 1966.