

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN  
PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y  
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Ariadna Besga Basterra**

Bajo la dirección de los doctores  
Tomás Ortiz Alonso, Pedro Gil Gregorio y José Manuel Ribera Casado

**Madrid, 2008**

- **ISBN: 978-84-692-0148-0**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN  
PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE  
Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

TESIS DOCTORAL

ARIADNA BESGA BASTERRA

MADRID. CURSO ACADÉMICO 2007-2008.

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CURSO ACADÉMICO 2007-2008

TÍTULO:

**NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN PACIENTES CON  
DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

AUTORA:

**Ariadna Besga Basterra**  
Servicio de Geriatría  
Hospital Clínico San Carlos

DIRECTORES :

**Profesor Tomás Ortiz Alonso**  
Catedrático de Psiquiatría y Psicología Médica  
Director del Centro de Magnetoencefalografía  
Universidad Complutense de Madrid

**Profesor Pedro Gil Gregorio**  
Jefe de Sección del servicio de Geriatría  
Hospital Clínico San Carlos.

**Profesor José Manuel Ribera Casado**  
Catedrático de Geriatría.  
Jefe del Servicio de Geriatría  
Hospital Clínico San Carlos.

## **Agradecimientos**

Al Profesor Tomás Ortiz Alonso, Catedrático de Psiquiatría y Psicología Médica y Director del Centro de Magnetoencefalografía, por su importante ayuda en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Pedro Gil Gregorio, Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Jefe de Sección del Servicio de Geriatria del Hospital Clínico San Carlos, por su vital e imprescindible guía en la andadura emprendida en este campo de trabajo de investigación, y por su decisivo apoyo en todo lo que he realizado.

Al profesor Ribera Casado, Catedrático de Geriatria, Jefe del Servicio de Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, por sus consejos en todo en cuanto se refiere a esta especialidad de medicina.

A la doctora Laura Ortiz, al doctor Juan Arrazola y al doctor Manuel Fuentes por su importante ayuda en la elaboración de este estudio.

A mi familia, a Álvaro, a las personas que quiero, por todo.

Agradecimiento a la Fundación Mutua Madrileña por el apoyo económico para llevar a cabo los registros de MEG y RM del grupo de deterioro cognitivo leve

## INDICE

### 1.- INTRODUCCIÓN

### 2.- PUESTA AL DÍA

#### 2.1.- Envejecimiento

##### 2.1.1 Envejecimiento cerebral

###### 2.1.1.1.- Cambios anatómicos y celulares

###### 2.1.1.2.- Cambios funcionales

#### 2.2.-Demencia

##### 2.2.1.- Introducción

##### 2.2.2.- Definición y tipología

##### 2.2.2.- Epidemiología

##### 2.2.4.- Neuroimagen

#### 2.3.-Deterioro cognitivo leve

##### 2.3.1.- Concepto y definición

##### 2.3.2.- Epidemiología

##### 2.3.3.- Características clínicas

##### 2.3.4.- Neuroimagen

#### 2.4.- Enfermedad de Alzheimer

##### 2.4.1.- Definición y tipología

##### 2.4.2.- Epidemiología descriptiva y analítica

##### 2.4.3.- Manifestaciones clínicas

##### 2.4.4.- Estadiaje evolutivo

##### 2.4.5.- Biomarcadores

##### 2.4.6.- Neuroimagen

#### 2.5.- Magnetoencefalografía.

##### 2.5.1.- Introducción

##### 2.5.2.- Magnetoencefalografía y DCL

##### 2.5.3.- Magnetoencefalografía y EA

#### 2.6.-Resonancia Magnética

##### 2.6.1.- Volumetría

### 3.- OBJETIVOS E HIPOTESIS

#### 4.- MATERIAL Y METODOS

- 4.1.-Obtención de la muestra
- 4.2.-Criterios de Inclusión y exclusión
- 4.3.-Protocolo clínico de obtención de datos
- 4.4.-Descripción de RMN utilizada
- 4.5.-Descripción de MEG utilizada
- 4.6.-Método estadístico aplicado

#### 5.- RESULTADOS

#### 6.- DISCUSIÓN

#### 7.- CONCLUSIONES

#### 8.- BIBLIOGRAFIA

## **1.- INTRODUCCIÓN:**

La demencia es un síndrome clínico etiológicamente inespecífico, que no es parte del envejecimiento normal y cuya existencia implica un proceso que afecta adversamente a las funciones cognitivas, funcionales, psíquicas y sociales.

La afectación que se produce en las diferentes estructuras del sistema nervioso central se traduce en patrones neuropsicológicos identificables. Las alteraciones que se producen en el cerebro, no afectan a todas las zonas por igual. Cada tipo de demencia afecta a algunas estructuras más que a otras<sup>1</sup> y la topografía específica de la afectación se manifiesta clínicamente por diferentes patrones de alteración del estado mental, que pueden ser reconocidos mediante diferentes técnicas de neuroimagen.<sup>2</sup>

No se conocen de momento marcadores definitivos “in vivo” y en ocasiones el diagnóstico diferencial clínico del cuadro es controvertido.

El diagnóstico de la EA está basado en hechos clínicos y se confirma sólo por un examen anatomopatológico del cerebro. La importancia de discriminar los diferentes tipos de demencia y la evidencia de que el tratamiento debe iniciarse en las fases más tempranas de la enfermedad, hace necesario la búsqueda de marcadores diagnósticos.

El diagnóstico de la EA debería basarse en la información del examen clínico, de las técnicas de neuroimagen y de marcadores bioquímicos, beneficiándose el diagnóstico de la combinación de diferentes marcadores.

La introducción de tratamiento sintomático efectivo en la EA con los inhibidores de la acetilcolinesterasa ha marcado un punto de inflexión en la importancia de un diagnóstico precoz y preciso de la enfermedad. El aumento de información sobre la enfermedad y sus potenciales posibilidades de tratamiento ha promovido que los pacientes soliciten valoración médica en fases temprana, cuando el cuadro clínico característico de demencia aún no se ha desarrollado.

El diagnóstico precoz del proceso no es sólo importante por la posibilidad de iniciar un tratamiento sintomático con inhibidores de la acetilcolinesterasa sino que además será la base para el inicio de tratamiento con otros fármacos con el objetivo de enlentecer y detener el proceso degenerativo. Entre ellos los inhibidores de la  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasa y los  $\beta$ -sheet breakers, si éstos demuestran afectar a la patología de la EA y tener efecto clínico.

En las fases de DCL aún no existen métodos clínicos que determinen que pacientes desarrollarán EA y quienes no. Los esfuerzos en investigación deben dirigirse a hallar métodos que identifiquen a aquellos que progresarán a EA, de los que tienen DCL como parte de un proceso de envejecimiento normal.

En este estudio se intenta encontrar un patrón clínico, de actividad cerebral y de cambios morfológicos estructurales en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y DCL que permitan diferenciar con mayor exactitud estadios precoces de la enfermedad. Por otro lado el desarrollo progresivo de las alteraciones o las diferencias estructurales y funcionales entre estos dos grupos de pacientes nos permitirá entender si se trata de una sola o de dos enfermedades.

## **2.- PUESTA AL DÍA**

### **2.1- ENVEJECIMIENTO**

De acuerdo con las perspectivas demográficas, se espera que la proporción de individuos ancianos aumente en los próximos años de forma espectacular. La disminución de las tasas de natalidad y de la mortalidad infantil, el progreso en la lucha de las enfermedades transmisibles, en la medicina en general y en la calidad de vida, se traducen en un aumento de la esperanza de vida de la población.

Según los demógrafos de las Naciones Unidas, es probable que en un plazo de 50 años, haya por primera vez en la historia más personas mayores de 60 años que niños menores de quince. Mientras en estos momentos una de cada diez personas tiene menos de 60 años, en el 2050 la proporción será una de cada cinco. Y se prevé que el número de los que tienen más de 80 años se quintuplique<sup>3</sup>.

Según los datos más conservadores, en la mayoría de los países industrializados, la proporción de personas mayores se elevará del 10-15% en la actualidad, al 20-25% en el año 2020<sup>4</sup>.

En España, según los datos del INE, en el año 2020 el 19,7% de la población será mayor de 65 años, y en el año 2050 el porcentaje alcanzará el 31,2%, siendo el grupo de mayores de 75 años quien más sufra este incremento, ya que pasará de ser el 7,6% en el 2002 al 16,8% en el 2050<sup>5</sup>. Será además uno de los países de la Unión Europea en los que el envejecimiento poblacional sea más acusado, en el año 2050 llegará a tener la tasa más alta de mayores de 65 años y ese mismo año será el tercer

país con mayor proporción de mayores de 80 años (12,8% de la población), cifra solo superada por Italia (14,1%) y Alemania (13,6%)<sup>6</sup>.

Es llamativo el envejecimiento de la población que se está produciendo en Europa, pero todavía lo es más en los países en desarrollo, en los que se prevé que pasen de una situación de pobreza a una de envejecimiento, sin pasar por el estado del bienestar. El cambio más importante en las pirámides poblaciones en los próximos 50 años se espera en Asia y África<sup>7</sup>.

El aumento de la esperanza de vida se acompaña de un incremento de enfermedades crónicas e incapacitantes tanto en el área física como psíquica y social. Un paradigma de enfermedad en este sector etario es la demencia cuya prevalencia se duplica cada cinco años entre los 60 y 90 años<sup>8</sup>.

Se puede entender el envejecimiento como un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, ambientales, hereditarios, sanitarios e higiénico-dietéticos. Es un proceso dinámico, complejo y multifactorial.

A nivel mundial, el hecho de poder vivir más años debe interpretarse no como un problema sino como un logro. Es evidente que esta revolución demográfica, ya anunciada en 1999 por los analistas de la ONU durante la celebración del Año Internacional de las Personas de Edad, influirá en la economía y en la organización de las futuras sociedades. Para ello habrá que diseñar y ejecutar medidas que den respuesta a los retos que plantea el envejecimiento.

### **2.1.1-Envejecimiento cerebral**

Los cambios asociados al envejecimiento cerebral resultan de gran importancia tanto por la coordinación del SNC en la actividad integradora del organismo, como por la dificultad que existe para diferenciar el proceso de envejecimiento fisiológico del patológico, y por su influencia en la calidad de vida del individuo. Su estudio reviste una especial complejidad. Las fronteras entre los cambios fisiológicos dependientes tan sólo del paso del tiempo y aquellos que implican la existencia de enfermedad, no siempre se presentan con claridad<sup>9</sup>.

El sistema nervioso al igual que el resto del organismo es susceptible al paso del tiempo. Los efectos que la edad ejerce sobre el cerebro están influidos por la variabilidad individual, la coexistencia de enfermedades y la capacidad de compensación. El envejecimiento cerebral puede interpretarse como un factor de riesgo que modifica tanto la susceptibilidad, como las variables clínicas de las enfermedades neurológicas de comienzo tardío<sup>10</sup>.

El envejecimiento suele ir acompañado de una serie de modificaciones en el funcionamiento cognitivo:

1.- Se observan problemas de memoria, quizás por una alteración a nivel de hipocampo, disminución en la velocidad de procesamiento en relación con afectación de la sustancia blanca y de las vías frontales, enlentecimiento motor y pérdida de flexibilidad mental.

2.- Se afecta principalmente la memoria para hechos recientes, manteniéndose conservada la remota y la inmediata.

Dentro de los dominios neuropsicológicos más estudiados y analizados se encuentra la memoria. Los rasgos distintivos, en relación con la función mnésica, se centran en una reducción de la capacidad para evocar nombres o hechos recientes o antiguos, que se extienden desde los olvidos transitorios, meramente subjetivos, hasta un trastorno más severo de la capacidad de recordar en la zona fronteriza de la demencia. Esta situación ha recibido múltiples denominaciones, tales como, olvidos seniles, alteración mnésica dependiente de la edad (Age Associated Memory Impairment), deterioro cognitivo leve o SAS (Síndrome Amnésico de la Senilidad)<sup>11</sup>.

En un estudio realizado en población rural española se estimó que la prevalencia de SAS se encontraba en torno al 7,1 % de la población anciana<sup>12</sup>. Otros estudios revelan sin embargo cifras de hasta 40% en una población entre 67 y 77 años<sup>13</sup>.

Estudios longitudinales en cohortes de pacientes han demostrado que rara vez estos pacientes desarrollan demencia, permaneciendo relativamente estables y respondiendo a tratamiento antidepresivo. Sin embargo los olvidos seniles malignos DCL o SAS agrupan a otro grupo evolutivo de pacientes con trastornos de memoria más prominentes que, con frecuencia limitan sus actividades sociales y laborales, pudiendo desarrollar demencia<sup>23</sup>.

**3.-** No existen diferencias significativas en relación a la capacidad para mantener dígitos en orden directo, pero sí en la repetición en orden inverso, esto es debido a un declive en la memoria de trabajo. Mientras que la memoria episódica o memoria para hechos personales o públicos se ve alterada, la memoria semántica o de conocimientos objetivos se preserva e incluso puede mejorar con los años.

4.- Capacidades como el lenguaje, sobre todo en su aspecto léxico-semántico y el razonamiento verbal no sólo se mantienen con la edad, sino que pueden mejorar. El vocabulario puede mantenerse o mejorar con la edad, mientras que la fluencia verbal que depende de la velocidad, de la atención y de la producción motora, suele disminuir. A través de estudios de tipo longitudinal se sabe que estas modificaciones son de tipo lineal, muy lentas en su presentación y con un curso continuo.

Las pequeñas pérdidas en ciertas áreas se compensan con las mejores ejecuciones obtenidas para otras funciones cerebrales. La persona de edad avanzada, va a tener un resultado global satisfactorio, de manera que la alteración cognitiva no tiene prácticamente repercusiones en las actividades de la vida diaria

### **Cambios macroscópicos/microscópicos**

Si es difícil establecer los cambios atribuibles al paso de los años en los diversos órganos y sistemas, aún lo es más a nivel cerebral. Los cambios observados en el cerebro no tienen una distribución global y homogénea, sino que son determinadas áreas como el lóbulo frontal y temporal las que presentan un mayor número de cambios.

En los últimos años el estudio realizado sobre las monjas (NUN Study) ha permitido conocer mejor los cambios considerados como fisiológicos tanto a nivel macro como microscópico.

Los cambios más significativos observados durante el envejecimiento cerebral normal son:

1.- Disminución del volumen cerebral de hasta un 15%, con un aumento del tamaño de los surcos y disminución de las circunvoluciones cerebrales. El grado de atrofia no es homogéneo a través de todo el cerebro sino que la pérdida de volumen es

relativamente selectiva afectando a determinadas áreas cerebrales fundamentalmente en el cortex prefrontal<sup>14</sup>. En algunos estudios se ha cuestionado realmente la presencia de atrofia y prefieren denominar encogimiento (skrinage).

2.- Cambios en la estructura glial.

3.- Pérdida de la arborización dendrítica con una disminución acompañante del número de sinapsis<sup>15</sup>.

4.- Presencia en las diversas estructuras cerebrales de elementos anómalos como placas seniles formadas por proteína amiloide, ovillos neurofibrilares constituidos por proteína tau hiperfosforilada, degeneración granulovacuolar, depósito de lipofuscina, depósito de melanina, de aluminio o cobre<sup>16</sup>.

De todos los cambios descritos anteriormente, quizás el único cambio cerebral atribuible únicamente al paso del tiempo sea la lipofuscinosi. La presencia de acúmulos de lipofuscina intraneuronal en individuos ancianos sin otra patología neurológica conocida, indica estrés oxidativo y peroxidación lipídica y su densidad puede utilizarse como medida del grado del envejecimiento cerebral<sup>17</sup>.

### **Cambios funcionales**

El envejecimiento en los procesos fisiológicos y neuroanatómicos influye en el sustrato neuronal y en las funciones cognitivas, dando lugar a un perfil neuropsicológico específico del envejecimiento normal. Este perfil se caracteriza por un declinar de funciones cognitivas como la atención, las funciones visuoespaciales, las funciones ejecutivas y el lenguaje. Este declive no se da por igual en todas las funciones, ni tiene porque coincidir en un mismo individuo. La única característica universal del

envejecimiento es el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información<sup>18</sup>.

La relación entre los cambios estructurales y la capacidad cognitiva se ha estudiado mediante la neuroimagen funcional, pudiéndose destacar de los hallazgos que los individuos ancianos tienden a realizar tareas cognitivas de forma distinta que los jóvenes, empleando más áreas cerebrales para realizar la misma tarea cognitiva, y usando áreas de ambos hemisferios para realizar tareas unilaterales<sup>19</sup>.

Lo que podría dar respuesta a la teoría de aquellos que piensan que el anciano usa estrategias conductuales diferentes, y por tanto circuitos distintos, para la realización de algunas tareas cognitivas, y por otro lado también explicaría la teoría de la reserva cerebral por la que los cambios funcionales asociados a la edad reflejarían mecanismos plásticos de compensación de defectos anatomofuncionales asociados a la edad<sup>20</sup>.

## **2.2.- DEMENCIA**

### **2.2.1.- Introducción**

El envejecimiento poblacional conduce a la presencia de un número importante de enfermedades ligadas a la edad. De ellas, la demencia provoca una gran preocupación clínico-sanitaria, convirtiéndose en el tercer problema de salud de los países superdesarrollados detrás de la patología cardiológico, cerebrovascular y el cáncer. En España desde 1980 el número de personas mayores de 60 años diagnosticadas de demencia ha aumentado un 50% y se estima que se duplicará para el año 2025 <sup>21</sup>.

La primera referencia a una deficiencia mental senil, se realizó en Grecia hacia el año 500 a.C en la Ley de Solón. En la Grecia clásica la manía parecía significar locura en un sentido amplio y general. Manía, melancolía y frenitos se convirtieron gradualmente, en las 3 formas tradicionales de locura en la medicina antigua. Durante la época medieval persistió la relación entre melancolía y manía, apareciendo juntas en la clasificación de las enfermedades de la cabeza<sup>22</sup>.

Es en el primer siglo de nuestra era, cuando Aurelius Cornelius Celsus introdujo los términos de “demencia y “delirium” en su obra De Medicina. <sup>23</sup> Los siglos XVI y XVII resultaron muy negativos para las enfermedades de la mente ya que su mal era atribuido a la posesión por el demonio.

Aparece por primera vez el término “demency” en 1522, en el texto de una sentencia judicial (“le dieron clemencia por sufrir demencia”) según se recoge en el Oxford English Dictionary. Culen en 1793 fue el primero en definir la demencia senil como una entidad médica, al igual que posteriormente lo haría Benjamín Rush, padre de la psiquiatría americana. EL término es incluido en la clasificación de las

enfermedades mentales por Pinel en 1801 en su tratado “Traité medico-philosophique sur l’alineation mentale”, y es a partir de él cuando se generalizó su uso.

En 1838 Esquirol definió y clasificó la demencia, distinguiendo una demencia aguda causada por fiebre o hemorragia, una demencia crónica causada por alcohol, masturbación, epilepsia y manía y una demencia senil causada por la edad. En 1851 la demencia senil es citada en el Diccionario de Ciencias Médicas de Dunglison, como enfermedad<sup>24</sup>.

A principios de siglo la demencia senil se interpretaba como enfermedad asociada a la involución. Evidentemente el año 1907 supone un punto claro de inflexión en el estudio y conocimiento de la demencia. Es en este año cuando Alois Alzheimer pone las bases anatomopatológicas para el conocimiento de la demencia. Pero después de esta descripción inicial se vuelve nuevamente a una época de penumbra que dura más de 70 años. En esa década Roht y el grupo de Newcastle relacionaron en la teoría del umbral las puntuaciones de los test mentales y las lesiones por campo microscópico. Se ponen las bases para relacionar las manifestaciones clínicas con la presencia de lesiones patológicas. Otro evento de gran interés que surge en los años setenta es la valoración de la presencia de cambios vasculares en pacientes con demencia y la probable relación entre datos neurodegenerativos y cambios vasculares<sup>25</sup>.

En 1986 se comenzó un estudio longitudinal mundialmente conocido, llevado a cabo en el Sanders-Brown Center on aging, de la Universidad de Kentucky, para determinar las causas de las demencias y otros trastornos mentales asociados a la edad<sup>26</sup>.

### **2.2.2.-Definición y tipología**

Etimológicamente el término demencia significa ausencia de pensamiento y fue introducido por Pinel en el siglo pasado con el amplio sentido de “falta de juicio”. El síndrome de las demencias carece de criterios diagnósticos bien establecidos.

Actualmente podemos definir la demencia como un síndrome adquirido de causa orgánica, capaz de provocar deterioro persistente de las funciones mentales superiores, frecuentemente acompañado de otras manifestaciones psicopatológicas y del comportamiento, que termina provocando en la mayoría de los casos incapacidad funcional tanto en el ámbito social como laboral, sin alteración del nivel de conciencia.

La mayoría de los autores establecen el proceso adquirido, como uno de los requisitos, sin concretar el momento en que ocurre, Cummings y Benson matizan “el experimentador debe estar convencido de que los elementos neuropsicológicos desaparecidos se encontraban previamente en el patrimonio intelectual del paciente”<sup>27</sup>.

Respecto al concepto de organicidad es, probablemente, el más unánimemente aceptado, como condición “sine qua non” que le diferencia de otros trastornos funcionales, psiquiátricos. El criterio de cronicidad para definir la demencia, es incluido por diversos autores y códigos diagnósticos<sup>28</sup> pero en los últimos años se ha modificado, aceptándose la categoría de “demencias reversibles”.

La OMS hizo los primeros intentos de clasificación a través del ICD (Internacional Classification of Diseases), concebido para clasificar la morbimortalidad de las enfermedades con fines estadísticos. En 1952 la Asociación Americana de Psiquiatría publica el DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) con el fin de establecer criterios para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas. En

1980 se publica la tercera edición DSM-III<sup>29</sup>, y en 1987 la revisión donde se definen y clasifican las demencias DSM-III-R<sup>30</sup>.

Al mismo tiempo la OMS adapta el ICD-9 para dar cabida a las enfermedades neurológicas, incorporando en la ICD-9-CM<sup>31</sup> las enfermedades orgánicas mentales del DSM-II, e incluyendo en el ICD-NA las enfermedades neurológicas. Las últimas clasificaciones, CIE-10 y DSM-IV han mejorado los criterios diagnósticos.

El tiempo mínimo que deben durar los síntomas para poder clasificar el proceso como demencia varía según los autores. El DSM-IV-TR habla de meses sin concretar y el CIE 10<sup>32</sup> lo fija expresamente en seis meses.

La demencia es un síndrome constituido por una serie coincidente de síntomas neuropsicológicos. Peña Casanova habla de “estado patológico global”. Cummings lo define como trastorno en la comprensión del lenguaje y la memoria, habilidades visuoespaciales, emoción y cognición. El DSM-IV<sup>33</sup> resalta la multiplicidad de afectación cognitiva que diferencia la demencia de otros síndromes orgánicos focales (afasia, apraxia) y el CIE-10 postula un deterioro de la memoria y del pensamiento. Estos mismos autores a diferencia de otros definen la intensidad del deterioro, que debe ser lo suficientemente aparente como para determinar desadaptación social o laboral, lo que se produce de forma diferente en función del estrato social, nivel cultural y exigencias de las funciones requeridas.

## **Clasificación**

El diagnóstico y clasificación de las demencias puede abordarse desde diferentes puntos de vista. Los criterios de clasificación más empleados en la actualidad hacen referencia a las características clínicas, a la etiología y a la fase evolutiva.

En función de su etiopatogenia podemos distinguir: demencias primarias o degenerativas, secundarias y de etiología múltiple (Tablas 1 y 2). Y además en función de las áreas cerebrales donde se localizan los cambios histopatológicos se producirán unos síntomas cognoscitivos y psicopatológicos diferentes, diferenciando tres tipos principales: cortical, subcortical y global; pudiendo añadir a estos las demencias de inicio focal<sup>34</sup>.

Atendiendo al estadio evolutivo, los instrumentos de gradación más importantes en el caso de la EA<sup>35</sup>: la Clinical Deterioration Rating Scale (CDR), la Global Deterioration Scale (GDS) y el Functional Assesment Stage (FAST), en el resto de las demencias se emplea la gradación propuesta por el DSM-IV (leve, moderada, grave).

Las clasificaciones más utilizadas son aquellas, que siguiendo los criterios etiopatológicos, las relacionan con la localización de las alteraciones patológicas a nivel cortical, subcortical y de modo mixto.

**Clasificación etiopatogénica. Tabla 1.**

**Demencias degenerativas primarias**

**De predominio cortical**

- 1.- Enfermedad de Alzheimer
  - Estadios límbicos (fase inicial)
  - Estadios neocorticales
  - Formas focales
- 2.- Demencia de cuerpos de Lewy
  - Forma común (se asocian con placas seniles)
  - Forma pura
- 3.- Demencias Fronto-temporales (Complejo de Pick)
  - Variante frontal
  - Variante temporal
  - Afasia progresiva no fluida
  - Degeneración coticobasal
  - DFT asociada a enfermedad de motoneuronas
- 4.- Formas con inicio focal
  - Pick clásico
  - Afasia progresiva no fluida
  - Demencia semántica
  - Atrofia cortical posterior
  - Otras formas
- 5.- Formas infrecuentes
  - Esclerosis del hipocampo
  - Demencia con gránulos argirófilos
  - Demencia con ONF y calcificación de los ganglios basales
  - Otras formas

**De predominio Subcortical**

- 1.-Enfermedad de Huntington
- 2.-Parálisis supranuclear progresiva
- 3.-Demencia en la enfermedad de Parkinson
- 4.-Degeneración corticobasal
- 5.-Atrofia multisistémica
  - Predominio estriatal
  - Predominio autonómico
  - Predominio cerebeloso
- 6.-Demencia mesolimbocortical
- 7.-Gliosis subcortical progresiva
- 8.-Hereditarias progresivas
- 9.-Otras formas

**Clasificación etiopatogénica. Tabla 2.**

<b>Demencias secundarias</b>
<b><u>Demencias Vasculares</u></b>
1.-Demencia multiinfarto
2.-Demencia por infarto estratégico
3.-Demencia por enfermedad de pequeño vaso
Demencias vasculares subcorticales
-Enfermedad de Binswanger
-Estado lacunar
-Angiopatía amiloide con hemorragias
-CADASIL
4.-Otras formas: vasculitis, síndrome de Sneddon
5.-Demencia por isquemia-hipoxia
Infartos incompletos de sustancia blanca
Infartos de zona frontera
6.-Demencia por hemorragias
Hematomas cerebrales
Hematoma subdural crónico
Hemorragia subaracnoidea
<b><u>Otras</u></b>
1.-Por mecanismos expansivos intracraneales: tumores, hidrocefalia crónica del adulto
2.-Infecciosas: VIH, priónicas, neurosífilis, enfermedad de Whipple, meningoencefalitis crónica, virus.
3.-Endocrino: disfunción tiroidea, suprarrenal, paratifoidea, otros
4.-Metabólica: uremia, porfirias, degeneración hepaticocerebral adquirida, degeneración hepatolenticular, depósitos peroxisómicos.
5.-Carencial: déficit de B12, ácido fólico, niacina, tiamina
6.-Tóxica: fármacos, metales, alcohol, compuestos orgánicos, otros
7.-Desmielinizante: esclerosis en placas, leucodistrofias
8.-Daño cerebral traumático
9.-Vasculitis: lupus, enfermedad de Behçet
10.-Asociadas a neoplasias: carcinomatosis meníngea, encefalitis límbica
11.-Asociada a epilepsia

### **2.2.3.-Epidemiología descriptiva**

El número de pacientes con demencia es una buena medida del impacto económico que tiene el síndrome demencial en los sistemas de salud, lo que resulta de importancia a la hora de planificar recursos.

Existen múltiples estudios sobre la prevalencia de las demencias, con resultados dispares. Esto es así, en parte, por factores epidemiológicos como el tamaño de las muestras, el tipo de población objeto de estudio, el método de recogida de datos y la utilización de diferentes criterios diagnósticos.

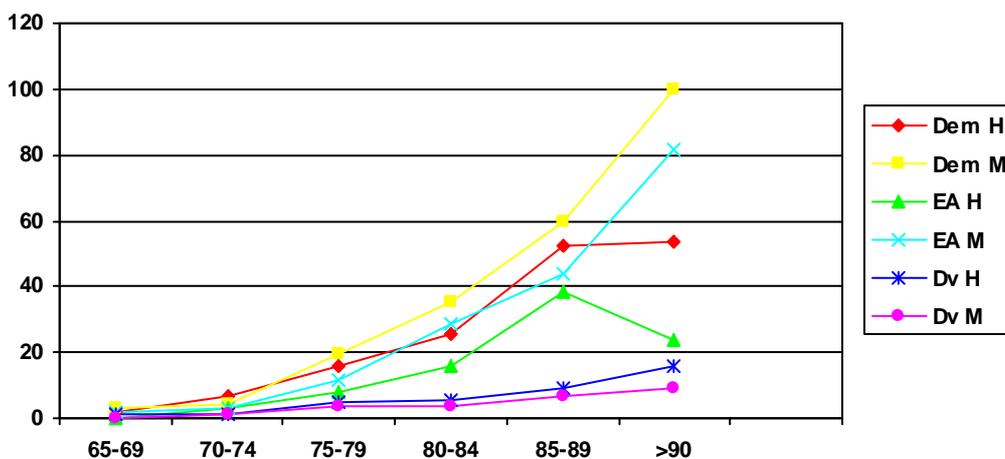
Se ha estimado que en el año 2000, el número de personas con demencia en el mundo era de 25.5 millones, aproximadamente el 0,4% de la población mundial, de los cuales 15.7 millones eran mujeres. Según estas estimaciones casi la mitad la población demenciada viviría en Asia (4.6 millones en China y 1.5 millones en Japón), más que Europa (4.6 millones) y Norte América (EEUU 2.8 millones) juntas. El número de casos nuevos sería de 4.6 millones<sup>36</sup>.

Las previsiones de las Naciones Unidas indican un incremento considerable en el número de individuos afectados, 61 millones en el 2030 y 114 millones en el 2050, de los cuales 41 y 84 millones respectivamente se encuentran en las regiones menos desarrolladas. En el año 2003 se publicaron los resultados de un metaanálisis realizado con el objetivo de poder tener una visión mundial de la realidad actual de las demencias<sup>36</sup>.

A nivel europeo el estudio EURODEM (investigación epidemiológica multicéntrica de demencias) ha recogido datos epidemiológicos de diferentes países, aportando información de gran interés. Los resultados publicados a partir de 1999 arrojan importantes datos de la frecuencia e impacto de enfermedades

neuropsiquiátricas en ancianos europeos. En relación con las demencias estimó que aproximadamente 3.286.000 personas en la UE la padecen y que surgen 824.000 casos nuevos por año<sup>37</sup>.

Partiendo de estudios previos que sugerían que las mujeres tenían más riesgos de demencias, se realiza un análisis agrupado de cuatro estudios de cohortes prospectivos en población general, que incluía personas de edad igual o mayor de 65 años, 528 casos de demencia incidente y 28.728 personas al año de seguimiento. Se calcularon las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo y los riesgos relativos y acumulados de la demencia total, EA y demencia vascular. El resultado muestra que las mujeres tenían más riesgo de EA, sin embargo en la demencia vascular no se encontraron diferencias en cuánto al género (Tabla 2)<sup>38</sup>.

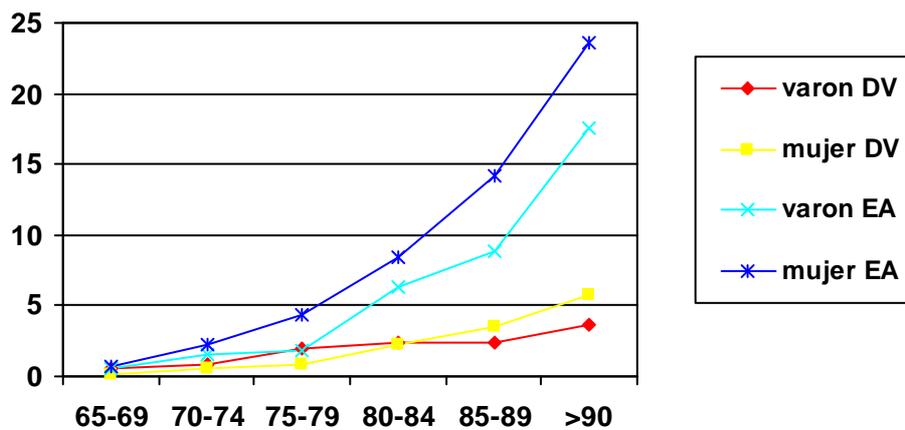


En otro estudio realizado en siete países europeos con seguimiento de 42,996 personas, 835 con diagnóstico de demencia de moderada a severa, de las cuales el 60-70 % correspondieron a EA y el 15-20% demencia vascular, se observó que la incidencia aumentaba con la edad, produciéndose un aumento mayor en individuos con edades superiores a los 80 años y en las mujeres. También se encuentran variaciones

regionales siendo mayor el diagnóstico en los países del Nor-Este que en los países del Sur de Europa<sup>39</sup>.

Una revisión publicada en la American Academy of Neurology en el año 2000, que recogía los datos de once estudios de cohortes de prevalencia de la demencia en Europa obtuvo que de una muestra global de 2346 casos de individuos mayores de 65 años la prevalencia de demencia era de 6.4%, siendo de 1,6% para el grupo de edades comprendidas entre los 65 - 69 años y 28,5% para los mayores de 90 años. Por subtipos el 53.7% de los casos correspondieron a EA y el 15.8% a Demencia Vascolar. Se observó que la prevalencia prácticamente se duplicaba cada 5 años y era mayor en mujeres que en hombres (Tabla 4)<sup>40</sup>.

Tabla 4.



La mayor prevalencia en mujeres también se refleja en un estudio realizado en Zaragoza. Para una muestra de 1080 individuos se calculó una prevalencia de demencia del 5.5%, correspondiendo el 4.3% a EA y el 0.6% a demencia vascular, lo que coincide con otros estudios en los que la prevalencia es mayor en mujeres<sup>41</sup>.

Varios de los estudios en los que se observa una mayor frecuencia de demencia en mujeres que en hombres, reflejan diferencias en la supervivencia tras ser diagnosticada la enfermedad. Para minimizar este factor son necesarios estudios de incidencia de casos.

En España catorce estudios valoraron la prevalencia de la enfermedad en población mayor de 64 años, se observó que entre 1990 y 1995 esta aumentó en un 13%, en un 10,5% hasta el año 2000 y en los últimos 5 años un 3%<sup>42</sup>.

Estudios realizados en España sobre prevalencia de demencia. (Tabla 5)<sup>5</sup>

Autor	Año (nº casos)	Población	Diagnóstico	Edad	Prevalencia
Lobo	1989 (334)	Zaragoza	GMS-AGETAT	64	5,4
Lobo	1989 (1080)	Zaragoza	GMS-AGETAT	64	7,4
Pérez	1989 (393)	Pamplona	DSM-III	64	8,9
Bermejo	1988 (170)	Madrid	DSM-III	64	13,5
Bermejo	1989 (379)	Madrid	DSM-III-R	64	10,0
Coria	1990 (210)	Segovia	DSM-III-R	64	5,2
López-Pousa	1990 (244)	Gerona	CAMDEX	64	13,9
López-Pousa	1990 (1581)	Gerona	CAMDEX	70	16,3
Manubens	1991 (1374)	Pamplona	CAMDEX	70	14,2
Pi	1992 (440)	Tarragona	DSM-III-R	64	14,9
García	1994 (3214)	Toledo	DSM-III-R	64	7,6
Gascón	2004 (1754)	Barcelona	CERARD	70	9,6
Santoja	2004 (1834)	Valencia	DSM-IV	70	12,8

López-Pousa deduce de estos datos que el número de casos probables de demencia es 635.975, de ellos 305.268 serían tipo EA, 138.643 demencias vasculares, 163.445 demencias mixtas y 28.619 demencias secundarias.<sup>5</sup>

#### **2.2.4.- Neuroimagen y Demencia**

Las técnicas de neuroimagen son una ayuda cada vez mayor para el diagnóstico de las demencias. El tradicional enfoque de reducir su importancia a excluir causas tratables de demencia, como tumores de lóbulo frontal o temporal, aún se mantiene en algunas guías a pesar de que esas causas representan menos del 1%.

El diagnóstico específico influye cada vez más en el manejo del proceso, tanto en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en la EA<sup>43</sup>, como en la modificación de los factores de riesgo vascular en la demencia vascular<sup>44</sup>, y en la cautela del uso de neurolépticos en la demencia por cuerpos de Lewy o en la demencia frontotemporal. La posibilidad de terapias que enlentezcan la enfermedad aumenta de forma progresiva la necesidad de un diagnóstico precoz y preciso.

La importancia de las diversas técnicas de neuroimagen se basa en:

1.- Su utilidad en el diagnóstico específico sobre el deterioro cognitivo. Durante años las técnicas de neuroimagen eran consideradas como de exclusión. En la actualidad se están utilizando los hallazgos de neuroimagen como criterios diagnósticos de inclusión.

2.- Su valor para establecer el perfil evolutivo. Los hallazgos observados en pacientes con demencia y su intensidad pueden ser de utilidad para definir la historia natural de la enfermedad en cada paciente.

3.- Como prueba que determina la eficacia de los diferentes métodos terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos.

Los diferentes procesos patológicos que producen la disfunción cerebral a nivel celular también producen efectos macroscópicos que se pueden detectar con técnicas de neuroimagen in vivo. Por lo que la neuroimagen en general está siendo reconocida como una parte muy importante en el estudio de las demencias.

### **Neuroimagen estructural**

La tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RM) representan las dos principales técnicas de neuroimagen estructural. La introducción de estas técnicas en la práctica clínica habitual ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz y en el conocimiento de las diferentes formas clínicas de la demencia. Su aplicación permite:

1.- Detectar patologías potencialmente tratables como son los hematomas subdurales, la hidrocefalia a presión normal, los tumores cerebrales y otras patologías reversibles y tratables que pueden producir demencia.

2.- Identificar patología vascular de pequeño vaso. Con la RM se puede detectar la isquemia en la sustancia blanca e identificar demencias vasculares y mixtas que asemejan, con frecuencia, la clínica de la EA.

La patología vascular de la sustancia blanca puede observarse en el TAC como zonas de hipodensidad y en la RM como alteraciones focales de la intensidad de la señal. Pero estos signos neurorradiológicos no son patognomónicos de demencia vascular, apareciendo tanto en EA como en sujetos sanos<sup>45</sup>.

3.- Patología neurodegenerativa. Se han observado diferentes hallazgos estructurales con TC y RM que permiten confeccionar patrones de alteraciones

estructurales correspondientes a las diferentes enfermedades que causan demencia como en el caso de la EA y que guardan relación con la presencia y severidad de la misma.

### **Neuroimagen funcional**

En los últimos años, la capacidad del TC y de la RM para obtener excelentes imágenes anatómicas del cerebro normal y patológico ha mejorado el diagnóstico y el tratamiento de muchas lesiones neurológicas y neuroquirúrgicas; sin embargo, existen enfermedades y disfunciones cerebrales que aparecen con imágenes de TC y RM normales o con hallazgos anormales inespecíficos.

El diagnóstico de estas enfermedades basado principalmente en la exploración clínica del paciente tiene resultados en ocasiones potencialmente ambiguos y, a veces, incorrectos. El conocimiento de los mecanismos de estas enfermedades, su evolución y la valoración de la respuesta al tratamiento se ven dificultados por la falta de un examen objetivo, directo, rápido y específico de las funciones y disfunciones cerebrales. La posibilidad de localizar de forma no invasiva los sucesos intracraneales con una resolución temporal y espacial altas sería de gran utilidad.

Con la posibilidad del estudio in vivo de la función cerebral, estas técnicas han permitido obtener resultados sorprendentes en el diagnóstico diferencial de la demencia, en el estudio de las correlaciones clínico-neurobiológicas y en la investigación de procesos fisiopatológicos subyacentes al síndrome demencial<sup>46</sup>.

Las técnicas utilizadas para el estudio funcional de las demencias han contribuido en gran manera a la comprensión de la actividad cerebral y de su distribución espacial en diferentes condiciones fisiológicas. Se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1.- Aquellas que utilizan fuentes electromagnéticas para recoger la señal, como son: la resonancia magnética funcional (fMRI), la espectroscopia por resonancia (MRS), la Electroencefalografía (EEG) y la Magnetoencefalografía (MEG).

2.- Las que utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos: La Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Tomografía computadorizada por emisión de fotones (SPECT).

El funcionamiento cerebral se puede estudiar desde tres perspectivas diferentes. La primera se centra en la arquitectura de sus áreas y lóbulos, la segunda lo considera compuesto de columnas neuronales con funciones específicas y la tercera busca estudiar los circuitos que son activados de un modo sucesivo para resolver tareas concretas. Dentro de esta última perspectiva, la MEG permite, mejor que ninguna otra técnica, la investigación del procesamiento de información en pasos sucesivos a través de un circuito determinado<sup>47</sup>.

## **2.3.- DETERIORO COGNITIVO LEVE**

### **2.3.1.- Concepto y definición**

Al analizar la población anciana se observa que casi más de la mitad tiene síntomas amnésicos y refiere quejas de memoria. En gran parte de estas personas la situación se mantendrá más o menos estable pero en otros esas quejas subjetivas de pérdida de memoria pueden ser síntomas clínicos prodrómicos de una demencia. El poder diferenciar el deterioro cognitivo patológico de los cambios propios del envejecimiento cerebral, es aún hoy un reto.

Existen en la actualidad diversos nombres para denominar a un mismo cuadro clínico. Con pequeñas matizaciones, la diferenciación radica básicamente en establecer si el criterio de inclusión se ve limitado al área de la memoria o incluye alteraciones de otras áreas. También en cuanto al punto de corte en las pruebas neuropsicológicas con respecto a la considerada población sana, que oscila entre 1 y 2 desviaciones estándar respecto de la normalidad. Este último punto a su vez, puede estar referido a sujetos sanos jóvenes o a controles sanos de similar edad y nivel cultural. La abundancia de criterios y de clasificaciones pone de manifiesto el interés que despierta en la comunidad científica el problema de la alteración cognitiva observadas en el envejecimiento. Es obvio que se precisa unificar criterios y poner en marcha estudios longitudinales para llegar a conclusiones fiables

Se han usado a lo largo de los años diversos términos para describir el estado intermedio de deterioro cognitivo. En el siglo XIX Prichard identificó los estados más precoces de la demencia como alteraciones de la memoria reciente pero conservando intacta la memoria remota<sup>48</sup>.

Un siglo después Kral describe los olvidos benignos seniles (Benign senescence forgetfulness), para hacer distinción entre la pérdida de memoria benigna asociada a la edad y el inicio de un proceso patológico<sup>49</sup>.

En 1982 se publicaron dos sistemas clínicos que aún se continúan utilizando hoy para valorar los límites del envejecimiento y la demencia: el CDR (Clinical Dementia Rating) y el GDS (Global Deterioration Scale for ageing and dementia).

El CDR distingue el estadio de demencia cuestionable (CDR 0.5), de personas sanas (CDR 0) y de aquellos con demencia (CDR 1).

La escala de GDS permite clasificar los pacientes por grados de severidad. Las puntuaciones 1 y 2 corresponden a variaciones en la normalidad con quejas subjetivas, mientras que valores más altos, del 3 al 7, representan estadios progresivos de deterioro cognitivo.

En 1986 el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) en los EEUU propuso el término de alteraciones de memoria asociadas a la edad (Age-Associated Memory Impairment. AAMI), que comparaba los resultados con los de adultos jóvenes. Posteriormente se propuso por la Asociación Psicogeriátrica Internacional para referirse al deterioro cognitivo de múltiples dominios en el envejecimiento normal, el término Deterioro Cognitivo asociado a la Edad (Age-Associated Cognitive Decline- AACD).

Otro modelo, el de Alteración Cognitiva No Demencia (CIND), se ha utilizado en estudios epidemiológicos e incluiría a todos aquellos individuos que se encuentran entre el estadio de sanos y la demencia.

El concepto “deterioro cognitivo leve” se ha utilizado históricamente para hacer referencia a una afectación cognitiva de baja intensidad, fuera cual fuese su naturaleza, bien un proceso ligado al envejecimiento o bien un proceso patológico.

Posteriormente se han ido poniendo límites a este síndrome, que se encuentra intermedio en el denominado continuum cognitivo entre la vejez normal y la demencia<sup>50</sup>.

Actualmente el concepto que prima es el propuesto por el grupo de la Clínica Mayo, que intenta definir y reconocer el grupo de pacientes cuyas alteraciones cognitivas correspondan a los síntomas iniciales de una EA. Establece dos fases: la primera de leve deterioro cognitivo sería prodrómica de la segunda, la demencia. Partiendo de este supuesto, los dos estados forman parte de un continuum que responde a un mismo proceso patológico. Este concepto está basado en dos hipótesis. La primera, clínico- evolutiva, hace referencia al continuum cognitivo a partir de la hipótesis de que los pacientes con demencia han debido de pasar previamente por un estadio menos grave de alteración cognitiva. La segunda hipótesis, clínico-patológica, sugiere una alteración del lóbulo temporal medial en ambos casos<sup>51</sup>.

Podemos finalmente definir el DCL como una alteración de una o varias funciones o grupos de funciones intelectuales, que no llegan a alterar de forma importante las actividades de la vida diaria ni las relaciones sociales, laborales o familiares. Los criterios clínicos se mencionan a continuación:

**Criterios para definir el DCL: (según Chertkow, modificados posteriormente por Petersen)<sup>52</sup>:**

- Queja subjetiva de pérdida de memoria
- Deterioro objetivo de memoria
- Otras capacidades cognitivas conservadas generalmente
- Funcionamiento en la vida diaria preservado
- Ausencia de otras causas evidentes neurológicas o psiquiátricas que expliquen la pérdida de memoria
- No se cumplen los criterios de demencia

**Criterios del DCL según el grupo de trabajo de DCL del consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer:<sup>53</sup>**

- Quejas cognitivas el paciente o familiares
- Declive del funcionamiento cognitivo respecto a habilidades previas durante el último año, informado por el paciente o un informador.
- Alteración cognitiva evidenciada por una evaluación clínica (alteraciones de memoria o en otro dominio cognitivo)
- Ausencia de repercusiones mayores en la vida diaria. (el paciente puede presentar dificultades en las actividades complejas de la vida diaria).
- Ausencia de demencia.

Desde el punto de vista cualitativo los pacientes con este trastorno cumplen algunos de los criterios de demencia y no cumplen otros. A la hora de delimitar entidades en un continuum, como es el que se acepta que existe desde el envejecimiento fisiológico a la demencia, el poder caracterizar cada categoría diagnóstica mediante el establecimiento de puntos de corte en las escalas correspondientes (puntos de corte que reflejan una determinada intensidad del proceso) puede ser de ayuda en el diagnóstico.

Zaudig y cols encontraron un método para hallar el punto de corte del DCL, según el cuál si éste era para la demencia de 22/30 en el MMSE (sensibilidad y especificidad del 96% frente al normal, valor predictivo positivo 92,3%, y valor predictivo negativo 98%) y las puntuaciones en el MMSE para el DCL oscilaban entre en 23.7- 27.3 (con un especificidad respecto a la demencia del 91,9%, un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo 94,1% - 94,4%). Utilizando escalas evolutivas, el DCL se correlacionaría con los estadios GDS 2 y 3 y con el CDR 0,5<sup>54</sup>.

### **2.3.2.- EPIDEMIOLOGÍA**

La utilización de diferentes definiciones del DCL en los estudios epidemiológicos, hace que los datos de la prevalencia obtenidos en población anciana se sitúen en un rango de el 3% y el 19% y la incidencia entre el 8-58 por mil por año con un riesgo de desarrollar demencia en 2 años de 11-33%<sup>55</sup>.

En función del lugar del diagnóstico y seguimiento del paciente, las cifras epidemiológicas también difieren. En centros especializados se han registrado progresiones a demencia de hasta un 18% por año<sup>56</sup>.

Petersen y cols han demostrado que el 12% al año de las personas que reúnen estas características progresan a demencia, en comparación con el 1-2% de los controles, y al cabo de 6 años el porcentaje de conversión de los DCL a demencia aumenta a un 80%<sup>57</sup>. Otros estudios, sin embargo, muestran un patrón evolutivo completamente diferente, pues hasta en un 44% de los pacientes con DCL diagnosticado en su primera visita vuelven a la normalidad en un año<sup>58</sup>.

El concepto de DCL amnésica propuesto por Petersen tenía como objetivo el que “el clínico pudiera cumplir con la obligación de detectar los pacientes que finalmente desarrollarán la EA, cuando ésta se encuentra aún en estado predemencial”.

No se conoce el pronóstico de esta entidad y su historia natural. Se estima que el 50-75% de pacientes con deterioro cognitivo leve evolucionan a demencia en un periodo de 5 años. Entre los factores de riesgo para una mala evolución se encuentran los siguientes:

- 1.- Edad avanzada,
- 2.- Intensidad de la alteración cognitiva,
- 3.- Bajo rendimiento en los tests neuropsicologicos de memoria diferida,
- 4.- Variables genéticas como es la posesión de un alelo E4,
- 5.- Baja concentración de proteína beta-amiloide y concentraciones elevadas de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo,
- 6.- Tamaño perhipocámpico determinado en la TAC,
- 7.- Disminución del volumen hipocámpico medido a través de RNM y la presencia de hipometabolismo en áreas de asociación temporoparietal y en la región posterior del cíngulo a través de técnica PET. El valor primero de las técnicas de neuroimagen es buscar causas estructurales que ocasionen el deterioro.

### **2.3.3.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La semiología clínica se caracteriza por su discreción: el paciente y/o su familia acuden a la consulta refiriendo trastorno de la memoria en la mayoría de las ocasiones o alteraciones sutiles en la manera de desenvolverse que apenas interfieren con las actividades de la vida diaria. Cuando el proceso avanza pueden aparecer alteraciones en áreas como la atención, la orientación visuoespacial o el cálculo, pudiendo asociarse síntomas derivados de trastornos de la personalidad subyacente. Se han hallado los siguientes marcadores cognitivos: en memoria defectos en la codificación, almacenamiento y recuperación de la información, en el recuerdo libre, en recuerdo diferido de una lista de palabras, memoria episódica, aprendizaje. También se alteran capacidades como la atención visual, el razonamiento abstracto, la fluencia verbal o la denominación.

En septiembre del 2004 se realiza un symposium en Estocolmo con el fin de reunir un grupo internacional multidisciplinar de expertos con el objetivo de integrar una perspectiva clínica y epidemiológica al concepto de DCL<sup>59</sup>.

En un principio la atención se centra en la pérdida de memoria, por lo que el DCL es fundamentalmente un trastorno amnésico. Posteriormente se observa que se pueden alterar otras funciones cerebrales de forma aislada o múltiple.

La presentación clínica del DCL se puede clasificar de acuerdo a tres subtipos<sup>60</sup>:

- Amnésico. Alteración de la memoria más de una desviación estándar con respecto a controles de la misma edad.
- Multidominio. Si presenta déficits en un número diferente de dominios cognitivos, como: lenguaje, funciones ejecutivas, habilidad visuoespacial. Con o sin alteración de la memoria.
- Único dominio no amnésico. Déficit en un único dominio diferente al de la memoria.

Estos subtipos clínicos de DCL supuestamente difieren en etiología y resultado en la progresión a demencia. Los subtipos amnésicos (único dominio o multidominio) se dicen que tienden a progresar a EA, mientras que los otros dos subtipos, no amnésicos tienden a hacerlo a demencia no EA.

Dado que su etiología así como su clínica son heterogéneas, deben considerarse en un amplio contexto clínico. La principal alteración cognitiva puede ser amnésica, un único dominio no-memoria, o implicar múltiples dominios cognitivos. Cada una de las presentaciones clínicas puede tener múltiples etiologías: degenerativa, vascular, metabólica, traumática, psiquiátrica, otras.

Un amplio espectro de funciones cognitivas se altera en estos pacientes: memoria, atención lenguaje, capacidad visuoespacial, funciones ejecutivas. Existe controversia sobre la valoración y la definición de estos déficits, pero no existe suficiente evidencia para recomendar test específicos ni puntos de corte. El grado de alteración se puede valorar neuropsicológica y clínicamente.

La valoración individual del declive de las habilidades cognitivas y funcionales de los sujetos pueden medir mejor los déficits que compararlos de acuerdo a lo establecido según la edad. Y lo mismo se puede decir del manejo de las actividades instrumentales y de las actividades de la vida diaria.

Según describe Petersen and cols<sup>61</sup>, el concepto de DCL se refiere a pacientes con alteraciones cognitivas pero no de la suficiente severidad para constituir una demencia. Normalmente estos pacientes tienen leves grados de alteración funcional, que pueden ser difíciles de diferenciar de los problemas funcionales que ocurren en personas sanas con la misma edad. El paciente típico con DCL es el que tiene alteraciones cognitivas más allá de las normales para la edad, aunque se mantienen relativamente intactos otros dominios cognitivos.

La exploración neurológica es normal, aunque según algunos estudios<sup>62</sup> existen diferencias respecto a grupos controles en las pruebas de equilibrio y coordinación y presentan más riesgo de caídas y fracturas.

La pérdida de memoria es semiológicamente similar a la que existe en la EA en estadio leve, siendo los datos más llamativos la afectación diferida de material verbal, que no se beneficia de las claves semánticas y las alteraciones en los test de retención visual de Benton y de memoria de reconocimiento visual.

Según los datos de Petersen et al estos pacientes presentan por definición una puntuación similar a los controles en las pruebas de valoración cognitiva general, como el coeficiente intelectual de Wais, pero el rendimiento en otras escalas cognitivas globales como el minimal, en los test de memoria, y en pruebas de denominación y de

fluencia verbal es significativamente menor a los controles, aun manteniéndose las puntuaciones dentro de los límites de la normalidad.

Al aplicar baterías neuropsicológicas se comprueba que los pacientes con DCL presentan por definición una puntuación similar a los controles en las pruebas de valoración cognitiva general, como el coeficiente intelectual de Wais<sup>63</sup> pero tienen rendimientos significativamente más bajos frente a los controles en pruebas de memoria, pruebas de función cognitiva global (mini-mental, test de información, memoria y concentración de Blessed), denominación (test de Boston) y función ejecutiva (fluencia verbal, test de stroop)<sup>64</sup>. Pero también las puntuaciones eran mejores que los de pacientes con EA leve (CDR 1).

Los pacientes con DCL pueden presentar desde las fases iniciales trastornos psicológicos y conductuales en diferentes patrones de presentación e intensidad. La presencia de trastornos de conducta puede predecir una alta probabilidad de progresión a demencia. Se ha observado que casi en la mitad de los pacientes aparece al menos un síntoma neuropsiquiátrico a lo largo de la evolución y el 43% lo refieren ya un mes previo a la consulta<sup>65</sup>, los más frecuentes son disforia en el 39% de los casos, apatía en el 39%, irritabilidad en el 29% y ansiedad en el 25%<sup>66</sup>. Las puntuaciones en el NPI son similares a las de la EA en estadio leve.

Los pacientes con DCL pueden presentar sutiles dificultades en el manejo de las actividades de la vida diaria. Estas dificultades son comunes en los pacientes con DCL dos años antes del diagnóstico de demencia. Dificultades en el manejo del teléfono, de las finanzas, el transporte o la medicación pueden ser señales del comienzo de una demencia<sup>67</sup>. El DCL también se puede acompañar de cambios como el equilibrio y la coordinación.

En conclusión, los pacientes con DCL, y de forma similar a lo que ocurre en pacientes con demencia, presentan afectación de dominios cognitivos, funcionales y psicológico-conductuales.

### **2.3.4.-NEUROIMAGEN y DCL**

Las técnicas de neuroimagen suponen uno de los recursos diagnósticos de mayor utilidad y fiabilidad para detectar las lesiones y alteraciones que presentan los pacientes con DCL y, sobre todo, para poder predecir con mayor grado de fidelidad quienes van a desarrollar EA.

Mediante técnicas de neuroimagen se intentan identificar en función de las diferentes localizaciones en las anormalidades morfológicas y funcionales, esos estadios de la enfermedad. Las áreas de mayor interés para el estudio volumétrico son la entorrinal e hipocampo- amígdala. Para el estudio funcional el córtex temporo-parietal y las regiones del cíngulo posterior. El efecto morfopatológico y funcional de las lesiones pueden traducir mecanismos de compensación de las neuronas perdidas.

De momento no existe acuerdo para establecer los límites en términos de neuropatología, ¿debería ser cuantitativo o cualitativo?. La mayoría de los datos aportados en este campo apoyan la hipótesis del continuum, representando el DCL un estado neuropatológico transicional.

Las técnicas de neuroimagen como la RMN, el CBF-SPECT, PDG- PET y la MGN son técnicas esenciales en la valoración del DCL que aportan información complementaria al diagnóstico del proceso patológico responsable.<sup>68</sup>

Se pueden utilizar desde dos perspectivas, la primera porque son capaces de identificar causas del deterioro cognitivo específicas y tratables como hematomas subdurales, tumores cerebrales o hidrocefalia a presión normal; permitiendo establecer diagnósticos diferenciales. La segunda porque se pueden utilizar para predecir la probabilidad de desarrollar demencia y medir la progresión de la enfermedad.

Entre las técnicas de neuroimagen, la RM es la que ha aportado un mayor número de datos, entre ellos los siguientes:

1.- La región que primero se altera en el DCL es la temporal medial y a medida que el proceso avanza se extiende a la circunvolución cingular posterior y a la corteza asociativa temporoparietal. Al medir el área de atrofia de estructuras temporales mediales se ha demostrado poder distinguir en un estudio longitudinal de una muestra de individuos sanos a aquellos que tuvieron DCL con una especificidad del 91% y una sensibilidad del 85%<sup>69</sup>.

2.- La sensibilidad de la medición de la atrofia del lóbulo temporal para detectar alteraciones precoces de la EA se conoce desde hace tiempo, y se ha ido afinando al hallar la pérdida neuronal en la corteza entorrinal en los pacientes con DCL. Se ha encontrado que combinando estos datos con los de la corteza temporo lateral y cíngulo anterior, se lograba distinguir los controles de los DCL que convertían a EA con una precisión del 93%, una especificidad del 0,95 y una sensibilidad del 0,90. Concluyendo que la atrofia entorrinal predice mejor que la del hipocampo los DCL que progresarán a EA<sup>70</sup>.

3.- La pérdida de volumen y atrofia cerebral puede identificarse mediante RM en pacientes con DCL. La atrofia del lóbulo temporal puede ser un marcador específico de EA preclínica. Patrones similares de atrofia del lóbulo temporal se han observado en pacientes con DCL amnésico y EA, sin embargo no se han objetivado en el DCL de múltiples dominios.

4.- La neuroimagen estructural también se ha utilizado para mejorar la fiabilidad de otros marcadores biológicos de EA, como el valor de la concentración de la proteína tau, que en el LCR de pacientes con DCL no varía, pero si se aprecia un aumento de la tau-231 hiperfosforilada cuando se calcula en función del tamaño ventricular<sup>71</sup>.

5.- Otra utilidad de esta técnica es como indicador de progresión para valorar la evolución en pacientes con EA y DCL. En un ensayo clínico con una muestra de 192 pacientes durante un año de seguimiento, se evaluó mejor la progresión de la enfermedad con mediciones de la atrofia del hipocampo que con pruebas neuropsicológicas cognitivas y conductuales<sup>72</sup>.

Hasta ahora los estudios realizados con RM para valorar la atrofia del hipocampo y del córtex entorrinal han encontrado relación entre la transición de DCL a EA y del envejecimiento normal al DCL, pero también existen evidencias que muestran que los déficits en el flujo de sangre en regiones cerebrales medidas con SPECT y el metabolismo cerebral de glucosa medido con FDG-PET pueden predecir futuros desarrollos de DCL a EA.

En relación al deterioro cognitivo leve y la técnica de neuroimagen funcional PET se han obtenido los siguientes resultados:

1.- La confirmación anatomopatológica en pacientes con DCL y demencia leve (MMSE >26) a los que se les había realizado estudio con PET hallaron que esta técnica indicaba correctamente el diagnóstico en el 89%, obteniendo una sensibilidad 95% y una especificidad del 71%<sup>73</sup>. Se han obtenido resultados similares sobre el valor pronóstico de la PET en el DCL, en otros estudios.

2.- Recientes estudios sobre el metabolismo con PET han demostrado que es característico de pacientes con DCL de tipo amnésico una disminución del metabolismo en estructuras límbicas (complejo hipocampal, tálamo medial, cuerpo mamilar, y el cíngulo posterior). Los pacientes con EA en estadio leve, presentan las mismas alteraciones y las presentan además en amígdala y corteza parieto-temporal<sup>74</sup>.

3.- El PET junto con los marcadores genéticos podrían ser en el futuro marcadores diagnósticos de gran utilidad en la práctica clínica. Reiman y cols, estudiaron pacientes sanos pero portadores del alelo Apoe-E4, en los que encontraron un hipometabolismo en la región cíngula posterior en los pacientes homocigotos, que no presentaban los no portadores del alelo. Tras realizar el ajuste de volúmenes del hipocampo, concluyeron que el PET era más sensible que la RM para descubrir qué sujetos tienen más riesgo de padecer EA<sup>75</sup>.

En el estudio longitudinal de Small et al, los pacientes portadores de uno o dos alelos de Apoe-E4, presentaban en el PET inicial, un metabolismo disminuido en el cortex del lóbulo parietal inferior, zona lateral de ambos lóbulos temporales y zona

posterior del la circunvolución del cíngulo. También se encontró una correlación directa entre la pérdida de memoria y el metabolismo parietal basal en el grupo de portadores de  $\epsilon 4$  pero no en los no portadores<sup>76</sup> .

Las diferencias en imágenes cerebrales funcionales entre controles y DCL también se puede hallar midiendo el flujo cerebral con el SPECT. Johnson y cols en un estudio longitudinal en pacientes asintomáticos que posteriormente desarrollaron EA, observaron que estos pacientes antes de presentar síntomas, tenían hipoperfusión en estructuras relacionadas con la memoria como, el hipocampo anterior, cíngulo posterior y núcleo talámico. Estos hallazgos tuvieron una sensibilidad del 78% y una especificidad del 31%<sup>77</sup> .

Los resultados de estudios realizados con RM funcional plantean la posibilidad de que estos pacientes con disfunción o pérdida neuronal necesiten una activación cortical más extensa para realizar una tarea cognitiva que los que no presentan estas lesiones y que esa activación pueda ser tipo bimodal, aumentando en los casos en que esa disfunción sea leve o moderada y disminuyendo cuando esa pérdida neuronal ya ha destruido importantes redes neuronales<sup>78</sup> .

## **2. 4.-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Alois Alzheimer presentó sus hallazgos clínicos y neuropatológicos en Tübingen, en 1906, en una comunicación titulada “sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral” durante la conferencia de West German Society of Alienist y fue publicada en 1907. Sus hallazgos correspondían a una mujer de 51 años que mostraba desorientación, celos, pérdida de memoria, déficit perceptivo, afasia, apraxia, agnosia, manía persecutoria, conductas anómalas y una progresión rápida en su enfermedad, falleciendo a los 56 años de edad. Tras el estudio del cerebro con microscopia observa la existencia de atrofia y lesiones miliares (Herdchen) y utilizando tinción de plata Bielschowsky, identificó los ovillos neurofibrilares. En 1910 se describe la enfermedad en la octava edición del Compendium der Psychiatrie. Fue Kraepelin quien la denominó Enfermedad de Alzheimer.

### **DEFINICIÓN Y TIPOLOGIA**

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con características clínicas y anatomopatológicas propias, ligada íntimamente con la edad. Por su gran heterogeneidad anatomoclínica y por la gran variabilidad tanto evolutiva como en su expresión clínico- patológica se le puede considerar un síndrome.

Morfopatológicamente la EA se define por la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Estas lesiones neuropatológicas se sitúan fundamentalmente en la corteza cerebral sobre todo en áreas temporoparietales<sup>79</sup>.

Clínicamente la EA se define por la existencia de una demencia de inicio insidioso y un deterioro cognitivo y funcional progresivo con la aparición gradual de alteraciones psicológicas y conductuales.

Es una enfermedad de etiología compleja, multifactorial y multigénica, que desde el punto de vista genético puede definirse como heterogénea, al poderse presentar con un patrón familiar o esporádico. La edad de inicio varía ampliamente, y esta puede ser la base para clasificarla en enfermedad de inicio precoz o tardío, siendo el punto de corte habitual los 60/65 años<sup>80</sup>.

En las llamadas formas típicas de la EA, el comienzo de la enfermedad se fecha en torno a una edad de 65 años (se estima que aproximadamente el 50 %)<sup>60</sup>. En estudios comunitarios se ha observado que la prevalencia de los casos con inicio por debajo de los 75 años es menor del 2%, en comparación con la prevalencia del 20-40% en aquellos con una edad de inicio más tardía.

En la patogénesis de la EA de inicio tardío intervienen, entre otros, factores ambientales y de susceptibilidad genética, mientras que en la de inicio precoz autosómico dominante existe una gran carga genética.

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras patologías utilizando los criterios establecidos, realizándose la confirmación del diagnóstico mediante el examen neuropatológico con la demostración de los hallazgos característicos.

Los límites nosológicos de la EA no están claramente establecidos al carecer de momento de un marcador diagnóstico definitivo y ni siquiera los hallazgos patológicos son totalmente concluyentes, ya que la carga lesional necesaria para producir la enfermedad depende en parte de la edad del paciente y de la asociación con otras lesiones que pudieran coexistir.

Desde que la Academia Americana de Neurología publicara en 1994 una guía práctica de diagnóstico, actualizada en 2001, se han sucedido múltiples avances tanto en la investigación clínica como básica<sup>81</sup>.

Los criterios diagnósticos de demencia más utilizados son los establecidos por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992, y por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III-R) en 1987 y (DSM-IV) en 1994 respectivamente. En ellos se refleja la necesidad de alteración de la memoria y otras funciones cognitivas, así como de un adecuado nivel de conciencia, presencia de deterioro respecto al nivel previo e interferencias en las actividades cotidianas.

Los criterios para su diagnóstico clínico más empleados son los de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III-R y DSM-IV) y los del National Institute of Neurological and communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA, 1984), siendo estos últimos los utilizados con más frecuencia en la práctica diaria. (Tabla 5)

Según el grado de certeza diagnóstica estos criterios clasifican la EA en posible, probable y definitiva, en función de la forma de inicio, manifestaciones, evolución, resultados de las pruebas complementarias y hallazgos histopatológicos.

Tanto los criterios de la NINCDS-ADRDA, que definen la EA como “probable” como los del DSM-III-R, han logrado una buena sensibilidad (81%, márgenes 49-100%) y especificidad (70%, márgenes 47-100%). En estudios post-mortem de pacientes con EA diagnosticados como probable, la mayoría se confirmaron según los criterios del CERAD (Consortium of the clinical criteria for AD)<sup>82</sup>.

Si tenemos en cuenta el diagnóstico de “posible” EA (NINCDS-ADRDA), la sensibilidad es de hasta un 93% (85-96%), aunque la especificidad se reduce de manera considerable a un 48% (32-62%); lo cual pone en evidencia las características que comparte la enfermedad de Alzheimer con otras demencias.

La realidad es que con estos criterios el diagnóstico se realiza por exclusión, lo que implica tener que realizar estudios complementarios para descartar otras demencias, como análisis de sangre, de LCR, EEG, técnicas de neuroimagen (TAC, RM, PET, SPECT), que son potenciales biomarcadores.

Lo ideal sería poder realizar el diagnóstico de la EA basándose no en la exclusión de otros procesos sino en datos positivos, pero de momento no se han definido los valores predictivos que aportan los diferentes marcadores.

**Tabla 5.- Criterios de Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke –Alzheimer’s disease and related Disorders Association** <sup>83</sup>

**Diagnóstico Clínico de AD probable**

- Demencia establecida por un examen clínico, documentadas por el mini-examen cognoscitivo, escala demencia Blessed, o lagunas pruebas similares y confirmada a través de baterías neuropsicológicas.
- Déficits en dos o más áreas cognitivas
- Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
- Ausencia de trastornos de conciencia
- Inicio entre lo 40 y 90 años , mas a menudo después de los 65 años.

**Diagnóstico probable de AD**

- Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas , tales como el lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia), y perceptivas (agnosias).
- Deterioro de la realización de las actividades de la vida diaria y de los patrones de comportamiento.
- Historia familiar , especialmente confirmada mediante estudio neuropatológico y resultados de laboratorio. Deben demostrar:
  - PL normal (técnicas Standard)
  - EEG: patrón normal, sin cambios específicos como un incremento de las ondas lentas.
  - Evidencia de atrofia cerebral en CT, con progresión documentada mediante estudios seriados.

**Características para que el diagnóstico de EA sea incierto o improbable:**

- Inicio brusco apoplético.
- Hallazgos neurológicos focales, tales como hemiparesia , alteraciones d de la sensibilidad, déficit en el campo visual, e incoordinación.
- Convulsiones , trastornos de la marcha al inicio o en los primeros estadios de la enfermedad

**Diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer posible:**

- Demencia en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos que puedan ser causa de demencia, con variaciones en el inicio, presentación o curso clínico.
- Presencia de una enfermedad sistémica o cerebral que puede provocar demencia , aunque no se considere como causa del a misma
- En estudios de investigación cuando se identifique un déficit cognoscitivo progresivo y grave en ausencia de otra causa identificable.

**Los criterios para EA definitivos son:**

- cumplir los criterios de EA probable
- evidencias histopatológicas obtenidas por necropsia o biopsia

**Se puede realizar una clasificación de EA para propósitos de investigación por caracterisiticas específicas que determinen subtipos tales como:**

- Antecedentes familiares
- Incio antes delos 65 años
- Trisomia 21
- Coexistencia de otras alteraciones relevantes como la enfermedad de Parkinson.

**Tabla 6.- Sinopsis de los criterios diagnósticos de demencia según DSM-IV y la ICD-10.**

**DSM IV**

- Desarrollo de déficit cognoscitivos múltiples que incluyan deterioro de la memoria y al menos uno de los siguientes: afasia, apraxia, agnosia y trastorno de la ejecución de funciones.
- Dichos déficit cognoscitivos ocasionan pérdida de la capacidad funcional en comparación con sus niveles previos.
- El curso se caracteriza por un inicio gradual y/o un declive cognoscitivo continuado.
- Los déficit cognoscitivos no se deben a otras enfermedades del SNC o sistémicas ni a la ingesta de sustancias inductoras.
- Los síntomas no ocurren exclusivamente durante el curso de un *delirium*.
- La alteración no es debida a otro trastorno del eje I (p.j: depresión, esquizofrenia).

**ICD-10**

- Declive de la memoria (que suele ser más evidente en el aprendizaje de material nuevo).
- Declive de otras funciones cognoscitivas que intervienen en el procesamiento de información.
- Estado de alerta (ausencia de obnubilación de la conciencia).
- Declive de la capacidad de control emocional y motivación, y cambio del comportamiento social (apatía, irritabilidad, etc).
- Presencia de estos síntomas durante al menos seis meses.

**Tabla 7.- Criterios SEN para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer<sup>84</sup>**

**1.- Demencia:**

- Inicio en la edad adulta.
- Instauración insidiosa, referida en meses o años.
- Evolución lentamente progresiva.
- Afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración

**2.- Ausencia, en fases iniciales, de:**

- Parkinsonismo espontáneo.
- Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes.
- Síndrome cerebeloso.
- Síndrome piramidal.
- Alucinaciones visuales.
- Depresión mayor.
- Alteraciones destacadas del comportamiento.

**3.- Exclusión de otras causas de demencia:**

- A través de las pruebas complementarias estándar.
- Ausencia de ictus reciente (seis meses).

**4.- Apoyan el diagnóstico:**

- Alteración de la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia.
- Alteraciones de la comprensión verbal, de la fluidez verbal categorial y de la orientación visuoespacial en estadios iniciales.
- Presencia de uno o dos alelos  $\epsilon 4$  en el gen que codifica la Apo E.
- Atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial) en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral, en la fase inicial de la demencia.
- Hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporoparietales, en PET o SPECT.
- Reducción del péptido  $\beta A42$  e incremento simultáneo de la proteína  $\tau$  en LCR.

**5.- Hacen improbable el diagnóstico:**

- Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos.
- Bradipsiquia intensa en fases iniciales.
- Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognoscitivas.
- Parálisis de la mirada vertical.
- Aparición de incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia.
- Atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva de lóbulos frontales y/o polos temporales, en estadio intermedio o avanzado de la demencia.
- EEG, o cartograma cerebral, normal en estadios avanzados de la demencia.

El diagnóstico definitivo como ya hemos mencionado se realiza a través del estudio anatomopatológico del cerebro del paciente.

Para establecer una relación entre los depósitos de amiloide y la gravedad de cuadro de EA, existen:

- Los criterios de Khachaturian que tratan de delimitar si la cantidad de placas observadas en la muestra cerebral de un paciente puede ser causa de demencia tipo EA en función de la edad.
- Los estadios de CERARD que establecen una gradación semicuantitativa del número de placas y su interpretación funcional lo perfilan con la edad.
- Los Criterios de Braak and Braak que lo hacen desde una visión descriptiva de la gradación en estadios del depósito de amiloide.

El consenso de la NIA y el Reagan Institute en 1997, proponen los siguientes criterios para el diagnóstico morfológico de la EA, considerando esta enfermedad como un proceso clínico-patológico heterogéneo, en el que las placas seniles y los ovillos neurofibrilares pueden tener combinaciones cuantitativas y de distribución topográfica, que permitan establecer criterios de probabilidad. (Tabla 8)

**Tabla 8.- Criterios NIA- R para el diagnóstico neuropatológico de la EA**

**1.- Probabilidad alta**

- Presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en el neocórtex
- CERARD frecuente
- Braak y Braak estadio V-VI

**2.-Probabilidad intermedia**

- Presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en regiones límbicas
- CERARD moderado
- Braak y Braak estadio III-IV

**3.-Probabilidad baja**

- Presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares más reducida o circunscrita
- CERARD infrecuente
- Braak y Braak estadio I- II

### **2.4.1.- PATOGENIA**

La EA se caracteriza por dos tipos de depósitos proteínicos diferentes: los depósitos de amiloide  $\beta$  y los ovillos neurofibrilares (ONF). Ambos ejercen efectos tóxicos en las neuronas, activan células gliales que segregan sustancias citotóxicas y aumentan los daños titulares alterando la sinapsis y la función neuronal, conduciendo en último término a la apoptosis. Cuando este daño en el tejido cerebral alcanza un cierto grado termina expresándose clínicamente<sup>85</sup>.

Los estudios sobre la patogénesis de la EA se centran principalmente en el papel de los depósitos proteínicos. El prototipo de esta enfermedad es complejo ya que resulta de la combinación de una amilodopatía y una taupatía.

Numerosos estudios apuntan a que el fenómeno primario en la EA es una alteración en el metabolismo de la proteína APP que provoca un aumento en la producción y depósito anómalo del péptido A $\beta$ , dando lugar a depósitos amiloides insolubles en forma de placas seniles.

Este proceso es apoyado por la denominada hipótesis de la “cascada amiloide” que explica que por diversos factores genéticos se producen alteraciones a nivel de la expresión de la proteína APP, del proceso de proteólisis o del proceso de estabilidad del péptido A $\beta$ , alterando el equilibrio producción/aclaramiento del mismo, lo que finalmente resulta en un acúmulo gradual de degeneración neurofibrilar, en placas difusas, placas neuríticas y vasos cerebrales y meníngeos<sup>86</sup>.

Se ha demostrado que el efecto tóxico se produce fundamentalmente por la liberación de radicales libres en la unión de este amiloide con determinados receptores, lo que activa una cascada de sucesos inflamatorios y oxidativos, que acaban lesionando la neurona, alterando las sinapsis con el consiguiente déficit de neurotransmisores y conduciendo en último término a la muerte neuronal<sup>87</sup>.

## **2.4.2.- EPIDEMIOLOGIA**

El conocimiento de las características epidemiológicas de las demencias y en especial de la EA ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años. La aplicación de técnicas epidemiológicas al estudio de esta enfermedad se ve limitada por la dificultad en establecer el inicio del proceso, ya que es insidioso y el curso de su evolución progresivo e irregular.

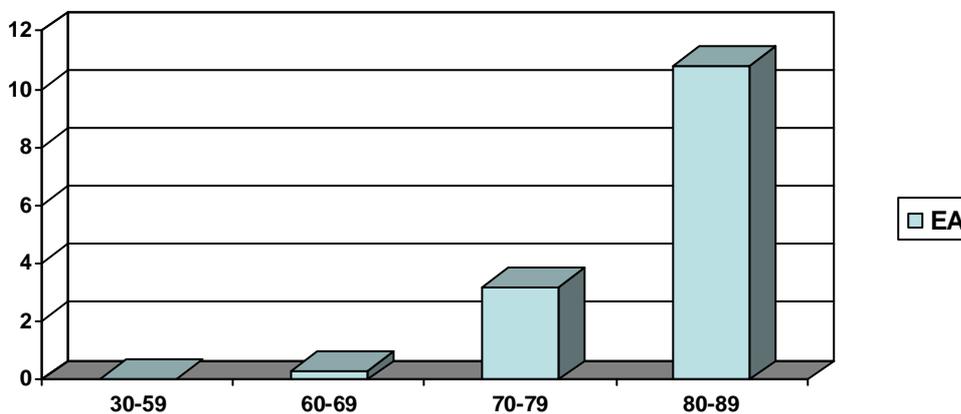
La mayoría de los datos epidemiológicos de la EA se basan en estudios observacionales de tipo analítico que requieren de un proceso diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad para conseguir evitar el máximo de variabilidad entre los resultados de los diferentes estudios.

### **2.4.2.1.- Epidemiología descriptiva.**

En conjunto hoy día, se puede establecer que la prevalencia de la demencia es de aproximadamente el 8% de los individuos mayores de 65 años pudiéndose doblar la cifra si se incluyen la formas leves o incipientes de demencia por lo que el estadiaje evolutivo de la demencia también es un importante factor a tener en cuenta en los estudios de prevalencia.<sup>88</sup>

A pesar de la variabilidad existente en los resultados de los múltiples estudios realizados sobre la prevalencia de la EA, todos coinciden al señalar un incremento exponencial de ésta, y se calcula que es la forma más común de demencia. El número de casos diagnosticados en el año 2000 a partir de los datos de la OMS se estima en 25,5 millones y se prevé un aumento en el 2050 de hasta 114 millones.

En la Unión Europea, Launer publicó resultados a partir de un total de 13 estudios llevados a cabo en la década de los 90, calculando unas 3.286.000 personas afectas de demencia y 824.000 casos nuevos al año<sup>89</sup>. La prevalencia de la demencia calculada en Europa en el conjunto de estudios Europeos EURODEM era de un 4.4%, de ella el 53.7% de los casos correspondían a la EA<sup>90</sup>. Según los grupos de edad los resultados eran los siguientes<sup>91</sup>.



Existe consenso en la mayoría de los estudios al considerar que la prevalencia se duplica cada 5 años a partir de los 60 años de edad, aumentando del 1 % para una edad de 65 a 69 años hasta un 40-50% para los mayores de 95 años<sup>92</sup>.

En las formas típicas de la EA el comienzo de la enfermedad se fecha en torno a los 65 años. No obstante, en estudios comunitarios se ha observado que la prevalencia de los casos con inicio por debajo de los 75 años es menor del 2%, comparada con la prevalencia del 20-40% con una edad de inicio de 85 años o más<sup>60</sup>.

Además de observarse una correlación entre el incremento de la prevalencia y la edad, se observa mayor prevalencia en el sexo femenino, y las diferencias son más remarcables en los grupos de más edad, aunque estos datos hay que tomarlos con precaución porque pueden deberse al reflejo de las diferencias en supervivencia<sup>93</sup>.

Los datos de prevalencia dependen, en gran medida, de los criterios diagnósticos utilizados en la selección de los enfermos (DSM-III; DSM-IV; NINCDS/ADRDA; CAMDEX), de la edad de la población a estudio y de factores geográficos.

Se ha observado que el estudio de la epidemiología de la EA en diferentes zonas geográficas permite valorar el papel en la etiopatogenia de la enfermedad de posibles factores de riesgo como pueden ser los genéticos, ambientales o culturales.

Los datos apuntan a que el incremento exponencial de la prevalencia con la edad en países industrializados también existe en países en vías de desarrollo como India, Tailandia y Nigeria, con cifras que oscilan entre 1- 1,8%. En un estudio reciente en la India se establecieron cifras de incidencia menores que en EEUU y Europa, pero estas variaciones pudieron deberse a sesgos metodológicos, menor esperanza de vida y supervivencia<sup>94</sup>.

Respecto a la incidencia, el número de estudios es menor que los de prevalencia debido en parte al mayor coste económico y al periodo más largo de tiempo que requieren.

La variabilidad que existe en los resultados de las tasas de incidencia total oscila entre un 10,3/1000 y un 39,1/1000 casos anuales a partir de los 65 años de edad (66.31 de media). Se debe en parte a la metodología utilizada y depende igualmente de la zona

geográfica en que realiza el estudio. La incidencia parece ser menor en Asia oriental y en África que en Estados Unidos o en Europa. Estos resultados se deben tomar con cautela por la posible interacción de factores de confusión, como el nivel educacional<sup>95</sup>.

En el estudio EURODERM del que formaron parte ocho estudios longitudinales, de entre 2 y 4 años de duración, de doble fase y puerta a puerta, la EA era la forma de demencia mayoritaria y se observaba un incremento de los valores de incidencia con la edad incluso en los grupos de edad más avanzada. Este incremento continuo sólo se observó en mujeres ya que en los varones se observa una estabilidad después de los 80-85 años. Estas diferencias entre sexos se observa en siete de los ocho estudios<sup>96</sup>.

#### **2.4.2.2 Epidemiología Analítica. Factores de riesgo**

Es de vital importancia conocer las causas o factores de riesgo asociados a la EA con el fin de poder desarrollar estrategias de prevención realmente efectivas.

Los factores de riesgo se pueden clasificar en dos grandes grupos: los no modificables que permiten conocer la población con mayor riesgo de padecer la enfermedad con el paso del tiempo y los modificables, sobre los que se podría intervenir para disminuir el riesgo.

##### **1.- Factores de riesgo no modificables:**

- **Edad:** Existe consenso en los diferentes estudios a la hora de determinar la edad como el principal factor de riesgo para el desarrollo de EA, aunque existen discrepancias en los datos obtenidos en edades avanzadas. Lo que ocurre por encima de los 90 años, es difícil de interpretar, debido a la falta de estudios

sobre incidencia en franjas de edad superiores, y al bajo poder estadístico de los datos como consecuencia del escaso número de casos.

- **Sexo:** Con respecto al sexo, no se han confirmado diferencias significativas en el riesgo de padecer la enfermedad, aunque sí se observó una tendencia a aumentar en las mujeres en edades avanzadas<sup>97</sup>.
- **Historia familiar:** Se ha descrito que los familiares de primer grado de enfermos de EA presentan una incidencia más alta de demencia, siendo la causalidad genética la explicación más fiable hasta el momento.
- **Respecto a los factores genéticos.** Se puede entender la EA como un trastorno neurodegenerativo etiológicamente heterogéneo y de aparición esporádica en el que parecen intervenir factores de susceptibilidad genética. Existe constancia de la existencia, de casos familiares, relacionados con mutaciones en una serie de genes, en los que se transmite la enfermedad con un patrón de herencia autonómico dominante. La mayor parte de estos pacientes presenta mutaciones en tres genes: el gen precursor de la proteína  $\beta$  amiloide (APP); el gen de la presenilina 1 (PSEN 1) y el gen de la presenilina 2 (PSEN 2), aunque un 30% de las familias con EA no son portadoras de mutaciones en ninguno de estos genes. Existen otros genes que también transmiten la enfermedad. De ellos destaca el gen Apo E, ligado a una especial susceptibilidad de padecer EA tanto tardía como esporádica<sup>98</sup>.

Se ha investigado la posible relación entre la Apo E y los genes que producen las formas dominantes de EA. En la mayoría de los pacientes con mutación en el gen APP, el alelo  $\epsilon 4$  disminuye la edad de inicio mientras que el  $\epsilon 2$  la aumenta, sin embargo en el caso de las mutaciones de las presenilinas no parecen influir en la edad de aparición<sup>99</sup>.

## 2.- Factores de riesgo modificables:

- **Enfermedades asociadas:** Los factores de riesgo cardiovascular resultan también factores de riesgo de la EA. En concreto se ha asociado la EA a la presencia en la edad adulta de: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia y diabetes.
  - La asociación entre la HTA y la EA es tanto más fuerte cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de HTA y la aparición de la EA y cuánto más jóvenes son los individuos estudiados. Se propone una relación según la cual la HTA produciría disfunción de la barrera hematoencefálica, que podría estar implicada en la patogénesis de la EA<sup>100</sup>.
  - En los diabéticos se asocian frecuentemente la HTA, dislipemia, obesidad, y síndrome metabólico, por lo que aumenta claramente el riesgo vascular. Se ha estudiado la relación entre la diabetes mellitus y el deterioro cognitivo. Los resultados subrayan que podría existir una relación con el desarrollo de la EA, ya que una de las vías de degradación del  $\beta$ -amiloide cerebral es el enzima IDE (Insulin degrading enzyme) que degrada la insulina y en situaciones de hiperinsulinemia como en los casos de resistencia a la insulina, se inhibiría su degradación<sup>101</sup>.
  - Se ha demostrado también que la administración exógena de insulina incrementa los niveles del  $\beta$ -amiloide en el LCR. Por otro lado la asociación de los productos de glicosilación inducidos por la diabetes

puede alterar el aclaramiento del  $\beta$ -amiloide, favoreciendo su acúmulo en el parénquima cerebral<sup>102</sup>.

- Se han llevado a cabo también estudios que han intentado establecer un nexo de unión entre los niveles disminuidos de Vitamina B12 y ácido fólico y la EA. La relación entre EA y vitamina B12/ácido fólico es controvertida por múltiples factores de confusión a la hora de analizar los datos<sup>103</sup>. Según un estudio longitudinal llevado a cabo durante tres años en Suecia, los individuos sanos tenían dos veces más riesgo de desarrollar la enfermedad cuando los niveles de ambas sustancias estaban disminuidos, sin apreciar interacciones entre ambas.<sup>104</sup> Sin embargo, para otros autores es difícil establecer un diagnóstico clínico de EA en pacientes que ya presentan este déficit vitamínico pues es responsable de un tipo de demencia secundaria<sup>105</sup>. Por otro lado, el efecto secundario es la inmediata elevación de los niveles de homocisteína en sangre, ya que no se produce la conversión de ésta a metionina y dado su toxicidad endotelial hoy en día es considerado trombogénico. Algunos estudios han relacionado el déficit de la vitamina B12 en pacientes con EA posible con un menor nivel educativo y un deterioro cognitivo y funcional más grave que los que padecen EA probable. Puede ser que este déficit refleje múltiples causas medioambientales, como un nivel más bajo de estudios y un menor acceso a la medicina preventiva.

- Factores ambientales. Son varios los trabajos que intentan establecer una relación entre la EA y el consumo de tabaco y alcohol.
  - Los primeros estudios realizados sobre el hábito tabáquico concluyeron que podría ser un factor de protección con respecto a la EA.<sup>106</sup> Sin embargo estudios posteriores han puesto en evidencia lo contrario, revelando un incremento de hasta 0,13 puntos del riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo en pacientes fumadores activos ancianos no dementes<sup>107</sup>. En el Honolulu-Asia Ageing Study, también se confirmó dicha relación<sup>108 109</sup>.
  - Con respecto a la ingesta alcohólica The Washington Heights Inwood-Columbia Ageing Project concluyó que la ingesta de más de tres copas de vino al día se asociaba a una reducción del riesgo de padecer EA en la población anciana, sin la variante alélica  $\epsilon 4$ <sup>110</sup>.
- Otro factor involucrado es el trauma craneal (TCE) con alteración del nivel de conciencia. El proyecto MIRAGE llevado a cabo entre 1991 y 1996 demostró que se producía un incremento de hasta cuatro veces en el riesgo de enfermedad, siendo éste proporcional a la magnitud del trauma<sup>111</sup>. En algunos estudios se apreció un adelanto de la edad de debut de la enfermedad en ocho años en pacientes que habían tenido un traumatismo craneoencefálico, sin embargo no se ha corroborado este hecho. También se ha estudiado la relación del alelo  $\epsilon 4$  de la APO E con el TCE y el riesgo de padecer la EA, obteniendo resultados dispares<sup>112</sup>.

- La dieta rica en antioxidantes según algunos estudios no modifica el riesgo de padecer demencia, aunque el consumo de ciertos complejos vitamínicos (vitaminas C y E, combinadas o no con la B) podrían disminuir la prevalencia e incidencia de la EA<sup>113 114</sup>.
- La educación y otros factores de adquisición temprana como la clase social, el lugar de residencia, el número de hermanos, también se han estudiado por su posible relación causal.

### **2.4.3.- MANIFESTACIONES CLINICAS**

Clínicamente la EA se caracteriza por ser una enfermedad heterogénea, que comienza con deficiencias en la memoria y evoluciona de forma gradual hacia un deterioro cognitivo global. Por otra parte estas alteraciones cognitivas van acompañadas de una variedad de conductas anormales que se vuelven más frecuentes a medida que avanza la enfermedad.

Se pueden clasificar, por tanto, las manifestaciones en dos grandes grupos: cognitivas y no cognitivas, conductuales o psiquiátricas. La secuencia en la que se suceden suele ser: la pérdida de funciones cognitivas, deterioro de la personalidad, comportamiento psicótico y agitación. Todos ellos son útiles en el establecimiento del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer.

#### **2.4.3.1.-Síntomas Cognoscitivos**

La EA se define clínicamente por alteraciones cognoscitivas que son precoces, intensas y predominan durante todo el curso de la enfermedad.

En los primeros estadios de la enfermedad es típico ver una pérdida de memoria reciente y un trastorno del lenguaje. A continuación aparece apraxia, agnosia, pérdida de la capacidad de aprendizaje y desorientación.

El deterioro de la memoria es la característica más peculiar. Constituye el primer signo y el más predominante. Típicamente, los pacientes no constatan este hecho, y es precisamente la ausencia de conciencia de enfermedad un dato característico.

Como norma general, se produce inicialmente una alteración de la memoria semántica con moderado o leve deterioro de la memoria fonémica y léxica. En estadios moderados la amnesia resulta incapacitante.

Los trastornos del lenguaje, apraxias y alteraciones de la percepción visuoespacial se observan posteriormente, y pueden verse acompañados de apatía, irritabilidad y otros cambios de comportamiento<sup>115</sup>.

A nivel del lenguaje, se pueden apreciar inicialmente problemas en la denominación y alteraciones en la fluidez verbal categorial. Posteriormente se altera lo sintáctico, afectándose la lectura y la escritura<sup>116</sup>. Con la progresión de la enfermedad el empobrecimiento del lenguaje se agrava, aparece dificultad para la comprensión del mismo, la anomia (en primer lugar léxica y posteriormente de tipo semántico), perífrasis, parafasias, emisión de alguna palabra ocasional en forma de ecolalia o palialia, llegando al mutismo en la fase final.

La desorientación temporal ocurre en fases tempranas, posteriormente se afecta la espacial que contribuye a que el paciente se muestre reacio a salir del entorno familiar y finalmente se encuentra desorientado en las tres esferas.

Los trastornos visuoespaciales, la capacidad de planificación y la apraxia constructiva se pueden presentar en estadios leves<sup>117</sup>. Posteriormente pueden aparecer apraxias ideomotoras e ideatorias y agnosias.

Los enfermos pueden presentar precozmente algunos signos extrapiramidales y durante el curso del proceso aparecen alteraciones de la marcha, reflejos de liberación, paratonía, y otras alteraciones como: parkinsonismo, discinesias, mioclonías, crisis epilépticas<sup>118</sup>.

La autonomía del enfermo se ve mermada día a día, en la etapa final, que generalmente acontece a los 5-10 años del inicio, con un severo deterioro de la vida física y mental. El paciente presenta dificultad progresiva en las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria. Se alcanza un punto en el que el enfermo suele fallecer debido a complicaciones infecciosas, generalmente del aparato respiratorio.

#### **2.4.3.2.- Síntomas no cognitivos**

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre los Trastornos Conductuales de las Demencias (Virginia, EE.UU) en abril de 1996, se acuñó el término “Síntomas psicológicos y conductuales de las demencias” (SPCD) para referirse de forma genérica a un conjunto heterogéneo de reacciones psicológicas, síntomas psiquiátricos y comportamientos anómalos que se presentan en los pacientes con demencia de cualquier etiología.

En general, puede afirmarse que todos los pacientes presentarán algún tipo de SPCD en un momento u otro de la enfermedad. La fase en la que suele presentarse una mayor prevalencia de SPCD es la moderada tardía (GDS 6).

Los estudios de prevalencia de estas manifestaciones varían notablemente debido a su presentación heterogénea y variable, a las distintas poblaciones de estudio (estudios comunitarios/poblaciones asistenciales), el tipo de demencia, a la gravedad de la misma y a los criterios empleados en el diagnóstico.

La presencia de estos síntomas se relaciona con el deterioro funcional, con el aumento de consumo de fármacos con la consiguiente posible yatrogenia, con el aumento de la sobrecarga del cuidador y de la tasa de institucionalización, con el aumento de los costes globales y con el empeoramiento de la calidad de vida del paciente y del cuidador.

En la EA estos SPCD los podemos agrupar en función de su pertenencia a la esfera del pensamiento y percepción (delirios, alucinaciones y falsos reconocimientos), a la de afectividad (depresión y manía), al comportamiento (cambio de personalidad, agresividad, vagabundeo) o a las alteraciones del sueño. Algunos autores los clasifican como síntomas positivos o negativos<sup>119</sup>:

- Los síntomas positivos incluyen los síntomas psicológicos y del comportamiento, siendo los más frecuentes: la irritabilidad, la agresividad y la conducta motora aberrante.
- Los síntomas negativos incluyen apatía y depresión. Son los síntomas que aparecen antes en el curso de la enfermedad y estresan de forma moderada o severa al cuidador.

La apatía es el síntoma no cognitivo más frecuente de la EA y su prevalencia oscila entre 36-72%, aunque solo se ha observado en un 13% de los casos sin estar asociada a una depresión mayor o a un trastorno distímico<sup>120</sup>.

Respecto a la depresión se ha objetivado que hasta un 86% de los pacientes con EA pueden presentar síntomas depresivos, aunque se estima que la prevalencia de depresión mayor oscila en torno a 10-13%<sup>121</sup>.

Existen discrepancias en cuanto a la estimación de la prevalencia en depresión debido en parte a los criterios diagnósticos utilizados, a los métodos de valoración empleados y a la selección de la muestra. Además la prevalencia de depresión puede estar sobreestimada, al atribuir síntomas secundarios de la demencia a un trastorno del estado de ánimo.

Existen opiniones dispares respecto a la influencia de los trastornos afectivos en la evolución de la EA, en función de su momento de inicio, es decir, según preceden o se desarrollan durante el curso de la EA. En general se ha observado que incrementan la incapacidad funcional, el deterioro de las actividades de la vida diaria y de las instrumentales, la frecuencia de trastornos alimentarios y la morbilidad psicológica de los cuidadores.

La prevalencia de los síntomas psicóticos oscila entre el 11,7y el 70,6% mientras que la incidencia anual se sitúa entre el 1 y el 18,5%, con una duración media entre los 2,4 y los 4,2 años<sup>122</sup>. Los más frecuentes son los delirios (que suelen ser de tipo paranoide, simples y de escasa consistencia) y las alucinaciones (más frecuentes las visuales que auditivas), siendo también frecuente el fenómeno de falsas identificaciones.

Como consecuencias de los síntomas psicóticos aumentan la carga del cuidador, los trastornos de conducta como hostilidad y agresividad, así como la institucionalización del paciente. Todo ello facilita que el deterioro cognitivo y funcional se acelere.

En estudios neuropatológicos se han relacionado la psicosis y la agresividad, con lesiones específicas en determinadas áreas, como el área frontotemporal<sup>123</sup>.

Se considera que los síntomas y trastornos de conducta pueden actuar como modificadores de la evolución de la EA, incluso después de controlar la enfermedad mediante medicación. En algunas investigaciones sobre su efecto sobre la supervivencia de la enfermedad, se ha encontrado que el vagabundeo, la agitación y los problemas conductuales disminuyen la supervivencia. Otros síntomas como la agitación y agresividad pueden ser factores predictores de un aumento en la tasa de institucionalización<sup>124</sup>.

**Tabla 9.- Epidemiología de los síntomas no cognitivos en la EA conforme se agrava la demencia<sup>125</sup>.**

	Leve (%) 21-30	Moderada (%) 11-20	Severa (%) 0-10	Total (%) N= 50
Delirios	12	25	31	22
Alucinaciones	12	15	8	10
Agitación	47	55	85	60
Depresión	12	45	62	38
Ansiedad	24	65	54	48
Euforia	18	0	8	8
Apatía	47	80	92	72
Desinhibición	35	40	31	36
Irritabilidad	35	40	54	42
Act motora aberrante	12	30	84	38

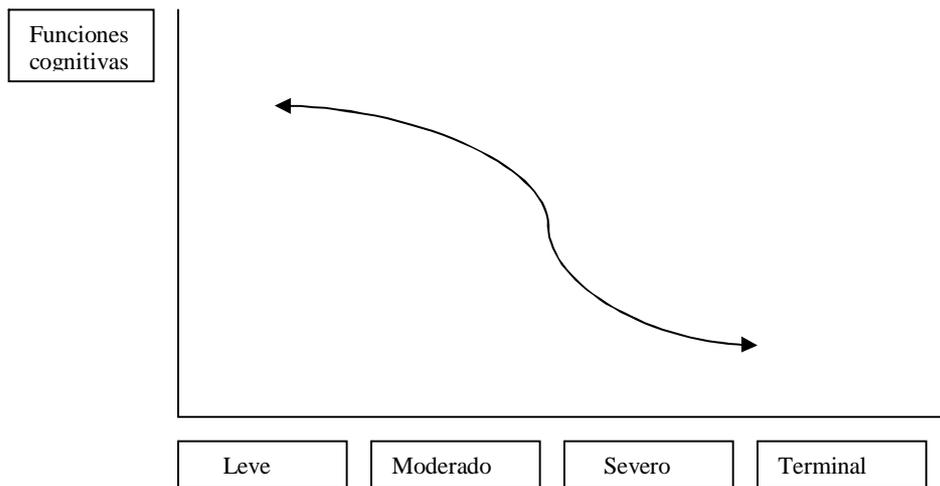
**Tabla 10.-Resumen de la características clínicas de la enfermedad de Alzheimer.**

	PRECOZ	INTERMEDIO	TARDÍO
Memoria	Pobre recuerdo de nueva información. Memoria remota relativamente conservada	Memoria remota afectada	Inestable
Lenguaje	Disnomia; pérdida leve de la fluencia	No fluente, pobre comprensión, repetición conservada	Cerca del mutismo
Visuoespacial	Colocación errónea de los objetos, dificultad para conducir	Desorientación, dificultad para copiar figuras.	Inestable
Comportamiento	Alucinaciones, depresión, insomnio	Alucinaciones, depresión, agitación, insomnio	Agitación; actitud demandante
Neurológico	Test cara-mano alterado; agrafostesia, reflejos de liberación frontal. Rara vez rigidez o alteración de la marcha.	Test cara-mano alterado, agrafostesia, reflejos de liberación frontal, signos extrapiramidales, trastornos de la marcha inespecíficos	Mutismo, incontinencia, reflejos de liberación frontal, rigidez, incapacidad para caminar, mioclonus

## 2.4.4.-EVOLUCIÓN

El número de personas con lesiones morfológicas diagnósticas de EA puede llegar a duplicar al número de personas con afectación clínica, lo que indica que durante un tiempo no bien definido, el cerebro humano es capaz de compensar esos cambios sin tener repercusión clínica. Esto nos conduce a pensar que la EA puede tener una fase predemencial asintomática que se seguiría posteriormente de una fase predemencial sintomática y finalmente de la fase demencial.

El curso de la enfermedad es progresivo y recorre etapas sucesivas de severidad creciente. Esta evolución se caracteriza a su vez por una gran variabilidad interindividual. El declinar obedece a una relación curvilínea y su rapidez evolutiva depende en parte de la etapa y la función cognitiva en la que se encuentre.



El empeoramiento de la enfermedad se puede seguir mediante escalas cognitivas, funcionales y mixtas. (Tabla 11 y 12)

**Tabla 11.- Evolución de la enfermedad**

	DCL	EA leve	EA moderada	EA severa
MMSE	> 26	> 18	12-19	<12
FAST	3	3-4	5	6-7
GDS	2- 3	3-4	5	6-7
CDR	0,5	1	2	3

**Tabla 12.- Hallazgos clínicos según el estadio de la enfermedad<sup>3</sup>**

Estadio I: duración de la enfermedad 1 a 3 años.	Memoria: alteración en el aprendizaje, memoria remota levemente alterada, desorientación, empobrecimiento de las habilidades constructivas, dificultad en la generación de listas de palabras, anomia, indiferencia, irritabilidad ocasional, preservación de la actividad motora, tristeza. EEG normal. CT/MRI normal. PET / SPECT: hipometabolismo / hipoperfusión parietal posterior bilateral.
Estadio II: duración de la enfermedad 2 a 10 años.	Deterioro del a memoria reciente y remota, desorientación espacial, afasia fluente, acalulia, apraxia ideomotora, indiferencia, irritabilidad, alucinaciones, inquietud psicomotriz. EEG patrón de enlentecimiento. CT/MRI normal o dilatación del sistema ventricular así como surcos más prominentes.PET/SPECT hipometabolismo/hipoperfusión parietal y frontal bilateral.
Estadio III: duración de la enfermedad 8 a 12 años.	Deterioro severo de las funciones intelectuales. Rigidez y posturas en flexión. Incontinencia biesfinteriana. EEG enlentecimiento difuso. CT/MRI dilatación ventricular y surcos muy marcados.PET/SPECT hipometabolismo/hipoperfusión parietal y frontal bilateral.

## 2.4.5.- BIOMARCADORES

Hasta el momento el diagnóstico de la enfermedad pre-mortem se basa en un empeoramiento de la memoria y de otras funciones cognitivas que son verificadas por test neuropsicológicos, una vez demostrado la ausencia de otras enfermedades que pueden producir déficits similares (ej: demencia vascular, déficit de vit B12, hipotiroidismo, demencia inducida por alcohol, tumores, hidrocefalia a presión normal), a través de estudios de laboratorio y de pruebas de imagen.

A pesar del extenso trabajo diagnóstico realizado por especialistas en la enfermedad, estudios postmortem indican la existencia de diagnósticos clínicos incorrectos en 4-35 % de los casos.

Los criterios clínicos pueden alcanzar una exactitud diagnóstica de aproximadamente el 90%, pero a pesar de la sensibilidad aceptable que aportan, la especificidad encontrada en algunos de los estudios realizados, es baja.

Los resultados obtenidos por el subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología tras una revisión de los criterios clínicos para el diagnóstico de demencia fueron los siguientes: una sensibilidad media del 81% (49-100%) con una especificidad del 70% (47-100%) aplicando los criterios del DSM-III-R de EA o los criterios de EA probable del NINDS-ADRDA<sup>126</sup>.

La necesidad de poder diagnosticar de forma precoz la EA y poder detectar los casos de DCL que con mayor probabilidad puedan evolucionar a EA, conduce a la necesidad de encontrar marcadores que permitan un diagnóstico seguro y precoz.

Los marcadores biológicos en la EA se pueden definir como parámetros cuya existencia o actividad manifiestan alguna alteración característica, bien sea: genética, bioquímica o metabólica, de la enfermedad.

Las características de un marcador biológico ideal en demencias deben incluir: a) la posibilidad de poder detectar algún dato fundamental de la fisiopatología del proceso, b) debe estar validado por estudios morfológicos, c) debe ser preciso, fiable, no invasivo, simple y barato. Además debe servir de ayuda diagnóstica, tener capacidad predictiva, ser útil para realizar estudios epidemiológicos, y ser de ayuda para valorar las repuestas a los tratamientos<sup>127</sup>.

#### **2.4.5.1.-Marcadores de susceptibilidad**

Existe un consenso general al considerar que la ApoE  $\epsilon$ 4 está fuertemente asociado a la EA, y que cuando está presente, representa un importante factor de riesgo para la enfermedad. El posible uso de este genotipaje como marcador diagnóstico de la EA o del desarrollo de la enfermedad en sujetos asintomáticos se encuentra en estudio.

Los estudios de casos y controles nos han permitido determinar la probabilidad de encontrar un alelo  $\epsilon$ 4 en un sujeto con EA pero no la probabilidad de desarrollar la enfermedad cuando se es portador del haplotipo  $\epsilon$ 4.

Hasta hoy el factor genético de riesgo en la EA más conocido es el locus de la ApoE, localizado en el cromosoma 19. Se ha observado que la presencia de un alelo  $\epsilon$ 4 triplica el riesgo de padecer EA y la presencia de dos aumentaría el riesgo hasta 9 veces.

En un amplio estudio realizado por Mayeux se revisaron los diagnósticos clínicos y los resultados de las autopsias de 2188 casos, para valorar la utilidad del genotipo de la apolipoproteína E en el diagnóstico de la EA, concluyendo que el genotipaje de ApoE no aporta suficiente sensibilidad ni especificidad usado de forma única en el diagnóstico de la EA, pero que cuando es utilizada de forma combinada con los criterios clínicos, se mejora la especificidad del diagnóstico<sup>128</sup>.

#### **2.4.5.2.-Marcadores fisiopatológicos**

Se denominan así porque su existencia o actividad traduce alguna característica fundamental de la fisiopatología de la EA. Los más estudiados y conocidos hasta ahora son el  $\beta$  amiloide y la proteína tau.

- **Proteína Tau**

En varios de los estudios realizados se han observado valores elevados de proteína Tau en el LCR de pacientes con EA con diferencia estadísticamente significativa en relación con los controles, y se ha observado que estos niveles no se correlacionan con la edad, ni el sexo, ni el estadio de la enfermedad. En la mayoría de los trabajos no se han encontrado diferencias significativas entre los estadios iniciales y avanzados y no queda aclarado en que proporción de pacientes la elevación de Tau en LCR puede representar un falso positivo, en cuáles se eleva por daño neuronal, o en cuánto, como valor predictivo, contribuye al diagnóstico de la enfermedad<sup>129 130</sup>.

Se ha estudiado su relación con el genotipo apoE, encontrando que los portadores del alelo  $\epsilon$  4 tenían respecto a los controles niveles mayores de proteína Tau en LCR<sup>131</sup>.

- **Amiloide**

El denominador común de los defectos y factores de riesgo genéticos identificados hasta el momento en la EA, es que todos alteran por diversos mecanismos el metabolismo de la APP (proteína precursora del amiloide), a partir de la cual se origina el péptido A $\beta$ , produciendo un aumento del A $\beta$ 42 y A $\beta$  40. Se ha hallado que la A $\beta$  42 es la primera en depositarse en las placas y en sus determinaciones en el LCR se ha objetivado una reducción de hasta un 50% en más del 85 % de los enfermos de EA<sup>132</sup>.

La determinación aislada de A $\beta$  42 señala valores de sensibilidad entre 86-94%, pero una especificidad de 47-55%. Si se realiza de forma simultánea junto con la determinación de la proteína Tau total, la sensibilidad puede aumentar hasta el 90% pero la especificidad sigue siendo baja para poder diferenciar la EA de otras demencias. Su especificidad mejoraría si se determinase la Tau hiperfosforilada, que no se altera en procesos como la DFT, DCL, DV.

La determinación simultánea del A $\beta$ 42 y la proteína tau puede alcanzar valores de sensibilidad superiores al 90% y aumenta la especificidad al diferenciar EA de controles sanos con valores de 81-83%, pero la especificidad se mantiene baja 50% a la hora de servir como marcador para distinguir la EA de otras demencias<sup>133 134</sup>.

- **Otros marcadores biológicos:**

Otros marcadores biológicos en estudio son: el isoprostano F2 (biomarcador de lesión de radicales libres), la pentosidina, la determinación en LCR de isoformas glicosiladas de acetilcolinesterasa y de la butilcolinesterasa., las lamininas (poder

antiamiloidogénico) y la proteína p97 (proteína transportadora de hierro que se encuentra elevada en suero y en LCR de pacientes con EA).

Se consideran también biomarcadores de la EA la activación de las neopterinas, la disminución de la isoforma CD45R+ por el daño neuronal de las reacciones inmunológicas y el aumento de la trombosmodulina E-selectina que se produce por la alteración microvascular del parénquima cerebral<sup>135</sup>.

## 2.4.6 NEUROIMAGEN Y EA

La enfermedad evoluciona en general de forma predecible, mostrando un patrón regional de disfunción y degeneración neuronal característica<sup>136</sup>. La utilidad diagnóstica de esta vulnerabilidad regional y la objetivación de los síntomas ha sido ampliamente estudiada con técnicas de neuroimagen estructural, espectroscópica y funcional.

### 2.4.6.1 Neuroimagen estructural.

Se ha demostrado que con el paso de los años se produce una reducción progresiva del volumen cerebral, que no siempre va acompañada de atrofia cortical y que cuando lo hace, la atrofia suele ser de grado leve o moderado.

A pesar del elevado número elevado de personas que pueden llegar a presentar atrofia cortical en la neuroimagen, solo se manifiesta de forma muy marcada en menos del 10% de los casos y es cuando se produce en el cerebro de pacientes con EA cuando se incrementa hasta seis veces más<sup>137</sup>.

La reducción del grosor cortical en la EA se observa con mayor frecuencia en las regiones: temporal, prefrontal, cingulada y parietal<sup>138</sup> y se acompaña de un aumento de líquido cefalorraquídeo medible mediante las técnicas de neuroimagen.

Estudios morfométricos longitudinales han observado que la velocidad media de crecimiento del volumen del ventrículo lateral (secundaria a la atrofia), puede diferenciar pacientes con EA de sujetos controles, y que además se correlaciona con la velocidad del declive cognitivo que presentan estos pacientes<sup>139</sup>.

En los últimos años la investigación se ha centrado en el estudio de la atrofia del lóbulo temporal medial y se han relacionado las alteraciones neuropatológicas localizadas en esta región con el síntoma central de la EA, el deterioro de la memoria.<sup>140</sup>

El lóbulo temporal medial es una región compleja que incluye numerosas estructuras, de las cuales, el hipocampo parece ser el componente esencial en el complejo sistema de la memoria.

El estudio de la atrofia hipocampal se ha abordado de diferentes formas: creando un patrón patológico comparando controles con pacientes con EA o mediante seguimientos longitudinales que han permitido observar la progresión del proceso y comprobar la capacidad de predicción de las diversas técnicas diagnósticas.

En enfermedades diferentes a la EA también asociadas con alteraciones de la memoria, como encefalitis herpética, tumores o traumatismos craneoencefálicos, se ha objetivado en diferentes estudios de neuroimagen pérdida de tejido hipocámpico<sup>141</sup>.

La evidencia de atrofia significativa en el hipocampo de sujetos con EA en estadio muy leve, muestra que la atrofia parece empezar varios años antes de que aparezcan los síntomas. La pérdida de volumen hipocampal en estos sujetos sugiere que incluso las etapas más precoces de la EA podrían ser detectables si la sensibilidad de los métodos para el análisis de la estructura cerebral pudiera ser mejorada. Pero de momento no somos capaces de decir en qué momento son primeramente detectables los cambios estructurales.

Se ha puesto de manifiesto también que el grado de atrofia cerebral se correlaciona con una menor concentración de ApoE en LCR y con un mayor grado de atrofia temporal y frontal<sup>142</sup>.

No hay datos definitivos en relación con las imágenes hiperdensas de la sustancia blanca que hallamos en las técnicas de neuroimagen y su relación con la función cognitiva. Los estudios indican que en el 30-40% de los sujetos de edad avanzada sin síntomas neurológicos se observan alteraciones focales de la densidad de la sustancia blanca y que su frecuencia aumenta con la presión sistólica sanguínea<sup>143</sup>.

El hallazgo de estas imágenes por RM en sujetos normotensos se relacionó: con un aumento del tamaño de los ventrículos laterales, con una reducción del volumen cerebral, y con una disminución de las puntuaciones en los test cognitivos, sugiriendo estos datos que la leucoencefalopatía tiene un papel etiopatogénico destacado en la EA<sup>144</sup>.

En cuanto a la topografía de estas lesiones se ha observado una mayor presencia en regiones periventriculares en pacientes con EA que en sujetos controles<sup>145</sup>.

En general la mayor parte de los estudios señalan que en la EA hay más alteración de la sustancia blanca, pero menos que en la demencia vascular<sup>146</sup>.

### **2.4.2 Neuroimagen funcional y EA**

Las técnicas de imagen funcional cerebral pueden aportar información sobre cambios patológicos más sutiles en la actividad cerebral que las técnicas que dan información estructural.

Para el estudio funcional se utilizan principalmente dos tecnologías, las que utilizan fuentes electromagnéticas para recoger la señal y aquellas que utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos (PET y SPECT)

Las técnicas que usan electromagnetismo como fuente de señal pueden a su vez utilizar fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen. Hablamos de la resonancia magnética funcional (fMRI) y la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) o bien pueden utilizar fuentes generadas por el propio cerebro como es el caso de la electroencefalografía (EEG) o la magnetoencefalografía (MEG).

La tomografía por emisión de positrones puede ayudar a efectuar el diagnóstico de la demencia diferenciándola del envejecimiento normal ya desde prácticamente su inicio. Los últimos estudios muestran que patrones metabólicos del envejecimiento normal son similares a los de los adultos jóvenes normales pero consistentemente más bajos en todas las regiones. Entre la tercera y séptima década hay una disminución en el metabolismo regional y global.

En la EA se produce típicamente un hipometabolismo parietal superior que se extiende a la región parietal inferior y al lóbulo temporal con la progresión del proceso y en los casos más avanzados el hipometabolismo afecta al lóbulo frontal. También se demuestra una afectación extensa de las regiones límbicas y en el lóbulo temporal medial, lo que explica en parte la pérdida de memoria.

La PET ha demostrado que en personas con EA y DCL se activan zonas corticales más amplias que en los sujetos controles para efectuar la misma tarea, lo que se ha interpretado como un mecanismo compensador en el que una mayor extensión de corteza afectada se tiene que activar para poder alcanzar el mismo rendimiento que los controles.

Respecto al SPECT, recientemente se realizó un estudio de 70 pacientes todos con autopsia en los que se comparaba la eficacia de los criterios clínicos con o sin esta técnica. Los resultados fueron alentadores, cuando del SPECT era positivo aumentaba la probabilidad diagnóstica de EA a un 92% y cuando era negativo la disminuía a un 70%<sup>147</sup>.

En los últimos años la MRS ha emergido como herramienta diagnóstica en el estudio de la EA. Midiendo los diferentes metabolitos cerebrales in vivo ha demostrado:

- Una disminución del *N*-acetilaspártato (NAA) en ambos hemisferios cerebrales de manera extensa, que se puede traducir en muerte neuronal así como en pérdida de la integridad metabólica y del nivel funcional de las neuronas todavía viables.
- Una elevación de los niveles de Mioinositol (MI) que, aunque no con una correlación absoluta, se relaciona con la actividad del comportamiento glial
- La combinación de estos dos hallazgos (NAA/MI) ha demostrado ser una medida de discriminación entre pacientes con EA y los sujetos controles sanos<sup>148</sup>.

Además, en los casos de EA, se correlaciona significativamente con los resultados del MMSE<sup>149</sup>.

- Los niveles de fosforomonoésteres (PME), grupo precursor de lípidos de la membrana, aumenta en fases precoces de la enfermedad para después normalizarse, mientras que los niveles de fosfocreatina se mueven en dirección inversa, cayendo en etapas precoces para recuperarse después.
- Los niveles de fosfordiésteres (PDE), por otra parte, aumentan en relación con la severidad de la enfermedad y el recuento de placas seniles<sup>150</sup>.

Algunos autores sugieren que las alteraciones del MI y la CR pueden detectarse con la MRS antes que las alteraciones neocorticales del NAA, ya que en algunos estudios se han encontrado elevaciones significativas en las concentraciones del MI y Cr en regiones parietales en estadios precoces de la enfermedad, mientras que en estos estadios las concentraciones del NAA se mantiene sin cambios<sup>151</sup>.

Trabajos recientes sugieren la existencia de un patrón de activación anormal en imágenes de RM-funcional en cerebros de pacientes con EA<sup>152</sup>. Así, se ha observado que, durante tareas de memoria, la activación está significativamente disminuida en el hipocampo izquierdo y en la circunvolución parahipocámpica bilateralmente en pacientes con EA cuando se les compara con los controles sanos<sup>153</sup>.

En las últimas décadas varios estudios han mostrado diferentes patrones cognitivos neurofisiológicos que podrían establecer diferencias entre pacientes con EA y controles normales.

Entre los estudios neurofisiológicos el EEG puede contribuir a la confirmación de la presencia de un proceso orgánico si se obtiene un patrón de ondas lentas generalizadas, o de un proceso focal en el caso de encontrar una actividad localizada theta o delta sirve sobre todo, para determinar si existe actividad epiléptica.

En el caso de la EA puede ser normal en estadios iniciales, pero al menos tres cuartas partes de los pacientes con EA presentan alteraciones ya en las primeras fases de la enfermedad. Los pacientes con EA muestran alteraciones electroencefalográficas entre los que se pueden incluir un enlentecimiento del ritmo dominante de regiones posteriores, un incremento difuso de la actividad lenta en la frecuencia de las bandas delta y theta (sobretudo en regiones parietotemporales), brotes generalizados de actividad lenta que tienen una máxima expresión en regiones anteriores, así como una reducción de la actividad alfa, beta o ambas.

Suele existir una buena correlación entre la gravedad de las anomalías y la afectación cognitiva. Según estos datos, la sensibilidad del EEG para discriminar entre pacientes con EA e individuos normales dependería de la gravedad de la demencia.

Pero en la realización del EEG, las corrientes de volumen se someten a diferentes grados de resistencia de los tejidos lo que conlleva imprecisiones a la hora de interpretar la localización de las diferentes fuentes cerebrales generadoras de la señal.

La MEG puede resolver este problema ya que presenta una alta resolución espacial y temporal y permite registrar la actividad neuronal en intervalos donde la actividad de fondo simultánea se endentece.

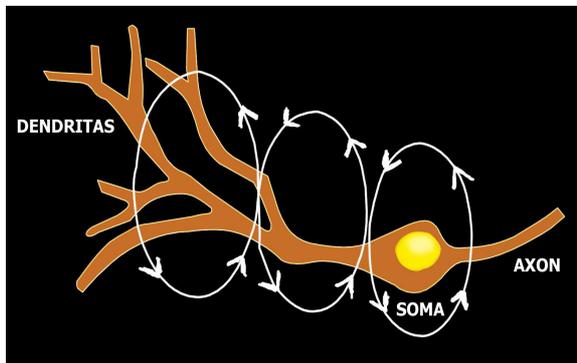
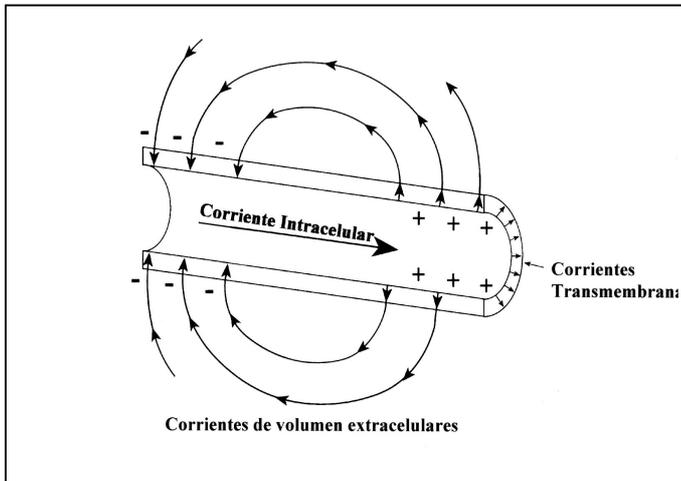
## **2.5.- MAGNETOENCEFALOGRAFIA**

La magnetoencefalografía es una técnica de registro de los campos magnéticos de origen biológico. Permite el registro de la actividad funcional del cerebro de forma no invasiva y el estudio de la relación entre las estructuras cerebrales y sus funciones<sup>154</sup>.

Esta técnica se fundamenta en tres elementos básicos: 1) La posibilidad de registrar desde la superficie cerebral de forma no invasiva los campos magnéticos asociados a corrientes eléctricas generadas por agregados neuronales activados; 2) Identificar la localización de dichos grupos neuronales, referidos como fuentes activas o campos relacionados con un evento y 3) Proyectar dichas fuentes activas sobre un estudio anatómico del cerebro basado en resonancia magnética para identificar localizaciones anatomofuncionales<sup>155</sup>.

### **Bases neurofisiológicas de la actividad electromagnética cerebral**

En las células del organismo existe un intercambio iónico a través de sus membranas, que generan el equivalente a un flujo de corriente responsable de las señales neurofisiológicas registradas eléctricamente. Los gradientes eléctricos que se originan llevan asociados campos magnéticos. Tanto los gradientes eléctricos registrados por el EEG, como los magnéticos registrados por la MEG en el cuero cabelludo, resultan principalmente de la sumación temporal y espacial de la actividad postsináptica generada en las dendritas de las células piramidales de la corteza cerebral.



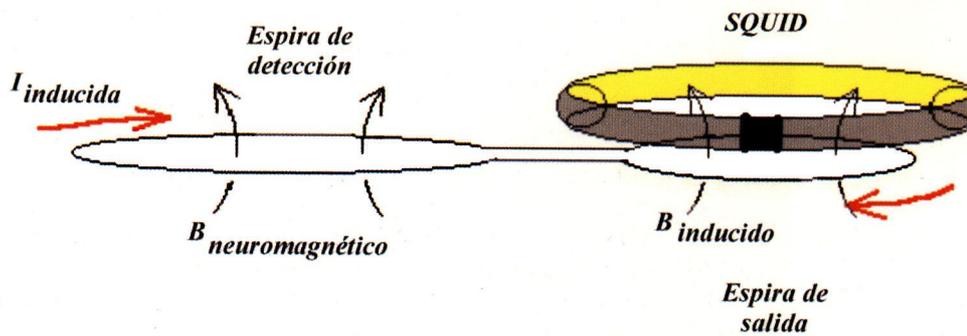
Cuando un conjunto de células se activa al unísono crean una corriente con una dirección particular y cuando esas células se disponen de forma paralela, el conjunto se comporta como un dipolo de corriente eléctrica. Estas corrientes denominadas primarias dan origen a las secundarias o extracelulares, que se propagan fuera de las células a lo largo del volumen cerebral, y van perdiendo intensidad conforme atraviesan los diferentes tejidos que encuentran a su paso hasta la superficie cerebral. Estas corrientes atenuadas que se extienden de forma radial son las que conforman el registro convencional del EEG.

A diferencia de los potenciales eléctricos registrados sobre el cráneo, la detección de los campos magnéticos generados por las corrientes neuronales primarias es independiente de las características de conductividad de las estructuras que envuelven el cerebro, no siendo atenuadas. Los campos magnéticos captados se disponen en perpendicular a la corriente eléctrica que los genera, su intensidad es proporcional a la de la corriente eléctrica y disminuye en función del cuadrado de la distancia al origen de la corriente, formando círculos concéntricos alrededor de la línea de corriente. Esta geometría es fundamental para que la energía no se distorsione desde su origen hasta la superficie cerebral y su resultado son distribuciones regulares a partir de las cuales se pueden construir imágenes funcionales.

### **Instrumentación**

El principal problema con el que se encuentra la magnetoencefalografía es que debe registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT. Al ser el campo magnético de una intensidad tan pequeña, los instrumentos de medición deben ser extremadamente sensibles.

La aplicación práctica de la MEG ha estado en parte asociada al desarrollo de sistemas con elevada sensibilidad para la detección de pequeñas fluctuaciones de campos magnéticos, denominados SQUID (Superconducting Quantum Interferente Device)<sup>156</sup>. Los SQUID son aparatos constituidos por anillos superconductores interrumpidos por una o dos láminas aislantes conocidas por uniones Josephson<sup>157</sup>, acoplados a bobinas receptoras de flujo que funcionan a temperaturas próximas al cero absoluto.



Cuando la corriente atraviesa el SQUID genera un voltaje proporcional a la intensidad del campo magnético, que es medido y representado como un Dipolo Equivalente de Corriente (DEC), definido por una orientación, localización y fuerza conocidas. Se crea, así, un mapa de contorno en el que se representan las intensidades de los campos magnéticos originados en las diferentes fuentes neuronales.

Para reducir el campo magnético externo extraneuronal se recurre a realizar los estudios en habitaciones magnéticamente aisladas y a captadores en los que la bobina receptora de flujo es un gradiómetro formado por dos o más bobinas acopladas en oposición de fase, que permiten medir el gradiente de primer o segundo orden del campo magnético en direcciones tangenciales<sup>158</sup>.

El sistema completo de un equipo de MEG incluye, además del sensor y la habitación, un sistema de control computerizado con programas operativos y de análisis, un equipo de monitorización audiovisual del paciente, un sillón o una mesa equipados para acomodar al paciente y dispositivos de estimulación, de digitalización de la forma de la cabeza y de medición de la posición, todo ello “magnéticamente limpio”.

## **Imagen de Fuente Magnética**

Las señales biomagnéticas se convierten en voltaje y se envían a unos dispositivos electrónicos para su conversión en formato digital y su análisis en una estación de trabajo computarizada. Por cada canal (detector) se registra una serie de ondas representando los datos magnéticos con respecto al tiempo, una línea horizontal como el tiempo basal y una línea perpendicular a ésta marcando el punto de tiempo mapeado para la localización. La magnitud de la señal en el instante de tiempo determinado para cada localización es registrada y los datos representados en un mapa de contornos de isocampos que indica una fuente.

La localización del lugar así mapeado se puede representar en un marco de referencia tridimensional con forma de cabeza. Mediante la determinación electrónica sobre las coordenadas cartesianas asociadas a tres puntos de referencia, trasladamos las localizaciones de los dipolos a las coordenadas de una imagen de RM y los datos de la MEG se superponen sobre un examen de RM para formar una imagen combinada: la MSI (Magnetic Source Imaging) o Imagen de Fuente Magnética.

El término MSI se refiere, por tanto, a la combinación de dos tecnologías: Magnetoencefalografía (MEG) y una tecnología de imagen anatómica, generalmente Resonancia Magnética (RM), aunque también puede utilizarse Tomografía Computerizada.

La esencia de la MSI es medir los campos magnéticos producidos por la actividad funcional cerebral, localizar los orígenes de estos campos en el espacio y superponer estas localizaciones sobre imágenes cerebrales anatómicas. Las localizaciones intracraneales de los orígenes de estos campos son inicialmente

especificadas como coordenadas X, Y, Z dentro de un sistema de coordenadas tridimensional basado en marcas de referencia fuera de la cabeza. Las mismas marcas de referencia se registran en las imágenes de RM y las coordenadas MEG se trasladan a las coordenadas de las imágenes de RM, sobre las que se superponen diversos símbolos para marcar la localización del centro de la actividad eléctrica que ha producido el campo medido.

### **Aplicaciones clínicas**

La MEG es una técnica útil en el estudio de la actividad funcional cerebral, no solo en el campo de la investigación sino también en aplicaciones clínicas. Reúne los criterios exigidos a un procedimiento de neuroimagen funcional no invasivo, para que sea clínicamente útil<sup>159</sup>:

- Su funcionamiento se basa en la producción de corrientes magnéticas generadas por la actividad eléctrica intraneural no dependiente de procesos metabólicos ni vasculares<sup>160</sup>.
- Presenta un alto grado de utilidad pragmática como se ha demostrado en la clínica. Por ejemplo en las situaciones siguientes: epilepsia, EA, accidentes cerebrovasculares, esquizofrenia, traumatismos craneoencefálicos.
- Las pruebas en sujetos sanos ha demostrado una buena repetibilidad en estudios test-retest<sup>161</sup>.
- Diferentes estudios han demostrado un alto grado de concordancia en la localización de las estructuras funcionales.

Sin embargo lejos de presentarse como una metodología alternativa, la MEG viene a complementar a otros procedimientos diagnósticos, como el EEG o la RM.

### **2.5.1.- Magnetoencefalografía y DCL**

La heterogeneidad del DCL hace muy difícil que el clínico pueda distinguir si los cambios cognitivos de una persona se deben al envejecimiento normal o al inicio de una probable EA. La posibilidad de que este grupo de pacientes progrese a EA es de 10-15% por año mientras que en los controles es del 1-2% por año. Su diagnóstico precoz facilitaría una intervención precoz que podría detener o retrasar el proceso. El factor decisivo para la detección precoz de esta enfermedad sería poder distinguir entre los DCL y los sujetos sanos, aunque el espacio entre ambos grupos es muy pequeño.

La ventaja de la MEG en comparación con el resto de las técnicas de imagen es su alta resolución temporal, que es importante para la valoración del proceso cognitivo cerebral, demostrando ser una herramienta muy útil para aumentar el conocimiento de las funciones cognitivas humanas.

Además, las técnicas de neuroimagen anteriormente comentadas tienen la limitación de no poder repetirse cuantas veces se quiera por el efecto límite de dosis total, ya que el paciente está expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Y otro inconveniente es el uso de compuestos radioactivos. Tanto el Spect como el Pet no están exentos de riesgos.

Las técnicas que usan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen como: resonancia magnética funcional (fMRI) y la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) tienen el inconveniente de someter al paciente a campos magnéticos muy intensos y además utilizan métodos indirectos para el estudio funcional

como cambios de flujo y metabólicos, lo que tiene el doble inconveniente del vacío temporal de flujo y de que la autorregulación cerebral es compleja y puede dar lugar a equívocos.

La MEG, sin embargo, es inocua, no somete al paciente a la emisión de energía externa, tiene la mejor resolución temporal y mide la actividad neuronal directamente, sin que los campos magnéticos sufran pérdidas al pasar a través de las estructuras intra o extracerebrales.

En el estudio del DCL mediante MEG uno de los propósitos es investigar si el perfil magnético cerebral puede seleccionar de forma precoz a aquellos pacientes sanos susceptibles de desarrollar DCL. Para ello, Maestú et al realizaron un estudio prospectivo con el fin de valorar las diferencias en actividad cerebral entre pacientes sanos que posteriormente desarrollaron DCL y los que no. Observaron, tras dos años de seguimiento, que aquellos que habían desarrollado DCL tenían un menor número de fuentes de actividad en el lóbulo temporal medial izquierdo entre 400 y 800 ms<sup>162</sup>. Se observó también que existía una correlación entre esa disminución de la actividad en el lóbulo temporal medial y el grado de atrofia cerebral en estas regiones.

Con el mismo propósito de identificar de forma precoz a aquellos pacientes sanos con riesgo de desarrollar DCL, Puregger et al investigaron las posibles diferencias entre pacientes con DCL y un grupo control, a través de la actividad magnética cerebral ante estímulos, utilizando la capacidad de la MEG para detectar actividad del LTM en tareas de codificación y recuperación. Encontraron que el grupo con DCL mostraba mayor actividad magnética cerebral en la codificación no semántica comparada con la semántica, en la región temporal medial izquierda en una ventana entre 250-450 ms.

Estos resultados sugirieron que los DCL estaban utilizando una vía neuronal alternativa para poder compensar el proceso deficiente<sup>163</sup>.

Walla et al. obtuvieron resultados contrarios, encontrando mayor actividad en la codificación semántica que en la no semántica. Con respecto a estos resultados habría que ser cautelosos, ya que en la muestra de Wallas los controles era jóvenes y el estímulo diferente.

Se han buscado rasgos que permitan describir el espacio que existe entre el DCL y los controles. Son varios los estudios que han encontrado tiempos de reacción ante estímulos significativamente más lentos en pacientes con EA en comparación con controles. En el caso del DCL se objetiva cierta tendencia a prolongarse esos tiempos de reacción, pudiéndose interpretar este hecho como un indicador de estado de transición en el DCL.

Sperling et al, valoraron la activación cerebral durante una tarea de codificación en pacientes con DCL y encontraron que los DCL tenían menor actividad en el hipocampo pero más en el parietal medial y en el cíngulo posterior. Teniendo en cuenta que la menor actividad puede indicar pérdida de la integridad funcional, los resultados sugieren que las alteraciones funcionales neuroanatómicas pueden aportar información valiosa en el diagnóstico de DCL. Una reducción del número de fuentes de actividad puede ser el reflejo de un proceso latente.

Se puede concluir con los resultados de los estudios que hay hasta el momento, que las alteraciones en el DCL producen un declive en la memoria, pero se asocian a una reorganización cortical que minimiza el efecto de esas lesiones, haciendo más difícil detectar precozmente este tipo de pacientes mediante test neuropsicológicos<sup>154</sup>.

### **2.5.2.-Magnetoencefalografía y EA**

Se ha observado en los pacientes con EA una lentificación de la actividad cerebral, con ritmos de baja frecuencia característicos. La MEG es capaz de detectar esa actividad anormal cuyas bases anatómicas se sitúan en determinadas regiones.

Hallazgos recientes confirman que los pacientes con EA presentan en el registro de la MEG mayor actividad theta y delta en estructuras de lóbulos temporales y parietales, en comparación con el grupo control<sup>164</sup>. También se ha confirmado que esa disfunción parietotemporal en la MEG podría predecir el estado cognitivo del paciente, al encontrar en pacientes con deterioro cognitivo parámetros neurofisiológicos semejantes a los de los pacientes ya diagnosticados de EA<sup>165</sup>.

Se ha puesto de manifiesto una relación entre el decremento del número de fuentes de actividad magnética y el rendimiento en pruebas cognitivas. Durante la realización de una prueba de memoria a corto plazo los pacientes con EA presentaban ausencia de fuentes de actividad magnética en regiones parietotemporales del hemisferio izquierdo, frente a un grupo de sujetos controles de la misma edad que presentaban fuentes de actividad en esas regiones<sup>166</sup>. Por ello no es de extrañar que la presencia de ondas lentas en regiones temporoparietales se relacione con las bajas puntuaciones en pruebas de memoria a corto plazo.

La combinación en pacientes con EA del cálculo de densidad de los dipolos de baja frecuencia (delta y theta) en las regiones temporo-parietal, junto con el volumen hipocampal o con valores de N-acetyl-aspartato /myoinositol, ha conseguido discriminar pacientes con EA de los sujetos controles con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. Este hecho muestra el valor de la MEG en la contribución al diagnóstico precoz de la EA.

Al estudiar la asociación entre el grado de la atrofia hipocampal y la presencia anormal de actividad magnética de baja frecuencia parietotemporal se ha encontrado una estrecha relación entre el grado de atrofia del hipocampo y el número de fuentes de actividad, entre los 400ms-800 ms, en áreas temporoparietales izquierdas. Se puede concluir que a mayor atrofia del hipocampo, menor número de dipolos en áreas corticales parietotemporales izquierdas más allá de 400 ms.

Para esta pérdida de fuentes de actividad se han planteado dos hipótesis:

- La primera explica que la atrofia de la corteza entorrinal desconecta el hipocampo del córtex temporoparietal impidiendo la llegada de información y disminuyendo su excitabilidad y actividad magnética. En definitiva, alterando el funcionamiento de la red neuronal que interviene en el proceso de la memoria.
- La segunda plantea la causa en la alteración primaria neocortical debido a alteraciones bioquímicas y pérdidas en las neuronas que se encuentran en esas zonas

Para demostrar que la actividad magnética cerebral puede servir de complemento a las mediciones volumétricas por resonancia, Maestú et al realizaron dos estudios consecutivos en los que hallaron que los pacientes con EA mostraban mayor grado de atrofia hipocampal que los controles y que los controles tenían mayor número de fuentes de actividad en las regiones temporo-parietales izquierdas tras 400ms postestimulación. Se observó también que la activación magnética cerebral en esas regiones se relacionaba con el volumen del lóbulo temporal medial y que la disminución esperada de la actividad magnética en el córtex temporo-parietal era paralela al aumento de la fracción Myoinositol/N-acetyl-aspartato en esa región<sup>167</sup>.

En otro estudio se examinó el valor de la MEG y la volumetría mediante RM como predictores del rendimiento en pruebas de cognición como el MMSE y el CAMCOG y en escalas funcionales como el FAST. Coincidiendo con resultados previos, los pacientes con EA mostraron un mayor grado de atrofia en áreas temporo mesiales en ambos hemisferios y el grado de atrofia del hipocampo izquierdo se relacionó fuertemente con la magnitud de la actividad de áreas temporales izquierdas durante una prueba corta de memoria. De estos estudios cabe concluir que cuánto menor era el volumen del hipocampo izquierdo menor era la fuente de actividad en áreas temporales izquierdas.

Estos hallazgos corroboran otros previos de alteración metabólica predominante en el hemisferio izquierdo de pacientes con EA. Los datos de la MEG en tiempo real sugieren que esta alteración esta relacionada con el funcionamiento neurofisiológico cerebral, que sostiene en parte la memoria.

Si se comparan los perfiles magnéticos y metabólicos de la EA con los de un grupo control se encuentra que difieren en dos aspectos principalmente.

- En primer lugar la EA muestra una pérdida de la activación temporoparietal con una disminución del número de fuentes en esas áreas corticales durante una porción de campo magnético evocado, en comparación con el grupo control.
- En segundo lugar, el grupo control presenta un aumento bilateral de Cr y MI y también de la fracción MI/NAA en áreas temporoparietales.

Al combinar datos metabólicos y de biomagnetismo para intentar identificar un perfil diagnóstico entre EA y controles, se observa su valor para predecir puntuaciones del MMSE, ya que a menor número de fuentes de actividad en áreas temporoparietales y mayor valor del MI/NAA, se ha observado que menor es la puntuación del MMSE. Lo que señala de nuevo, la necesidad de combinar diferentes técnicas para un diagnóstico más preciso.

Los datos obtenidos hasta el momento, sugieren que la MEG puede junto con otras técnicas, aportar información valiosa para el diagnóstico precoz de la EA, teniendo en cuenta que los rasgos de la actividad cerebral en relación a estímulos que diferencia entre EA y control, son tiempo-dependiente y que la activación focal que se desarrolla debe valorarse en paralelo.

El desarrollo de nuevos tratamientos potenciales para la EA, intensifica la necesidad de identificar de forma precisa los estadios prodrómicos. Aunque todavía no se ha identificado un marcador biológico de la EA, los estudios de neuroimagen estructural y funcional han supuesto un considerable progreso en esta dirección.

## **2.6.-RESONANCIA MAGNÉTICA**

La Resonancia Magnética (RM) es un fenómeno físico por el cuál ciertos elementos como el  $H^+$  pueden absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético. Se describió por primera vez en 1946 por Purcell y Bloch, lo que les valió el premio Nobel de Física en 1952. El método usa las propiedades magnéticas de ciertos núcleos atómicos, que cuando están colocados en un campo magnético, pueden absorber energía en forma de ondas de radiofrecuencia y, por lo tanto, emitir esta energía cuando vuelven a su nivel de energía original.

La RM aplicada a la medicina constituye una técnica diagnóstica por imagen no invasiva, que genera imágenes en función de la composición de los elementos químicos presentes en nuestro organismo, principalmente de los átomos de hidrógeno.

El equipo consta de un potente imán diseñado generalmente en forma de túnel en el que se introduce al paciente. Una vez en su interior, los protones de Hidrógeno, sometidos a ese campo magnético, se comportan como pequeños imanes que se alinean paralelos a dicho campo; más de la mitad lo hacen en la misma dirección mientras que el resto lo hace en dirección opuesta. Como resultado existe una pequeña magnetización neta y se puede medir el vector magnético neto. Al ser excitados con ondas de radiofrecuencia, el vector magnético neto es desviado de su dirección original a lo largo del campo magnético externo, siendo el ángulo de desviación proporcional a la energía aplicada. Después de la excitación se suspende el pulso de RF y el vector magnético (protones) vuelve a su dirección original, emitiendo una energía en forma de una pequeña

corriente o señal que es registrada por unas antenas. Esta pequeñísima señal eléctrica se digitaliza y es procesada en un ordenador para obtener las imágenes

Esas imágenes dan información de las propiedades físicas de los tejidos. Entre ellas el número de núcleos de hidrógeno (densidad protónica), la capacidad de intercambiar energía en el medio molecular (tiempo de relajación T1), la homogeneidad magnética del medio (tiempo de relajación T2) y el grado de movimiento de los protones. Seleccionando determinados parámetros se pueden obtener distintos tipos de imágenes que reflejan diferencias en T1 y T2 de los tejidos, aumentando el contraste entre tejidos y la sensibilidad para detectar lesiones.

Entre las ventajas de esta técnica está la ausencia de radiación ionizante, su capacidad para producir imágenes en cualquier dirección del espacio con campos de visión variables y en cualquier punto del organismo, la gran resolución de contraste entre los tejidos y su alta sensibilidad al flujo sanguíneo y a la acumulación de hierro en los tejidos.

La ausencia de riesgos biológicos conocidos hasta el momento, dentro de las normativas que regulan su uso, la convierten en una de las herramientas más potentes en el campo del diagnóstico neuroradiológico. Por el hecho de manejar un alto poder magnético está contraindicada en pacientes portadores de fragmento ferromagnéticos intracraneales, clips de aneurismas, implantes cocleares, válvulas cardíacas metálicas, marcapasos o neuroestimuladores.

### **2.6.1 Resonancia volumétrica**

Una de las características de los cerebros de sujetos que padecen EA es la pérdida de neuronas que da lugar a la atrofia del tejido y a ensanchamiento de los surcos y de los ventrículos. Las técnicas de neuroimagen (TC y, especialmente, RM) han confirmado la pérdida de tejido cerebral y el aumento de líquido cefalorraquídeo. Una vez que la RM ha demostrado ser una herramienta de diagnóstico útil en el estudio del cerebro, surge la necesidad de un análisis cuantitativo de la información existente en las imágenes.

Los estudios de imagen han utilizado para analizar el cerebro dos métodos de forma aislada o de manera combinada:

- El cálculo de volumen, que cuantifica estructuras anatómicas y regiones cerebrales específicas con trazado manual.
- La segmentación, que cuantifica la cantidad de diversos tipos de tejido (sustancia gris, sustancia blanca, LCR) de acuerdo a hallazgos basados en la intensidad del píxel<sup>168</sup>.

La segmentación del tejido cerebral se puede entender como la subdivisión de una imagen en sus partes constituyentes. Es un procedimiento basado en imágenes de RM que permite realizar un análisis cuantitativo morfométrico de las estructuras cerebrales para el diagnóstico de diferentes enfermedades<sup>169</sup>.

Una de las limitaciones de esta técnica es el efecto del volumen parcial. Las estructuras cerebrales están compuestas por diferentes tejidos y en ocasiones esa mezcla de tejidos produce artefactos por la resolución limitada del dispositivo, dando lugar a un emborronamiento de las regiones límites entre tejidos.

Este efecto se minimiza utilizando técnicas de imagen tridimensional (3D) o de volumen, que permiten disminuir el espesor del corte, eliminar el intervalo entre cortes y usar una resolución en plano alta.

Otra estrategia para solucionar el problema es la descomposición de la imagen en un histograma local y global, obteniéndose unos resultados de segmentación satisfactorios<sup>170</sup>.

En este estudio se emplea una solución similar para atenuar el impacto del efecto del volumen parcial en el proceso de segmentación. Mediante un programa de volumen y segmentación semiautomática se analizan las imágenes de RM-3D de alta resolución, se mide al grado de atrofia cerebral global, temporal e hipocámpica y se comparan con los controles, calculando la pérdida de sustancia cerebral global o regional respecto al volumen craneal total

Se ha demostrado mediante técnicas cuantitativas y cualitativas que en la EA, la atrofia y las alteraciones histológicas y bioquímicas se concentran en el neocortex de asociación temporal posterior, parietal y frontal anterior; también se ha observado atrofia del cuerpo calloso, en especial las áreas de esta comisura correspondientes a los lóbulos temporal y parietal<sup>171</sup>.

Esta distribución de alteraciones histológicas produce un patrón de atrofia que puede ser mapeado y cuantificado con RM tanto a nivel regional como global. Ello nos permite conocer las regiones cerebrales afectadas por la enfermedad y definir con más claridad entre la atrofia relacionada con la edad y la específica de la enfermedad

A nivel regional la atención se ha centrado en los últimos años en el lóbulo temporal medio (LTM) que es una región compleja que incluye numerosas estructuras, de las cuales el hipocampo parece ser el componente esencial en el proceso de la memoria.

El interés suscitado por el estudio del hipocampo se basa en estudios clínico-patológicos que han demostrado que la atrofia de esta región progresa de forma proporcional al grado de empeoramiento clínico y al número de lesiones microscópicas características de la EA<sup>172</sup>.

El hipocampo tiene numerosas conexiones, con la corteza cerebral y con estructuras básicas del sistema límbico – amígdala, hipocampo, septum y cuerpos mamilares. La mayor fuente de proyección del hipocampo es la corteza entorrinal y gran parte de los impulsos sobre ese córtex se originan en las cortezas perirrinal y parahipocámpica adyacentes, que a su vez reciben proyecciones de áreas unimodales y polimodales en los lóbulos frontales, parietales y temporales. El córtex entorrinal también recibe impulsos corticales desde las cortezas frontoorbitaria, cingulada e insular y desde la circunvolución temporal superior.

La integridad de este sistema es fundamental para el aprendizaje, para establecer la memoria a largo plazo (memoria declarativa) y para poder mantener conectados los lugares de almacenamiento distribuidos por el neocórtex que representan un recuerdo completo<sup>173</sup>.

Mediante volumetría del hipocampo basada en RM podemos obtener una valoración fiable de la relación estructura-función entre la pérdida de memoria y la lesión hipocampal.

El estudio volumétrico del hipocampo mediante RM es un método sensible para la detección inicial de la EA, aunque su especificidad es baja, ya que el mismo grado de atrofia se puede encontrar en otras entidades como la demencia vascular o la enfermedad de parkinson<sup>174</sup> La medición combinada de esta región junto con la de los surcos temporal superior y cíngulo anterior consigue mejorar la discriminación entre pacientes sanos y pacientes con EA en estadio inicial.

En general se acepta que los volúmenes de las regiones hipocampal, entorrinal y parahipocampal, son los más sensibles para poder diferenciar pacientes controles de enfermos de Alzheimer<sup>175</sup>.

El estudio de la volumetría hipocampal en fase presintomática en casos de EA de inicio temprano ha servido de modelo para la identificación y definición de los primeros cambios que se pueden captar con la RM y que potencialmente representan la topografía del proceso inicial de la EA<sup>176</sup>.

En un seguimiento longitudinal de tres años se pudo registrar una reducción de un 8% al año de volumen hipocampal en tres individuos asintomáticos pertenecientes a una forma familiar de EA<sup>177</sup>, lo que demuestra que este hallazgo puede ser detectado incluso las etapas más precoces de la EA.

Se han descrito diversos signos radiológicos sugerentes de atrofia hipocampal que aportan una especificidad de 85-95% en el diagnóstico de EA.

Además la reducción del volumen hipocampal en sujetos sanos parece ser un marcador de riesgo de padecer la EA.

En algunos estudios se ha llegado a constatar atrofia hipocámpica en un 78% de los DCL<sup>178</sup> La demostración de cambios estructurales en personas todavía asintomáticas hace pensar que la atrofia puede comenzar varios años antes de que aparezcan los síntomas y plantea la posibilidad de valorar la disminución del volumen del hipocampo en sujetos ancianos sin demencia como marcador de riesgo para padecerla<sup>179</sup>.

Se ha observado que la atrofia de la corteza entorrinal predice mejor que la atrofia del hipocampo que individuos con DCL progresarán a EA<sup>180</sup> y que la combinación de la medición de la corteza entorrinal con la de la corteza temporal lateral y cíngulo anterior, es capaz de distinguir sujetos sanos de pacientes con DCL que progresaban a EA con una precisión del 93%.

Como marcadores pronósticos se ha encontrado que las mediciones del volumen del complejo amigdalino derecho pueden predecir el rendimiento en la memoria visuoespacial y parcialmente en la memoria verbal y que el volumen del subículo izquierdo puede predecir el rendimiento en tareas de memoria verbal<sup>181</sup>.

Se puede deducir entonces, que las alteraciones neuropatológicas localizadas en el lóbulo temporal medial de los enfermos con EA son causantes en parte del síntoma principal de la EA, que es la pérdida de memoria.

### **3.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

#### **HIPÓTESIS**

- Los pacientes diagnosticados de EA presentarán, como consecuencia de la pérdida neuronal selectiva, disminución del volumen en áreas cerebrales como lóbulo temporal y en mayor magnitud en el hipocampo. Esta disminución de volumen discriminaría entre las diferentes situaciones de normalidad, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.
- Los pacientes con enfermedad de Alzheimer, mostrarán en la Magnetoencefalografía una mayor densidad de generadores de onda lenta focales estructurales corticales, particularmente en lóbulos temporal y parietal. La densidad de esas ondas es menor en pacientes con deterioro cognitivo leve y en los sanos.
- La actividad de ondas lentas obtenidas mediante magnetoencefalografía se relacionará con el grado de atrofia observada en la RM en pacientes con DCL y en la enfermedad de Alzheimer.
- El grado de atrofia y la densidad de generadores de onda lenta focales se correlaciona con el grado de severidad de la EA.
- El uso combinado de MEG y RM aumenta el poder discriminativo entre ancianos sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con enfermedad de Alzheimer.

**OBJETIVO**

El objetivo principal de este estudio es conocer el papel de las técnicas de neuroimagen estructural (RNM volumétrica) y funcional (Magnetoencefalografía) en el perfil clínico, en el neuropsicológico y en el diagnóstico de pacientes con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer

## **4.- MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1 Descripción de la serie estudiada**

La muestra a estudio está constituida por pacientes mayores de 65 años que acuden, remitidos por los médicos de atención primaria, a la Unidad de Memoria del Servicio de Geriátrica del Hospital Clínico San Carlos para estudio de deterioro cognitivo. A todos los pacientes y a sus familiares así como a los voluntarios sanos se les describieron los procedimientos de este estudio, obteniendo su consentimiento.

La muestra total del estudio está formada por 70 personas que se repartieron en tres grupos de estudio.

1.- Pacientes con enfermedad de Alzheimer probable (33 pacientes:15 hombres y 18 mujeres y con una edad media 77,15 años) según los criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) de probable EA. Todos los pacientes se encuentran en estadio evolutivo leve FAST 4 y mantienen medicación estable en los últimos tres meses.

Se excluyen pacientes que por presencia de prótesis o por claustrofobia no puedan ser sometidos a las técnicas de neuroimagen

2.- Pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo leve (23 pacientes: 7 hombres y 16 mujeres y con una edad media 75,91) según los criterios de Petersen .Los pacientes se encuentran con medicación estable en los últimos 3 meses

Se excluyen pacientes que por presencia de prótesis o por claustrofobia no puedan ser sometidos a las técnicas de neuroimagen

3.- Personas que no presentan ningún tipo de deterioro cognitivo, generalmente cónyuges de pacientes. Este grupo está constituido por 14 personas, (5 varones y 9 mujeres) y con una edad media de 74,8 años. Las personas incluidas en este grupo no presentan ninguna enfermedad neurodegenerativa, neurovascular ni afectiva y, además, no deben estar tomando fármacos que tengan algún tipo de actividad sobre el sistema nervioso central

Todos los sujetos incluidos en este trabajo cumplen un protocolo (Anexo 1) que en sus grandes apartados incluye:

- 1.- Anamnesis y exploración clínica completa.
- 2.- Determinaciones hematológicas y bioquímicas.
- 3.- Valoración en los dominios cognitivos, funcionales, psíquicos y sociales mediante tests y escalas validadas en castellano.
- 4.- Criterios evolutivos de pacientes con enfermedad de Alzheimer mediante escalas validadas.
- 5.- Realización de Resonancia Nuclear Magnética Volumétrica en el Servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Clínico San Carlos.
- 6.- Se realiza Magnetoencefalografía según protocolo establecido en la Unidad de Magnetoencefalografía de la Fundación Pérez Modrego de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.
- 7.- Firma del consentimiento informado por ellos mismos o, en su caso por la persona que les representa.

Todos los sujetos incluidos fueron diestros (10 sobre 10 en el test de dominancia manual de Oldfield, 1971).

#### **4.2.- Resonancia Nuclear Magnética - Volumetría.**

El estudio de todos los sujetos se ha realizado con un equipo de RM de 1.5 Tesla (Signa, General Electric, Milwaukee, WI) utilizando un protocolo de imagen predeterminado.

En primer lugar se realizó una secuencia spin-eco (SE) en el plano sagital ponderada en T1 (TR 300 ms., TE 16 ms) que se utilizó para planificar las adquisiciones de imágenes. A continuación se lanzó una secuencia inversión-recuperación rápida (FMPIR) ponderada en T2 (TR5500 ms., TE 20 ms., TI 130 ms) en el plano coronal, paralela al eje del tronco cerebral, planificada sobre una imagen sagital de línea media, para descartar la existencia de lesiones (fundamentalmente isquémicas) en el sistema nervioso central. Por último se realizó una secuencia tridimensional eco de gradiente (3D-SPGR), ponderada en T1 (TR 14,6 ms., TE 3.1 ms., FA 15°), con un campo de visión de 22x16cm, matriz de 256x194, número de adquisiciones (NEX) 1 y cortes contiguos de 1mm de espesor cubriendo la cabeza entera en la plano axial. El tamaño del voxel fue de  $0.7\text{mm}^3$ . Todas las medidas tomadas del cerebro de los sujetos del estudio fueron realizadas sobre esta última secuencia de pulsos.

Todo el procesado y manejo de las imágenes de cada uno de los sujetos fue realizado por el mismo neurorradiólogo investigador que desconocía la información clínica para asegurar que los datos fueran generados de forma objetiva.

### **Análisis de las imágenes**

Desde la unidad de RM se transmitieron los datos de adquisición de las imágenes a una estación de trabajo Advantage Windows versión 4.0 (AW 4.0) y se realizó el análisis volumétrico aplicando el programa informático de procesado de imágenes de RM “Tissue Volume”, desarrollado por GE Medical Systems, sobre la serie de imágenes 3D.

Todas las mediciones se realizaron automáticamente, seleccionando el protocolo 3SAVS (Semi-Automatic Volume Segmentation) y la herramienta Pincel (Paintbrush) del programa Tissue Volume. Este protocolo de medición de volumen SAVS/ Paintbrush permite utilizar el ratón como un cursor-puntero y, junto con las funciones “atracción del borde” y “pintura-3D automática” marcar las regiones de interés mediante trazado manual de los bordes con el puntero-3D y “pintar” el objeto o estructura que va a ser medida.

El resultado de cada medición es el volumen en  $\text{cm}^3$  del volumen “pintado”. Las medidas se obtuvieron sobre imágenes en un plano determinado, observando al mismo tiempo que el trazado era correcto en imágenes reconstruidas en los otros planos del espacio.

Una vez se completaba la medición siguiendo el mencionado protocolo, se seleccionaba la herramienta “Histograma” para añadir una nueva medición. De esta manera se mostraba un histograma de los valores voxel para la región de interés, permitiéndonos seleccionar el nivel exacto de los valores que definían el objeto de interés que se había medido. Los resultados de esta nueva medición son el volumen en  $\text{cm}^3$  del objeto de interés definido.

Se tomaron medidas del cráneo, del cerebro y de los hipocampos de ambos hemisferios en cada uno de los sujetos. Se calcula el volumen craneal total (VCrT), volumen cerebral total (VCT), volumen del hipocampo derecho (VHD) y el del izquierdo (VHI).

Para la normalización de las medidas (evitando así el efecto de la variabilidad individual en el tamaño de la cabeza sobre los volúmenes estudiados), se calculó el porcentaje del volumen cerebral respecto del craneal ( $VCT\% = VCT/VCrT \times 100$ ), denominando esta variable tasa cerebral (TC) y también los porcentajes del resto de los volúmenes de las regiones de interés respecto del volumen craneal (THD, THI, TCTSD y TCTSI). También se halló el índice de asimetría hipocámpica (Kitagaki, 2000) (IAH = valor absoluto de  $(THD-THI/THD+THI) \times 100$ ) y el índice de asimetría temporal (IAT = valor absoluto de  $(TCTSD-TCTSI/TCTSD+TCTSI) \times 100$ ). Se analizó la proporción entre los valores del hipocampo y sus medias (razón hipocámpica= $THD/THI$ ). Sólo las medidas relativas fueron utilizadas en el análisis estadístico.

Para la valoración de la fiabilidad de las medidas obtenidas se realizaron dos mediciones de cada región de interés por el mismo neurorradiólogo investigador, asegurando de esta forma un riguroso control así como uniformidad. Los estudios de validación mostraron una diferencia media entre las diferentes mediciones para el hipocampo izquierdo de -0,03 (intervalo de confianza 95% -0,14/0,08) y de 0,07 para el derecho (intervalo de confianza 95% -0,11/0,09). Las fiabilidades intraobservador fueron altas (HI  $r = 0,99$ ; HD  $r = 0,98$ ; CTSI  $r = 0,97$ ; CTSD  $r = 0,98$ ).

### **4.3.- Magnetoencefalografía**

Los datos MEG fueron adquiridos mediante un sistema whole-head de 148 canales (MAGNES® 2500 WH, 4D Neuroimaging, San Diego, USA) durante un periodo de reposo de 10 minutos. Los sujetos debían mantenerse tumbados, despiertos y con la mirada fija en un punto negro situado sobre el techo para evitar los movimientos oculares.

Los datos MEG se registraron con un sampling rate de 678.17 Hz, utilizando un filtro paso-banda de 0.1-200Hz. Tanto los movimientos oculares (EOG) como el electrocardiograma se controlaron para prevenir su influencia sobre los datos MEG.

#### **Análisis de datos**

Toda la información adquirida durante los diez minutos de registro fue decimada (reduciendo el número de puntos por un factor de 16) y filtrada paso-banda antes del análisis para la banda delta (1.5-4.0 Hz) y theta (4.0-8.0). Las densidades dipolares fueron estimadas basándose en un modelo de dipolo equivalente de corriente dentro de una esfera homogénea.

#### **Análisis de la densidad de dipolos (DD)**

Siguiendo el modelo de Fehr y cols., (2001), el análisis se realizó sobre aquellos segmentos de trazado que estuvieran libres de artefactos, para posteriormente seleccionar aquellos dipolos que cumplieran determinados criterios. En efecto sólo aquellos dipolos con una root mean square ( $RMS = \sqrt{1/n \sum (x_i)^2}$ ) superior a 100 fT y con una bondad de ajuste superior a 0.90 eran aceptados para realizar el análisis estadístico. Para llevar a cabo dicho análisis el volumen cerebral total fue dividido en

diez regiones, representando las áreas frontales, parietales, prefrontales, temporales y occipitales de ambos hemisferios, ver Figura 1. Dentro de esas regiones se calculó el número de dipolos que cumplían los criterios antes descritos en cada segundo de trazado. Por tanto las puntuaciones finales utilizadas para el análisis estadístico son el número de dipolos por segundo y por área cerebral que cumplen los criterios para las bandas delta y theta.

#### **4.4.- Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIQ). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar. Las comparaciones de medias entre más de dos grupos se realizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Para la comparación de las variables continuas, que no se ajustan a la distribución normal, se utilizó el test no paramétrico de la mediana. El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

Se estudió la asociación de variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson si las variables a comparar se ajustan a una distribución normal, o mediante el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si las variables no se ajustan a una distribución normal.

***Estudio de la magnetoencefalografía y volumetría con el diagnóstico clínico***

Se estudiaron las variables de la MEG que se relacionan con el diagnóstico clínico mediante la aplicación de un modelo de regresión logística, enfrentando el grupo control con el de deterioro cognitivo leve, el grupo control con la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve con la enfermedad de Alzheimer.

Para las variables continuas de MEG y RM se realizaron curvas ROC (“Receiver Operating Characteristic”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC “Area Under Curve”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada grupo diagnóstico (tres grupos en total; control *vs* DCL, control *vs* EA y DCL *vs* EA) se calcularon las AUC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística. Se seleccionaron aquellas variables, tanto de la MEG como de la RM, que presentaran una AUC estadísticamente significativas. Para estas variables seleccionadas se calcularon los puntos de corte más específicos para cada una de ellas. Se crearon las nuevas variables codificadas en función del punto de corte seleccionado. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo junto con sus IC 95% para cada una de las nuevas variables seleccionadas.

Se ajustó un modelo de regresión logísticas con el fin de identificar las variables que se relacionan con cada uno de los grupos diagnósticos introduciendo las nuevas variables creadas. Para la selección de las variables se realizó una inclusión secuencial

por pasos fijándose el criterio de inclusión de las variables del modelo en  $p \leq 0,05$ . Se estimó la “odds ratio” (OR, razón de ventajas) junto a su intervalo de confianza al 95%.

### ***Estudio de la MEG y RM con la valoración cognitiva y funcional (MMSE y FAST)***

Se estudió la relación de las variables de MEG y RM con el MMSE y el FAST mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el no paramétrico de Spearman. Se elaboró un modelo de regresión lineal múltiple, un modelo por cada variable de valoración cognitiva y funcional, para estudiar la relación entre el MMSE y el FAST (variable dependiente) y las variables de MEG y RM que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivalente. Para la selección de las variables se realizó una inclusión secuencial por pasos fijándose el criterio de inclusión de las variables del modelo en  $p \leq 0,05$ . Los parámetros  $\beta$  del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresan con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 12.0.

## **5.- RESULTADOS**

### **5.1 Perfil demográfico de la muestra**

#### **5.1.1 Enfermedad de Alzheimer**

Se estudian 33 pacientes con diagnóstico de EA según criterio de NINCDS-ADRDA (National Institute of Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) de probable EA. Los datos demográficos no muestran diferencias significativas en cuanto a género. La edad media es de 77,15  $\pm$  5,54 años. Predomina el estado civil "casado" y un nivel educativo medio, estudios primarios y 8,5 años de media de escolarización. Tabla 13.

#### **5.1.2 Deterioro cognitivo Leve**

La muestra de pacientes de DCL está constituida por 23 pacientes (7 varones y 16 mujeres) que cumple criterios Petersen de deterioro cognitivo leve. La edad media es de 75,9  $\pm$  4,9 años. Predomina el estado civil de casado y un nivel educativo similar al grupo de estudio de EA: estudios primarios y 9,4 años de media de escolarización (SD 4,54). Tabla 13.

#### **5.1.3 Controles**

Se obtiene una muestra 14 de pacientes sanos provenientes del servicio de magnetoencefalografía (5 varones y 9 mujeres). La edad media es de 76,8  $\pm$  3,8 años y el nivel educativo de 12 años de escolarización. Tabla 13.

**Tabla 13.- Características demográficas de pacientes EA, DCL y controles.**

	EA	DCL	Control
	(Media , SD)	(Media , SD)	(Media , SD)
	N= 33	N= 23	N= 14
<b>Edad</b>	<b>77, 15 (5,54)</b>	<b>75,9 ( 4,9)</b>	<b>76,85 (3,8)</b>
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Sexo:</b>			
<b>Hombre</b>	<b>45,5</b>	<b>30,4</b>	<b>35,7</b>
<b>Mujeres</b>	<b>54,5</b>	<b>69,6</b>	<b>64,3</b>
<b>Estado civil :</b>			
<b>Soltero</b>	<b>0,0</b>	<b>13,3</b>	<b>0,0</b>
<b>Casado</b>	<b>55,2</b>	<b>60</b>	<b>0,0</b>
<b>Divorciado</b>	<b>3,4</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Viudo</b>	<b>41,4</b>	<b>26,7</b>	<b>100</b>
<b>Nivel educacional:</b>			
<b>Lee y escribe</b>	<b>29,2</b>	<b>12,5</b>	<b>50</b>
<b>Estudios mínimos</b>	<b>16,7</b>	<b>6,3</b>	<b>0,0</b>
<b>Estudios primarios</b>	<b>33,3</b>	<b>56,3</b>	<b>0,0</b>
<b>Estudios secundarios</b>	<b>12,5</b>	<b>12,5</b>	<b>50</b>
<b>Estudios superiores</b>	<b>8,3</b>	<b>12,5</b>	<b>0,0</b>
<b>Años de escolaridad</b>	<b>8,55 (4,54)</b>	<b>3,52</b>	<b>12</b>

## **5.2 Características clínicas**

### **5.2.1 Enfermedad de Alzheimer**

El motivo de consulta principal son las quejas de memoria (97%), de inicio insidioso (93,9%) y curso progresivo (96,8%), refiriendo desde el inicio de los síntomas hasta el día de la consulta 27 meses de evolución (límites 24-48). (Tabla 14)

La comorbilidad asociada en el momento del estudio indica una media de diagnósticos de  $2,5 \pm$  (SD 1,25). Los factores de riesgo cardiovascular fueron 2,12 por persona, siendo los más frecuentes la hipercolesterolemia, la dislipemia, e hipertensión arterial. (Tabla 15)

La media de síndromes geriátricos es de  $1,03 \pm$  (SD 0,94), en los que predomina el déficit sensorial auditivo (41,9%). (Tabla 16)

A todos los pacientes se les realizó un análisis de laboratorio para descartar posibles alteraciones metabólicas adquiridas que puedan producir trastornos cognoscitivos o puedan agravar los propios. (Tabla 17)

Son pacientes polimedicados con una media de fármacos por paciente de  $1,9 \pm$  (SD 1,23), siendo el anticolinesterásicos más frecuente el donepezilo (48,4%). (Tabla 18-19)

### 5.2.1 Deterioro cognitivo leve

El 100% de los pacientes acude a la consulta refiriendo un cuadro de quejas de memoria de 36 meses de media de evolución, de inicio insidioso (89,5%) y curso progresivo. (Tabla 14)

La comorbilidad asociada en el momento del estudio de este grupo de pacientes muestra una media de diagnósticos de  $2,8 \pm (SD 1,16)$ . Los factores de riesgo cardiovascular fueron  $2,5 \pm (SD 0,94)$  (Tabla 15) y la media de fármacos  $1,04 \pm (SD 1,14)$  fármacos. (Tabla 18-19)

La media de síndromes geriátricos es de  $0,37 \pm (SD 0,5)$ , en los que predomina el déficit sensorial auditivo. (Tabla 16)

**Tabla 14.- Antecedentes personales y familiares.**

	EA	DCL
	( %)	( %)
	N=33	N= 23
<b>Motivo de consulta</b>		
T de memoria	97	100
T de conducta	3	0,0
Otros		0,0
<b>Forma de inicio</b>		
Insidiosa	93,9	89,5
Subaguda	6,1	5,3
Aguda	0,0	5,3
<b>Formas de evolución</b>		
Progresiva	96,8	85
Escalonada	0,0	5
Fluctuante	3,2	10
<b>Antecedentes familiares de demencia</b>	25,8	15,8
<b>Antecedentes familiares de depresión</b>	0,0	0,0
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>
<b>T de evolución</b>	27 (24-48)	36 (24-36)

**Tabla 15.- Antecedentes personales.**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>	<b>Control</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>HTA</b>	<b>39,4</b>	<b>42,1</b>	<b>75</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>24,2</b>	<b>26,3</b>	<b>25</b>
<b>Hipercolesterolemia</b>	<b>64</b>	<b>71,4</b>	<b>100</b>
<b>Dislipemia</b>	<b>43,8</b>	<b>57,9</b>	<b>40</b>
<b>Alcohol</b>	<b>18,2</b>	<b>15,8</b>	<b>-</b>
<b>Tabaco</b>	<b>18,2</b>	<b>10,5</b>	<b>50</b>
<b>Enfermedades coronarias</b>	<b>9,4</b>	<b>26,3</b>	<b>0,0</b>
<b>Enfermedad tiroidea</b>	<b>6,3</b>	<b>15,8</b>	<b>25</b>
<b>TCE</b>	<b>6,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Síndrome confusional</b>	<b>3,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Depresión</b>	<b>21,4</b>	<b>7 (30,4)</b>	<b>25</b>
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>Nº enfermedades</b>	<b>2,50 (1,25)</b>	<b>2,85 (1,16)</b>	<b>3 (0)</b>
<b>Nº FRCV</b>	<b>2,12 (1,20)</b>	<b>2,50 (0,94)</b>	<b>3 (0)</b>

**Tabla 16.- Síndromes Geriátricos.**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Caídas</b>	<b>3,1</b>	<b>0,0</b>
<b>Incontinencia:</b>		
<b>  Urinaria</b>	<b>41,9</b>	<b>5,6</b>
<b>  Fecal</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Inmovilidad</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Estreñimiento</b>	<b>12,9</b>	<b>0,0</b>
<b>Úlceras por presión</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Malnutrición</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Déficits sensoriales:</b>	<b>45,2</b>	<b>21,7</b>
<b>  Auditivo</b>	<b>41,9</b>	<b>27,8</b>
<b>  Visual</b>	<b>29</b>	<b>11,1</b>
	<b>Media (SD)</b>	<b>Media (SD)</b>
<b>Número Sdr GRT</b>	<b>1,03 (0,94)</b>	<b>0,37 (0,5)</b>

**Tabla 17.- Hallazgos analíticos.**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>	<b>Control</b>
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>
<b>Colesterol T</b>	<b>207 (186-243)</b>	<b>218 (174-265)</b>	<b>228 (205-252)</b>
<b>HDL</b>	<b>52 (46-70)</b>	<b>64 (43,7-80)</b>	<b>50 (50-50)</b>
<b>LDL</b>	<b>123 (98-149)</b>	<b>125 (109-149)</b>	<b>115</b>
<b>TG</b>	<b>107 (82-171)</b>	<b>130 (97-155)</b>	<b>200</b>
<b>Glucemia</b>	<b>100 (88-117)</b>	<b>93 (90-112)</b>	<b>108 (101-116)</b>
<b>Hemogloblicada</b>	<b>13 (12-14)</b>	<b>14 (13-14)</b>	<b>12 (11-16)</b>
<b>Homocisteina</b>	<b>12 (9-52)</b>	<b>9,6 (8,9-10)</b>	<b>9,6</b>
<b>Fibrinógeno</b>	<b>414 (380-438)</b>	<b>407 (345-437)</b>	<b>-</b>
<b>Vit B12</b>	<b>344 (280-457)</b>	<b>431 (339-493)</b>	<b>291</b>
<b>Ac folico</b>	<b>7,9 (5,92-17,5)</b>	<b>7,4 (5,4-9,4)</b>	<b>10,4</b>
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>TSH</b>	<b>1,9 (1,12)</b>	<b>3,8 (5,43)</b>	<b>1,8 (0)</b>
<b>T3</b>	<b>6,3 (3,76)</b>	<b>2,9 (0,11)</b>	<b>3,1 (0)</b>
<b>T4</b>	<b>11,1 (3,96)</b>	<b>12,1 (6,02)</b>	<b>10,3 (0)</b>
<b>Albúmina</b>	<b>4,1 (0,24)</b>	<b>4,1 (0,16)</b>	<b>-</b>
<b>Proteínas</b>	<b>6,8 (0,43)</b>	<b>7 (0,32)</b>	<b>7 (0)</b>

**Tabla 18.- Medicación habitual.**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Antipsicóticos:</b>		
<b>Típicos</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Atípicos</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Antidepresivos:</b>		
<b>ISRS</b>	<b>100</b>	<b>71,4</b>
<b>ADT</b>	<b>0,0</b>	<b>28,6</b>
<b>Otros</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Ansiolíticos:</b>		
<b>Benzodiazepinas</b>	<b>100</b>	<b>0,0</b>
<b>Barbitúricos</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Otros</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Hipotensores:</b>	<b>1,1</b>	<b>15,8</b>
<b>IECAS</b>	<b>100</b>	<b>33,3</b>
<b>ACA</b>	<b>0,0</b>	<b>33,3</b>
<b>B bloqueantes</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Diuréticos</b>	<b>0,0</b>	<b>33,3</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>21,4</b>	<b>26,3</b>
<b>Anticogulantes</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Estatinas</b>	<b>25</b>	<b>21,1</b>

**Tabla 19.- Medicación específica demencia.**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Donepezilo</b>	<b>48,4</b>	<b>5,3</b>
<b>Rivastigmina</b>	<b>22,6</b>	<b>0,0</b>
<b>Galantamina</b>	<b>12,9</b>	<b>0,0</b>
<b>Anticolinesterasicos</b>	<b>16,1</b>	<b>5,3</b>
<b>Memantina</b>	<b>6,5</b>	<b>0,0</b>

### **5.3 Valoración Neuropsicológica**

#### **5.3.1 Enfermedad de Alzheimer**

Se les realiza una valoración cognitiva con puntuación media del MMSE de  $18,77 \pm$  (SD 4,54) y una valoración psicológico –conductual con resultado en las puntuaciones de 5 (1,5-1,2) en el Cornell que valora la depresión en pacientes con demencia y 3 (1-4,7) en la valoración de depresión geriátrica con la escala Yesavage. (Tabla 20)

Destacan: la alteración de la memoria reciente (97%), alteración del razonamiento (48%), apraxia ideomotora (67,7%) y los trastornos de conducta de depresión, apatía e irritabilidad. (Tabla 21)

En la valoración de progresión de la enfermedad la puntuación media del GDS es de 4 (3,15-4,85), del FAST 4,19 (3,4-4,98), del CDR 3,19 (2,36- 4,02). (Tabla 20)

La situación funcional que predomina es la dependencia para las actividades básicas (81,8%) e instrumentales (71,9%) de la vida diaria. Se evalúa mediante escalas de valoración funcional con resultado de: Katz  $1,84 \pm$  (SD 0,93), Lawton  $4,7 \pm$  (2,21) y Blessed  $3,53 \pm$  (1,34). (Tabla 20)

#### **5.3.2 Deterioro cognitivo leve**

Se les realiza una valoración cognitiva, funcional y psicológica-conductual. Presentan una puntuación media en el MMSE de 25,14. Predomina la alteración de la memoria reciente y en la valoración de progresión del deterioro cognitivo la puntuación media del GDS es de 2,95, del FAST 3,05, del CDR 2. La situación funcional se evalúa mediante escalas de valoración funcional con resultado de: Katz A, Lawton 6,13 y Blessed 1,77. (Tabla 20)

**Tabla 20.- Escalas de valoración cognitiva, funcional y psicológica-conductual**

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>	
	<b>Media, SD</b>	<b>Media, SD</b>	<b>P</b>
<b>Escalas:</b> <b>Valoración cognitiva</b>			
MMSE	<b>18,77 (4,54)</b>	<b>25,14 (2,85)</b>	<b>0,000</b>
<b>Escalas:</b> <b>Valoración funcional</b>			
Katz	<b>1,84 (0,93)</b>	<b>1,06 (0,23)</b>	<b>0,000</b>
Lawton	<b>4,7 (2,21)</b>	<b>6,13 (2,21)</b>	<b>0,049</b>
Blessed	<b>3,53 (1,34)</b>	<b>1,77 (1,03)</b>	<b>0,004</b>
<b>Escalas: progresión</b>			
GDS	<b>4 (0,85)</b>	<b>2,95 (0,37)</b>	<b>0,000</b>
FAST	<b>4,18 (0,76)</b>	<b>3,04 (0,21)</b>	<b>0,000</b>
CDR	<b>3,19 (0,83)</b>	<b>2 (0)</b>	<b>0,000</b>
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>	
<b>Escalas:</b> <b>Valoración psicológica-conductual</b>			
Cornell	<b>5 (1,5-12)</b>	<b>1 (0-2,75)</b>	<b>0,000</b>
Yesavage	<b>3 (1-4,75)</b>	<b>2 (0,5-3,5)</b>	<b>0,000</b>

Tabla 21.- Síntomas clínicos.

	<b>EA</b>	<b>DCL</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Alteración de la memoria reciente</b>	<b>97,0</b>	<b>88,2</b>
<b>Alteración de la memoria demorada</b>	<b>77,4</b>	<b>52,9</b>
<b>Trastorno del lenguaje</b>	<b>44,4</b>	<b>7,7</b>
<b>Alteración del razonamiento</b>	<b>48,5</b>	<b>0,0</b>
<b>Apraxia:</b>		
<b>Ideatoria</b>	<b>15,4</b>	<b>0,0</b>
<b>Ideomotora</b>	<b>67,7</b>	<b>27,8</b>
<b>Deterioro de las actividades:</b>		
<b>Básicas</b>	<b>81,8</b>	<b>52,9</b>
<b>Instrumentales</b>	<b>71,9</b>	<b>35,3</b>
<b>Avanzadas</b>	<b>45,5</b>	<b>0,0</b>
<b>Trastornos de conducta:</b>		
<b>Agitación</b>	<b>18,2</b>	<b>0,0</b>
<b>Labilidad</b>	<b>34,4</b>	<b>27,8</b>
<b>Euforia</b>	<b>0,0</b>	<b>5,9</b>
<b>Apatía</b>	<b>43,8</b>	<b>11,1</b>
<b>Disforia</b>	<b>41,9</b>	<b>22,2</b>
<b>Ansiedad</b>	<b>15,6</b>	<b>11,8</b>
<b>Alucinaciones</b>	<b>9,4</b>	<b>0,0</b>

**Tabla 22.- NPI. Escala de valoración psicológica-conductual.**

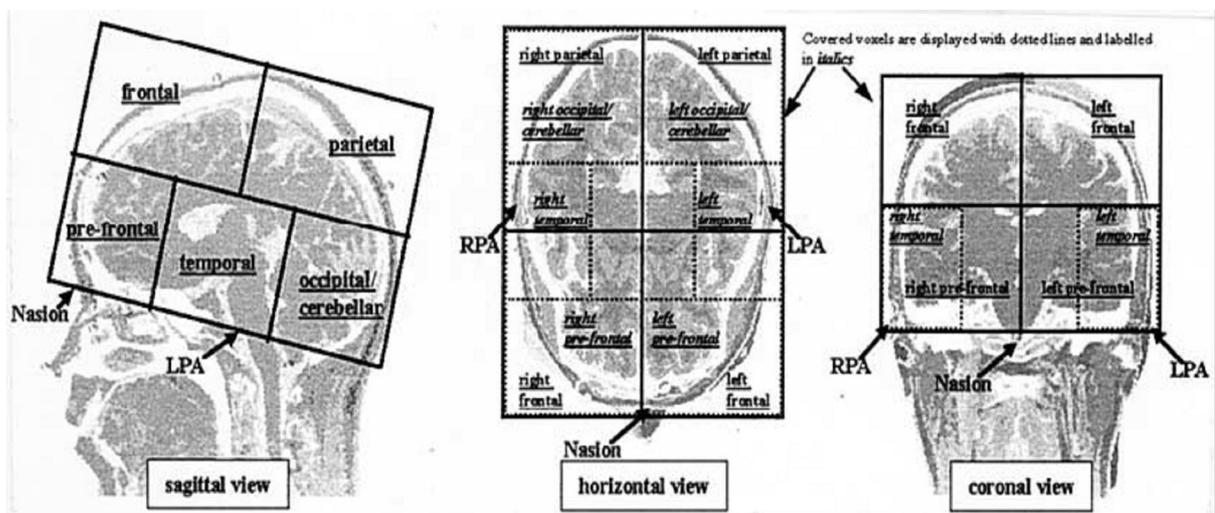
NPI (Fr)	EA	DCL
	Media (SD)	Media (SD)
<b>Delirio</b>	<b>2 (0)</b>	<b>3 (0)</b>
<b>Alucinación</b>	<b>3 (0)</b>	<b>-</b>
<b>Agitación</b>	<b>2 (0,81)</b>	<b>-</b>
<b>Depresión</b>	<b>2,5 (0,85)</b>	<b>2,50 (0,71)</b>
<b>Ansiedad</b>	<b>2,3 (0,57)</b>	<b>2,50 (0,71)</b>
<b>Euforia</b>	<b>-</b>	<b>2 (0)</b>
<b>Apatia</b>	<b>3,18 (0,75)</b>	<b>3 (0,81)</b>
<b>Desinhibición</b>	<b>2,50 (0,71)</b>	<b>1 (0)</b>
<b>Irritabilidad</b>	<b>2,20 (0,63)</b>	<b>2,2 (0,83)</b>
<b>Actividad motora aberrante</b>	<b>3 (0)</b>	<b>-</b>

## 5.4.- ESTUDIO MAGNETOENCEFALOGRAFIA

### 5.4.1.- De la muestra global

Se calcula la mediana del número de dipolos de onda lenta (delta, theta) registrados en las diferentes regiones cerebrales, encontrando diferencias en el factor grupo. (Tabla 23)

-Figura .-



La densidad dipolar para la banda delta es mayor en el grupo EA, existiendo diferencias estadísticamente significativas en las variables Pizq, Tde, Oiz y Ode. En la banda theta, la densidad dipolar es especialmente más alta en la región parietal izquierda. (Fig 4 y 5)

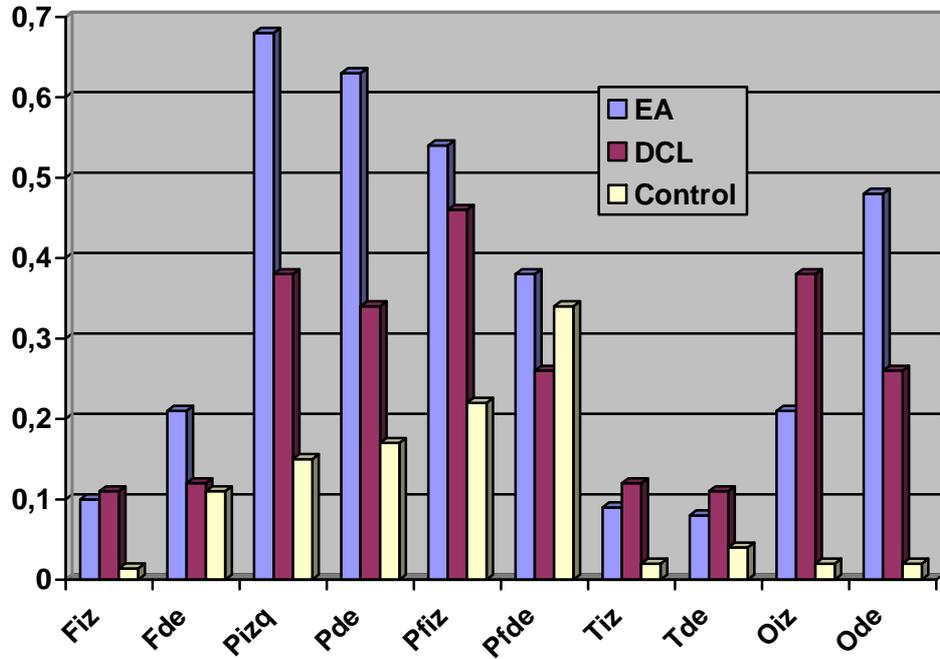


Figura 4:  
Banda delta

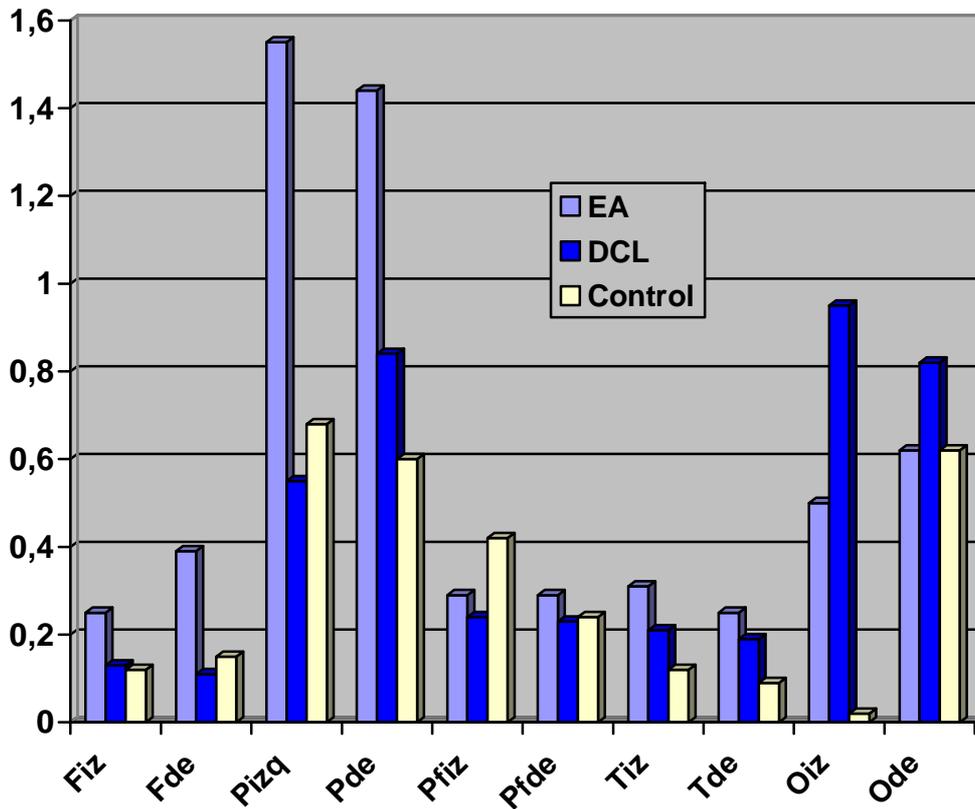


Figura 5:  
Banda theta

**Tabla 23.- Valores de magnetoencefalografía. Densidad de dipolos.**

	EA	DCL	Control	Los 3 grupos
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	P
Fiz d	0,10 (0,04-0,33)	0,11 (0,02-0,30)	0,14 (0,12-0,38)	0,964
Fde d	0,21 (0,08-0,44)	0,12 (0,02-0,26)	0,11 (0,02-0,31)	0,488
Pizq d	0,68 (0,30-1,55)	0,38 (0,11-0,89)	0,15 (0,01-0,74)	0,026 *
Pde d	0,63 (0,13-1,08)	0,34 (0,09-0,85)	0,17 (0,07-0,43)	0,129
Pfiz d	0,54 (0,24-0,97)	0,46 (0,12-0,81)	0,22 (0,07-0,59)	0,482
Pfde d	0,38 (0,15-0,53)	0,26 (0,18-0,70)	0,34 (0,06-0,59)	0,717
Tiz d	0,09 (0,04-0,66)	0,12 (0,03-0,24)	0,02 (0,01-0,11)	0,185
Tde d	0,08 (0,02-0,16)	0,11 (0,05-0,22)	0,04 (0,00-0,08)	0,035 *
Oiz d	0,21 (0,08-0,92)	0,38 (0,02- 0,88)	0,02 (0,01-0,14)	0,052 *
Ode d	0,48 (0,09-1,26)	0,26 (0,03-0,74)	0,02 (0,00-0,61)	0,011 *
Fiz t	0,25 (0,06-0,54)	0,13 (0,03-0,39)	0,12 (0,01-0,89)	0,488
Fde t	0,39 (0,12-1,01)	0,11 (0,06-0,31)	0,15 (0,01-0,74)	0,221
Pizq t	1,55 (0,76-3,08)	0,55 (0,23-2,07)	0,68 (0,08-1,14)	0,007 *
Pde t	1,44 (0,61-2,71)	0,84 (0,21-1,45)	0,60 (0,05-1,16)	0,488
Pfiz t	0,29 (0,14-0,57)	0,24 (0,09-0,50)	0,42 (0,02-0,95)	0,835
Pfde t	0,29 (0,10-0,61)	0,23 (0,12-0,43)	0,24 (0,01-0,75)	0,717
Tiz t	0,31 (0,14-0,79)	0,21 (0,09-0,64)	0,12 (0,02-0,34)	0,067
Tde t	0,25 (0,06-0,72)	0,19 (0,03-0,43)	0,09 (0,05-0,25)	0,185
Oiz t	0,50 (0,06-1,36)	0,95 (0,02-1,32)	0,02 (0,01-0,31)	0,008 *
Ode t	0,62 (0,24-1,15)	0,82 (0,37-1,61)	0,62 (0,01-0,18)	0,002 *

Se realizan una serie de correlaciones para hallar la relación que existe entre la valoración cognitiva llevada a cabo mediante el MMSE y la actividad neuromagnética (MEG). Al comparar los tres grupos: EA, DCL y controles, las variables que presentan mejor correlación MMSE- MEG son: Pizq d ( $r = -0.29$ ;  $p < 0,01$ ), Pde d ( $r = -0.28$ ;  $p < 0,01$ ), Tiz d ( $r = -0.26$ ;  $p < 0,02$ ), Oiz ( $r = -0.24$ ;  $p < 0,04$ ), Ode d ( $r = -0.28$ ;  $p < 0,01$ ), Pizq t ( $r = -0.29$ ;  $p < 0,01$ ), Pde t ( $r = -0.29$ ;  $p < 0,01$ ), Tiz t ( $r = -0.25$ ;  $p < 0,03$ ), Oiz t ( $r = -0.24$ ;  $p < 0,04$ ), Ode t ( $r = -0.24$ ;  $p < 0,04$ ). (Tabla 24)

Se realiza posteriormente un modelo de regresión lineal múltiple de las variables más significativas, encontrando que las variables que mejor explican la variabilidad del MMSE son: Oiz d y Tiz d.

En el caso de la variable Oiz d, se encuentra que por cada unidad que aumenta la variable Oiz d, el MMSE disminuye 2,107 puntos ( $R^2=0,13$ ;  $P < 0,018$ ;  $IC = -3,84/-3,74$ ) y en el caso de la variable Tiz d por cada unidad que aumenta, disminuye el MMSE 4,408 puntos ( $R^2=0,19$ ;  $P < 0,029$ ;  $IC = -8,35/-4,66$ ).

Analizando los grupos de la muestra de forma aislada, resulta que en el grupo de EA la variable que mejor correlación MMSE – MEG presentan es: Fiz en banda delta ( $p < 0,01$ ) y en el grupo de DCL, la variable que presenta mejor correlación MMSE- MEG es: Fde en la banda theta ( $P < 0,05$ ). (Tabla 24)

Tabla 24.- Correlación del MMSE hallazgos de magnetoencefalografía.

	EA		DCL		Control		Tres grupos	
	r	(p)	r	(p)	R	(p)	r	(p)
Fiz d	-0,44	(0,01) *	0,39	(0,06)	-0,25	(0,37)	-0,06	(0,61)
Fde d	-0,20	(0,26)	0,36	(0,08)	-0,13	(0,63)	-0,09	(0,41)
Pizq d	-0,01	(0,95)	0,28	(0,18)	0,32	(0,25)	-0,29	(0,01) *
Pde d	-0,22	(0,20)	0,17	(0,42)	0,01	(0,98)	-0,28	(0,01) *
Pfiz d	-0,26	(0,13)	-0,04	(0,82)	-0,02	(0,92)	-0,15	(0,21)
Pfde d	0,13	(0,44)	0,03	(0,89)	0,12	(0,67)	-0,03	(0,80)
Tiz d	0,02	(0,87)	0,08	(0,71)	0,16	(0,57)	-0,26	(0,02) *
Tde d	-0,21	(0,23)	0,38	(0,07)	0,07	(0,79)	-0,13	(0,28)
Oiz d	-0,23	(0,18)	0,05	(0,81)	0,06	(0,83)	-0,24	(0,04) *
Ode d	0,01	(0,94)	0,16	(0,46)	-0,18	(0,53)	-0,28	(0,01) *
Fiz t	0,06	(0,73)	0,25	(0,23)	-0,21	(0,46)	-0,13	(0,28)
Fde t	-0,23	(0,19)	0,40	(0,05) *	-0,08	(0,76)	-0,18	(0,11)
Pizq t	0,01	(0,95)	0,23	(0,27)	0,09	(0,75)	-0,29	(0,01) *
Pde t	-0,21	(0,23)	0,30	(0,16)	0,007	(0,98)	-0,29	(0,01) *
Pfiz t	-0,24	(0,17)	0,23	(0,28)	-0,02	(0,92)	-0,02	(0,82)
Pfde t	-0,02	(0,87)	0,18	(0,40)	0,12	(0,67)	-0,07	(0,55)
Tiz t	-0,08	(0,63)	0,12	(0,56)	-0,17	(0,54)	-0,25	(0,03) *
Tde t	-0,20	(0,24)	0,30	(0,15)	0,00	(0,97)	-0,15	(0,20)
Oiz t	-0,08	(0,63)	0,04	(0,838)	-0,19	(0,51)	-0,24	(0,04) *
Ode t	-0,05	(0,77)	-0,02	(0,93)	-0,23	(0,41)	-0,24	(0,04) *

Para estudiar la relación entre la valoración funcional (FAST) y las variables de la MEG, se realiza el mismo procedimiento que en el caso anterior. Las variables que mejor correlación presentan entre la valoración funcional (FAST) y los datos de la MEG, al estudiar la muestra al completo son: Pizq d ( $r = 0.38$   $p < 0,00$ ), Pde d ( $r = 0.34$   $p < 0,00$ ), Tiz d ( $r = 0.27$   $p < 0,02$ ), Oiz d ( $r = 0.25$   $p < 0,03$ ), Ode d ( $r = 0.35$   $p < 0,00$ ), Fde t ( $r = 0.25$   $p < 0,03$ ), Pizq t ( $r = 0.37$   $p < 0,00$ ), Pde t ( $r = 0.35$   $p < 0,00$ ), Tiz t ( $r = 0.27$   $p < 0,02$ ), Ode t ( $r = 0.26$   $p < 0,02$ ) . (Tabla 25)

Se buscan las variables que mejor expliquen la variabilidad del FAST realizando un modelo de regresión lineal múltiple de las variables más significativas, hallando que coinciden con las que mejor explican la variabilidad del MMSE: Oiz d y Tiz d.

En el caso de la variable Oiz d, por cada unidad que aumenta la variable Oiz d, el Fast aumenta 0,42 puntos ( $R^2 = 0,22$ ;  $P < 0,015$ ;  $IC = 0,85-0,76$ ) y en el caso de la variable Tiz d por cada unidad que aumenta, el FAST aumenta 0,971 puntos ( $R^2 = 0,14$ ;  $P < 0,015$ ;  $IC = 0,19-1,74$ ).

**Tabla 25.- Correlación del Fast con hallazgos de magnetoencefalografía:**

	EA		DCL		Control		Tres grupos	
	r	(p)	r	(p)	R	(p)	r	(p)
Fiz d	0,20	(0,25)	-0,22	(0,30)	0,30	(0,29)	0,09	(0,42)
Fde d	0,06	(0,72)	-0,25	(0,23)	0,35	(0,21)	0,15	(0,21)
Pizq d	0,21	(0,20)	-0,19	(0,37)	0,25	(0,38)	0,38	(0,00) *
Pde d	0,31	(0,08)	-0,28	(0,18)	0,40	(0,15)	0,34	(0,00) *
Pfiz d	-0,05	(0,74)	-0,22	(0,30)	0,30	(0,29)	0,14	(0,22)
Pfde d	-0,11	(0,58)	-0,32	(0,13)	0,40	(0,15)	0,00	(0,98)
Tiz d	0,15	(0,39)	-0,35	(0,09)	0,30	(0,28)	0,27	(0,02) *
Tde d	0,11	(0,54)	-0,03	(0,88)	0,60	(0,02) *	0,22	(0,06)
Oiz d	-0,05	(0,78)	-0,29	(0,18)	0,00	(1,00)	0,25	(0,03) *
Ode d	-0,01	(0,93)	-0,29	(0,18)	0,10	(0,73)	0,35	(0,00) *
Fiz t	0,20	(0,24)	-0,29	(0,18)	0,41	(0,14)	0,16	(0,18)
Fde t	0,07	(0,70)	-0,32	(0,13)	0,41	(0,14)	0,25	(0,03) *
Pizq t	0,17	(0,34)	-0,29	(0,18)	0,50	(0,06)	0,37	(0,00) *
Pde t	0,24	(0,17)	-0,32	(0,13)	0,45	(0,10)	0,35	(0,00) *
Pfiz t	0,15	(0,39)	-0,35	(0,09)	0,48	(0,08)	0,06	(0,59)
Pfde t	0,10	(0,55)	-0,35	(0,09)	0,45	(0,10)	0,08	(0,50)
Tiz t	0,16	(0,34)	-0,35	(0,09)	0,45	(0,10)	0,27	(0,02) *
Tde t	0,07	(0,70)	-0,22	(0,30)	0,48	(0,08)	0,20	(0,09)
Oiz t	-0,02	(0,88)	-0,25	(0,23)	0,10	(0,73)	0,21	(0,07)
Ode t	-0,15	(0,38)	-0,25	(0,23)	0,10	(0,73)	0,26	(0,02) *

## **5.4.2 Comparación por grupos**

Posteriormente se analizan los grupos de forma aislada y se estudia las relaciones entre el grupo control y DCL, entre el grupo control y EA y finalmente entre el grupo DCL y EA.

### **5.4.2.1.- Comparación entre grupo control y grupo de DCL.**

Se comparan en primer lugar las medianas de dipolos en ambas bandas: delta y Theta, resultando las variables que presentan significación estadística: Tiz , Tde, Oiz y Ode en banda delta y Oiz y Ode en banda Theta. (Tabla 26)

Tras medir el área bajo la curva de las variables, se seleccionan aquellas variables cuyas áreas son estadísticamente significativas: Tde d, Oiz d, Ode d, Oiz t y Ode t y se calculan los puntos de corte que permiten obtener los mejores valores de: sensibilidad, especificidad.

Las variables de forma univariante que presentan mejor valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positiva son: Ode d y Ode t. (Tabla 27-28)

Se realiza un modelo de regresión logística de las variables encontrando que la variable que finalmente mejor discrimina entre ambos grupos es Ode t ( $P < 0,001$ ; IC= 3,58-130,04).

Tabla 26.- Densidad de dipolos. Significación estadística.

	Control	DCL	Control-DCL
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	P
Fiz d	0,14 (0,12-0,38)	0,11 (0,02-0,30)	0,898
Fde d	0,11 (0,02-0,31)	0,12 (0,02-0,26)	0,582
Pizq d	0,15 (0,01-0,74)	0,38 (0,11-0,89)	0,582
Pde d	0,17 (0,07-0,43)	0,34 (0,09-0,85)	0,219
Pfiz d	0,22 (0,07-0,59)	0,46 (0,12-0,81)	0,219
Pfde d	0,34 (0,06-0,59)	0,26 (0,18-0,70)	0,420
Tiz d	0,02 (0,01-0,11)	0,12 (0,03-0,24)	0,057 *
Tde d	0,04 (0,00-0,08)	0,11 (0,05-0,22)	0,010 *
Oiz d	0,02 (0,01-0,14)	0,38 (0,02- 0,88)	0,010 *
Ode d	0,02 (0,00-0,61)	0,26 (0,03-0,74)	0,001 *
Fiz t	0,12 (0,01-0,89)	0,13 (0,03-0,39)	0,898
Fde t	0,15 (0,01-0,74)	0,11 (0,06-0,31)	0,898
Pizq t	0,68 (0,08-1,14)	0,55 (0,23-2,07)	0,898
Pde t	0,60 (0,05-1,16)	0,84 (0,21-1,45)	0,582
Pfiz t	0,42 (0,02-0,95)	0,24 (0,09-0,50)	0,420
Pfde t	0,24 (0,01-0,75)	0,23 (0,12-0,43)	0,898
Tiz t	0,12 (0,02-0,34)	0,21 (0,09-0,64)	0,582
Tde t	0,09 (0,05-0,25)	0,19 (0,03-0,43)	0,582
Oiz t	0,02 (0,01-0,31)	0,95 (0,02-1,32)	0,010 *
Ode t	0,62 (0,01-0,18)	0,82 (0,37-1,61)	0,000 *

\* P &lt; 0,05: significación estadística

**Tabla 27.- Comparación de grupos: control- DCL. Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y mayor significación estadística.**

	Control- DCL		
	Área	P ≤ 0,05	IC (95%)
Fiz d	0,47	0,826	0,27-0,68
Fde d	0,47	0,814	0,28-0,67
Pizq d	0,62	0,210	0,43-0,81
Pde d	0,62	0,194	0,44-0,81
Pfiz d	0,61	0,253	0,42-0,80
Pfde d	0,55	0,594	0,35-0,75
Tiz d	0,68	0,062	0,50- 0,86
Tde d	0,76	0,008 *	0,61-0,91
Oiz d	0,76	0,007 *	0,61-0,92
Ode d	0,77	0,005 *	0,62-0,92
Fiz t	0,47	0,802	0,26-0,68
Fde t	0,49	0,963	0,28-0,70
Pizq t	0,53	0,742	0,33-0,73
Pde t	0,57	0,462	0,37-0,77
Pfiz t	0,44	0,584	0,23-0,66
Pfde t	0,49	0,988	0,28-0,71
Tiz t	0,64	0,145	0,45-0,83
Tde t	0,57	0,462	0,38-0,76
Oiz t	0,76	0,007 *	0,61-0,92
Ode t	0,81	0,001 *	0,67-0,95

**Tabla 28.- Comparación grupos: control-DCL. Variables categorizadas según puntos de corte (1).**

(1)	Control N:14	DCL N:23	SS IC (95%)	E IC (95%)	VPP IC (95%)	VPN IC (95%)	LRp	LRn
<b>Tde d</b>								
≤0,08	11	8	65,2	78,5	83,3	57,9	3,04	0,44
>0,08	3	15	(42,7-83,6)	(49,2-95,3)	(58,5-96,4)	(0,33-0,79)	(1,07-8,67)	(0,24-0,83)
<b>Oiz d</b>								
≤0,12	11	6	73,9	78,5	85,0	64,7	3,45	0,33
>0,12	3	17	(51,5-89,7)	(49,2-95,3)	(62,1-96,7)	(38,3-85,7)	(1,23-9,68)	(0,16-0,70)
<b>Ode d</b>								
≤0,09	12	6	73,9	85,7	89,4	66,6	5,17	0,30
>0,09	2	17	(51,5-89,7)	(57,1-98,2)	(66,8-98,6)	(40,9-86,6)	(1,40-19,1)	(0,15-0,63)
<b>Oiz t</b>								
≤0,15	10	6	73,9	71,4	80,9	62,5	2,59	0,37
>0,15	4	17	(51,5-89,7)	(41,8-91,6)	(58,1-94,5)	(35,4-84,8)	(1,09-6,13)	(0,17-0,78)
<b>Ode t</b>								
≤0,29	12	5	78,2	85,7	90,0	70,5	5,48	0,25
>0,29	2	18	(56,3-92,5)	(57,1-98,2)	(68,3-98,7)	(44,0-89,6)	(1,49-20,1)	(0,11-0,57)

(SS= Sensibilidad, E= Especificidad, VPP= Valor predictivo positivo, VPN= Valor predictivo negativo, LRp= Razón de verosimilitud positiva, LRn= Razón de verosimilitud negativa)

#### **5.4.2.2.- Comparación entre grupo control y el grupo de EA.**

Al estudiar la relación entre el grupo control y los pacientes con EA, se comparan las medianas de los dipolos en ambas bandas, resultando las variables con mejor significación estadística: Pde, Oiz y Ode en banda delta y Pizq, Oiz y Ode en banda Theta. (Tabla 29)

Tras medir el área bajo la curva de las variables y seleccionar aquellas cuyas áreas son estadísticamente significativas, se identifican, al igual que en el caso anterior, los puntos de corte que diferencien aquellas variables que presenten mejor sensibilidad y especificidad. (Tabla 30)

Las variables de forma univariante que presentan mejor valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positiva son: Ode d, Ode t, Pizq d. (Tabla 31)

Realizado un modelo de regresión logística de las variables se encuentra que finalmente las que mejor discriminan entre ambos grupos son: Ode t ( $P < 0,001$ ) y Ode d ( $P < 0,001$ ).

*Tabla 29.- Medianas de densidad de dipolos.*

	Control	EA	Control-EA
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	P
Fiz d	0,14 (0,12-0,38)	0,10 (0,04-0,33)	0,924
Fde d	0,11 (0,02-0,31)	0,21 (0,08-0,44)	0,587
Pizq d	0,15 (0,01-0,74)	0,68 (0,30-1,55)	0,069
Pde d	0,17 (0,07-0,43)	0,63 (0,13-1,08)	0,014 *
Pfiz d	0,22 (0,07-0,59)	0,54 (0,24-0,97)	0,238
Pfde d	0,34 (0,06-0,59)	0,38 (0,15-0,53)	0,587
Tiz d	0,02 (0,01-0,11)	0,09 (0,04-0,66)	0,069
Tde d	0,04 (0,00-0,08)	0,08 (0,02-0,16)	0,238
Oiz d	0,02 (0,01-0,14)	0,21 (0,08-0,92)	0,014 *
Ode d	0,02 (0,00-0,61)	0,48 (0,09-1,26)	0,002 *
Fiz t	0,12 (0,01-0,89)	0,25 (0,06-0,54)	0,238
Fde t	0,15 (0,01-0,74)	0,39 (0,12-1,01)	0,069
Pizq t	0,68 (0,08-1,14)	1,55 (0,76-3,08)	0,002 *
Pde t	0,60 (0,05-1,16)	1,44 (0,61-2,71)	0,238
Pfiz t	0,42 (0,02-0,95)	0,29 (0,14-0,57)	0,464
Pfde t	0,24 (0,01-0,75)	0,29 (0,10-0,61)	0,587
Tiz t	0,12 (0,02-0,34)	0,31 (0,14-0,79)	0,069
Tde t	0,09 (0,05-0,25)	0,25 (0,06-0,72)	0,069
Oiz t	0,02 (0,01-0,31)	0,50 (0,06-1,36)	0,014 *
Ode t	0,62 (0,01-0,18)	0,62 (0,24-1,15)	0,000 *

**Tabla 30.- Control- EA. Selección de las variables con mayor área bajo la curva y mayor significación estadística.**

	Control- EA		
	Área	P < 0,05	IC (95%)
Fiz d	0,52	0,771	0,33-0,71
Fde d	0,60	0,264	0,42-0,78
Pizq d	0,75	0,006 *	0,60-0,90
Pde d	0,72	0,017 *	0,57-0,87
Pfiz d	0,68	0,051	0,51-0,85
Pfde d	0,56	0,500	0,37-0,75
Tiz d	0,71	0,020 *	0,56-0,87
Tde d	0,67	0,056	0,52-0,83
Oiz d	0,82	0,001 *	0,69-0,94
Ode d	0,86	0,000 *	0,76-0,97
Fiz t	0,56	0,493	0,36-0,76
Fde t	0,66	0,077	0,48-0,84
Pizq t	0,74	0,008 *	0,58-0,91
Pde t	0,71	0,024 *	0,54-0,87
Pfiz t	0,50	0,981	0,29-0,71
Pfde t	0,54	0,625	0,34-0,74
Tiz t	0,72	0,019 *	0,55-0,88
Tde t	0,65	0,108	0,48-0,81
Oiz t	0,77	0,003 *	0,64-0,91
Ode t	0,85	0,000 *	0,74-0,96

Tabla 31.- Control –EA. Variables categorizadas según puntos de corte (1).

	Control N= 14	EA N=33	Sensibilidad IC (95%)	Especificidad IC (95%)	VPP IC (95%)	VPN IC (95%)	LRp	LRn
<b>Pizq d</b>								
≤0,33	10	8	0,75	0,71	0,86	0,55	2,65	0,34
>0,33	4	25	(0,57-0,89)	(0,42-0,91)	(0,68-0,96)	(0,31-0,78)	(1,13-6,21)	(0,17-0,68)
<b>Pde d</b>								
≤0,26	9	10	0,69	0,64	0,82	0,47	1,95	0,47
>0,26	5	23	(0,51-0,84)	(0,35-0,87)	(0,63-0,94)	(0,24-0,71)	(0,93-4,08)	(0,25-0,90)
<b>Tiz d</b>								
≤0,04	9	9	0,72	0,64	0,82	0,50	2,04	0,42
>0,04	5	24	(0,54-0,86)	(0,35-0,87)	(0,64-0,94)	(0,26-0,74)	(0,98-4,24)	(0,21-0,84)
<b>Oiz d</b>								
≤0,05	10	6	0,82	0,71	0,87	0,62	2,86	0,25
>0,05	4	27	(0,64-0,93)	(0,42-0,91)	(0,70-0,96)	(0,35-0,84)	(1,23-6,66)	(0,11-0,56)
<b>Ode d</b>								
≤0,06	11	6	0,82	0,78	0,90	0,64	3,82	0,23
>0,06	3	27	(0,64-0,93)	(0,49-0,95)	(0,73-0,97)	(0,38-0,85)	(1,38-10,5)	(0,11-0,50)
<b>Pizq t</b>								
≤0,78	9	8	0,75	0,64	0,83	0,53	2,12	0,38
>0,78	5	25	(0,57-0,89)	(0,35-0,87)	(0,65-0,94)	(0,28-0,77)	(1,02-4,40)	(0,18-0,77)
<b>Pde t</b>								
≤0,73	8	9	0,72	0,57	0,80	0,47	1,70	0,48
>0,73	6	24	(0,54-0,86)	(0,28-0,82)	(0,61-0,92)	(0,23-0,72)	(0,89-3,22)	(0,23-0,98)
<b>Tiz t</b>								
≤0,19	9	9	0,72	0,64	0,82	0,50	2,04	0,42
>0,19	5	24	(0,54-0,86)	(0,35-0,87)	(0,64-0,94)	(0,26-0,74)	(0,98-4,24)	(0,21-0,84)
<b>Oiz t</b>								
≤0,04	9	7	0,78	0,64	0,84	0,56	2,21	0,38
>0,04	5	26	(0,61-0,91)	(0,35-0,87)	(0,66-0,94)	(0,29-0,80)	(1,07-4,55)	(0,15-0,71)
<b>Ode t</b>								
≤0,18	11	6	0,82	0,78	0,90	0,64	3,82	0,23
>0,18	3	27	(0,64-0,93)	(0,49-0,95)	(0,73-0,97)	(0,38-0,85)	(1,38-10,5)	(0,11-0,50)

(SS= Sensibilidad, E= Especificidad, VPP= Valor predicativo positivo, VPN= Valor predicativo negativo, LRp= Razón de verosimilitud positiva, LRn= Razón de verosimilitud negativa)

#### **5.4.2.3.- Comparación entre pacientes DCL y pacientes con EA.**

Se repite el mismo procedimiento que en los dos ejercicios anteriores, con el fin de estudiar la relación entre el grupo control y el grupo de EA.

Las variables que en este caso presentan significación estadística son: Pizq d, Pizq t, Fde t. (Tabla 32). Tras calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, la variable que resulta discriminar mejor entre ambos grupos es Pizq t ( $P < 0,006$ ). (Tabla 34)

**Tabla 32.- Medianas de densidad de dipolos.**

	<b>DCL</b>	<b>EA</b>	<b>DCL-EA</b>
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>P</b>
<b>Fiz d</b>	<b>0,11 (0,02-0,30)</b>	<b>0,10 (0,04-0,33)</b>	<b>0,786</b>
<b>Fde d</b>	<b>0,12 (0,02-0,26)</b>	<b>0,21 (0,08-0,44)</b>	<b>0,415</b>
<b>Pizq d</b>	<b>0,38 (0,11-0,89)</b>	<b>0,68 (0,30-1,55)</b>	<b>0,057 *</b>
<b>Pde d</b>	<b>0,34 (0,09-0,85)</b>	<b>0,63 (0,13-1,08)</b>	<b>0,174</b>
<b>Pfiz d</b>	<b>0,46 (0,12-0,81)</b>	<b>0,54 (0,24-0,97)</b>	<b>0,786</b>
<b>Pfde d</b>	<b>0,26 (0,18-0,70)</b>	<b>0,38 (0,15-0,53)</b>	<b>0,415</b>
<b>Tiz d</b>	<b>0,12 (0,03-0,24)</b>	<b>0,09 (0,04-0,66)</b>	<b>0,786</b>
<b>Tde d</b>	<b>0,11 (0,05-0,22)</b>	<b>0,08 (0,02-0,16)</b>	<b>0,415</b>
<b>Oiz d</b>	<b>0,38 (0,02- 0,88)</b>	<b>0,21 (0,08-0,92)</b>	<b>0,786</b>
<b>Ode d</b>	<b>0,26 (0,03-0,74)</b>	<b>0,48 (0,09-1,26)</b>	<b>0,415</b>
<b>Fiz t</b>	<b>0,13 (0,03-0,39)</b>	<b>0,25 (0,06-0,54)</b>	<b>0,174</b>
<b>Fde t</b>	<b>0,11 (0,06-0,31)</b>	<b>0,39 (0,12-1,01)</b>	<b>0,057 *</b>
<b>Pizq t</b>	<b>0,55 (0,23-2,07)</b>	<b>1,55 (0,76-3,08)</b>	<b>0,014 *</b>
<b>Pde t</b>	<b>0,84 (0,21-1,45)</b>	<b>1,44 (0,61-2,71)</b>	<b>0,174</b>
<b>Pfiz t</b>	<b>0,24 (0,09-0,50)</b>	<b>0,29 (0,14-0,57)</b>	<b>0,786</b>
<b>Pfde t</b>	<b>0,23 (0,12-0,43)</b>	<b>0,29 (0,10-0,61)</b>	<b>0,415</b>
<b>Tiz t</b>	<b>0,21 (0,09-0,64)</b>	<b>0,31 (0,14-0,79)</b>	<b>0,415</b>
<b>Tde t</b>	<b>0,19 (0,03-0,43)</b>	<b>0,25 (0,06-0,72)</b>	<b>0,415</b>
<b>Oiz t</b>	<b>0,95 (0,02-1,32)</b>	<b>0,50 (0,06-1,36)</b>	<b>0,174</b>
<b>Ode t</b>	<b>0,82 (0,37-1,61)</b>	<b>0,62 (0,24-1,15)</b>	<b>0,786</b>

\* **P < 0.05**

**Tabla 33- Comparación grupos: DCL- EA. Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.**

	DCL- EA		
	Área	P < 0,05	IC (95%)
Fiz d	0,54	0,543	0,30-0,70
Fde d	0,62	0,136	0,46-0,77
Pizq d	0,67	0,030 *	0,53-0,81
Pde d	0,60	0,203	0,45-0,75
Pfiz d	0,56	0,449	0,40-0,71
Pfde d	0,50	0,954	0,34-0,66
Tiz d	0,54	0,554	0,39-0,69
Tde d	0,46	0,606	0,30-0,61
Oiz d	0,50	0,940	0,34-0,66
Ode d	0,56	0,410	0,41-0,72
Fiz t	0,62	0,123	0,47-0,77
Fde t	0,69	0,014 *	0,55-0,83
Pizq t	0,71	0,006 *	0,57-0,85
Pde t	0,67	0,027 *	0,53-0,82
Pfiz t	0,59	0,247	0,43-0,74
Pfde t	0,56	0,419	0,41-0,71
Tiz t	0,58	0,298	0,42-0,73
Tde t	0,60	0,197	0,45-0,75
Oiz t	0,49	0,947	0,33-0,65
Ode t	0,49	0,980	0,33-0,65

**Tabla 34.- Comparación grupos: DCL –EA.**

	DCL N=23	EA N=33	Sensibilidad IC (95%)	Especificidad IC (95%)	VPP IC (95%)	VPN IC (95%)	LRp	LRn
<b>Pizq d</b>								
≤0,43	14	9	0,72	0,61	0,72	0,61	1,86	0,45
>0,43	9	24	(0,54-0,86)	(0,38-0,80)	(0,54-0,86)	(0,38-0,80)	(1,07-3,22)	(0,23-0,86)
<b>Fde t</b>								
≤0,096	11	7	0,78	0,47	0,68	0,61	1,51	0,44
>0,096	12	26	(0,61-0,91)	(0,26-0,69)	(0,51-0,82)	(0,35-0,82)	(0,98-2,32)	(0,20-0,97)
<b>Pde t</b>								
≤1,24	15	15	0,54	0,65	0,69	0,50	1,57	0,70
>1,24	8	18	(0,36-0,71)	(0,42-0,83)	(0,48-0,85)	(0,31-0,68)	(0,83-2,98)	(0,43-1,12)
<b>Pizq t</b>								
≤0,70	13	7	0,78	0,56	0,72	0,65	1,81	0,38
>0,70	10	26	(0,61-0,91)	(0,34-0,76)	(0,54-0,85)	(0,41-0,84)	(1,10-2,98)	(0,18-0,79)

(SS= Sensibilidad, E= Especificidad, VPP= Valor predictivo positivo, VPN= Valor predictivo negativo, LRp= Razón de verosimilitud positiva, LRn= Razón de verosimilitud negativa)

## **5.5.-ESTUDIO CON RESONANCIA MAGNÉTICA**

### **5.5.1.- De la muestra global**

Para el análisis del estudio por resonancia magnética del global de la muestra, se dispone de datos de 35 pacientes (12 pacientes con EA, 12 pacientes con DCL y 11 sujetos controles).

Se describe en primer lugar el resultado de la comparación de medias para la variable independiente grupo, resultando significativa la variable *tasahiz* ( $p < 0,03$ ) al comparar los tres grupos. Al analizar los grupos de forma aislada se observa que existe atrofia significativa de esa estructura en el grupo EA comparado con el DCL. (Tabla 35)

**Tabla 35.- Valores de volumetría.**

	EA	DCL	Control	Los 3 grupos
	(Media , SD)	(Media , SD)	(Media , SD)	P
<b>Volcrato</b>	<b>1227,32 (87,87)</b>	<b>1326,79 (182,92)</b>	<b>1148,74 (386,29)</b>	<b>0,24</b>
<b>Volcerto</b>	<b>998,51 (76,68)</b>	<b>1078,76 (103,75)</b>	<b>991,82 (329,44)</b>	<b>0,53</b>
<b>Volhipde</b>	<b>2,11 (0,45)</b>	<b>2,48 (0,66)</b>	<b>2,85 (1,03)</b>	<b>0,08</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>1,99 (0,44)</b>	<b>2,31 (0,48)</b>	<b>2,78 (0,99)</b>	<b>0,03 *</b>
<b>Tasacere</b>	<b>81,47 (4,87)</b>	<b>81,90 (6,98)</b>	<b>79,59 (26,23)</b>	<b>0,93</b>
<b>Tasahde</b>	<b>17,21 (3,26)</b>	<b>19,13 (6,11)</b>	<b>23,06 (8,56)</b>	<b>0,09</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>16,27 (3,42)</b>	<b>17,84 (4,79)</b>	<b>22,54 (8,41)</b>	<b>0,04 *</b>

Se analiza la relación existente entre los valores de volumetría medidos mediante RM y las puntuaciones de la valoración cognitiva (MMSE), resultando que existe una correlación positiva en la variable Tasahiz ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,04$ ), lo que indica que a menor volumen en esa región menor puntuación en el MMSE. (Tabla 36)

Se realiza una regresión lineal múltiple de las variables más significativas, encontrando que la variable que mejor explica la variabilidad del MMSE es Tasahiz, resultando que por cada unidad que aumenta la variable Tasahiz, aumenta el MMSE 0,267 puntos ( $R^2 = 0,12$ ;  $p < 0,04$ ; IC= 0,01-0,52).

**Tabla 36.- Correlación del MMSE con RM**

	EA		DCL		Control		Tres grupos	
	r	(p)	r	(p)	r	(p)	R	(p)
<b>Volcrato</b>	<b>0,16</b>	<b>(0,63)</b>	<b>0,11</b>	<b>(0,71)</b>	<b>0,15</b>	<b>(0,62)</b>	<b>-0,01</b>	<b>(0,95)</b>
<b>Volcerto</b>	<b>0,08</b>	<b>(0,81)</b>	<b>-0,09</b>	<b>(0,78)</b>	<b>0,21</b>	<b>(0,49)</b>	<b>0,06</b>	<b>(0,70)</b>
<b>Volhipde</b>	<b>0,31</b>	<b>(0,34)</b>	<b>-0,11</b>	<b>(0,72)</b>	<b>0,09</b>	<b>(0,76)</b>	<b>0,36</b>	<b>(0,03) *</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>0,29</b>	<b>(0,37)</b>	<b>-0,11</b>	<b>(0,97)</b>	<b>0,02</b>	<b>(0,93)</b>	<b>0,40</b>	<b>(0,01) *</b>
<b>Tasacere</b>	<b>-0,05</b>	<b>(0,86)</b>	<b>-0,27</b>	<b>(0,38)</b>	<b>0,17</b>	<b>(0,58)</b>	<b>-0,02</b>	<b>(0,88)</b>
<b>Tasahde</b>	<b>0,32</b>	<b>(0,33)</b>	<b>-0,13</b>	<b>(0,67)</b>	<b>0,06</b>	<b>(0,84)</b>	<b>0,32</b>	<b>(0,06)</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>0,28</b>	<b>(0,39)</b>	<b>-0,07</b>	<b>(0,82)</b>	<b>-0,12</b>	<b>(0,97)</b>	<b>0,34</b>	<b>(0,04) *</b>

Se estudia también la relación de los resultados de la RM con la valoración funcional (FAST), hallando que las variables Tasahiz ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,00$ ) y Tasahde ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ) se correlacionan de forma negativa, es decir a mayor volumen en esas estructuras menor puntuación en el FAST. (Tabla 37)

Tras hacer una regresión lineal múltiple de las variables más significativas, la variable que mejor explica la variabilidad del FAST es: Tasahiz, ya que por cada unidad que aumenta, aumenta la puntuación del FAST 0,26 puntos ( $R^2 = 0,12$ ;  $p < 0,04$ ; IC= 0,01-0,52).

**Tabla 37.- Correlación del FAST con RM**

	EA		DCL		Control		Tres grupos	
	r	(p)	r	(p)	r	(p)	r	(p)
<b>Volcrato</b>	<b>0,21</b>	<b>(0,53)</b>	<b>-0,25</b>	<b>(0,43)</b>	<b>0,09</b>	<b>(0,76)</b>	<b>0,12</b>	<b>(0,48)</b>
<b>Volcerto</b>	<b>0,19</b>	<b>(0,57)</b>	<b>-0,19</b>	<b>(0,54)</b>	<b>0,00</b>	<b>(0,99)</b>	<b>0,01</b>	<b>(0,93)</b>
<b>Volhipde</b>	<b>-0,42</b>	<b>(0,19)</b>	<b>-0,25</b>	<b>(0,42)</b>	<b>-0,01</b>	<b>(0,97)</b>	<b>-0,40</b>	<b>(0,01) *</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>-0,48</b>	<b>(0,12)</b>	<b>-0,14</b>	<b>(0,66)</b>	<b>-0,18</b>	<b>(0,56)</b>	<b>-0,48</b>	<b>(0,00) *</b>
<b>Tasacere</b>	<b>-0,03</b>	<b>(0,92)</b>	<b>0,18</b>	<b>(0,57)</b>	<b>-0,23</b>	<b>(0,47)</b>	<b>0,00</b>	<b>(0,96)</b>
<b>Tasahde</b>	<b>-0,55</b>	<b>(0,07)</b>	<b>-0,14</b>	<b>(0,66)</b>	<b>-0,21</b>	<b>(0,50)</b>	<b>-0,41</b>	<b>(0,01) *</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>-0,59</b>	<b>(0,05)</b>	<b>-0,00</b>	<b>(0,99)</b>	<b>-0,40</b>	<b>(0,19)</b>	<b>-0,47</b>	<b>(0,00) *</b>

## 5.5.2 Estudio por grupos

Al igual que en el caso de MEG, se analizan los grupos de forma aislada y se estudian las relaciones entre el grupo control y DCL, entre el grupo control y EA y finalmente entre el grupo DCL y EA.

### 5.5.2.1. – Comparación entre grupo control y grupo de DCL.

Al comparar las medias no existen diferencias significativas entre los dos grupos.

(Tabla 38)

Se mide el área bajo la curva de las variables seleccionando aquellas cuyas áreas sean estadísticamente significativas. Se identifican puntos de corte y se realiza una regresión logística de las variables, encontrando que la variable que finalmente mejor discrimina entre controles y DCL es Tasahiz ( $P < 0,001$ ), con una sensibilidad 83%, especificidad 83%, VPP 83% y VPN 75%. (Tablas 39-40)

**Tabla 38.- Comparación grupo: control-DCL. Significación Estadística.**

	Control	DCL	Control-DCL
	(Media , SD)	(Media , SD)	P
<b>Volcrato</b>	<b>1148,74 (386,29)</b>	<b>1326,79 (182,92)</b>	<b>0,29</b>
<b>Volcerto</b>	<b>991,82 (329,44)</b>	<b>1078,76 (103,75)</b>	<b>0,93</b>
<b>Volhipde</b>	<b>2,85 (1,03)</b>	<b>2,48 (0,66)</b>	<b>0,73</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>2,78 (0,99)</b>	<b>2,31 (0,48)</b>	<b>0,31</b>
<b>Tasacere</b>	<b>79,59 (26,23)</b>	<b>81,90 (6,98)</b>	<b>1</b>
<b>Tasahde</b>	<b>23,06 (8,56)</b>	<b>19,13 (6,11)</b>	<b>0,43</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>22,54 (8,41)</b>	<b>17,84 (4,79)</b>	<b>0,19</b>

**Tabla 39.- Comparación: Control- DCL. Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.**

	Control-DCL		
	Área	P < 0,05	IC (95%)
Volcrato	0,36	0,26	0,13-0,59
Volcerto	0,47	0,79	0,22-0,71
Volhipde	0,75	0,03 *	0,52-0,97
Volhipiz	0,78	0,01 *	0,58-0,99
Tasacere	0,65	0,21	0,42-0,88
Tasahde	0,74	0,04 *	0,52-0,97
Tasahiz	0,80	0,012 *	0,60-0,99

**Tabla 40.- Comparación: control-DCL. Variables categorizadas en función de los puntos de corte (1). Sensibilidad. Especificidad. Valor predictivo positivo. Valor predictivo negativo.**

(1)	Control N =12	DCL N =12	Sensibilidad IC (95%)	Especificidad IC (95%)	VPP IC (95%)	VPN IC (95%)	+LR	-LR
<b>Tasahde</b>								
>23,92	9	2	0,83	0,75	0,77	0,81	3,33	0,22
≤23,92	3	10	(0,51-0,98)	(0,42-0,94)	(0,46-0,95)	(0,48-0,97)	(1,21-9,17)	(0,06-0,82)
<b>Tasahiz</b>								
>21,83	10	2	0,83	0,83	0,83	0,83	5	0,20
≤21,83	2	10	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,42-0,94)	(1,38-18,17)	(0,06-0,73)
<b>Volhipd</b>								
>2,69	10	3	0,75	0,83	0,81	0,77	4,5	0,3
≤2,69	2	9	(0,42-0,95)	(0,51-0,98)	(0,48-0,97)	(0,46-0,95)	(1,22-16,62)	(0,11-0,83)
<b>Volhipiz</b>								
>2,70	10	2	0,83	0,83	0,83	0,83	5	0,20
≤2,70	2	10	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(1,38-18,17)	(0,06-0,73)

### 5.5.2.2.-Comparación del control y grupo de EA

Al estudiar la relación entre control y EA y comparar las medias no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 41) Tras realizar el mismo procedimiento que en el caso anterior, resulta que la variable Tasahiz ( $p < 0,05$ ) es la que mejor discrimina entre el grupo control y el grupo de EA, con una sensibilidad 100%, especificidad 83%, VPP 84%, VPN 100%. (Tablas 42-43)

**Tabla 41.- Comparación grupos: control-EA. Significación Estadística.**

	Control	EA	Control-EA
	(Media , SD)	(Media , SD)	P
<b>Volcrato</b>	<b>1148,74 (386,29)</b>	<b>1227,32 (87,87)</b>	<b>1</b>
<b>Volcerto</b>	<b>991,82 (329,44)</b>	<b>998,51 (76,68)</b>	<b>1</b>
<b>Volhipde</b>	<b>2,85 (1,03)</b>	<b>2,11 (0,45)</b>	<b>0,08</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>2,78 (0,99)</b>	<b>1,99(0,44)</b>	<b>0,03 *</b>
<b>Tasacere</b>	<b>79,59 (26,23)</b>	<b>81,47 (4,87)</b>	<b>1</b>
<b>Tasahde</b>	<b>23,06 (8,56)</b>	<b>17,21 (3,26)</b>	<b>0,11</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>22,54 (8,41)</b>	<b>16,27 (3,42)</b>	<b>0,05 *</b>

**Tabla 42.- Comparación grupos: control- EA Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.**

	Control – EA		
	Área	P < 0,05	IC (95%)
<b>Volcrato</b>	<b>0,51</b>	<b>0,902</b>	<b>0,26-0,77</b>
<b>Volcerto</b>	<b>0,66</b>	<b>0,176</b>	<b>0,43-0,89</b>
<b>Volhipde</b>	<b>0,84</b>	<b>0,005 *</b>	<b>0,66-1,03</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>0,84</b>	<b>0,005 *</b>	<b>0,65-1,04</b>
<b>Tasacere</b>	<b>0,71</b>	<b>0,085</b>	<b>0,48-0,93</b>
<b>Tasahde</b>	<b>0,84</b>	<b>0,006</b>	<b>0,64-1,03</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>0,84</b>	<b>0,005 *</b>	<b>0,65-1,04</b>

**Tabla 43.- Comparación grupos: control –EA. Variables categorizadas en función de los puntos de corte (1). Sensibilidad. Especificad. Valor predictivo positivo. Valor predictivo negativo.**

(1)	Contr N =12	EA N =11	Sensibilidad IC (95%)	Especificidad IC (95%)	VPP IC (95%)	VPN IC (95%)	+LR	-LR
<b>Tasahde</b>								
>20,40	10	1	0,91	0,83	0,83	0,91	5,45	0,11
≤20,40	2	10	(0,58-0,99)	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,58-0,99)	(1,52-19,60)	(0,02-0,72)
<b>Tasahiz</b>								
>21,18	10	0	1	0,83	0,84	1	6,0	-
≤21,18	2	11	(0,71-1)	(0,51-0,98)	(0,54-0,98)	(0,69-1)	(1,69-21,26)	
<b>Volhipd</b>								
>2,68	10	1	0,91	0,83	0,83	0,91	5,45	0,11
≤2,68	2	10	(0,58-0,99)	(0,51-0,98)	(0,51-0,98)	(0,58-0,99)	(1,52-19,60)	(0,02-0,72)
<b>Volhipiz</b>								
>2,73	10	0	1	0,83	0,84	1	6,0	-
≤2,73	2	11	(0,71-1)	(0,51-0,98)	(0,54-0,98)	(0,69-1)	(1,69-21,26)	

### 5.5.2.3.-Comparación entre el grupo de DCL y el grupo de EA

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias del grupo de DCL y del grupo de EA. (Tabla 44)

Tras seguir los pasos de los casos anteriores resulta que la variable que mejor discrimina entre los dos grupos es Volcerto con una sensibilidad 100%, especificidad 83%, VPP 91% y VPN 91%. (Tablas 45-46).

**Tabla 44.- Comparación grupos: DCL-EA. Significación Estadística.**

	DCL	EA	DCL-EA
	(Media , SD)	(Media , SD)	P
<b>Volcrato</b>	<b>1326,79 (182,92)</b>	<b>1227,32 (87,87)</b>	<b>1</b>
<b>Volcerto</b>	<b>1078,76 (103,75)</b>	<b>998,51 (76,68)</b>	<b>1</b>
<b>Volhipde</b>	<b>2,48 (0,66)</b>	<b>2,11 (0,45)</b>	<b>0,77</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>2,31 (0,48)</b>	<b>1,99(0,44)</b>	<b>0,82</b>
<b>Tasacere</b>	<b>81,90 (6,98)</b>	<b>81,47 (4,87)</b>	<b>1</b>
<b>Tasahde</b>	<b>19,13 (6,11)</b>	<b>17,21 (3,26)</b>	<b>1</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>17,84 (4,79)</b>	<b>16,27 (3,42)</b>	<b>1</b>

**Tabla 45.- Comparación grupos: DCL-EA. Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.**

	<b>DCL – EA</b>		
	<b>Área</b>	<b>P &lt; 0,05</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Volcrato</b>	<b>0,66</b>	<b>0,176</b>	<b>0,43-0,89</b>
<b>Volcerto</b>	<b>0,73</b>	<b>0,061</b>	<b>0,52-0,94</b>
<b>Volhipde</b>	<b>0,67</b>	<b>0,097</b>	<b>0,45-0,89</b>
<b>Volhipiz</b>	<b>0,70</b>	<b>0,112</b>	<b>0,48-0,92</b>
<b>Tasacere</b>	<b>0,51</b>	<b>0,902</b>	<b>0,27-0,76</b>
<b>Tasahde</b>	<b>0,59</b>	<b>0,460</b>	<b>0,34-0,83</b>
<b>Tasahiz</b>	<b>0,64</b>	<b>0,242</b>	<b>0,41-0,88</b>

## **5.6.-CORRELACIONES MEG –RM**

Se estudia la relación existente entre las mediciones volumétricas realizadas con la resonancia y el número de fuentes de actividad medidas con la MEG.

De las variables que presentan significación estadística las mejores correlaciones MEG- RM, se encuentran entre las siguientes variables:

### **Banda delta:**

- Pizq y Tasahiz ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,00$ )
- Tizd y Tasahiz ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,00$ ), Tasahde ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ )
- Oiz y Tasacer ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ), Tasahiz ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ), Tasahde ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,02$ )
- Ode y Tasacer ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,02$ ), Tasahiz ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,00$ ), Tasahde ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,00$ )

### **Banda theta:**

- Tiz y Tasahiz ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,00$ )
- Pizq y Tasahiz ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ )
- Ode y Tasahiz ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ), Tasahde ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,02$ )
- Oiz y Tasahiz ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ), Tasacer ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ )

Tabla 46.- Correlaciones del total de la muestra. N= 70.

	Volcrato	volcerto	volhipde	Volhipiz	tasacere	tasahde	Tasahiz
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Fiz d	0,11 (0,54)	-0,24 (0,16)	-0,24 (0,17)	-0,26 (0,14)	-0,39 (0,02) *	-0,27 (0,11)	-0,36 (0,03) *
Fde d	0,07 (0,70)	0,03 (0,87)	-0,01 (0,96)	-0,09 (0,60)	-0,09 (0,63)	-0,04 (0,84)	-0,17 (0,32)
Pizq d	0,10 (0,56)	-0,15 (0,39)	-0,36 (0,03) *	-0,40 (0,02) *	-0,22 (0,20)	0,39 (0,02) *	<u>-0,47</u> <u>(0,00) *</u>
Pde d	0,02 (0,91)	-0,22 (0,21)	-0,31 (0,07)	-0,33 (0,05) *	-0,23 (0,19)	-0,32 (0,06)	-0,39 (0,02) *
Pfiz d	0,00 (0,98)	-0,24 (0,16)	-0,35 (0,04) *	-0,36 (0,03) *	-0,26 (0,13)	-0,31 (0,07)	-0,39 (0,02) *
Pfde d	0,12 (0,50)	-0,02 (0,90)	-0,10 (0,57)	-0,13 (0,47)	-0,13 (0,46)	-0,13 (0,45)	-0,21 (0,22)
Tiz d	0,30 (0,08)	-0,07 (0,67)	-0,38 (0,02) *	-0,40 (0,02) *	-0,35 (0,04) *	<u>-0,42</u> <u>(0,01) *</u>	<u>-0,49</u> <u>(0,00) *</u>
Tde d	0,10 (0,57)	0,13 (0,46)	-0,25 (0,14)	-0,31 (0,07)	-0,19 (0,28)	-0,29 (0,09)	-0,40 (0,02) *
Oiz d	0,58 (0,00) *	0,07 (0,67)	-0,28 (0,10)	-0,26 (0,13)	<u>-0,45</u> <u>(0,01) *</u>	<u>-0,40</u> <u>(0,02) *</u>	<u>-0,45</u> <u>(0,01) *</u>
Ode d	0,38 (0,02) *	0,05 (0,80)	-0,39 (0,02)	-0,36 (0,03) *	<u>-0,40</u> <u>(0,02) *</u>	<u>-0,48</u> <u>(0,00) *</u>	<u>-0,51</u> <u>(0,00) *</u>
Fiz t	0,09 (0,60)	-0,23 (0,19)	-0,19 (0,27)	-0,30 (0,09)	-0,39 (0,02) *	-0,25 (0,15)	-0,41 (0,02) *
Fde t	0,19 (0,27)	-0,06 (0,71)	-0,11 (0,54)	-0,17 (0,33)	-0,34 (0,04) *	-0,19 (0,28)	-0,33 (0,05) *
Pizq t	0,22 (0,21)	-0,13 (0,46)	-0,26 (0,13)	-0,34 (0,05) *	-0,34 (0,05) *	-0,34 (0,05) *	<u>-0,45</u> <u>(0,01) *</u>
Pde t	0,10 (0,59)	-0,14 (0,43)	-0,18 (0,30)	-0,27 (0,11)	-0,25 (0,15)	-0,22 (0,21)	-0,36 (0,03) *
Pfiz t	0,12 (0,50)	-0,21 (0,22)	-0,28 (0,11)	-0,28 (0,11)	-0,44 (0,01) *	-0,32 (0,06)	-0,38 (0,03) *

## Resultados

---

Pfde t	0,18 (0,30)	0,07 (0,71)	-0,01 (0,97)	-0,01 (0,94)	-0,10 (0,58)	-0,07 (0,68)	-0,12 (0,49)
Tiz t	<b>0,32</b> <b>(0,06)</b>	<b>-0,07</b> <b>(0,70)</b>	<b>-0,26</b> <b>(0,14)</b>	<b>-0,35</b> <b>(0,04) *</b>	<b>-0,41</b> <b>(0,01) *</b>	<b>-0,32</b> <b>(0,06)</b>	<b><u>-0,48</u></b> <b><u>(0,00) *</u></b>
Tde t	<b>-0,16</b> <b>(0,36)</b>	<b>-0,04</b> <b>(0,80)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,72)</b>	<b>-0,18</b> <b>(0,30)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,82)</b>	<b>-0,02</b> <b>(0,90)</b>	<b>-0,11</b> <b>(0,51)</b>
Oiz t	<b>0,58</b> <b>(0,00) *</b>	<b>0,07</b> <b>(0,69)</b>	<b>-0,28</b> <b>(0,10)</b>	<b>-0,27</b> <b>(0,11)</b>	<b><u>-0,46</u></b> <b><u>(0,01) *</u></b>	<b>-0,39</b> <b>(0,02) *</b>	<b>-0,43</b> <b>(0,01) *</b>
Ode t	<b>0,45</b> <b>(0,01) *</b>	<b>0,15</b> <b>(0,39)</b>	<b>-0,30</b> <b>(0,08)</b>	<b>-0,32</b> <b>(0,06)</b>	<b>-0,33</b> <b>(0,05) *</b>	<b><u>-0,40</u></b> <b><u>(0,02) *</u></b>	<b><u>-0,45</u></b> <b><u>(0,01) *</u></b>

Tabla 47.- Correlaciones en el grupo control.

	Volcrato	volcerto	volhipde	volhipiz	tasacere	tasahde	Tasahiz
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Fiz d	0,12 (0,71)	-0,27 (0,40)	-0,12 (0,71)	-0,28 (0,38)	-0,63 (0,03) *	-0,23 (0,47)	-0,56 (0,06)
Fde d	0,31 (0,32)	0,13 (0,70)	-0,12 (0,72)	-0,16 (0,62)	-0,41 (0,19)	-0,40 (0,20)	-0,59 (0,04) *
Pizq d	0,31 (0,33)	-0,04 (0,90)	-0,31 (0,32)	-0,54 (0,07)	-0,39 (0,21)	-0,56 (0,06)	-0,82 (0,00) *
Pde d	0,27 (0,39)	-0,17 (0,60)	-0,29 (0,37)	-0,36 (0,26)	-0,64 (0,03) *	-0,50 (0,10)	-0,74 (0,01) *
Pfiz d	0,01 (0,98)	-0,01 (0,98)	-0,22 (0,49)	-0,22 (0,48)	-0,09 (0,78)	-0,29 (0,35)	-0,29 (0,37)
Pfde d	0,12 (0,71)	0,20 (0,54)	-0,29 (0,36)	-0,20 (0,53)	-0,03 (0,93)	-0,48 (0,12)	-0,43 (0,17)
Tiz d	0,51 (0,09)	0,27 (0,40)	-0,09 (0,78)	-0,12 (0,71)	-0,08 (0,81)	-0,45 (0,14)	-0,34 (0,28)
Tde d	0,27 (0,39)	0,20 (0,54)	0,05 (0,88)	-0,09 (0,77)	-0,45 (0,14)	-0,43 (0,16)	-0,50 (0,10)
Oiz d	0,40 (0,20)	-0,02 (0,94)	-0,20 (0,53)	-0,06 (0,85)	-0,30 (0,34)	-0,26 (0,41)	-0,41 (0,19)
Ode d	0,18 (0,58)	-0,16 (0,61)	-0,30 (0,34)	-0,19 (0,56)	-0,42 (0,18)	-0,35 (0,26)	-0,52 (0,08)
Fiz t	0,19 (0,55)	-0,15 (0,65)	0,00 (0,99)	-0,13 (0,69)	-0,73 (0,01) *	-0,30 (0,34)	-0,54 (0,07)
Fde t	0,30 (0,34)	0,04 (0,91)	-0,08 (0,81)	-0,03 (0,93)	-0,67 (0,02) *	-0,45 (0,14)	-0,58 (0,05)
Pizq t	0,50 (0,10)	-0,01 (0,97)	-0,09 (0,78)	-0,32 (0,31)	-0,64 (0,02) *	-0,48 (0,11)	-0,72 (0,01) *
Pde t	0,41 (0,19)	-0,07 (0,83)	-0,01 (0,98)	-0,25 (0,43)	-0,64 (0,02) *	-0,31 (0,33)	-0,64 (0,03) *

## Resultados

---

<b>Pfiz t</b>	<b>0,04</b> <b>(0,91)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,85)</b>	<b>0,03</b> <b>(0,93)</b>	<b>-0,09</b> <b>(0,78)</b>	<b>-0,49</b> <b>(0,10)</b>	<b>0,23</b> <b>(0,46)</b>	<b>-0,36</b> <b>(0,25)</b>
<b>Pfde t</b>	<b>0,32</b> <b>(0,32)</b>	<b>0,30</b> <b>(0,35)</b>	<b>0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>-0,18</b> <b>(0,57)</b>	<b>-0,21</b> <b>(0,51)</b>	<b>-0,28</b> <b>(0,38)</b>
<b>Tiz t</b>	<b>0,63</b> <b>(0,03) *</b>	<b>0,00</b> <b>(1,00)</b>	<b>0,22</b> <b>(0,48)</b>	<b>0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>-0,77</b> <b>(0,00) *</b>	<b>-0,22</b> <b>(0,50)</b>	<b>-0,40</b> <b>(0,20)</b>
<b>Tde t</b>	<b>0,26</b> <b>(0,42)</b>	<b>0,11</b> <b>(0,75)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,27)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,97)</b>	<b>-0,19</b> <b>(0,55)</b>	<b>0,17</b> <b>(0,59)</b>	<b>-0,13</b> <b>(0,69)</b>
<b>Oiz t</b>	<b>0,45</b> <b>(0,14)</b>	<b>0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>0,35</b> <b>(0,26)</b>	<b>0,18</b> <b>(0,57)</b>	<b>-0,11</b> <b>(0,73)</b>	<b>0,23</b> <b>(0,47)</b>	<b>-0,09</b> <b>(0,78)</b>
<b>Ode t</b>	<b>0,24</b> <b>(0,45)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,91)</b>	<b>0,08</b> <b>(0,80)</b>	<b>-0,04</b> <b>(0,90)</b>	<b>-0,09</b> <b>(0,78)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,91)</b>	<b>-0,25</b> <b>(0,44)</b>

Tabla 48.- Correlaciones en el grupo de deterioro cognitivo leve.

	Volcrato	volcerto	volhipde	volhipiz	tasacere	tasahde	Tasahiz
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
<b>Fiz d</b>	<b>0,07</b> <b>(0,83)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,25</b> <b>(0,43)</b>	<b>-0,18</b> <b>(0,57)</b>	<b>-0,22</b> <b>(0,50)</b>
<b>Fde d</b>	<b>-0,22</b> <b>(0,48)</b>	<b>-0,14</b> <b>(0,66)</b>	<b>0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>-0,10</b> <b>(0,76)</b>	<b>0,13</b> <b>(0,70)</b>	<b>0,17</b> <b>(0,60)</b>	<b>-0,04</b> <b>(0,90)</b>
<b>Pizq d</b>	<b>0,06</b> <b>(0,86)</b>	<b>0,03</b> <b>(0,91)</b>	<b>0,11</b> <b>(0,73)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,86)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,85)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,07)</b>	<b>-0,17</b> <b>(0,60)</b>
<b>Pde d</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,53)</b>	<b>-0,30</b> <b>(0,34)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,98)</b>	<b>-0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>-0,03</b> <b>(0,91)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,98)</b>	<b>-0,07</b> <b>(0,83)</b>
<b>Pfiz d</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,28)</b>	<b>-0,64</b> <b>(0,03) *</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,54)</b>	<b>-0,25</b> <b>(0,44)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,97)</b>	<b>-0,10</b> <b>(0,75)</b>
<b>Pfde d</b>	<b>-0,24</b> <b>(0,46)</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,28)</b>	<b>0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>0,18</b> <b>(0,59)</b>	<b>0,14</b> <b>(0,66)</b>	<b>0,29</b> <b>(0,35)</b>	<b>0,19</b> <b>(0,37)</b>
<b>Tiz d</b>	<b>0,36</b> <b>(0,25)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,98)</b>	<b>-0,29</b> <b>(0,37)</b>	<b>-0,24</b> <b>(0,45)</b>	<b>-0,44</b> <b>(0,15)</b>	<b>-0,37</b> <b>(0,24)</b>	<b>-0,36</b> <b>(0,25)</b>
<b>Tde d</b>	<b>0,13</b> <b>(0,70)</b>	<b>0,28</b> <b>(0,38)</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,53)</b>	<b>-0,36</b> <b>(0,24)</b>	<b>-0,13</b> <b>(0,70)</b>	<b>-0,18</b> <b>(0,57)</b>	<b>-0,28</b> <b>(0,38)</b>
<b>Oiz d</b>	<b>0,88</b> <b>(0,00) *</b>	<b>0,35</b> <b>(0,26)</b>	<b>-0,47</b> <b>(0,12)</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,28)</b>	<b>0,80</b> <b>(0,00) *</b>	<b>-0,73</b> <b>(0,01) *</b>	<b>-0,64</b> <b>(0,03) *</b>
<b>Ode d</b>	<b>0,85</b> <b>(0,00) *</b>	<b>0,29</b> <b>(0,35)</b>	<b>-0,48</b> <b>(0,11)</b>	<b>-0,33</b> <b>(0,30)</b>	<b>-0,81</b> <b>(0,00) *</b>	<b>-0,73</b> <b>(0,01) *</b>	<b>-0,62</b> <b>(0,03)*</b>
<b>Fiz t</b>	<b>-0,07</b> <b>(0,83)</b>	<b>-0,25</b> <b>(0,43)</b>	<b>0,02</b> <b>(0,95)</b>	<b>-0,26</b> <b>(0,41)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,03</b> <b>(0,91)</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,29)</b>
<b>Fde t</b>	<b>0,06</b> <b>(0,86)</b>	<b>-0,19</b> <b>(0,56)</b>	<b>-0,03</b> <b>(0,91)</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,53)</b>	<b>-0,24</b> <b>(0,44)</b>	<b>-0,12</b> <b>(0,71)</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,28)</b>
<b>Pizq t</b>	<b>0,18</b> <b>(0,57)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,83)</b>	<b>0,09</b> <b>(0,78)</b>	<b>-0,03</b> <b>(0,92)</b>	<b>-0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>-0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>-0,22</b> <b>(0,48)</b>
<b>Pde t</b>	<b>-0,13</b> <b>(0,68)</b>	<b>-0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>0,17</b> <b>(0,59)</b>	<b>0,11</b> <b>(0,74)</b>	<b>0,0</b> <b>(1,00)</b>	<b>0,10</b> <b>(0,76)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,98)</b>
<b>Pfiz t</b>	<b>0,22</b>	<b>-0,45</b>	<b>-0,27</b>	<b>-0,20</b>	<b>-0,50</b>	<b>-0,27</b>	<b>-0,31</b>

Resultados

	(0,48)	(0,14)	(0,39)	(0,53)	(0,10)	(0,39)	(0,32)
<b>Pfde t</b>	<b>-0,13</b> <b>(0,70)</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,53)</b>	<b>0,13</b> <b>(0,68)</b>	<b>0,16</b> <b>(0,61)</b>	<b>0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>0,22</b> <b>(0,50)</b>	<b>0,21</b> <b>(0,50)</b>
<b>Tiz t</b>	<b>0,03</b> <b>(0,93)</b>	<b>-0,09</b> <b>(0,78)</b>	<b>0,00</b> <b>(1,00)</b>	<b>-0,20</b> <b>(0,54)</b>	<b>-0,21</b> <b>(0,51)</b>	<b>-0,09</b> <b>(0,78)</b>	<b>-0,34</b> <b>(0,28)</b>
<b>Tde t</b>	<b>-0,32</b> <b>(0,31)</b>	<b>-0,14</b> <b>(0,66)</b>	<b>0,15</b> <b>(0,65)</b>	<b>-0,01</b> <b>(0,97)</b>	<b>0,17</b> <b>(0,60)</b>	<b>0,24</b> <b>(0,46)</b>	<b>0,08</b> <b>(0,80)</b>
<b>Oiz t</b>	<b>0,82</b> <b>(0,00) *</b>	<b>0,14</b> <b>(0,66)</b>	<b>-0,66</b> <b>(0,02) *</b>	<b>-0,47</b> <b>(0,12)</b>	<b>-0,91</b> <b>(0,00) *</b>	<b>-0,87</b> <b>(0,00) *</b>	<b>-0,73</b> <b>(0,01) *</b>
<b>Ode t</b>	<b>0,74</b> <b>(0,01) *</b>	<b>0,25</b> <b>(0,43)</b>	<b>-0,55</b> <b>(0,07)</b>	<b>-0,52</b> <b>(0,08)</b>	<b>-0,74</b> <b>(0,01) *</b>	<b>-0,75</b> <b>(0,01) *</b>	<b>-0,71</b> <b>(0,01) *</b>

Tabla 49.- Correlaciones MEG-RM en el grupo Enfermedad de Alzheimer.

	Volcrato	Volcerto	volhipde	volhipiz	tasacere	tasahde	Tasahiz
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Fiz d	0,12 (0,73)	0,08 (0,82)	0,24 (0,47)	0,26 (0,44)	0,06 (0,86)	0,26 (0,44)	0,05 (0,88)
Fde d	0,14 (0,68)	0,10 (0,77)	0,49 (0,12)	0,47 (0,15)	0,12 (0,73)	0,53 (0,09)	0,37 (0,27)
Pizq d	-0,20 (0,56)	0,01 (0,98)	0,07 (0,83)	0,11 (0,75)	0,19 (0,57)	0,12 (0,73)	-0,05 (0,87)
Pde d	-0,09 (0,80)	0,17 (0,61)	0,26 (0,45)	0,23 (0,50)	0,37 (0,26)	0,34 (0,31)	0,14 (0,69)
Pfiz d	0,60 (0,05)*	0,39 (0,24)	0,45 (0,16)	0,42 (0,20)	-0,09 (0,80)	0,43 (0,18)	-0,04 (0,90)
Pfde d	0,40 (0,23)	0,13 (0,71)	0,22 (0,52)	0,16 (0,65)	-0,13 (0,71)	0,26 (0,45)	-0,17 (0,61)
Tiz d	0,04 (0,92)	0,19 (0,58)	0,11 (0,74)	0,17 (0,62)	0,06 (0,86)	0,16 (0,64)	-0,20 (0,56)
Tde d	-0,15 (0,67)	0,35 (0,29)	0,21 (0,53)	0,23 (0,49)	0,39 (0,24)	0,30 (0,38)	0,04 (0,90)
Oiz d	0,14 (0,69)	0,25 (0,46)	0,38 (0,25)	0,37 (0,26)	0,18 (0,60)	0,42 (0,20)	0,00 (0,99)
Ode d	-0,11 (0,76)	0,45 (0,17)	0,38 (0,24)	0,39 (0,23)	0,61 (0,05) *	0,41 (0,21)	0,24 (0,48)
Fiz t	0,30 (0,38)	0,09 (0,79)	0,13 (0,71)	0,15 (0,67)	-0,29 (0,38)	0,14 (0,69)	-0,21 (0,54)
Fde t	0,32 (0,34)	0,32 (0,33)	0,62 (0,04) *	0,59 (0,06)	0,03 (0,93)	0,66 (0,03) *	0,25 (0,46)
Pizq t	-0,04 (0,92)	0,00 (0,99)	0,16 (0,64)	0,14 (0,68)	-0,02 (0,95)	0,19 (0,58)	-0,11 (0,76)
Pde t	0,11 (0,749)	0,42 (0,20)	0,63 (0,04)	0,56 (0,08)	0,35 (0,30)	0,68 (0,02) *	0,36 (0,28)
Pfiz t	0,23 (0,49)	0,20 (0,55)	0,12 (0,73)	0,16 (0,65)	-0,09 (0,79)	0,15 (0,76)	-0,21 (0,54)
Pfde t	0,34	0,13	0,20	0,16	-0,11	0,25	-0,18

## Resultados

---

	<b>(0,30)</b>	<b>(0,71)</b>	<b>(0,55)</b>	<b>(0,63)</b>	<b>(0,75)</b>	<b>(0,46)</b>	<b>(0,59)</b>
<b>Tiz t</b>	<b>0,03</b> <b>(0,93)</b>	<b>0,21</b> <b>(0,54)</b>	<b>-0,16</b> <b>(0,63)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,85)</b>	<b>-0,06</b> <b>(0,85)</b>	<b>-0,18</b> <b>(0,59)</b>	<b>-0,38</b> <b>(0,24)</b>
<b>Tde t</b>	<b>-0,45</b> <b>(0,16)</b>	<b>0,08</b> <b>(0,81)</b>	<b>0,03</b> <b>(0,94)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,83)</b>	<b>0,52</b> <b>(0,10)</b>	<b>0,06</b> <b>(0,85)</b>	<b>0,37</b> <b>(0,27)</b>
<b>Oiz t</b>	<b>0,47</b> <b>(0,14)</b>	<b>0,45</b> <b>(0,16)</b>	<b>0,43</b> <b>(0,18)</b>	<b>0,42</b> <b>(0,20)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,84)</b>	<b>0,40</b> <b>(0,23)</b>	<b>0,11</b> <b>(0,74)</b>
<b>Ode t</b>	<b>0,21</b> <b>(0,54)</b>	<b>0,50</b> <b>(0,12)</b>	<b>0,30</b> <b>(0,38)</b>	<b>0,30</b> <b>(0,38)</b>	<b>0,41</b> <b>(0,21)</b>	<b>0,27</b> <b>(0,42)</b>	<b>0,21</b> <b>(0,54)</b>

## **5.7.- CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE LA MEG Y RM**

### **5.7.1.- Valor pronóstico al comparar grupo control con grupo de pacientes con diagnóstico clínico de DCL**

Al comparar el grupo control con el grupo de pacientes de DCL, el poder de discriminación de las técnicas de neuroimagen es el siguiente:

- La MEG en la región occipital derecha en la banda theta, que en función de los puntos establecidos es la variable que mejor discrimina entre ambos grupos, clasifica correctamente al 78,3% de los pacientes con diagnóstico clínico de DCL y al 85,7% de los sujetos controles. (Tabla 50)
- La RM mediante la medición de la volumetría de hipocampo izquierdo, clasifica correctamente al 83,3% de ambos grupos de estudio. (Tabla 51)
- Al combinar ambas técnicas diagnósticas, MEG y RM, se mantiene la capacidad de clasificación de la volumetría del hipocampo izquierdo. (Tabla 52)

**Tabla 50. Valor pronóstico de la MEG en el estudio: Control-DCL.**

Ode t	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	DCL	
Control	12	2	85,7%
DCL	5	18	78,3%
Porcentaje global			81,1%

**Tabla 51. Valor pronóstico de la volumetría por RM en el estudio: Control-DCL.**

Tasahiz	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	DCL	
Control	10	2	83,3%
DCL	2	10	83,3%
Porcentaje global			83,3%

**Tabla 52.- Valor pronóstico de la combinación de ambas técnicas (MEG y RM) en el estudio: Control-DCL.**

Vol+MEG	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	DCL	
Control	10	2	83,3%
DCL	2	10	83,3%
Porcentaje global			83,3%

### 5.7.2.- Valor pronóstico al comparar grupo control con grupo de pacientes con EA

Al comparar el grupo control con el grupo de pacientes de EA, el poder de discriminación de las técnicas de neuroimagen es el siguiente:

- La MEG en las áreas Ode en la banda theta y parietal izquierda en la banda delta, que en función de los puntos de corte establecidos, son las que mejor discriminan entre ambos grupos diagnósticos, clasifica correctamente al 81,86% de los pacientes con EA y al 78,6% de los sujetos controles. (Tabla 53)
- La volumetría de hipocampo izquierdo mediante RM, que es la variable que mejor diferencia entre los dos grupos diagnósticos, clasifica correctamente al 100% de los pacientes con EA y al 83,3% de los pacientes controles. (Tabla 54)
- Al combinar ambas técnicas diagnósticas, se mantiene el poder de clasificación de pacientes con EA que era del 100%, mediante la volumetría y mejora la capacidad de diagnóstico de los controles hasta un 91,7%. (Tabla 55)

**Tabla 53: Valor pronóstico de la MEG para discriminar pacientes: Control-EA.**

Ode t, Piz d	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	EA	
Control	11	3	78,6%
EA	6	27	81,8%
<b>Porcentaje global</b>			<b>80,9%</b>

**Tabla 54: Poder de clasificación de la volumetría por RM en el estudio:****Control-EA.**

Tasahiz	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	EA	
Control	10	2	83,3%
EA	0	11	100%
Porcentaje global			91,3%

**Tabla 55: Valor pronóstico de la combinación de ambas técnicas (MEG y RM) para discriminar: Control-EA.**

RM+MEG	Pronosticado		Porcentaje correcto
Observado	Control	EA	
Control	11	1	91,7%
EA	0	11	100%
Porcentaje global			95,7%

### 5.7.3.- Valor pronóstico al comparar grupo de pacientes con diagnóstico clínico de DCL y el grupo de pacientes con EA.

Al comparar el grupo de pacientes DCL con el grupo de pacientes con EA, el poder de discriminación de las técnicas de neuroimagen es el siguiente:

- La MEG en la región que mejor discrimina entre ambos grupos, clasifica correctamente al 56,5% de los pacientes con diagnóstico clínico de DCL y al 78,8% de los pacientes con de EA. (Tabla 56)
- Las variables por resonancia de volimetría por RM no discrimina de forma estadísticamente significativa entre ambos grupos. Por lo que en este caso no es posible valorar la capacidad de clasificación de la combinación de ambas técnicas de neuroimagen.

**Tabla 56.- Valor pronóstico de la volimetría por MEG para discriminar**

Pizq t	Pronosticado		Porcentaje correcto
	DCL	EA	
Observado			
DCL	13	10	56,5%
EA	7	26	78,8%
Porcentaje global			69,6%

## 6.- DISCUSIÓN

Al analizar la población anciana se observa que casi más de la mitad tiene síntomas amnésicos y refieren quejas subjetivas de pérdida de memoria. Poder analizar la relevancia de las quejas de memoria y diferenciar las características del deterioro cognitivo patológico de los cambios propios del envejecimiento cerebral, es aún hoy un reto.

Los límites nosológicos de la EA no están claramente establecidos al carecer de momento de un marcador diagnóstico definitivo. Ni siquiera los hallazgos patológicos son totalmente concluyentes, ya que la carga lesional necesaria para producir la enfermedad depende en parte de la edad del paciente y de la asociación con otras lesiones que puedan coexistir.

La EA se ha convertido en uno de los problemas sociosanitarios más importante. Durante los últimos años se han desarrollado estrategias terapéuticas que mejoran los síntomas, pero el desarrollo de nuevos tratamientos potenciales para esa enfermedad, intensifica la necesidad de identificar de forma precisa los estadios prodrómicos para frenar la neurodegeneración y evitar su progresión a estadios más severos. Poder al menos retrasar la evolución de la enfermedad ofrecería una mejora de la calidad de vida de esos pacientes y familiares

Aunque todavía no se ha identificado un marcador biológico de la EA, los estudios de neuroimagen estructural y funcional han hecho un considerable progreso en esta dirección, pero nos encontramos aún en el camino de encontrar un método fácil, no invasivo y objetivo que nos permita un diagnóstico seguro.

**Hipótesis 1.- Los pacientes diagnosticados de EA presentan, como consecuencia de la pérdida neuronal selectiva, disminución del volumen en áreas cerebrales selectivas como lóbulo temporal y en mayor magnitud en hipocampo. Esta disminución de volumen discriminaría entre las diferentes situaciones de normalidad, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer**

Los resultados de este estudio indican que los cambios morfológicos volumétricos observados en pacientes con EA difieren de los obtenidos en el grupo control (ausencia de deterioro cognitivo). Se ven afectadas tanto la medición cerebral global como la obtenida del hipocampo.

En línea con investigaciones previas que describen una mayor vulnerabilidad del hemisferio izquierdo en la EA, los resultados de este estudio muestran una asimetría en la afectación del cerebro presentando mayor grado de atrofia en el hipocampo izquierdo que en el derecho. Estudios funcionales previos han descrito esa vulnerabilidad reflejada en una disminución de la perfusión y actividad metabólica, así como en una menor activación cerebral<sup>182 183</sup>.

La medición del volumen del hipocampo izquierdo resulta ser en este estudio la variable que mejor discrimina entre pacientes controles y pacientes con Enfermedad de Alzheimer (clasificando correctamente al 100% de los pacientes con EA) y entre sujetos controles y pacientes con DCL (clasificando correctamente el 78,3% de los DCL).

El estudio de los cambios estructurales del cerebro que acompañan al envejecimiento normal y a la enfermedad de Alzheimer proporciona gran información para poder comprender la etiología de los procesos cognitivos patológicos.

El estudio postmortem del cerebro se ve limitado, por los artefactos que se producen en la fijación de las muestras y el proceso de deshidratación que sufren los tejidos tras la muerte, además la mayoría de los estudios sobre el tema se han centrado en los últimos estadios de la enfermedad<sup>184</sup>.

La RM ha demostrado ser una herramienta de diagnóstico muy útil en el estudio del cerebro, la medición de la atrofia cerebral mediante el cálculo del volumen cerebral, la convierte en uno de los mejores métodos para cuantificar “in vivo”; de forma que esas medidas obtenidas con RM se consideran sensibles para sugerir EA, incluso para las formas iniciales de la enfermedad.

Se ha observado que existe una pérdida del volumen cerebral asociado a la edad, pero no se ha descartado que esta pérdida pueda estar afectada por alguna enfermedad preexistente o concomitante a la EA. La HTA, la diabetes, la aterosclerosis, cuya prevalencia aumenta con la edad podrían estar asociadas con la atrofia cerebral. No obstante se ha estimado una pérdida del volumen de toda la masa cerebral en una media de 5,5 mL con incremento de 1,4 mL en el volumen del LCR<sup>185</sup>.

Técnicas cuantitativas y cualitativas han demostrado que en los cerebros de pacientes con EA, la atrofia, las alteraciones histológicas y las bioquímicas se concentran en el neocórtex de asociación temporal posterior, parietal y frontal anterior y cuerpo calloso<sup>186</sup>. Pero en los últimos años la atención se ha centrado particularmente en la atrofia del hipocampo, basándose en que el deterioro de la memoria es habitualmente la manifestación clínica más precoz de la EA, el hipocampo es un componente central en el sistema de la memoria y en que las estructuras del lóbulo temporal medial parecen afectarse más precozmente en la EA.

Mediante estudios volumétricos se ha analizado la asociación de cambios en el lóbulo temporal medial con la alteración de la memoria en la EA<sup>187</sup>, mostrando que la volumetría del hipocampo basada en RM proporciona una valoración fiel de la relación estructura-función entre la pérdida de memoria y el daño hipocampal<sup>188</sup>. El grupo De León estableció la importancia de valorar la atrofia de los lóbulos temporales como parámetro indicativo del diagnóstico de la EA<sup>189</sup>.

La presencia de atrofia hipocámpica en enfermos con DCL también ha sido resaltada, encontrándose atrofia del hipocampo en el 78% de los DCL<sup>190</sup>. Ello puede plantear la posibilidad de que la atrofia tal vez comience varios años antes de que aparezcan los síntomas, pudiéndose convertir la disminución de volumen del hipocampo en sujetos ancianos sin demencia, en un marcador de riesgo para padecerla<sup>171</sup>.

Se ha observado que la pérdida progresiva del volumen del hipocampo en pacientes con DCL se correlaciona con el proceso de conversión de DCL a EA<sup>191</sup>. Algunos autores han relacionado las características morfológicas de esta área con la progresión de pacientes con DCL a EA. En concreto se ha asociado la lesión de las neuronas de la capa II de la corteza entorrinal con los hallazgos obtenidos mediante técnicas de neuroimagen<sup>192</sup>. Sin embargo, las mediciones de la corteza entorrinal además de complicadas de llevar a cabo por la dificultad de delimitar sus fronteras, no ofrece ventajas sobre la medición del volumen del hipocampo<sup>193</sup>.

Investigaciones previas han descrito una mayor vulnerabilidad del hemisferio izquierdo en la EA. Nuestros resultados coinciden con esta línea de trabajo, mostrando que la afectación del cerebro se produce de forma asimétrica, presentando mayor atrofia el hipocampo izquierdo que el derecho.

Quedan por desarrollar estudios con metodología longitudinal para conocer si la atrofia del hipocampo puede ser un marcador evolutivo definitivo de la EA.

**Hipótesis 2.- Los pacientes con enfermedad de Alzheimer, mediante técnica de magnetoencefalografía presentan una mayor densidad de generadores de onda lenta focales estructurales corticales, particularmente en lóbulos temporal y parietal. La densidad de esas ondas es menor en pacientes con deterioro cognitivo leve y en los controles sanos**

Los resultados obtenidos confirman nuestra hipótesis: los pacientes con EA presentan mayor densidad de generadores de onda lenta que los sujetos controles y los pacientes con DCL.

Las regiones en las que esas diferencias de actividad MEG se hacen estadísticamente significativas son las regiones: parietales, temporales y occipitales.

Concretamente, en la banda delta las diferencias se localizan en las regiones occipitales, parietal izquierda y temporal derecha; mientras que en la banda theta lo hacen en las regiones occipitales y parietal izquierda.

En la EA se ha estudiado la existencia de una vulnerabilidad neuronal selectiva en diferentes regiones cerebrales, en las que se concentran anomalías estructurales características de esta enfermedad. Existen líneas de investigación de la MEG dirigidas a detectar actividad cerebral anormal subyacente a esas alteraciones neuropatológicas existentes en la enfermedad de Alzheimer<sup>158</sup>.

Se ha descrito que mientras que la actividad cerebral espontánea está dominada por períodos de actividad de gran amplitud, con frecuencias situadas entre los 8 Hz o más, en el caso de patología neurológica como la EA, la actividad se lentifica, incrementándose la aparición de ritmos delta y theta<sup>194</sup> que pueden ser captados mediante la MEG<sup>195</sup>.

Al comparar pacientes controles con pacientes con EA, se ha objetivado en estudios previos una mayor presencia de actividad delta y theta en lóbulos parietales y temporales<sup>196</sup>. Este hallazgo se correlaciona con resultados de estudios previos de actividad cerebral que definen un patrón de hipometabolismo e hipoperfusión en la región parieto-temporal, bastante estable en la EA<sup>197</sup>.

El enlentecimiento de la actividad de la MEG se ha explicado a través de la llamada hipótesis colinérgica en la que se confirma la inducción de ondas lentas tras la administración sistémica de colinolíticos. Esta hipótesis se confirmó tras establecer una asociación entre el sistema reticular ascendente colinérgico-dependiente y la actividad electroencefalográfica neocortical<sup>198</sup>. La reducción de los niveles colinérgicos y la atrofia del núcleo basal de Meynert, se correlacionaría con el grado de severidad de la demencia<sup>199</sup>.

También se han encontrado parámetros neurofisiológicos semejantes a los de EA en pacientes diagnosticados de DCL, confirmando que esa disfunción observada con la MEG podría predecir el estado cognitivo de los pacientes con EA<sup>156</sup>.

**Hipótesis 3.- La actividad de ondas lentas obtenidas mediante magnetoencefalografía se relacionará con el grado de atrofia observada en la RM en pacientes con DCL y en enfermedad de Alzheimer**

Los hallazgos de este estudio demuestran que las mediciones volumétricas con RM, en particular el volumen del hipocampo, se correlacionan con el número de fuentes de actividad de ondas lentas captadas por la MEG. Así, en nuestra muestra el grado de atrofia del hipocampo se correlaciona principalmente con la actividad MEG de las regiones temporales, parietales y occipitales derechas e izquierdas.

Algunos investigadores plantean el hipometabolismo y la actividad neuroeléctrica de la EA, como un reflejo de la actividad sináptica y lo correlacionan con la actividad neuromagnética captada por la MEG y la atrofia del hipocampo medida con la RM. Fernández et al confirman la correlación existente entre el volumen del hipocampo y la densidad de dipolos de ondas lentas medidos con MEG en regiones temporo-parietales, encontrando que a mayor número de fuentes de actividad de baja frecuencia en áreas temporales y parietales izquierdas, mayor es la atrofia en lóbulo temporal izquierdo<sup>200</sup>.

La relación entre las alteraciones estructurales y funcionales de determinadas áreas puede explicarse por la desconexión entre las estructuras del LTM y las áreas neocorticales. La pérdida de integridad de ese sistema puede deberse al depósito de placas seniles y ovillos neurofibrilares en la corteza entorrinal<sup>201</sup>.

En conclusión, se puede decir que esta hipótesis enlaza las dos anteriores. La EA se produce quizás como primera consecuencia de la alteración del transporte axonal del amiloide beta, una disfunción de las sinapsis y una pérdida dendrítica que se inicia en las neuronas específicas de proyección glutamatérgica de la región entorrinal y se propaga a las regiones adyacentes del hipocampo, amígdala y núcleo basal de Meynert, alcanzando posteriormente las áreas neocorticales de asociación. La vulnerabilidad selectiva de esas lesiones tanto topográfica como neuronal va distorsionando progresivamente las redes neuronales y cuando la pérdida sináptica alcanza un cierto grado, el trastorno se expresa clínicamente como deterioro cognitivo y finalmente como demencia<sup>202</sup>. El efecto de esas lesiones se puede objetivar macroscópicamente como atrofia de las estructuras vulnerables al proceso y funcionalmente como actividad magnética anómala de baja frecuencia en las áreas afectadas, pudiendo finalmente considerarse ambos hallazgos complementarios de un mismo proceso involutivo.

**Hipótesis 4.- El grado de atrofia y la densidad de generadores de onda lenta focales se correlacionan con el grado de severidad de la EA**

Como planteábamos en nuestra hipótesis, los resultados de este estudio muestran concordancia entre la reducción del volumen del hipocampo y el grado de severidad de la enfermedad. Esa correlación establece que a mayor grado de atrofia hipocampal, menor es la puntuación en el MMSE y mayor es en la valoración funcional (FAST). En concreto es el volumen del hipocampo izquierdo quien mejor explica la variabilidad de las valoraciones cognitiva y funcional.

En cuanto a la actividad cerebral registrada por la MEG, se obtiene que cuánto mayor densidad de generadores de onda lenta, menor es la puntuación en el MMSE y mayor en el FAST. Más concretamente es la actividad de onda delta en las regiones occipital y temporal del hemisferio izquierdo donde mejor se explica la variabilidad de los resultados de las valoraciones cognitiva y funcional en función del grado de severidad del paciente.

Las técnicas de neuroimagen además de identificar posibles causas tratables, pueden ayudar a predecir la demencia y a medir su progresión. En algún caso la valoración de la progresión de la enfermedad mediante mediciones de la atrofia del hipocampo ha sido mejor que con pruebas neuropsicológicas y conductuales<sup>203</sup>.

La comparación de estudios volumétricos y cognitivos han demostrado una gran concordancia a la hora de diferenciar entre pacientes con EA y pacientes controles, con puntuaciones inferiores de memoria en relación con el grado de atrofia del hipocampo<sup>204</sup> o parahipocampo<sup>205</sup>.

Desde los primeros estadios de la enfermedad se puede observar una atrofia bilateral del hipocampo, y su mayor magnitud en relación con la severidad de la enfermedad. En pacientes con DCL se ha visto que esa atrofia es mayor que en sujetos controles, pero menor que en pacientes con EA. Se plantea por tanto, la atrofia del hipocampo como factor predictor del desarrollo de EA en pacientes con DCL y se correlaciona al igual que en la EA, con un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de memoria<sup>206 207</sup>.

En cuanto a los resultados de la MEG sobre la EA como técnica de imagen funcional no invasiva, son prometedores. Los patrones de actividad cerebral encontrados en pacientes con EA permiten distinguirlos de pacientes controles con una alta capacidad diagnóstica y además el grado de actividad en determinadas regiones ha resultado ser predictor de puntuaciones cognitivas y funcionales<sup>208 158</sup>.

**Hipótesis 5.- El uso combinado de la MEG y la RM, aumenta el poder discriminativo entre ancianos sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con enfermedad de Alzheimer**

Los resultados muestran que de las diferentes áreas analizadas con la RM, el mayor poder de discriminación para diferenciar sujetos controles de pacientes con DCL y de pacientes con EA, se obtiene de la medición del volumen del hipocampo izquierdo. Sin embargo la existencia de una reducción significativa del volumen hipocampal en relación con la edad puede aumentar el número de falsos positivos, por lo que la combinación con otras técnicas, en este caso la MEG, mejorará el diagnóstico.

De los datos obtenidos en la MEG, el mayor poder de discriminación a la hora de clasificar grupos diagnósticos se encuentra en las regiones occipital derecha y parietal izquierda. La capacidad de diagnóstico de esta técnica a la hora de diferenciar a sujetos controles de pacientes con DCL o EA se puede considerar fiable pero resulta inferior a la obtenida mediante la RM.

El valor de ambas técnicas es significativamente inferior cuando se trata de discriminar pacientes con DCL de pacientes con EA, lo que podría justificarse por la dificultad que existe a la hora de establecer los límites de ambas entidades, no solo a nivel clínico sino también en términos de neuropatología. Además, el diagnóstico de DCL en este estudio se ha realizado según los criterios de la Clínica Mayo, cuyo concepto parte del supuesto de que ambos estados, DCL y EA, forman parte de un continuum que responde a un mismo proceso patológico.

El uso combinado de la volumetría y de la MEG mejora la capacidad de clasificar correctamente a ambas.

La enfermedad de Alzheimer es un síndrome anatómico-clínico neurodegenerativo y complejo que debería ser investigado desde una perspectiva multidisciplinar. Sin embargo la mayoría de las investigaciones se basan en la capacidad de una sola técnica. Se ha documentado que el examen neuropsicológico modifica el criterio diagnóstico etiológico de la demencia en un 11,4%, las pruebas de laboratorio en un 9% y las técnicas de neuroimagen en un 19,3% de las ocasiones<sup>209</sup>.

El diagnóstico definitivo de la EA en el momento actual sólo es posible tras el estudio neuropatológico con la demostración de los hallazgos característicos y los criterios clínicos aunque en manos expertas presentan una sensibilidad aceptable, aporta una especificidad que ha resultado baja en varios estudios<sup>210</sup>.

El diagnóstico clínico de la EA, supone la existencia de la afectación de la memoria, pero además algún déficit en otra área cognitiva con repercusión en las actividades de la vida diaria, lo que implica una repercusión morfológica y funcional que se puede estudiar mediante técnicas de neuroimagen, para mejorar la capacidad de diagnóstico<sup>211</sup>.

La RM mediante el estudio volumétrico es un método sensible para la detección inicial de la enfermedad, aunque su especificidad puede ser escasa, ya que el mismo grado de reducción del volumen hipocampal puede encontrarse en otras enfermedades. La valoración conjunta del volumen entorrinal con la de los surcos temporal superior y cíngulo anterior ha conseguido diferenciar mejor al sujeto sano del paciente con EA leve. Pero para aportar información sobre cambios patológicos más sutiles en la actividad cerebral son precisas técnicas de imagen funcional (PET, SPECT, MEG). De

todas ellas la que se utiliza en este estudio es la MEG, con el fin de obtener un perfil magnético cerebral que nos permita diferenciar de forma precoz los pacientes susceptibles de desarrollar EA.

El uso complementario de varias técnicas para aumentar el poder de discriminación ya ha sido descrito con anterioridad. Maestu y cols demostraron la relación entre la disminución de fuentes de actividad medidas con la MEG en determinadas áreas y los hallazgos metabólicos medidos con MRS, resultando que el uso complementario de ambas técnicas es capaz de explicar la variabilidad del MMSE en un 65%<sup>212</sup>.

No existen estudios que avalen la utilidad de realizar estas pruebas en la evaluación rutinaria del deterioro cognitivo, pero dada la importancia del diagnóstico precoz de la EA el uso combinado de datos de diferentes fuentes mejora la capacidad diagnóstica y de discriminación.

### **Límites del estudio**

En este estudio existen una serie de limitaciones como es la ausencia de datos de volumetría en la mitad de la muestra. El análisis de las variables de magnetoencefalografía que mejor discriminan en cada grupo de estudio se ha realizado con el total de la muestra, mientras que el análisis de combinación de ambos métodos sólo se realizó con 35 sujetos. Esta subpoblación podría comportarse de manera diferente a los sujetos que disponen de datos de ambas técnicas de neuroimagen (MEG y RM), pudiendo influir en la extracción de las conclusiones finales en relación a la combinación de ambos métodos. Sin embargo se han comparado las características de ambas muestras en relación a la edad, sexo, MMSE y FAST y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables, por lo que los sujetos con valores perdidos no se diferencian, en las variables estudiadas, a la muestra con datos completos. Podemos concluir que ambas muestras presentan características similares.

El tamaño, la heterogeneidad de la muestra (edad, nivel educacional, patología asociada...) o el carácter no longitudinal del estudio son otras limitaciones. A pesar de ello, este estudio tiene interés por la necesidad que existe de continuar investigando para encontrar un método diagnóstico no invasivo que permita conocer de forma precoz aquellos pacientes sanos con riesgo de desarrollar DCL y que pacientes con DCL tienen riesgo de progresar a demencia.

## **7.- CONCLUSIONES**

1.-Los pacientes con EA presentan disminución del volumen del hipocampo respecto a los pacientes con DCL y éstos a su vez presentan menor volumen del hipocampo que los pacientes controles.

2.-La afectación cerebral en los pacientes con EA y DCL se produce de forma asimétrica, siendo la reducción del volumen mayor a nivel del hipocampo izquierdo.

3.-Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la densidad dipolar de ondas lentas (delta, theta) en regiones parietales entre los grupos: EA, DCL y controles y en regiones occipitales entre el grupo de pacientes con DCL y el grupo con EA.

4.-La volumetría del hipocampo y la densidad de generadores de ondas lentas se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo y déficit funcional, tanto en el DCL como en la EA.

5.-La densidad de ondas lentas se correlaciona con la atrofia del hipocampo tanto en el DCL como en la EA.

6.-El uso combinado de la valoración clínica, de las medidas volumétricas y de la actividad captada por la MEG, mejora la capacidad de diagnóstico.

## **ANEXO 1: Protocolo de recogida de datos**

### **1.- Variables demográficas:**

- Edad: variable cuantitativa.
- Género: variable cualitativa. (1: Varón, 2: mujer)
- Estado civil: variable cualitativa. (1: casado, 2: soltero, 3: viudo, 4: divorciado)
- Nivel educacional: Escolarización, variable cualitativa (1: analfabeto, 2: lee y escribe, 3: estudios primarios, 4: estudios secundarios, 5: estudios superiores) y años de escolarización, variable cuantitativa.
- Antecedentes familiares de demencia: variable cualitativa. (1: Si, 2: no).
- Antecedentes familiares de depresión: variable cualitativa. (1: Si, 2: no).

### **2.- Variables clínicas:**

- Motivo de consulta: variable cualitativa. (1: Trastorno de memoria, 2: trastorno de conducta, 3: trastorno del ánimo, 4: otros).
- Forma de evolución: variable cualitativa. (1: Progresiva, 2: escalonada, 3: rápida, 4: fluctuante, 5: desconocido).

#### **2.1.- Evaluación cognitiva**

- MMSE: mini mental examination de Folstein y Col: variable cuantitativa. Escala de valoración cognitiva punto de corte en 24, 18 en casos de carencia de escolaridad. <sup>213</sup>
- MEC: variable cuantitativa. Escalas de valoración cognitiva con punto de corte en 28.

## 2.2.- Evolución funcional

- Índice de Katz de independencia de las actividades de la vida diaria (Katz)<sup>214</sup>: Variable cuantitativa. Escala de valoración funcional explora 6 áreas con tres posibles respuestas, clasifica al paciente según su grado de dependencia en 7 grupos.
- Índice de Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria<sup>215</sup>: Variable cuantitativa. Escala de valoración funcional evalúa las actividades instrumentales de la vida diaria. Consta de 8 parámetros graduados de 0-8.
- Blessed - Dementia Rating Scale (BDRS)<sup>216</sup>: Escalas de valoración funcional evalúa las capacidades funcionales y trastornos del comportamiento en pacientes con demencia. Variable cuantitativa.

## 2.3.- Evaluación psicológica y conductual

- Cornell<sup>217</sup>: Variable cuantitativa. Escala valoración psicológica-conductual evalúa la depresión en demencia.
- Yesavage: Variable cuantitativa. Escala de depresión geriátrica que valora la depresión en anciano mediante preguntas dicotómicas.
- NPI – neuropsychiatric inventory<sup>218</sup>: Variable cuantitativa. Escala valoración psicológica-conductual evalúa 13 aspectos conductuales (Delirio, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, actividad motora aberrante, alteraciones del sueño, alteraciones del apetito) en función de su frecuencia y severidad, en una entrevista al cuidador.

#### 2.4. Evaluación de la evolución de la demencia

- GDS- Global deterioration scale<sup>219</sup>: variable cuantitativa. Escala de valoración de progresión del deterioro cognitivo
- FAST- Funcional deterioration scale<sup>220</sup>: variable cuantitativa. Escala de valoración de progresión del deterioro cognitivo.
- CDR- Clinical dementia rating<sup>221</sup>: variable cuantitativa. Escala de valoración de progresión del deterioro cognitivo que evalúa 6 ámbitos cognitivos y funcionales (memoria, orientación, juicio, resolución de problemas, capacidad en la comunidad, en casa y aficiones y cuidado personal).

#### **3.- Comorbilidad.**

- Tabaco: variable cualitativa. Pacientes con hábito tabaquero actual o antecedentes del mismo en la historia médica. (1: Si, 2: no)
- Alcohol: variable cualitativa. Pacientes con consumo de alcohol actual o antecedentes del mismo en la historia médica. (1: Si, 2: no)
- Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa. Tensión arterial diastólica mayor de 90 y sistólica mayor de 140, pacientes con tensiones normales en tratamiento antihipertensivo, antecedentes de hipertensión. (1: Si, 2: no)
- Diabetes Mellitus (DM): variable cualitativa nominal. Pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 o 2. (1: Si, 2: no)
- Dislipemia variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Hipercolesterolemia: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Enfermedad vascular periférica (EVP): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Enfermedad cardíaca: variable cualitativa. Se tienen en cuenta los antecedentes de episodios de angor estable, inestable, infarto agudo de miocardio, alteraciones en el

electrocardiograma que sugieran isquemia, alteración de la motilidad en algún ecocardiograma. (1: Si, 2: no)

- Enfermedad tiroidea: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Síndrome confusional: variable cualitativa (1: Si, 2: no)
- Traumatismo craneoencefálico (TCE): variable cualitativa. Antecedentes de TCE con o sin pérdida de conocimiento. (1: Si, 2: no)
- Depresión: variable cualitativa. Antecedente en la historia clínica con tratamiento farmacológico. (1: Si, 2: no)

#### **4.- Características clínicas**

- Alteración de la memoria reciente: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Alteración de la memoria demorada: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Trastorno del lenguaje: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Alteración del razonamiento: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Apraxia ideomotora: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Apraxia ideatoria: variable cualitativa (1: Si, 2: no)
- Deterioro de las actividades básicas: variable cualitativa (1: Si, 2: no)
- Deterioro de las avanzadas: variable cualitativa dicotómica (1: Si, 2: no)
- Deterioro de las instrumentales: variable cualitativa (1: Si, 2: no)
- Trastornos de conducta: variable cualitativa (1: Si, 2: no)

### **5.- Síndromes geriátricos:**

- Caídas: variable cualitativa. Pacientes con caídas de repetición. (1: Si, 2: no)
- Incontinencia urinaria: variable cualitativa. Pacientes con incontinencia urinaria de cualquier tipo o pacientes con sondaje vesical. (1: Si, 2: no)
- Incontinencia fecal: variable cualitativa. Pacientes con incontinencia fecal de cualquier tipo o pacientes bolsa de colostomía. (1: Si, 2: no)
- Inmovilidad: variable cualitativa. Presencia del síndrome que se caracteriza por la pérdida de movilidad y disminución de la posibilidad de realizar las actividades de la vida diaria. (1: Si, 2: no)
- Estreñimiento: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Úlceras por presión: variable cualitativa. Evidentes en la exploración física del paciente. (1: Si, 2: no)
- Malnutrición: variable cualitativa. Corroborada con parámetro biomédicos y antropométricos. (1: Si, 2: no)
- Déficit sensoriales (auditivo, visual): variable cualitativa. Disminución de la agudeza visual o auditiva manifestada por los familiares o antecedente médico en la historia. (1: Si, 2: no)

### **6.-Valores analíticos**

- Hipercolesterolemia (cho >200 mg/dL, HDL <35 mg/dL o LDL >150 mg/dL). Variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Hipertrigliceridemia (TG > 159 mg/dL). Variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Glucemia (glu >120 mg/dL). Variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Hemoglobina glicada (>7). Variable cualitativa. (1: Si, 2: no)

- Homocisteina : variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Fibrinógeno (>450 mg/dL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Hipotiroidismo (TSH > 4.6 uI/ml T4 < 5.8 pg/mL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- B12 (<180 pg/mL): variable cualitativa. 1: Si, 2: no)
- Ac folico (<5.21ng/mL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Albúmina (alb <3.5 g/dL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Prealbúmina (alb <20 mg/dL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Proteínas (prot < 6.5 g/dL): variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Colesterol (mg/dL): variable cuantitativa.
- HDL (mg/dL): variable cuantitativa.
- LDL (mg/dL): variable cuantitativa.
- TG (mg/dL): variable cuantitativa.
- Glucosa (mg/dL): variable cuantitativa.
- Hemoglobina (mg/dL): variable cuantitativa.
- Homocisteina (mg/dL): variable cuantitativa.
- Fibrinógeno (mg/dL): variable cuantitativa.
- Vitamina B12 (mg/dL): variable cuantitativa.
- Ácido fólico (mg/dL): variable cuantitativa.

### **7.- Medicación**

- Donepezilo: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Galantamina: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Rivastigmina: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Memantina: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)

- Antipsicóticos: variable cualitativa. (1:Típicos, 2:atípicos). (1: Si, 2: no)
- Antidepresivos: variable cualitativa. (1:ISRS, 2: ADT, 3: Otros). (1: Si, 2: no)
- Ansiolíticos: variable cualitativa. (1: Benzodíacepinas, 2: barbitúricos, 3:otros).
- Antiagregantes: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Anticoagulantes: variable cualitativa. (1: Si, 2: no)
- Estatinas: variable cualitativa dicotómica. (1: Si, 2: no)
- Hipotensores: variable cualitativa. (1: Diuréticos, 2: IECAS, 3: ARA, 4: betabloqueantes, 4: antagonistas del calcio). (1: Si, 2: no)

### **8-Valores de Magnetoencefalografía**

Para el análisis estadístico se divide el volumen cerebral total en 10 regiones que representan las áreas: frontal, prefrontal, parietal, temporal y occipitales ambos hemisferios y se determina la densidad de dipolos en cada una de ellas.

- Fiz d: frontal izquierdo delta. Variable cuantitativa.
- Fde d: frontal derecho delta. Variable cuantitativa.
- Pizq d: parietal izquierdo delta. Variable cuantitativa.
- Pde d: parietal derecho delta. Variable cuantitativa.
- Pfiz d. Parieto-frontal izquierda delta. Variable cuantitativa.
- Pfde d: parietofrontal derecha delta. Variable cuantitativa.
- Tiz d : temporal izquierda delta. Variable cuantitativa.
- Tde d : temporal derecha delta. Variable cuantitativa.
- Oiz d : occipital izquierda delta. Variable cuantitativa.
- Ode d : occipital derecha delta. Variable cuantitativa.
- Fiz t : frontal izquierdo theta. Variable cuantitativa.

- Fde t : frontal derecho theta. Variable cuantitativa.
- Pizq t : parietal izquierdo theta. Variable cuantitativa.
- Pde t : parietal derecho theta. Variable cuantitativa.
- Pfiz t : parieto-frontal izquierda theta. Variable cuantitativa.
- Pfde t : parietofrontal derecha theta. Variable cuantitativa.
- Tiz t : temporal izquierda theta. Variable cuantitativa.
- Tde t : temporal derecha theta. Variable cuantitativa.
- Oiz t : occipital izquierda theta. Variable cuantitativa.
- Ode t : occipital derecha theta. Variable cuantitativa.

### **9-Valores de volumetría en Resonancia Nuclear Magnética.**

Para el análisis estadístico se tomaron medidas del cráneo, del cerebro, de los hipocampos y se calcula el volumen de esas regiones:

- Volcrato: volumen craneal total. Variable cuantitativa
- Volhipde: volumen hipocampo derecho. Variable cuantitativa
- Volhipiz: volumen hipocampo izquierdo. Variable cuantitativa
- Tasacere: tasa cerebral =  $\text{volumen cerebral} / \text{volumen craneal total}$ . Variable cuantitativa
- Tasahde: tasa hipocampo derecho =  $\text{volumen hipocampo derecho} / \text{volumen craneal total}$ . Variable cuantitativa
- Tasahiz: tasa hipocampo izquierdo =  $\text{volumen hipocampo izquierdo} / \text{volumen craneal total}$ .

**Indice de tablas:**

- Tabla 1.- Clasificación etiopatogénica de las demencias degenerativas primarias.
- Tabla 2.- Clasificación etiopatogénica de las demencias secundarias y otras.
- Tabla 3.- Prevalencia de demencia en España.
- Tabla 4.- Epidemiología de los síntomas no cognitivos en la EA conforme de agrava la demencia.
- Tabla 5.- Criterios de National Institute of Neurological and communicative disorders and stroke –Alzheimer’s disease and related disorders association.
- Tabla 6.- Sinopsis de los criterios diagnósticos de demencia según DSM-IV y la ICD-10.
- Tabla 7.- Criterios de la SEN para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer.
- Tabla 8.- Criterios de la NIA-R para el diagnóstico neuropatológico de la EA.
- Tabla 9.- Epidemiología de síntomas no cognitivos en la EA.
- Tabla 10.- Características clínicas de la EA.
- Tabla 11.- Estadiaje evolutivo de la EA.
- Tabla 12.- Hallazgos clínicos según el estadio de la enfermedad.
- Tabla 13.-Resultados: Características demográficas de pacientes con EA, DCL y controles.
- Tabla 14.-Resultados- Antecedentes personales y familiares.
- Tabla 15.- Resultados- Antecedentes personales.
- Tabla 16.- Resultados- Síndromes Geriátricos.
- Tabla 17.- Resultados- Hallazgos analíticos.
- Tabla 18.- Resultados- Medicación habitual.
- Tabla 19.- Resultados- Medicación habitual específica.

Tabla 20.- Resultados- Escalas de valoración cognitiva, funcional y psicológica-conductual.

Tabla 21.- Resultados- Síntomas clínicos.

Tabla 22.- Resultados- Escala de valoración psicológica-conductual (NPI).

Tabla 23.- Resultados- Valores de magnetoencefalografía. Densidad de dipolos.

Tabla 24.- Resultados- Correlación del MMSE hallazgos de magnetoencefalografía.

Tabla 25.- Resultados- Correlación del FAST con hallazgos de magnetoencefalografía.

Tabla 26.- Resultados- Comparación grupos: control- DCL. Densidad de dipolos.

Tabla 27.- Resultados- Comparación grupos: control- DCL. Área bajo la curva.

Tabla 28.- Resultados- Comparación grupos: control- DCL. Sensibilidad, especificidad, valor predicativo positivo, valor predictivo negativo.

Tabla 29.- Resultados- Comparación grupos: control- EA. Medianas.

Tabla 30.- Resultados- Comparación grupos: control- EA. Área bajo la curva.

Tabla 31.- Resultados- Comparación grupos: control- EA. Sensibilidad, especificidad, valor predicativo positivo, valor predictivo negativo.

Tabla 32.- Resultados- Comparación grupos: DCL- EA. Densidad de dipolos.

Significación estadística.

Tabla 33.- Resultados- Comparación grupos: DCL- EA. Área bajo la curva.

Tabla 34.- Resultados- Comparación grupos: DCL- EA. Sensibilidad, especificidad, valor predicativo positivo, valor predictivo negativo.

Tabla 35.- Resultados- Valores de volumetría.

Tabla 36.- Resultados- Correlación del MMSE con RM.

Tabla 37.- Resultados- Correlación del FAST con RM.

Tabla 38- Resultados- Comparación grupo: control-DCL. Significación Estadística.

Tabla 39.- Resultados- Comparación: Control- DCL. Selección de variables con mayor área bajo la curva y mayor significación estadística.

Tabla 40.- Comparación: control-DCL. Variables categorizadas en función de los puntos de corte). Sensibilidad. Especificidad. Valor predictivo positivo. Valor predictivo negativo.

Tabla 41.- Resultados- Comparación grupos: control-EA. Significación Estadística

Tabla 42.- Resultados- Comparación grupos: control- EA Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.

Tabla 43.- Resultados- Comparación grupos: control –EA. Variables categorizadas en función de los puntos de corte. Sensibilidad. Especificidad. Valor predictivo positivo. Valor predictivo negativo.

Tabla 44.- Resultados- Comparación grupos: DCL-EA. Significación Estadística.

45.- Resultados- Comparación grupos: control- DCL. Se seleccionan las variables con mayor área bajo la curva y más significación estadística.

Tabla 46.- Resultados- Correlación entre la MEG y la RM del total de la muestra.

Tabla 47.- Resultados- Correlación entre la MEG y la RM Grupo control.

Tabla 48.- Resultados- Correlación entre la MEG y la RM Deterioro cognitivo leve.

Tabla 49.- Resultados- Correlación entre la MEG y la RM Grupo Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 50.- Valor pronóstico de la MEG en el estudio: Control-DCL.

Tabla 51.- Valor pronóstico de la volumetría por RM en el estudio: Control-DCL.

Tabla 52.- Valor pronóstico de la combinación de ambas técnicas (MEG y RM) en el estudio: Control-DCL.

Tabla 53.- Valor pronóstico de la MEG para discriminar pacientes: Control-EA

Tabla 54.- Poder de clasificación de la volumetría por RM en el estudio:

Control-EA.

Tabla 55.- Valor pronóstico de la combinación de ambas técnicas (MEG y RM) para discriminar: Control-EA.

Tabla 56.- Valor pronóstico de la volumetría por MEG para discriminar: DCL-EA.

.

## 8.- BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup> Wang D and Doddrell DM. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part I: Method and validation. *Magnetic Resonance Imaging* 2002; 20: 27-40.

<sup>2</sup> Tien RD, Felsberg GJ, Ferris NJ, Osumi AK. The Dementias: Correlation of Clinical Features, Pathophysiology, and Neuroradiology. *AJR* 1993; 161: 245-255

<sup>3</sup> Desai N. " Como llevamos nuestra vejez ". Segunda Asamblea Mundial del Envejecimiento. Madrid 2002. Onu.org.

<sup>4</sup> Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am* 1993; 268:18-24.

<sup>5</sup> Abizanda P, Sánchez P.M. "Demencia y Salud pública. La enfermedad de Alzheimer como enfermedad de la sociedad". En Martínez Lage JM, Carnero C. *Alzheimer 2007: Recapitulación y perspectivas*. Ed. Aula médica. 1ª edición. Madrid 2007. pp 20.

<sup>6</sup> Martínez N. "La valoración médica". En Sociedad Navarra de Geriátría y Gerontología. La dependencia: un reto interdisciplinar. Encuentro Gerontológico de primavera. pp19

<sup>7</sup> Pérez Ortiz L. "El envejecimiento desde la perspectiva sociológica". En *Psiquiatria Geriátrica*. Ed Luis Agüera, Jorge Cervilla, Manuel Martin. 2ª ed. Barcelona 2006.

<sup>8</sup> López-Pousa.S "La demencia: concepto y epidemiología". En Alberca R, López-Pousa *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid.2006 pp36.

<sup>9</sup> Ribera Casado J.M. Envejecimiento cerebral. En: Ribera J.M, Gil Gregorio P. *Función mental y envejecimiento*. Ed. Clinicas Geriatricas. Madrid 2002, pp 11-12.

## Bibliografía

---

- <sup>10</sup> Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Rev Neurosci* 2004;5:86-97.
- <sup>11</sup> Coria Balanzat F. “Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral”. En: Alberca R, Lopez-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed. Médica Panamericana. Segunda Edición. Madrid. 2002, pp. 1-15.
- <sup>12</sup> Coria F, Gómez-Caso JA, Mínguez L, Rodríguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age associated memory impairment, dementia and Alzheimer’s disease in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1993;56:973-976.(SM) 21
- <sup>13</sup> Koivisto KJ, Reinikainen KJ, Hänninen T, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology*, 1995;45:741-747.[Abstract].
- <sup>14</sup> Mora F, Segovia G, Del Arco A. Aging, plasticity, and environmental enrichment:Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain res rev* 2007;55:78-88.
- <sup>15</sup> Morrisson J, Hof P. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997;278:412-418
- <sup>16</sup> Irak, Griffin W, Grahon D. Aging associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1269-75.
- <sup>17</sup> Coria Balanzat F. “Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral”. En: Alberca R, Lopez-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed. Médica Panamericana. Segunda Edición. Madrid. 2002, pp. 1-15. (SM 20)
- <sup>18</sup> Ibarra N. “Neuropsicología”. En : Agüera O. *Psiquiatria Geriátrica* .Ed: Masson. 2ª edición Barcelona .2006, pp122.

## Bibliografía

---

- <sup>19</sup> Coria Balanzat F. “Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral”. En: Alberca R, Lopez-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed. Médica Panamericana. Tercera Edición. Madrid. 2006, pp. 8.
- <sup>20</sup> Ruter –Lorenz PA. New visions of the aging mind and brain. *Trends Cognit Sci* 2002;6: 394-400.
- <sup>21</sup> Ineichen B. Measuring the rising tide. How many dementia cases will there be by 2001? *Br J Psychiatry* 1978; 150:193-200.
- <sup>22</sup> Edwin H. Ackerknecht. “La psiquiatría grecorromana” En: Breve historia de la psiquiatría. Ed Valencia 1993.
- <sup>23</sup> Puigbó J.J. Contribuciones históricas. *Gac Méd Caracas* 2002;110:517-539.
- <sup>24</sup> Ramón Cacabelos. “Enfermedad de Alzheimer. Concepto nosológico, epidemiología y aspectos sociosanitarios”. En: *Enfermedad de Alzheimer. Etiopatogenia, neurobiología y genética molecular, diagnóstico y terapéutico*. Ed J.R Proas. Barcelona 1991.
- <sup>25</sup> *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Julio Vallejo, Cristóbal Gastó. Elsevier España 2000
- <sup>26</sup> Snowdon D.A Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*. 2003;139:450-4.
- <sup>27</sup> Cummings JI, Benson DF: *Dementia. A clinical Approach*. 2<sup>a</sup> Ed Butterworth-Heinemann 1992.
- <sup>28</sup> Bermejo PF, Del Ser T. Demencia y deterioro psíquico. En: Bermejo FR (ed.). *Neurología clínica básica*. Díaz de Santos SA. Madrid 1991; 113-146.
- <sup>29</sup> American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*, ed. 3 (DSM-III). American Psychiatric Association. Washinton DC, 1980.

## Bibliografía

---

- <sup>30</sup> American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, ed. 3 (DSM-III-R). American Psychiatric Association. Washinton DC, 1987.
- <sup>31</sup> US department of Health and human services: The international Classification of Diseases, 9 th revision, clinical modification :ICD-9- CM,ed 3. DHHS Pub N° 89-160.
- <sup>32</sup> WHO. CIE.10. Mental behavioral and developmental disorder: Chapter V. Geneva. WHO, 1988.
- <sup>33</sup> American Psychiatric Association: Force on DSM-IV. Washington DC, 1991.
- <sup>34</sup> P Gil Gregorio, J Martin. “Demencia”. En Tratado de Geriatría para residentes. Ed IM &C. Madrid. pp 175.
- <sup>35</sup> M. Martín Carrasco. “Introducción”. En Consenso Español sobre Demencias. SEPG. Ed Saned. 2ª ed. Barcelona 2005. pp 6.
- <sup>36</sup> Wimo A, Winbland B, Aguero-Torres H, Von Strauss E. The magnitude of dementia ocurrente in the world .Alzheimer Dis Assoc Disord 2003; 17 : 63-67.
- <sup>37</sup> Launer LJ, Hofman A. Frecuency and impact of neurologic diseases in the erderly of Europe: a collorative study of population –based cohorts. Neurology 2000; 54(supl. 5):S1-S3.
- <sup>38</sup> Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia. Neurology , 1999;53:1992-1997
- <sup>39</sup> Fraglitioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and mayor subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurology 2000;54 (supl.5): S10-S15
- <sup>40</sup> Lobo A, Launer MJ, Fraglitioni l, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population – based cohorts. Neurology 2000;54:S4-S9.

## Bibliografía

---

- <sup>41</sup> Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gerontol Psychiatry* 1995;52:497-506.
- <sup>42</sup> P Gil Gregorio, J Martín, S Ramírez. “La enfermedad de Alzheimer, un reto sanitario”. En *Guía de actuación en la enfermedad de Alzheimer*. Ed Natural. Madrid 2003, pp 33.
- <sup>43</sup> Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, et al: Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measure by PET. *Neurology* 2001;56:408-410.
- <sup>44</sup> Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2002;86:477-499.
- <sup>45</sup> Brauer –Boone K, Millar B, Lesser I. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
- <sup>46</sup> Cacabelos R. “Marcadores diagnósticos” En *Enfermedad de Alzheimer. Etiopatogenia, neurobiología y genética molecular, diagnóstico y terapéutica*. Ed Proas. Madrid 1991. pp 268.
- <sup>47</sup> Maestú C, Gómez-Utrero E, Piñeiro R, Sola R.G. Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Rev Neurol* 1999, 28:1077-1090.
- <sup>48</sup> JC Prichard. *A treatise on insanity*, Haswell , Barrington , Philadelphia (1837).
- <sup>49</sup> Alistair Burns, Michael Zaudig. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 306:1963-65.
- <sup>50</sup> Alberca R. El estado predemencial patológico. Deterioro cognitivo leve y entidades afines. En Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid 2006. 3ª ed. pp 19-22.

## Bibliografía

---

- <sup>51</sup> Martínez-Lage P. “Lo cognitivo”. En Martínez –Lage J.M, Gómez Isla t, Manubens J.M, editores. Alzheimer 2005: antes de la demencia. Madrid. Aula Médica. Pp 63-69.
- <sup>52</sup> Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999, 56: 303-308.
- <sup>53</sup> Portet F, Ousset P J, Visser P J, et al. Mild cognitive impairment in medical practice : a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Group of the European Consortium on Alzheimer’s Disease. J Neur Neurosur Psy 2006; 77: 714-718.
- <sup>54</sup> Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of mild cognitive impairment and dementia according to CIE-10 and DSM- III-R criteria. Int Psychogeriatr 1992;4:203-219.
- <sup>55</sup> Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. Dialogues Clin Neurosci 2004; 6 : 401-408.
- <sup>56</sup> Klugger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS and Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999;12: 168-179.
- <sup>57</sup> Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004;
- <sup>58</sup> M Gangulli, HH Dodge, C Shen and ST DeKosky. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. Neurology 2004;63: 401-408.
- <sup>59</sup> Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild Cognitive impairment- beyond controversies , towards a consensus: report of the international Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256: 240-246.

## Bibliografía

---

- <sup>60</sup> Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer M C; Riedel Heller S G. Mild Cognitive impairment: Long –term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;26: 2176-2185.
- <sup>61</sup> R.C. Petersen . Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256:183-194.
- <sup>62</sup> Franssen EH, Souren LE, Torossian CL, Reisberg B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer´s disease. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:463-469.
- <sup>63</sup> Petersen RC: Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer´s disease . *Neurología* 2000; 15:93-101.
- <sup>64</sup> Samaranch L, Lamet I, Sánchez-Saudinós B, et al. Perfil neuropsiológico, genético y de neuroimagen en una serie de casos con quejas subjetivas de memoria, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve. *Neurología* 2003;18:A503.
- <sup>65</sup> Lykestsos CG, López O, Jones B, Fizpatrick AI, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment . *JAMA* 2002; 288:1475-1483.
- <sup>66</sup> Hwang TJ, Masterman DI, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004 ;18:17-21.
- <sup>67</sup> Barberger–Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Ruch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia?. *J Am Geriatr Soc* 47 (1999), pp 456-462.
- <sup>68</sup> Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild Cognitive impairment- beyond controversies , towards a consensus: report of the international Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-246.

## Bibliografía

---

- <sup>69</sup> Rusinek H, De Santi S, Frid D, et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6 year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 2003;229:691-696.
- <sup>70</sup> Killiany RJ, Gómez -Isla T, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430-439.
- <sup>71</sup> De Leon MJ, Segal S, Tarsish CY et al. Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment . *Neurosci Lett* 2002;333(3):183-186.
- <sup>72</sup> Jack CR Jr, Slomkowski M, Gracon S, et al. MRI as a biomarker of disease progresión in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 2003;60:253-260.
- <sup>73</sup> Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emisión tomogrphy in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long -term outcome. *JAMA* 2001;286:2120-2127
- <sup>74</sup> Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Lymbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003;54:343-351.
- <sup>75</sup> Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, et al. Hyppocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzhiemr's disease. *Ann Neurol* 1998; 44:288-291.
- <sup>76</sup> Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease . *Proc Natl Ac Sci* 2000; 97:6037-6042
- <sup>77</sup> Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical predication of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50:1563-1571.
- <sup>78</sup> Small SA, Perera GM, de la Paz R, Mayeux R, Stern Y: Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzhiemr's disease. *Ann Neurol* 1999;45:466-472.

## Bibliografía

---

<sup>79</sup> Price J.L, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:1-10.

<sup>80</sup> A. López de Munain. "La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada". En Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid 2006. 3ª ed. pp 155-156.

<sup>81</sup> "Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia (summary statements). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology*, 2001; 56: 1133-1142.

<sup>82</sup> Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, et al. 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.

<sup>83</sup> Mc Khan G, Drachman D, Folstein M., Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer disease. *Neurology*, 1984; 34:939-944.

<sup>84</sup> Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña Casanova J, y grupo asesor del GNCD de la SEN. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la Enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 2002; 17:17-32.

<sup>85</sup> Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.

<sup>86</sup> Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256:184-185.

<sup>87</sup> Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002;298:789-791.

## Bibliografía

---

<sup>88</sup> Pedro Gil Gregorio, J Martín, Santiago Ramírez.. “ La enfermedad de Alzheimer: un reto sanitario. En *Guía de Actuación en la Enfermedad de Alzheimer*. Ed Natural ediciones. Madrid .2003. pp32.

<sup>89</sup> Launer LJ, Hofman A. Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: A collaborative study of the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000; 54(Supp 5):S1-S3.

<sup>90</sup> A Lobo, P Saz, G Marcos, J.F. Roy, Grupo ZARADEMP. “ El Estado del proyecto EURODEM: epidemiología de las demencias en Europa” . En J.M Martínez Lage, L.F. Pascual Millán. *Alzheimer 2003 : ¿qué hay de nuevo ?* Ed Aula médica. Primera edición. Madrid .2003. pp15.

<sup>91</sup> Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. “Frequency and distribution of Alzheimer’s disease in Europe:A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings” *Ann Neurol*,1991;30:381-390.

<sup>92</sup> Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1356-1364.

<sup>93</sup> Lobo A, Launer MJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. *Am Acad Neurol* 2000;54:S4-S9.

<sup>94</sup> Chandra V, Pandav R, Dodge HH, et al. Incidence of Alzheimer’s disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 2001;25: 985-989.

<sup>95</sup> López-Pousa. “Definición. Prevalencia e incidencia de la Enfermedad de Alzheimer”. En Alberca R, López-Pousa *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid.2006 pp152

## Bibliografía

---

- <sup>96</sup> Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 (supp 5):S10-S15.
- <sup>97</sup> Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology*, 1998;51:728-733.
- <sup>98</sup> Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- <sup>99</sup> Finckh U, Alberici A, Antoniazzi M, et al. Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation. *Neurology* 2000;54:2006-8.
- <sup>100</sup> Whitmer RA, Sydney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.
- <sup>101</sup> Arvanitakis Z, Wilson ES, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-6.
- <sup>102</sup> Watson GS, Peskind ER, Asthana S, et al. Insulin increases CSF Aβ<sub>42</sub> levels in normal older adults. *Neurology* 2003;60:1899-1903.
- <sup>103</sup> Engelborghs S. Correlations between cognitive, behavioural and psychological findings and level of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(4):365-70.[Abstract].
- <sup>104</sup> Wang H-X, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni MD. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.

## Bibliografía

---

- <sup>105</sup> Rieder C, Fricke D. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:1742-1743.
- <sup>106</sup> 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.[Abstract].
- <sup>107</sup> Launer LJ Andersen K , Dewey ME, et al. Rates and risks factors for dementia and Alzheimer's disease. Result from EURODEM pooled Analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.
- <sup>108</sup> Galanis DJ, Petrovitc H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *An J Epidemiol.* 1997;145:507-515.[Abstract].
- <sup>109</sup> Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Incidence Research Group. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004; 62:920-4.
- <sup>110</sup> Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:540-6.
- <sup>111</sup> Guo Z, Cupples LA, Kurz A, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000;54:1316-1323.
- <sup>112</sup> Mayeux R, Ottman R, Maestre G, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:555-557. [Abstract].
- <sup>113</sup> Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:959-67. [Abstract].

## Bibliografía

---

- <sup>114</sup> Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol*. 2004;61:82-8.
- <sup>115</sup> Alberca R. “Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer”. En Alberca R, López-Pousa editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades*. Madrid 2006. 3ª ed. pp 225-229.
- <sup>116</sup> Alberca R, Salas D, Pérez Gil JA. Fluencia verbal y enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 1999;14:344-348.
- <sup>117</sup> Hirono N, Mori E, Ishii K et al. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with desorientation for the time and place in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:552-554.
- <sup>118</sup> Kurland R, Richard IH, Papka M, Marshall F. Movement disorders in Alzheimer’s disease :more rigidity of definitions is needed. *Mov Disord* 2000; 15:24-29.
- <sup>119</sup> Donaldson C, Tarrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer’s disease. *Int J. Geriatr. Psychiatry* 198; 13:248-256.
- <sup>120</sup> Joan Vilalta Franch. “Depresión, psicosis y alteraciones conductuales en la Enfermedad de Alzheimer.” En Alberca R, López-Pousa *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid.2006 pp260.
- <sup>121</sup> López O.L, Becker J.T. Factores que modifican el curso natural de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2003; 37(2):149-155.
- <sup>122</sup> Joan Vilalta Franch. “Depresión, psicosis y alteraciones conductuales en la Enfermedad de Alzheimer.” En Alberca R, López-Pousa *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid.2006 pp254.
- <sup>123</sup> Zubenko GS, Moossey J, Martinez J. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991;48:619-24.

## Bibliografía

---

- <sup>124</sup> López OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progresión in probable Alzheimer´s disease. Arch Neurol 1999;56:1266-72.
- <sup>125</sup> Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gombein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer´s disease. Neurology 1996; 46:130-135.
- <sup>126</sup>Knopman DS, DeKOsby ST, Cummings JL, et al. Practice parameter:Diagnosis of dementia (an evidence –based review.) Neurology 2001;56:1143-1153.
- <sup>127</sup> Gil Néciga E. “ Biomarcadores y enfermedad de Alzheimer”. En Alberca R, López-Pousa. *Enfermedad de Azheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid.2006 pp279.
- <sup>128</sup> Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer´s disease. N Engl Med 1998;338:506-511.
- <sup>129</sup> Galasko D, Clarck C, Chang L, et al. Assesment of CSF levels of Tauprotein in middly demented patient with Alzheimer´s disease. Neurology 1997;48:632-635.
- <sup>130</sup> Itoh N, Arai H, Urakami K et al. Large-scale , multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer´s diasease. Ann Neurol 2001;50:150-156.
- <sup>131</sup> Tapiola T, Lehotovita M, Ramberg J, et al. CSF tau is related to apolipoprotein E genotype in early Alzheimer´s disease . Neurology 1998; 50:169-174.
- <sup>132</sup> Motter R, Vigo- Pelfrey C, Khlodenko D, et al. Reduction of beta-amiloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer´s disease. Ann neurol 1995;38:643-648.

## Bibliografía

---

<sup>133</sup> Robles Bayón A. ¿Qué hay de nuevo en cuanto marcadores biológicos?. En J.M. Martínez Lage y L.F. Pascual Millán *Alzheimer 2003: ¿qué hay de nuevo?* Primera edición. Mayo 2003.

<sup>134</sup> Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at treonine 231. *Arch Neurol* 2002;59:1267-1272.

<sup>135</sup> Robles Bayón A. “¿Que hay de nuevo en cuánto a marcadores biológicos?”. En Martínez Lage J.M, Pascual Millán L.F editores. *Alzheimer 2003 ¿qué hay de nuevo?*. Madrid 2003. 1ªed. pp163-165.

<sup>136</sup> Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 1991; 82: 239-259.

<sup>137</sup> Thompson PM, Hayashi KM, De zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:994-1005.

<sup>138</sup> Wang D and Doddrell DM. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part I: Method and validation. *Magnetic Resonance Imaging* 2002; 20: 27-40.

<sup>139</sup> De carli C, Haxby JV, Gillette JA, et al. Longitudinal changes in lateral ventricular volume in patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurology*1992;42:2029-2036.

<sup>140</sup> Rombouts SARB, Barkhof F, Veltman DJ, et al. Functional MR Imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR* 2000; 21:1869-1875.

<sup>141</sup> Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Rapoport SI, Schapiro MB. Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: Implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 74-81.

## Bibliografía

---

- <sup>142</sup> Skoog I, Heese C, Fredman P, Andreasson L, Palmertz B, Blennow K. Apolipoprotein E in cerebrospinal fluid in 85- year old subjects. Relation to dementia, apolipoprotein E polymorphism, cerebral atrophy, and white matter lesions. *Arch Neurol* 1997; 54:267-272.
- <sup>143</sup> Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust , Shnakle R, Katzman R: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's diagnostic and Treatment centers. *Neurology* 1992; 42:473-480.
- <sup>144</sup> De Carli C, Murphy DGM, Tran M et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance and cerebral metabolism of glucose in very healthy adults. *Neurology* 1995; 45; 2077-2084.
- <sup>145</sup> Sheltens P, Barkhof F, Valk J. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Brain* 1992; 115:735-748.
- <sup>146</sup> Raiha I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:286-289.
- <sup>147</sup> Jagust W , Thisted R, Devous MD, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study . *Neurology* 2001; 56:950-956.
- <sup>148</sup> Antuono PG, Jones JL, Wang Y, Li SJ. Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with H-MRS at 0,5 T. *Neurology* 2001; 56:737-742.
- <sup>149</sup> Rose S, De Zubicaray G, Wang D, et al: A 1H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 291-299.
- <sup>150</sup> Valenzuela MJ, Sachdev P: Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56: 592-598.

## Bibliografía

---

- <sup>151</sup> Maestú F, Garcia-Segura J, Ortiz T, et al. Evidence of Biochemical and Biomagnetic Interactions in Alzheimer's Disease: an MEG and MR Spectroscopy Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:145-152.
- <sup>152</sup> Johnson SC, Saykin AJ, Baxter LC, et al: The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2000; 11: 179-187.
- <sup>153</sup> Rombouts SARB, Barkhof F, Veltman DJ, et al: Functional MR Imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR* 2000; 21:1869-1875.
- <sup>154</sup> Ortiz T, Fernandez A, Maestú F, Amo C, Sequeiro C: "Magnetoencefalografía". Centro de Magnetoencefalografía "Doctor Perez Mondrego". Madrid 2001: 3-7.
- <sup>155</sup> Wheless JW, Castillo E, Maggio V, et al: Magnetoencephalography (MEG) and Magnetic source imaging (MSI). *Neurologist* 2004,10:138-153.
- <sup>156</sup> Clarke J: SQUIDS. *Sci Am* 1994;271:36-43.
- <sup>157</sup> Joephson BD: Possible new effect in superconductive tunneling. *Phys Lett* 1962,1:251-253.
- <sup>158</sup> Flynn E : Factors which affect spatial resolving power in large array biomagnetic sensors. *Rev Sci Instrum* 1994;65:922-935.
- <sup>159</sup> Castillo Em, Zsimos PG, Eles JW, et al: Integrating sensory and motor mapping in a comprehensive MEG protocol: Clinical validity and replicability. *Neuroimage* 2004,21:973-983.
- <sup>160</sup> Okada Y, Wu J, Kyuou S: Genesis of MEG signals in a mammalian CNS structure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997,103:474-485.
- <sup>161</sup> Gallen CC, Shwartz B, Rieke K, et al: Intrasubject reliability and validity of somatosensory source localization using a large array biomagnetometer. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994,90:145-156.

- <sup>162</sup> Maestu F, Campo P, Gil Gregorio P, Fernandez S, fernandez A, Ortiz T. Medial temporal neuromagnetic hypoactivation and risk for developing cognitive decline in elderly population: A 2-year follow-up study. *Neurobiology of Aging* 27 (2006) 32-37.
- <sup>163</sup> Puregger E, Walla p, Deecke L, Dal-Bianco P. Magnetoencephalographic features related to mild cognitive impairment . *Neuroimage* 2003;20 (4):2235-2244.
- <sup>164</sup> Fernández A, Maestu F, Amo C, et al. Focal temporoparietal show activity in alzheimer´s Disease revealed by Magnetoencephalography. *Biol Psychiatry* 2002; 52:764.
- <sup>165</sup> Ortiz-AlonsoT, Amo C, Martin-LLorrente C, Maestu F, Fernández-Lucas A. Estudio Magnetoencefalográfico en pacientes con deterioro cognitivo. *Rev Neurolog* 2003; 36:307-10.
- <sup>166</sup> Maestú F, Fernández A, Simos P, Gil-Gregorio P, Amo C, Rodríguez R, Et al. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer´s Disease. *Neuroreport* 2001;12: 3917-22.
- <sup>167</sup> Maestu F, Aráosla J, Fernández A, et al: Do cognitive patterns of brain magnetic activity correlate with hippocampal atrophy in alzheimer´s disease?. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:208-212.
- <sup>168</sup> Tanabe JL, Amend D, Schuff N, et al: Tissue segmentation of the brain in Alzheimer´s disease. *AJNR* 1997; 18: 115-123.
- <sup>169</sup> Gonzalez , Wood. 2002 . *Digital image processing*. Ed . Prentice Hall.
- <sup>170</sup> Wang D,Chalk JB, Rose SE, et al: MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part II: Application to a study of Alzheimer´s disease and normal aging. *Magnetic Resonance Imaging* 2002; 20: 41-48.

- <sup>171</sup> Janowsky JS, Kaye JA, Carper RA. Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *JAGS* 1996; 44: 798-803.
- <sup>172</sup> Ball M, Hachinski V, Fox A, et al: A new definition of Alzheimer's disease: A hippocampal dementia. *Lancet* 1985;1:14-16.
- <sup>173</sup> Wilson RS, Sullivan M, de Toledo L, Stebbins GT, Bennet DA, Morrell F. Association of memory and cognition in Alzheimer's disease with volumetric estimates of temporal lobe structures. *Neuropsychology* 1996; 10 (4): 459-463.
- <sup>174</sup> Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al: Hippocampal volumes in Alzheimer disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology* 1996;46:678-681.
- <sup>175</sup> Killiany RJ, Gomez Isla T, Moss M, et al: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430-439.
- <sup>176</sup> Fox N, Warrington E, Stevens J, Rossor M. Atrophy of the hippocampal formation in early familial Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study of risk members of a family with an amyloid precursor protein 717 val-gly mutation. *Ann NY Acad Sci* 1996 :777:226-232.
- <sup>177</sup> Fox NC, Warrington E, Freeborough PA, et al: Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. longitudinal MRI study. *Brain* 1996;110:2001-2007.
- <sup>178</sup> De Leon M, George A, Reisburg B. Alzheimer's disease: longitudinal studies of ventricular change. *AJR* 1989; 152:1257-1262.
- <sup>179</sup> De Leon MJ, Golomb J, George AE, et al: The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR* 1993; 14: 897-906.
- <sup>180</sup> Killiany RJ, Hyman BT, Gómez-ísla T, et al: MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58: 1188-1196.

## Bibliografía

---

- <sup>181</sup> Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A. Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatr* 1997; 63: 214-221.
- <sup>182</sup> Loewenstein DA, Barker WW, Chang JY, et al: Predominant left hemisphere metabolic dysfunction in dementia. *Arch. Neurol* 1989; 46:146-152.
- <sup>183</sup> Rombouts SARB, Barkhof F, Veltman DJ, et al: Functional MR Imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR* 2000; 21:1869-1875.
- <sup>184</sup> Meltzwer C.C, Bell-MgGinty S, Scanlon J.M. Exploración del deterioro cognitivo leve por neuroimagen. *Rev Neurol* 2003; 37(2):145-149.
- <sup>185</sup> Resnick S, Davatzikos C, Kraut M, Zonderman A. Longitudinal changes in MRI volumes in older adults. First International Meeting of the Alzheimer's Imaging Consortium. Washintong, DC;2000.
- <sup>186</sup> Janowsky JS, Kaye JA and Carper RA. Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *JAGS* 1996; 44: 798-803.
- <sup>187</sup> Petersen RC, Jack CR, Xu YC, et al: Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54: 581-587.
- <sup>188</sup> Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, et al: The progression of Alzheimer's disease from limbic regions to the neocortex: clinical, radiological, and pathological relationships. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;19:115-20.
- <sup>189</sup> George A, De Leon M, Stylopoulos L. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *AJR* 1990;11:101-107.
- <sup>190</sup> De leon M, George A, Reisburg B. Alzheimer's disease: longitudinal studies of ventricular change. *AJR* 1989; 152:1257-1262.

## Bibliografía

---

- <sup>191</sup> Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnick RJ et al. Prediction of AD With MRI –based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-403.
- <sup>192</sup> Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, et al: Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001;49:202-13.
- <sup>193</sup> Meltzwer C.C, Bell-McGinty S, Scanlon J.M. Exploración del deterioro cognitivo leve por neuroimagen. *Rev Neurol* 2003; 37:145-149.
- <sup>194</sup> Vieth J. Magnetoencephalography in the study of stroke. *Magnetoencephalogr. Adv. Neurol* 1990, 54:261-269.
- <sup>195</sup> Pekkonen E, Jaaskelainen IP, Hietanen M, Huotilainen M, Naatanen R, Ilmoniemi RJ. Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiol* 1999; 110: 1942-1947.
- <sup>196</sup> Fernández A, Arrazola J, Maestú F, et al: Correlations of hippocampal atrophy and focal slow frequency magnetic activity in Alzheimer's disease: a volumetric MRI-MEG study. *Am J Neuroradiol* 2003;24:481-487.
- <sup>197</sup> Jonson A, Jahng MD, Weiner W, Millar MD, Chui C, Jagust MD. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005; 234:851-859.
- <sup>198</sup> Shute CCDD, Lewis P. The ascending cholinergic reticular systems: Neocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain* 1967; 90:497-520.
- <sup>199</sup> Riekkinen P JR, Sirviö J, Riekinen PJ. Relationship between EEG delta power and cortical ChAT content. *Neurosci Res* 1990; 8:12-20.

## Bibliografía

---

- <sup>200</sup> Fernández A, Arrazola J, Maestú F, et al: Correlations of hippocampal atrophy and focal low frequency magnetic activity in Alzheimer's disease: a volumetric MRI-MEG study. *Am J Neuroradiol* 2003;24:481-487.
- <sup>201</sup> Asahina M, Yoshiyama Y and Hattori T. Expression of matrix metalloproteinase-9 and urinary-type plasminogen activator in Alzheimer's Disease brain. *Clin Neuropathol* 2001; 20: 60-63.
- <sup>202</sup> Ferrer I. "Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer". En Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid 2006. 3ª ed. pp 203-209.
- <sup>203</sup> Jack CR Jr, Slomkowski M, Gracon S, et al: MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 2003;60:253-260.
- <sup>204</sup> Petersen RC, Jack CR, Xu YC, et al: Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54:581-587.
- <sup>205</sup> Kohler S, Black SE, Sinden M, et al: Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1998;36:901-914.
- <sup>206</sup> Avila C, Parcet M.A, Barós A, Forn C. Evaluación de la memoria mediante resonancia magnética funcional: aplicaciones en pacientes prequirúrgicos y en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2004;38: 284-291.
- <sup>207</sup> Frisoni G B, Sheltens Ph, Galluzi S, et al: Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1371-1381.
- <sup>208</sup> Maestu F, Arrazola J, Fernandez A, Simos P G, Amo C, Gil P, Fernandez S, Papanicolaou A, Ortiz T. Do cognitive patterns of brain magnetic activity correlate with

## Bibliografía

---

hipocampal atrophy in Alzheimer's disease?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:208-212.

<sup>209</sup> Gil P, Martín J, Ramírez S. Guía de actuación en la enfermedad de Alzheimer. Ed natural. Madrid 2003, pp 65.

<sup>211</sup> Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnosis criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-69.

<sup>212</sup> Gil E. Biomarcadores y Enfermedad de Alzheimer. En R Alberca, S Lopez-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed Médica Panamericana. 3ª edición. Madrid 2006 pp279.

<sup>213</sup> Maestú F, Garcia-Segura J, Ortiz T, et al: Evidence of biochemical and biomagnetic interactions in Alzheimer's disease: and MEG and MR Spectroscopy study. *Dement Geriatr Cogn Disord*.2005;20:145-52.

<sup>214</sup> Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugo PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

<sup>215</sup> Katz S, Ford a.B, Mokowitz B, Jackson B A, Jaffe M.A.: The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. *JAMA* 1983, 185:914-919.

<sup>216</sup> Lawon MP, Brody EM: Assesment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.

<sup>217</sup> Blessed G, Tomlinson BE, Roth M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.

## Bibliografía

---

<sup>217</sup> Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamolan CA: Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23:271-288.

<sup>218</sup> Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg –Thompson S, Carusi DA, Gorbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.

<sup>219</sup> Reisberg B, Ferris , De Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.

<sup>220</sup> Reisberg B. Functional assesment skating (FAST). *Psychopharmacology Bulletin* 1988;24:653-659.

<sup>221</sup> Hughes CP, Berg L, Danzinger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 1988;140:566-572.