

01965



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“DETERIORO COGNITIVO INCIPIENTE: UN ESTUDIO CON SPECT DE ACTIVACIÓN Y NEUROPSICOLOGÍA”.

299589
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRIA EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :
MARISOL CASTAÑEDA FRANCO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

COMITÉ DE TESIS: MTRO. GUSTAVO BACHA MENDEZ,
MTRA. VERONICA MEDINA,
DR. LUIS MIGUEL GUTIERREZ,
MTRA. FAYNE ESQUIVEL ANCONA



FACULTAD
DE PSICOLOGÍA

MÉXICO, D.F.,

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS.

A Dios.

A mi familia por su apoyo y amor incondicional: papá, mamá (q.e.p.d) y hermanos.

AGRADECIMIENTOS.

Por la dirección en este trabajo y su guía como maestra: Dra. Feggy Ostrosky-Solís.

Por la orientación y comentarios hacia este trabajo: Mtro. Gustavo Bacha, Mtra. Verónica Medina, Dr. Luis Miguel Gutierrez y Mtra. Fayne Esquivel.

Por su profesionalismo y compañerismo durante este trabajo: Dr. Juan Carlos García Reyna.

Por su compañerismo, apoyo y amistad: Gaby, Esther, Miguel, Hilda, Xochitl, Martha, Felipe, Raúl y todos los del laboratorio.

Por todos aquellos que participaron en estos estudios.

INDICE.

RESUMEN	1
I. MARCO TEORICO.	
Capitulo 1.- Demencia de Tipo Alzheimer.	2
Capitulo 2.- Deterioro Cognoscitivo Incipiente (DCI).	20
Capitulo 3.- Neuroimagen: Tomografía por Emisión de Fotón Unico.	31
II. METODOLOGIA.	
Objetivos.	41
Variabes.	41
Hipótesis.	42
Diseño de investigación.	42
Muestra.	42
Equipo y Material.	43
Estímulos.	44
Procedimiento.	44
Recolección de datos.	45
Análisis de imágenes.	45
Análisis estadístico.	46
III. RESULTADOS.	47
IV. DISCUSION Y CONCLUSION.	52
V. BIBLIOGRAFIA.	61

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral que se caracteriza por una demencia progresiva que aparece en las etapas medias y tardías de la vida. Los estudios clínicos han mostrado que en las etapas intermedias y tardías de la enfermedad, el diagnóstico de la EA puede ser realizado con alta confiabilidad. Por el contrario en las etapas tempranas y preclínicas de la enfermedad, los síntomas de olvidos pueden ser ambiguos y confundirse fácilmente con formas benignas de trastornos de memoria asociados con envejecimiento normal. El Deterioro Cognoscitivo Incipiente (DCI) es un estado de transición entre el envejecimiento normal y la demencia (incluyendo a la EA). Este estado se caracteriza por una pérdida objetiva en la memoria que es anormal de acuerdo a la edad y al nivel educativo de la persona. Las alteraciones se presentan únicamente en los procesos de memoria y es necesario que otras habilidades cognoscitivas se encuentren intactas. El seguimiento de estos individuos ha reportado una tasa de conversión de DCI a EA de 12 a 25% por año y 50% de conversión en 5 años. Los controles normales, en contraste, se convierten en EA en un promedio de 1 a 2% por año dependiendo de la edad. El diagnóstico oportuno y temprano del DCI es de alta relevancia para poder implementar terapias que intenten detener el progreso de la enfermedad. La Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) es una técnica de neuroimagen de carácter funcional que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco, cuya captación por el tejido encefálico aporta información cuantitativa y cualitativa del flujo sanguíneo regional cerebral. Hasta la fecha son escasos los estudios de SPECT de activación tanto en EA como DCI, por lo que el objetivo del presente estudio fue estudiar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI a través de la técnica del SPECT de activación. Se estudió un grupo de sujetos con DCI y un grupo control con un paradigma de memoria verbal utilizando dosis divididas de Tc99m-dímero de etil-cisteinato (Tc99m-ECD) en el SPECT de activación. Los resultados de este estudio señalaron la activación de diversas regiones cerebrales como el cíngulo posterior y putamen del hemisferio derecho en el grupo control, mientras tanto en el grupo DCI se observaron regiones subcorticales hipoactivadas como el tálamo y caudado izquierdo. Estos resultados podrían ser importantes indicadores tempranos de un proceso demencial donde se inicia la patogénesis de la EA.

CAPITULO 1.

DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Los progresos en tecnología y ciencia han llevado a un aumento cada vez mayor en la duración promedio de vida; de acuerdo a estimaciones de las Naciones Unidas, la esperanza de vida al nacimiento muestra una tendencia creciente en casi todo el mundo. En América Latina y en las regiones menos desarrolladas, aunque la esperanza de vida supera al promedio mundial es inferior al de los países más desarrollados. En México, la esperanza de vida al nacimiento en 1950 era de 49.7 para el hombre y de 52.7 para la mujer; sin embargo para el año 2020, se ha situado en los 74.5 años para la mujer y en 69.45 para el hombre (Estadísticas vitales, SSA, 1990). Simultáneamente con este aumento en la duración promedio de vida, aumenta el número de pacientes con algún trastorno demencial como la Demencia de Tipo Alzheimer (DTA). Se calcula que en 1980 habían 2.9 millones con esta enfermedad; para el año 2000 se calculan 4.8 millones y se proyecta que para el año 2025 serán 22 millones de pacientes con DTA en el mundo (Schmechel, 2000). Estas cifras indican claramente que se aproxima un problema de salud pública de gran magnitud al cual habrá que enfrentar tanto a nivel preventivo, diagnóstico y de tratamiento.

La Demencia de Tipo Alzheimer (DTA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, predominantemente de la corteza cerebral, que produce un deterioro cognoscitivo múltiple, tiene un curso desgastante para el paciente y

su familia e implica un alto costo económico-social el cual aumenta a medida que incrementa el porcentaje de la población geriátrica en la sociedad actual.

Con respecto a la epidemiología, se estima que menos del 10% de la DTA ocurre en la población menor de 65 años y constituye más del 50% de las demencias después de los 65 años. La incidencia de la demencia en general, es de 187 casos nuevos por año en 100,000 personas y en particular, la DTA es de 123 casos nuevos en 100,000 personas por año (Lee, 2000).

- **Tipos de DTA.**

Existen básicamente dos tipos de DTA. La de comienzo temprano (presenil) que aparece antes de los 65 años y la DTA de comienzo tardío (senil) que se desarrolla después de los 65 años.

La DTA de comienzo temprano es una forma demencial más grave, con un deterioro cognoscitivo más rápido y con mayor frecuencia de trastornos del lenguaje en las fases iniciales. La DTA de comienzo tardío, más frecuente que la anterior, se presenta con alteraciones principalmente de memoria y confusión. Tiene menos influencia hereditaria y está más relacionada a procesos de envejecimiento (American Psychiatric Association, DSM-IV, 1996).

- **Cuadro clínico.**

La DTA es de inicio insidioso y progresivo. En las fases iniciales de la demencia es posible que el paciente se muestre apático y desinteresado, abandonando las actividades que antes le atraían o mostrando obstinación y/o dependencia. Esta demencia se manifiesta principalmente por una profunda

pérdida de la memoria, disminución de la capacidad para realizar tareas rutinarias, alteraciones del juicio, desorientación, cambios de la personalidad, dificultad para aprender y pérdida de patrones lingüísticos. Estos signos y síntomas se han dividido en tres etapas. La primera se caracteriza por pérdida de la memoria a corto plazo, pérdida de la memoria topográfica y desorientación en tiempo y espacio. En la etapa dos hay un deterioro marcado de todos los aspectos de la memoria, además de disfasia, dispraxia y agnosia. El deterioro de la personalidad se manifiesta principalmente como pérdida del juicio y capacidad del pensamiento abstracto y puede culminar en un estado psicótico. En la tercera y última etapa el deterioro intelectual es severo y el paciente pierde todo contacto con el mundo que lo rodea; no reconoce a sus familiares e incluso puede no reconocer su propia imagen frente al espejo. Hay aumento del tono muscular e incontinencia de esfínteres (Arias, 1999).

Las alteraciones de la memoria constituyen el aspecto clínico predominante de la DTA y se encuentran dentro de las primeras alteraciones que se presentan en esta enfermedad. Inicialmente las alteraciones de la memoria se refieren a los hechos almacenados con un código temporal-espacial como la memoria episódica. Las alteraciones en este tipo de memoria incluyen la disminución en la capacidad de aprender información nueva y el olvido de lo ya aprendido. En la valoración neuropsicológica pueden observarse intrusiones (incorporación de elementos que pertenecen a un tema anterior) y confabulaciones (suplir lo que se ha olvidado con otra información

parecida o inventada). Otro tipo de memoria que se afecta es la memoria semántica; esta se refiere a la capacidad de utilizar conceptos almacenados y organizados en una red de asociaciones; este tipo de memoria se va deteriorando progresivamente conforme avanza la enfermedad (Tulving, 1987; Nebes, 1989; Castañeda y cols., 1999; Ostrosky y cols, 1994).

Conforme progresa la demencia también se observan alteraciones del lenguaje, tanto en su comprensión como en su emisión. Las afasias constituyen una rápida disminución en la producción global del lenguaje y fluidez verbal. También se pueden presentar anomias (dificultad para encontrar la palabra adecuada para señalar un objeto o comunicar un concepto) en el uso de sustantivos, verbos y adjetivos; circunloquios (frases largas y vagas), palabras genéricas e inespecíficas (cosa, esto, eso, etc.) y parafrasis (uso inadecuado de una palabra similar a la ausente) durante el discurso. El discurso se va volviendo superficial y vacío y el paciente va perdiendo la capacidad expresiva, con falta de iniciativa para hablar y una lentitud para responder. En las fases más avanzadas del deterioro aumentan las parafrasis y aparecen los neologismos (palabra nueva creada en reemplazo de la adecuada), la comprensión verbal se pierde y el lenguaje se va convirtiendo en una jerga que se limita a sonidos guturales o sonidos inespecíficos para terminar, finalmente en el mutismo completo (Vendrell, 1999).

En la DTA también se observan apraxias las cuales involucran alteraciones en las habilidades para la ejecución motriz de un acto, a pesar de

conservar la habilidad motora misma, la función sensorial y la comprensión de la tarea requerida. Se pueden distinguir la apraxia ideatoria (incapacidad de simbolizar la sucesión de gestos de un acto motor como peinarse, saludar, etc.) y la apraxia ideomotriz (incapacidad de realizar una tarea requerida, sin embargo, esta se puede realizar espontáneamente). La apraxia se puede demostrar también, en la incapacidad de copiar diseños, ensamblar bloques y arreglar palillos para reproducir un dibujo. Las apraxias contribuyen significativamente en las dificultades del paciente para realizar tareas cotidianas como bañarse, vestirse, cocinar, etc. (Vendrell, 1999)

Las agnosias involucran la incapacidad de reconocer o identificar objetos a pesar de una función sensorial intacta. En la agnosia visual el paciente no puede reconocer objetos habituales. En la fase avanzada el paciente no reconoce el rostro de amigos, familiares y aun el suyo propio reflejado en un espejo (prosopagnosia). En la agnosia táctil, el paciente no puede reconocer, con el solo tacto, un objeto colocado en su mano.

En las alteraciones del funcionamiento ejecutivo se incluye el deterioro del pensamiento abstracto, lo que se puede demostrar en el paciente por su incapacidad de abstraer lo común de dos objetos aparentemente diferentes o de encontrar la diferencia en dos objetos aparentemente distintos. Las otras funciones ejecutivas incluyen la capacidad para iniciar, planificar, secuenciar, autocorregir, ejecutar una actividad y mantener la atención sobre ella. El enfermo con trastornos de estas funciones ejecutivas, evita situaciones nuevas

que requieren la comprensión y el entendimiento de información nueva. El paciente con DTA va perdiendo la capacidad de juicio, la flexibilidad de uso de conceptos y la capacidad para resolver problemas. Con el progreso de la enfermedad va desapareciendo la capacidad para desarrollar actividades como el trabajo habitual, planear diversiones o proyectos, manejar el presupuesto familiar, etc. En las fases avanzadas de la enfermedad se deterioran el proceso lógico y racional del pensamiento hasta desaparecer en las etapas finales de la demencia (Rosselli, 1999).

La capacidad de la orientación espacial se va deteriorando lentamente al comienzo de la DTA. El paciente pierde la capacidad de manejar el espacio, expresa extrañeza en lugares familiares, se desorienta en la calle, no encuentra direcciones conocidas, etc. Con el progreso de la enfermedad se pierde aun en su propia casa. Con el deterioro del funcionamiento viso-espacial se produce una disminución en la capacidad construccional, ya no puede copiar diseños, dibujar espontáneamente objetos y ensamblar partes dentro de un todo.

En el ámbito conductual, durante las primeras etapas de la DTA predominan las alteraciones cognitivas. En estas fases los pacientes guardan una apariencia superficial adecuada, con un afecto poco profundo, pero con un contacto interpersonal bastante conservado que trata de esconder las deficiencias cognitivas iniciales. En las etapas más avanzadas las alteraciones cognitivas ya no se pueden esconder y la conducta del enfermo se deteriora,

por ejemplo, vaga por la casa caminando incesantemente, realiza actividades estereotipadas sin sentido y corre el peligro de salir de casa y vagar sin meta, perderse y sufrir accidentes. El ritmo sueño-vigilia se inestabiliza, vagabundea por la noche y dormita por ratos durante el día. Se irrita o violenta si se obstruye su actividad. Pierde sus hábitos higiénicos, se viste con las mismas ropas, se pone unas sobre otras, no se baña, no encuentra el baño. Los hábitos alimenticios se deterioran, olvida comer, no puede usar los utensilios, pierde el apetito, aunque ocasionalmente puede presentar hiperoralidad, lo que junto a las dificultades con la deglución puede provocar sofocación y neumonías por aspiración. La libido disminuye y desaparece, aunque en algunos casos se puede observar hipersexualidad (Rosselli, 1999).

- **Etiología.**

La DTA se caracteriza por la atrofia del hipocampo y de la corteza cerebral. Sin embargo, esta atrofia cerebral, no es un rasgo suficientemente típico para poder distinguir la DTA del envejecimiento normal. Es en el examen histopatológico donde se encuentran los rasgos críticos de esta enfermedad: pérdida masiva de neuronas y la presencia de numerosas *placas neuríticas* y *ovillos neurofibrilares* intracelulares; otras alteraciones histopatológicas concomitantes son la degeneración granulovacuolar y la angiopatía amiloide. Los primeros cambios histopatológicos suelen comenzar en el córtex entorrinal, de ahí pasan a otras áreas del lóbulo temporal medial, incluyendo al

hipocampo, la amígdala y el giro parahipocámpico. Posteriormente, las lesiones se extienden a las áreas parietotemporal y frontal (Muñoz, 2000).

Los ovillos neurofibrilares son formaciones anormales en el interior de las neuronas de estructuras proteicas fosforiladas y filamentosas cuya presencia indica la quiebra del esqueleto citoplasmático. Las placas neuríticas, consisten en la acumulación de axones y dendritas de neuronas degeneradas, amalgamados con una proteína insoluble, llamada betaamiloide, que se condensa especialmente en el centro de la placa, tienen una forma más o menos esférica y se encuentran rodeados de microglia activa y astrocitos (Muñoz, 2000).

Los ovillos neurofibrilares y las placas neuríticas se encuentran también en el envejecimiento normal. Se empiezan a desarrollar progresivamente a los 50 años, para llegar a encontrarse en un 75% de las personas de 80 años. Los ovillos neurofibrilares aparecen en escaso número en el envejecimiento normal, mientras que en la DTA se desarrollan en gran cantidad y con una arquitectura neurofibrilar desorganizada. Las placas seniles son poco numerosas y de poca densidad en los ancianos normales, con depósitos de un beta-amiloide aparentemente no neurotóxico, mientras que en la DTA estas placas son muy abundantes, con densos agregados secuenciales de beta-amiloide insoluble y resistente que está altamente concentrado en el centro de la lesión neurítica (Muñoz, 2000).

- **Cambios a nivel bioquímico:**

La neurodegeneración en la DTA afecta muchas áreas del Sistema Nervioso Central (SNC) produciendo alteraciones en el funcionamiento de los sistemas colinérgico, adrenérgico y serotoninérgico. El deterioro del sistema colinérgico es el más severo. Se considera a este sistema la base neuroquímica de las funciones de memoria. En la DTA el nivel de la acetilcolinotransferasa (enzima envuelta en la producción de la acetilcolina) se relaciona indirectamente con el número de placas seniles, el grado de demencia y con el progreso de la enfermedad significando un daño de hasta un 90% de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (Selkoe, 1991).

Las neuronas colinérgicas están ubicadas en diversos núcleos del prosencéfalo y proyectan sus axones a diversas estructuras del SNC. Las proyecciones del núcleo septal medial y del núcleo vertical de la banda diagonal, proveen la mayoría de la actividad colinérgica en el hipocampo, en el córtex del cíngulo, el bulbo olfatorio y el hipotálamo; pero es el núcleo de Meynert, el que provee la mayoría de la inervación colinérgica de la corteza y de la amígdala y se considera que el deterioro de esta estructura por la DTA es responsable fundamentalmente de las alteraciones de memoria observadas en estos pacientes. El área del sistema límbico que incluye la amígdala y el hipocampo, es la que posee la concentración mas alta de axones colinérgicos, lo sigue la región paralímbica, luego la zona de asociaciones de la corteza, y por último, la corteza visual primaria (Cummings, 2000).

Hay dos enzimas colinoesterasas en el SNC, la acetilcolinoesterasa propiamente tal, y la butirilcolinoesterasa; ambas enzimas pueden metabolizar la acetilcolina, pero están codificadas por genes distintos y tienen una distribución diferente en los tejidos. La acetilcolinoesterasa se encuentra en el espacio sináptico y en las membranas sinápticas de las neuronas colinérgicas. En el cerebro predomina la presencia de la acetilcolinoesterasa, pero con el avance del deterioro de la DTA, disminuye esta enzima para aumentar, paralelamente la butirilcolinoesterasa que se encuentra fundamentalmente en las células gliales; en los enfermos con DTA, se encuentra en las placas neuríticas, ovillos y en los vasos sanguíneos que contienen amiloide (Stahl, 2000).

La corteza cerebral recibe al menos cuatro entradas principales de neurotransmisión. Una es la entrada colinérgica, la cual, como ya se mencionó, suele estar afectada en la EA. Por otra parte, las entradas nerviosas que utilizan dopamina y noradrenalina no se alteran. Las aferencias de serotonina (5-HT) se encuentran alteradas en el núcleo del rafe, mientras que en la corteza cerebral los niveles de 5-HT y su metabolito del 5-HIAA no se encuentran alterados. Uno de los neurotransmisores más ampliamente distribuido en la corteza es el GABA, el cual está presente en interneuronas corticales en asociación con diferentes neuropéptidos, en particular la somatostatina. Las células GABAérgicas que contienen somatostatina están disminuidas en número en la EA y la enzima que produce, la descarboxilasa del ácido glutámico, se encuentra en las placas neuríticas. Con respecto a los neurotransmisores subcorticales se ha observado que

las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra se encuentran dañadas a tal grado que la tercera o quinta parte de los pacientes con EA presentan signos de parkinsonismo. También se han encontrado niveles reducidos de noradrenalina en el hipotálamo (Arias, 1999).

- **Etiología.**

Con respecto a la etiología, no se sabe aún que es lo que causa exactamente la DTA, sin embargo se ha destacado la combinación interactiva de factores genéticos, factores ambientales e incidentales en el desarrollo de esta demencia.

Dentro de los factores genéticos la DTA puede dividirse en dos tipos de acuerdo al punto de vista genético: la DTA *familiar* que sigue un patrón hereditario (4%-8% de los casos) y la DTA *esporádica* en la cual no se distingue ningún patrón hereditario evidente. La DTA familiar es de comienzo temprano (antes de los 65 años). La mayoría de este tipo de demencia son causadas por defectos en tres genes localizados en tres distintos cromosomas: mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) en el cromosoma 21 (Wisniewski y cols., 1985); mutaciones en el gen de la presenilina 2 en el cromosoma 14 (Schellenberg y cols., 1992); y mutaciones en el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 1 (Levy-Lahand y cols., 1995).

Otros dos factores asociados con la edad que pueden jugar un papel importante en la susceptibilidad al desarrollo de la DTA son la acumulación de los radicales libres y las mutaciones del mensajero ARN. Los radicales libres son

moléculas hiperoxigenadas que se producen normalmente en el organismo como subproductos del metabolismo normal. Estas moléculas son de corta vida, pero de gran reactividad química que pueden ayudar en ciertas circunstancias a la célula como en el control de las infecciones. Pero si se producen en gran cantidad pueden dañar a la neurona con sus radicales libres listos a reaccionar con las moléculas vecinas, como las de la membrana celular y las del ARN. Las moléculas así modificadas pueden desencadenar reacciones bioquímicas que liberan más radicales libres, produciendo daño celular y eventualmente la muerte celular (Markesbery, 1999). El otro factor son las posibles mutaciones del mensajero ARN que se han observado en humanos y en animales de laboratorio. Se han encontrado en el cerebro de pacientes con DTA las formas anormales de la PPA con sus mensajeros ARN alterados (Van Leeuwen y cols., 1998). El ARN transporta información genética del ADN del núcleo a la periferia de la célula, información que configura la formación de proteínas específicas. El ARN juega también un papel primordial en la síntesis de proteínas. Un ARN dañado por la oxidación, puede interferir en estos procesos, generando proteínas de funcionamiento imperfecto o tóxicas para la célula, y desencadenar una cadena que lleva a la muerte de la célula como ocurre en la DTA (Markesbery, 1999).

Otros factores de riesgo en el desarrollo de esta demencia lo representan el daño circulatorio cerebral y las inflamaciones cerebrales. Se ha encontrado que pacientes con infartos cerebrales desde pequeños y escasos, presentan

mas síntomas de demencia que los esperados de acuerdo al número de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares presentes en la corteza cerebral. Este daño vascular aumenta 20 veces la severidad de los síntomas de la DTA (Heyman y cols., 1998). Los procesos inflamatorios en el cerebro son frecuentes y aumentan con la edad, siendo aun más pronunciados en los pacientes con DTA. En esta demencia se han encontrado en las placas neuríticas componentes que se sabe son parte del proceso inflamatorio y además, al madurar la placa neurítica se junta y activa la microglia, lo que indica un proceso inflamatorio en el área de las lesiones (Griffin y cols., 1998).

Tratamiento.

No hay tratamiento para revertir ni detener, en forma definitiva el daño neurodegenerativo de la DTA, sin embargo existen tratamientos paliativos. Por ejemplo, existen procedimientos terapéuticos que pueden disminuir la velocidad del deterioro cognitivo de la DTA pero que no detienen el proceso patológico. Aunque sólo se retarde por unos meses, la aparición del deterioro significativo de la DTA es un beneficio incalculable para el enfermo y su familia también lo es desde los puntos de vista económico, social y de salud pública. Aunque las drogas inhibidoras de la acetilcolinoesterasa se perfilan como el tratamiento más efectivo para la DTA, el tratamiento de esta condición patológica requiere del uso de las distintas medidas farmacológicas, dietéticas y manejo psicosocial para maximizar la eficiencia y eficacia de la intervención médica.

El aumento de acetilcolina en las sinapsis del sistema colinérgico dañado por la DTA constituye un objetivo terapéutico para sostener su actividad y el funcionamiento cognitivo del paciente, sin embargo el déficit de acetilcolina no es la única causa de la sintomatología de la DTA, por lo que su restitución, no trae una función normal. Para aumentar el nivel de la acetilcolina en las sinapsis colinérgicas, se utilizan las drogas inhibidoras de la acetilcolinoesterasa. Estos medicamentos, difieren en el tipo de estructura química, selectividad del sustrato en el que actúan (butirilcolinoesterasa/acetilcolinoesterasa), competitividad y afinidad en la ligazón que establecen, y disponibilidad bioquímica. Las diferencias en la duración de su acción y de su metabolismo determinan la dosis y la posibilidad de interacción con otros medicamentos (Cummins, 2000).

Los efectos secundarios comunes de estas drogas son los que aparecen como consecuencia de la acción colinérgica en los diversos sistemas como el gastrointestinal con aumento de la secreción de jugo gástrico con posibles náuseas, vómitos, falta de apetito y diarreas. La acción colinérgica en el sistema cardiovascular puede producir bradicardia e hipertensión y a veces colapso. En el sistema respiratorio, disnea y constricción bronquial por lo que suele no indicarse en los pacientes con historia de asma bronquial. En el sistema nervioso puede causar insomnio, cefaleas e inquietud. Otro efecto secundario que se puede observar con cierta frecuencia son los calambres musculares. A estos efectos secundarios comunes por la acción colinérgica, se deben agregar los

derivados del compuesto mismo, entre éstos deben destacarse la alta frecuencia de hepatotoxicidad provocada por la tacrina y la velnacrina y la neutropenia inducida por la eptastigmina.

Existen tres drogas inhibidoras de la acetilcolinoesterasa: la Tacrina, el Donezepilo y la Rivastigmina. La Tacrina fue el primer compuesto de esta clase de medicamentos, pero con la aparición del Donezepilo pasó a ser una droga de segunda elección por sus efectos hepatotóxicos. Ahora, con el advenimiento de la Rivastigmina, la Tacrina ha pasado a un tercer lugar. No hay estudios comparativos de la acción terapéutica sobre la memoria de la Rivastigmina vs. Donezepilo. Tampoco está claro, si un paciente singular puede responder mejor a una u otra droga.

Los efectos terapéuticos de estas drogas son transitorios, desaparecen al avanzar la destrucción neuronal producida por la DTA. Para que estas drogas sean terapéuticamente efectivas, es necesario que haya una cantidad adecuada del sustrato (acetiltransferasa que es esencial para la formación de acetilcolina, y acetilcolinoesterasa, sobre la que operan específicamente) para que puedan ejercer su acción. Con el avance de la neurodegeneración de la DTA, disminuye la existencia de este sustrato y las drogas pierden su efectividad terapéutica. Al comienzo de la enfermedad se alteran y destruyen las neuronas presinápticas pero al avanzar la demencia, también se pierden las neuronas postsinápticas y en este estado, la acetilcolina ya no tiene ningún efecto. Por esta razón, este tipo de medicamentos dejan de ser beneficiosos al año o dos

de iniciar el tratamiento, cuando el proceso degenerativo ha destruido el sustrato y las células postsinápticas.

Se ha observado que estas drogas, no sólo ofrecen un efecto terapéutico en las fallas cognitivas del paciente con DTA, sino que también, disminuyen la agitación o la apatía, la depresión y los elementos psicóticos que suelen acompañar a esta enfermedad, así como también mejoran la capacidad de efectuar las actividades cotidianas. Aún más, este efecto terapéutico, es independiente de su eficacia en el tratamiento de las fallas de la memoria y es también efectivo en la demencia más avanzada (Cummings, 2000).

- **Diagnóstico.**

Es muy fácil establecer el diagnóstico de demencia cuando el paciente presenta cambios obvios en el comportamiento. El diagnóstico precoz es, por el contrario, difícil y exige diversos estudios neurológicos y neuropsicológicos adecuados. Es además importante utilizar técnicas de laboratorio, neurorradiológicas y neurofisiológicas. La importancia de hacer un diagnóstico precoz de un cuadro demencial radica en establecer la posibilidad de reversión o desaceleración del deterioro, proporcionando al paciente un tratamiento oportuno. Existen varios criterios diagnósticos como los establecidos por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 1996) y el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann y cols., 1984). Estos criterios

clínicos auxilian en la identificación de otras posibles causas de demencia que deben excluirse antes de establecer el diagnóstico de DTA y proponen una guía para el diagnóstico de la DTA probable, posible y definitiva.

El primer nivel diagnóstico de la EA se refiere al diagnóstico del decremento cognitivo. En este sentido es fundamental evaluar el cuadro clínico del paciente y la historia de su enfermedad. Se requiere llevar a cabo una valoración cognitivo-conductual y neuropsicológica. El segundo nivel diagnóstico se refiere a la etiología de la demencia. En este sentido es indispensable que se realicen un examen neurológico minuciosos y las pruebas de laboratorio y de neuroimagen cerebral de rutina. Deben eliminarse toda posible causa de una demencia como el delirium, el síndrome amnésico, demencia vascular, tumores cerebrales, traumas craneanos, infecciones, trastornos endocrinos, intoxicaciones o cuadros psiquiátricos. El tercer nivel diagnóstico se refiere al DTA puramente clínico. El cuarto nivel diagnóstico se refiere al diagnóstico definitivo de la DTA que es histopatológico a través de una biopsia cerebral, que no es parte de la rutina diagnóstica clínica, o el resultado anatomopatológico postmortem. Sin embargo, una anamnesis adecuada con una evaluación clínica completa, incluyendo las pruebas de laboratorio y de neuro-imagen cerebral, arroja un diagnóstico que concuerda con el resultado histopatológico en un 85% de los casos.

El diagnóstico precoz de la DTA es muy importante (previo a la aparición de los índices diagnósticos del criterio propuesto por el DSM IV). Esto permite un

planeamiento adecuado de la intervención médica y conductual del paciente. El diagnóstico precoz requiere de pruebas psicológicas especializadas para detectar los cambios específicos de la sintomatología incipiente de la DTA y separarla de otras enfermedades neurodegenerativas del cerebro. En este sentido, últimamente se ha detectado un grupo de pacientes que presentan un Deterioro Cognitivo Incipiente (DCI) quienes presentan fallas de la memoria mucho mayores que las observadas en las personas normales, y similares a las de la DTA incipiente.

CAPITULO 2.

DETERIORO COGNITIVO INCIPIENTE.

En la actualidad ha surgido gran interés por detectar la EA en sus etapas pre-clínicas. La fase pre-clínica de la demencia se refiere a un período de deterioro cognitivo que precede a la aparición de la EA.

La pérdida de las funciones cognitivas –particularmente las de memoria– en sujetos adultos que no presentan una demencia o evidencias de alteraciones cerebrales o sistémicas que puedan provocar alteraciones o disfunciones cognoscitivas se ha definido con varios términos durante los últimos 40 años. Se incluyen los términos de olvidos benignos de la senectud (Kral, 1962), alteraciones de memoria asociadas a la edad (Crook y cols., 1986), alteraciones de memoria consistentes con la edad (Blackford y cols., 1989), olvidos de la vida tardía (Blackford y cols., 1989), deterioro cognitivo asociado con la edad (Levy, 1994), y más recientemente deterioro cognitivo incipiente (DCI) (Smith y cols., 1996). El término DCI ha sido designado por varios investigadores como el concepto que identifica una condición que puede servir como un predictor de la EA o la demencia.

El DCI es una condición que se caracteriza por frecuentes problemas de memoria sin observarse signos de otros problemas más severos como confusión, dificultad en el lenguaje o inatención. Petersen y cols (1999) sugieren que el diagnóstico de esta condición puede realizarse en base a cinco criterios:

investigadores como el concepto que identifica una condición que puede servir como un predictor de la EA o la demencia.

El DCI es una condición que se caracteriza por frecuentes problemas de memoria sin observarse signos de otros problemas más severos como confusión, dificultad en el lenguaje o inatención. Petersen y cols (1999) sugieren que el diagnóstico de esta condición puede realizarse en base a cinco criterios:

- 1) presentar quejas subjetivas de memoria confirmadas por un familiar, 2) presentar una disminución en la ejecución de pruebas que evalúan la memoria de acuerdo a la edad, 3) conservar un nivel de normalidad en las funciones cognitivas generales, 4) conservar las habilidades para llevar a cabo actividades de la vida cotidiana y 5) ausencia de demencia.

El DCI se puede separar en dos fases: un periodo largo o latente en el cual no se observan los síntomas de la enfermedad y después se desarrolla un periodo más corto, la fase prodrómica, en la que se observan síntomas leves pero aun no se cumple con el diagnóstico clínico de EA (Katzman, 1986; Petersen y cols., 1999).

Petersen y cols (1999) compararon los resultados de la valoración cognoscitiva en tres grupos de estudio durante 11 años. Estudiaron un grupo de 76 personas con DCI, 106 con EA leve y 234 sujetos con memoria normal con una batería de test específicos de memoria y el coeficiente intelectual. Los resultados de las evaluaciones de memoria indicaron que los sujetos con DCI se parecían mas a los del grupo EA que al grupo normal, sin embargo en los tests

que medían el CI y otras funciones cognitivas, los sujetos con DCI se encontraban más cerca de los sujetos normales que de los pacientes con EA. Durante el análisis longitudinal, estimaron que una proporción significativa de personas mayores de 65 años con DCI desarrollaron la EA en una proporción del 12 al 15% al año (o hasta de 40% después de tres años). Por el contrario, las personas mayores de 65 años con memoria normal desarrollaron la EA en una proporción de aproximadamente 1% al año (o hasta 3% después de tres años).

La evaluación neuropsicológica del DCI ha mostrado disminución en la ejecución de las siguientes habilidades cognitivas que han sido asociadas con el subsecuente desarrollo de la EA: memoria episódica verbal y visoespacial (Linn y cols., 1995; Small y cols., 1997), razonamiento abstracto (Jacobs y cols., 1995; Fabrigoule y cols., 1996), aprendizaje (Grober y Kawas, 1997), habilidades verbales como fluidez fonológica y semántica (Small y cols., 1997; Dartigues y cols., 1997; Howieson y cols., 1997), y funcionamiento visoespacial y ejecutivo (Jacobs y cols., 1995; Small y cols., 1997). La relación entre mediciones de atención (ej. Retención de dígitos) y el desarrollo de la EA se ha observado en algunos estudios, pero estos datos no han sido consistentes (Linn y cols., 1995; Morris, y cols., 1991). Sin embargo existen críticas hacia estos estudios ya que evalúan un número pequeño de muestra con pocos casos de EA, la mayoría de estos estudios han relacionado las mediciones basales con casos de probable EA diagnosticados entre 2 y 5 años después de la primera valoración neuropsicológica por lo que el interés de estudio recae hacia la

evaluación de sujetos con probable EA años antes de que sea diagnosticada la demencia. Para cubrir estos objetivos, Linn y cols. (1995) evaluaron neuropsicológicamente a un grupo de sujetos sin demencia y los siguieron longitudinalmente hasta por 13 años para así poder establecer la incidencia de casos con probable EA. Los resultados fueron consistentes con los ya reportados anteriormente, es decir, bajos puntajes en mediciones de nuevo aprendizaje y evocación inmediata, reproducciones visuales de memoria, asociaciones verbales y razonamiento abstracto se asociaron con un diagnóstico posterior de probable EA. Con este estudio fue posible señalar que la fase preclínica de la demencia se puede identificar desde 1 hasta 13 años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad.

Uno de los problemas en el diagnóstico del DCI es la diferencia sutil que existe entre los cambios cognoscitivos que ocurren en el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico. En la mayoría de los individuos en edad avanzada se presentan cambios cognoscitivos que alteran los procesos de atención, memoria, lenguaje, percepción, etc., por lo que el diagnóstico diferencial entre el envejecimiento normal y los cambios asociados a los procesos demenciales, representa un problema central tanto para el diagnóstico como para las posibilidades de tratamiento. En la actualidad, las investigaciones que intentan caracterizar el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico se han enfocado en la combinación de métodos y técnicas de estudio que contribuyan para caracterizar el diagnóstico clínico,

especialmente en las primeras fases. Por lo que resulta conveniente revisar los cambios cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento normal.

Hasta la fecha hay dos campos teóricos que intentan explicar los cambios cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento. Uno de estos campos señala que durante el envejecimiento se desarrolla un decremento general en los recursos mentales que son necesarios para resolver un problema o presentan un enlentecimiento general en la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1985 en Banich, 1997). La evidencia que apoya esta teoría proviene de estudios que comparan la ejecución entre jóvenes y adultos de la tercera edad a través de una variedad de tareas. Generalmente los adultos se desempeñan más pobremente que los jóvenes y estas diferencias se acentúan ante tareas que demandan aspectos de procesamiento central (p.ej. búsqueda de memoria) que en tareas que demandan aspectos de procesamiento periférico como en tareas perceptuales (p. ej. identificar rápidamente estímulos). La conclusión que deriva de estos datos es que el envejecimiento disminuye la habilidad para procesar tareas, especialmente aquellas que son complejas.

El segundo campo teórico que trata de explicar los cambios cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento señala que estos cambios son producto de un déficit específico en los procesos inhibitorios (Hasher y Zacks, 1988 en Banich, 1997). La evidencia neuropsicológica ha demostrado que los procesos asociados con aspectos de control inhibitorio se encuentran

en las regiones cerebrales que muestran mayores cambios durante el envejecimiento, tales regiones cerebrales afectadas son los lóbulos frontales y las áreas de asociación posteriores.

- Regiones frontales:

Desde una perspectiva fisiológica la reducción del flujo sanguíneo regional cerebral parece estar más pronunciado en las regiones frontales del cerebro (Gur, cols., 1987; Warren y cols., 1985). Además, los estudios que examinan la pérdida de tejido neuronal en varias regiones cerebrales sugieren que los cambios son más prominentes para los lóbulos frontales y las regiones hacia las cuales conectan tales como los ganglios basales y el tálamo (Haug y cols., 1983). Estos cambios fisiológicos observados en las regiones frontales del cerebro tienen consecuencias conductuales al disminuir la ejecución de los adultos en pruebas que evalúan las regiones frontales como el Wisconsin Card Sorting Test, tareas de fluidez verbal, tareas de fluidez de construcción y en la tarea de Stroop (Daigneault, Braun y Whitaker, 1992). McIntyre y Craik (1987) señalan que otra evidencia del daño en las regiones frontales del cerebro involucra la "amnesia de fuente" la cual es la inhabilidad para recordar bajo que circunstancias se ha aprendido cierta información, a pesar de que la información pueda recordarse (p. ej. La inhabilidad para recordar *donde*

aprendió que la tierra gira alrededor del sol, aunque si recuerde que la tierra gira alrededor del sol).

- Regiones parietales:

Con la edad, disminuye la ejecución en ciertas tareas cuya ejecución se altera por lesiones parietales como las tareas constructivas y visomotoras (Ardila y Rosselli, 1989; Farver y Farver, 1982). Al parecer, el lóbulo parietal derecho se muestra más vulnerable a los efectos del envejecimiento, ya que se observa una clara disminución en tareas de velocidad motora y en estudios recientes se señalan evidencias de déficits selectivos del hemisferio parietal derecho ante tareas que involucran habilidades motoras y tareas que involucran habilidades de resolución de problemas ante las cuales se observa un claro deterioro (p. ej determinar como ensartar partes sueltas en un todo) (Libon y cols., 1994).

- Regiones temporales:

Los lóbulos temporales son regiones cerebrales cruciales en la habilidad para crear nuevas memorias a largo plazo de la memoria declarativa, que permiten utilizar la información almacenada en una gran variedad de contextos. El daño a las estructuras del lóbulo temporal parece ser que no afecta de manera importante la integridad de memorias previamente adquiridas, sin embargo compromete severamente la habilidad para desplegar nuevas memorias. Durante la sexta y séptima década de la vida, los adultos empiezan a disminuir en la ejecución de tareas que evalúan la memoria

declarativa. Especialmente muestran deficiencias en la recuperación de la información y en tareas que requieren una búsqueda organizada dentro del almacén de memoria para recuperar la información, mientras que en tareas más estructuradas como las de reconocimiento suelen mostrar una buena ejecución (Craik, 1989, en Banich, 1997).

Con respecto a las funciones de memoria, Petersen y cols. (1991) evaluaron a un grupo de 161 sujetos normales de 62 a 100 años utilizando del Free and Cued Selective Reminding Test y el Rey Auditory Verbal Learning Test para evaluar dos formas de memoria que se supone son sensibles a los efectos del envejecimiento. Tales formas de memoria involucran el aprendizaje (adquisición) y el recuerdo demorado (olvido). Observaron que varias mediciones de adquisición o aprendizaje declinaron significativamente con la edad. Las mediciones de aprendizaje en el Free and Cued Selective Reminding Test también mostraron un leve decremento, sin embargo el uso de pistas aumentó la ejecución.

Este patrón de disminución en la adquisición de información con la edad refleja un decline en la memoria secundaria como ha sido reportada por Craik y cols. (1991). Generalmente, las tareas que evalúan las funciones de memoria primaria o memoria a corto plazo se encuentran relativamente conservadas, mientras que aquellas que reflejan la transferencia de información hacia la memoria secundaria o memoria a largo plazo declinan significativamente con la edad. El decremento en el aprendizaje o adquisición reflejan una falla en la

consolidación o asimilación por un defecto en la memoria reciente que refleja una falla de transmisión de información de la memoria primaria a la secundaria. El sustrato neurobiológico que subyace a este decline puede involucrar la pérdida celular en el hipocampo o la región parahipocampal así como la reducción en las funciones de neurotransmisores. Se ha reportado una reducción en la densidad celular en el hipocampo normal con la edad, pero todavía no está claro si esta reducción se relaciona con un decline funcional en los procesos de aprendizaje (Petersen y cols., 1991).

Otra importante medición en las funciones de memoria es el recuerdo demorado. Se ha señalado que encontraron que el recuerdo demorado no demostró un decremento significativo en el envejecimiento en comparación con las mediciones de aprendizaje. Este es un hallazgo importante ya que el recuerdo demorado es uno de los principales índices que declina en la EA temprana (Welsh y cols., 1991).

Conductualmente, la pérdida de memoria en el envejecimiento normal se reconoce por pequeños lapsos de olvidos como equivocarse al colocar algún objeto en el hogar o el trabajo así como olvidar brevemente el nombre de alguien u olvidarse de recoger algún objeto necesario de la tienda, mientras que los olvidos observados en el DCI involucran incidentes más frecuentes o serios que involucran la evocación demorada de información. La pérdida de memoria anormal asociada con la demencia se caracteriza por problemas aún

más severos tales como la desorientación, la incapacidad para recordar eventos recientes y confusión general.

Generalmente, durante el envejecimiento normal se dificulta la adecuada codificación de información nueva por limitaciones en la capacidad de procesamiento. Los pacientes con EA tienen una alteración en el acceso y posiblemente la estructura de información previamente aprendida, conceptos y esquemas los cuales son necesarios para codificar adecuadamente información nueva. Esta alteración se observa aún cuando el esfuerzo requerido para tal acceso se reduce. La naturaleza de estas deficiencias, y su relación con la codificación de información nueva se explica bajo el modelo de memoria episódica y semántica.

Los paradigmas de memoria de reconocimiento han aportado información adicional a los mecanismos de la alteración de memoria en la EA. Estos paradigmas involucran el reconocimiento forzado, tras la presentación de estímulos de aprendizaje y distractores. Los estudios de memoria de reconocimiento en la EA han demostrado alteraciones utilizando tanto estímulos verbales como no verbales (Martin y cols., 1985; Wilson y cols., 1982).

Miller (1975) propuso que esta deficiencia en la memoria de reconocimiento es predominantemente de recuperación de la información, ya que esta empeora conforme el número de estímulos a reconocer se incrementa, y mejora cuando la evaluación emplea un procedimiento de información parcial más que de reconocimiento sin pistas. Sin embargo, se ha

demostrado que estos dos aspectos pueden reproducirse en individuos normales si la longitud de tiempo entre la presentación del estímulo y la evaluación de retención se incrementa, de manera que la ejecución normal se encuentra en un rango similar al observado en evaluaciones de reconocimiento inmediato en pacientes con demencia (Mayes y Meudell, 1981). De manera que es posible que un deficiente proceso de codificación inicial de información sea el responsable de las deficiencias en la memoria de reconocimiento en la EA.

A diferencia del envejecimiento normal, esta deficiencia de codificación no mejora por la tarea o estrategias de codificación. De manera que, mientras que en el envejecimiento normal puede fallar la activación de operaciones de codificación distintivas, debido a limitaciones en la capacidad atencional, los pacientes con EA demuestran una deficiencia en el acceso y hasta en la integridad estructural de la memoria semántica, la cual es necesaria para una codificación adecuada.

CAPITULO 3.

NEUROIMAGEN: TOMOGRAFIA POR EMISION DE UN FOTON UNICO (SPECT).

Además de la caracterización neuropsicológica, las técnicas de neuroimagen se han utilizado como una herramienta significativa para identificar casos con DCI y explorar la posibilidad de diferenciar sujetos con una mayor probabilidad de desarrollar EA.

Las técnicas de neuroimagen utilizan los rayos X, campos magnéticos, y/o radioisotopos para observar un corte tridimensional del cerebro intacto en vivo. Las imágenes creadas por diferencias en la intensidad de señal de los rayos, campos y/o radioisotopos se combinan por computadora en una imagen simple similar a una foto en blanco y negro o a color. Las técnicas de neuroimagen más utilizadas en el campo de las demencias incluyen la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM), la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) y la Tomografía por Emisión de Fotón Unico

(SPECT). Estas técnicas pueden clasificarse en dos modalidades: "anatómicas" en donde se observa la estructura cerebral y las "funcionales" que reflejan el nivel de metabolismo o flujo sanguíneo regional cerebral.

El SPECT es una técnica de carácter *funcional* que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco, cuya captación por el tejido encefálico aporta información cualitativa y semicuantitativa del flujo sanguíneo regional cerebral (fsrc) así como de receptores y neurotransmisores del Sistema Nervioso Central (Ito y cols, 1996; Kageles y Mann, 1997; Mozley y cols., 1996). La perfusión cerebral se evalúa por medio de la concentración regional de compuestos biológicos marcados con isótopos radioactivos, los cuales atraviesan la barrera hemato-encefálica intacta y se distribuyen en proporción al FSRC. Los compuestos radiactivos permanecen atrapados en la sustancia gris del cerebro emitiendo rayos gamma que son captados por un sistema detector especializado que permite integrar imágenes. Las moléculas del radiofármaco administrado permanecen en el cerebro el tiempo suficiente para obtener el registro tardío (hasta 4 horas) sin que se observen cambios significativos en su distribución. Previo al estudio se debe suspender el consumo de cafeína, nicotina y alcohol 24 horas antes, así como los medicamentos que puedan alterar el fsrc si es posible. El día del estudio se canaliza una vía venosa 10 minutos antes de la administración del radiofármaco, para disminuir la ansiedad y crear condiciones de relajación. Durante ese tiempo y por 10 minutos postadministración del radiofármaco, el

paciente debe permanecer en un área libre de estímulos visuales, auditivos y táctiles, con temperatura adecuada y luz tenue, en estado de relajación. Para iniciar la adquisición del estudio se recuesta al paciente en la camilla del equipo orientando su cabeza en el eje orbitomeatal y se fija. El cabezal de la gammacámara gira en un ángulo de 360° alrededor de la cabeza del paciente obteniendo un mínimo de 64 proyecciones angulares. El tiempo aproximado de adquisición es de 20 a 30 minutos para los sistemas con detectores múltiples y 30 a 40 minutos para los detectores únicos. Se obtienen cortes coronales, sagitales y transversales del cerebro permitiendo la reconstrucción de imágenes con una resolución de 4 a 10 mm. Las imágenes reconstruidas se representan utilizando espectros de color donde las zonas en colores amarillo, naranja y rojo representan la máxima fijación o hiperperfusión del fármaco y las zonas en colores azul, verde y violeta representan zonas con poca fijación o hipoperfusión. Para el análisis de las imágenes es posible una cuantificación de píxeles por regiones de interés.

Los radiofármacos de perfusión cerebral contienen moléculas biológicamente activas que unidas a radioisótopos de uso clínico pueden atravesar la barrera hematoencefálica intacta y se distribuyen en diferentes estructuras corticales y subcorticales proporcionalmente a su flujo sanguíneo. Actualmente para realizar estudios de SPECT cerebral se encuentran disponibles radiofármacos como el ^{133}Xe (^{133}Xe), la ^{123}I -N-isopropil-4-yodoanfetamina (^{123}I -IMP), el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d,l-hexametilpropilen-amino-oxima

(Tc99m-HMPAO) y el Tc99m-dímero de etil-cisteinato (Tc99m-ECD) (Arbizu y García, 1994; Asenbaum y cols., 1998).

Existen diversas investigaciones con SPECT cerebral en la EA que se han orientado a estudiar las deficiencias funcionales asociadas con esta enfermedad y aportar datos que auxilien al diagnóstico. Los hallazgos característicos del SPECT cerebral en reposo y la EA son hipoperfusión parietotemporal bilateral con poca participación en las regiones parietales y occipital en etapas tempranas (figura 1). Este patrón perfusorio ha permitido distinguir a pacientes con EA y sujetos normales con una sensibilidad de 70% a 100%, una especificidad de 87% a 100% y confiabilidad diagnóstica del 98% (Dewan y Gupta, 1992; Postiglione, y cols., 1993). En etapas avanzadas de esta enfermedad, además de la hipoperfusión parietotemporal se observa reducción del flujo sanguíneo en áreas de corteza frontal, parietal y occipital (Velakoulis y Lloyd, 1998; Waldemar y cols., 1994).

Diversos estudios han evaluado la capacidad del SPECT como herramienta diagnóstica en etapas tempranas de la EA. McMurdo y cols. (1994) evaluaron a 26 pacientes con diagnóstico clínico de EA, de los cuales 15 mostraron hipoperfusión bilateral temporoparietal, 4 perfusión normal, 4 evidencia de eventos isquémicos y tres hipoperfusión frontal con un FSRC temporoparietal normal. Mueller y cols. (1986) dividieron a 27 pacientes diagnosticados con los criterios del NINCDS-ADRDA y con los puntajes obtenidos en la Escala de Demencia del Blessed en severa (n=17) o leve/moderada

(n=10). Al incorporar los resultados obtenidos con el SPECT fue posible diagnosticar 100% de los pacientes con alteraciones severas y a 80% de los pacientes con alteraciones leves/moderadas. En un estudio más reciente, Johnson y cols., (1998) aportaron 20 vectores de SPECT como predictores preclínicos del desarrollo de la EA. Con los puntajes de estos vectores fue posible distinguir cuatro grupos(n=152): a) sujetos normales, b) con EA "dudosa", c) con EA dudosa que desarrollaron la enfermedad en un año y e) con diagnóstico clínico de EA. Se observó marcada hipoperfusión en el complejo hipocámpico-amigdalóide, cíngulo posterior, tálamo y cíngulo anteriores en el grupo de sujetos con EA dudosa que desarrollaron la enfermedad. Basados en estos hallazgos concluyeron que un predictor preclínico involucra la alteración de una red cerebral importante para los procesos de memoria que puede afectarse desde las primeras etapas de la EA.

Para el diagnóstico diferencial de las demencias, el SPECT se ha empleado en varias investigaciones describiendo algunos patrones de perfusión característica. En las de origen vascular se observan zonas únicas o múltiples de hipoperfusión en forma de cuña o semicirculares que se pueden encontrar en cualquier región de la corteza cerebral (Gemmell y cols., 1989; Mielke y Heiss, 1998; Steinling y cols., 1995). En la enfermedad de Parkinson los resultados son variables ya que el flujo sanguíneo regional cerebral (fsrc) varía de acuerdo al nivel de L-dopa, presencia o ausencia de demencia y la severidad de la misma. En etapas tempranas existe hipoperfusión en los núcleos

caudados y tálamo, involucrándose otras áreas conforme progresa la enfermedad (Blesa, 1997; Brooks, 1997; Costa y cols., 1988; Herholz, 1997; Jagust, 1997; Pizzolato y cols., 1988). En pacientes con enfermedad de Huntington se ha descrito hipoperfusión de los ganglios basales, específicamente en los núcleos caudados (Gomez, 1996; Smith y cols., 1988). En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, se observa hipoperfusión cortical de los lóbulos frontales y parietales (Holman, 1986). Los pacientes con demencia por SIDA presentan un patrón variable, se ha descrito hipoperfusión cortical y subcortical asimétrica además de hipoperfusión temporoparietal bilateral o patrones atípicos (Holman y cols., 1992; Pohl y cols., 1988). Los pacientes con depresión muestran decremento en el FSRC en corteza prefrontal, sistema límbico y paralímbico (George y cols., 1994; Ito y cols., 1996; O'Connell y cols., 1989). Vasile y cols., (1996) describieron 14 pacientes ancianos deprimidos con hipoperfusión significativa en la región frontal lateral y menos significativa en las regiones temporal lateral y medial.

Existen numerosos estudios que correlacionan el funcionamiento cerebral con la ejecución neuropsicológica en la EA (Bartenstein y cols., 1997; Buck y cols., 1997; Hirsch y cols., 1997; Klingelhofer y cols., 1996; Nadeau y cols., 1995; Postiglione y cols., 1993). Pacientes con alteraciones de lenguaje como denominación y fluidez verbal, se asocian con reducción del fsrc en el hemisferio izquierdo (Osmani y cols., 1994). La apraxia visoespacial se asocia con hipoperfusión en el hemisferio derecho (Postiglione y cols., 1993). Pacientes con alteración de la memoria semántica muestran disminución del fsrc en las

regiones temporal superior y parietal inferior del hemisferio izquierdo en estudios de SPECT y de PET (Demonet y cols., 1992; Gray y Cummings, 1994; Grossman y cols., 1993; Mazoyer y cols., 1993). La ejecución en tareas de atención espacial se ha asociado con hipoperfusión parietal derecha y ante tareas de atención selectiva con disminución del fsc del lóbulo parietal izquierdo (Buck y cols., 1997). Burns y cols., (1989) reportaron hipoperfusión en regiones temporoparietales asociada con los puntajes del Mini Mental State Examination (Folstein, 1975). Otros estudios reportaron una correlación significativa entre la hipoperfusión en los lóbulos temporales y la ejecución en pruebas específicas de la memoria como el California Verbal Learning Test (Eberling y cols., 1993; Jagust y cols., 1992; Wolfe y cols., 1995).

Otra modalidad son los estudios de SPECT de activación los cuales se realizan cuando el sujeto resuelve una tarea cognoscitiva o se encuentra bajo estimulación sensorial. Los estudios de activación realizados en sujetos normales han permitido establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a diversas funciones cognoscitivas y en pacientes con demencia se ha investigado la capacidad residual del cerebro para compensar las lesiones así como la integridad del sistema afectado por la enfermedad al ser desafiados con tareas cognoscitivas. Esta modalidad de estudio requiere contar con un estudio base y un estudio experimental que puede realizarse en la misma sesión con dosis divididas del radiofármaco o bien en días separados con dosis completas. La duración de las tareas es de 5' aproximadamente y la inyección

se aplica desde el inicio hasta 1.5 minutos después de empezar la tarea, se toman las imágenes del SPECT aproximadamente 30 minutos después de la inyección.

Los primeros estudios de SPECT de activación se enfocaron en tareas motoras en las cuales se esperaba validar la técnica al comparar los resultados con los datos neurofisiológicos del control de movimiento (George y cols., 1992; Pantano y cols., 1991). Woods y cols. (1991) diseñaron un estudio de activación visual utilizando estimulación fónica y demostraron un incremento del radiofármaco en la corteza visual. Le Scao y cols. (1991) exploraron los efectos de la estimulación tonal en las vías auditivas observándose un incremento en la perfusión del lóbulo temporal en un 17 a 19%. El utilizar tareas cognitivas más complejas como el paradigma atencional de Stroop ha demostrado activación en diversas regiones cerebrales del hemisferio izquierdo, especialmente en la corteza del cíngulo anterior (Camargo y cols., 1991; Pardo y cols., 1990).

Hasta la fecha se han realizado muy pocos estudios de SPECT de activación en pacientes con demencia. Riddle y cols. (1993) examinaron a través del SPECT con dosis divididas de HMPAO a diez pacientes con DTA y nueve sujetos control durante una tarea de memoria de reconocimiento verbal. El paradigma consistió en una condición basal con la repetición de las palabras "si-no" y una condición de activación que involucraba el reconocimiento (constestando "si-no") de palabras de una lista aprendida previamente junto con palabras distractoras. Los resultados indicaron que en la

tarea basal, el radiofármaco se distribuyó en la corteza frontal, temporal y parietal de ambos grupos, mientras que en la tarea de reconocimiento los sujetos control, y no los pacientes, mostraron los efectos de la activación. Los sujetos control mostraron incrementos significativos del fármaco en áreas frontal, cíngulo anterior y parietal del hemisferio izquierdo así como una hipoactivación del tálamo. Los pacientes no mostraron un incremento en el fármaco de las áreas corticales, los únicos cambios significativos fueron pequeños decrementos en áreas del cíngulo. En otros estudios, Cardebat y cols. (1996) reportaron activación de la corteza temporal medial posterior del hemisferio izquierdo durante el procesamiento de una tarea de memoria episódica y actividad del área frontal inferior izquierda durante una tarea de memoria semántica en un paciente con atrofia temporal inferior izquierda. En un estudio más reciente, Cardebat y cols. (1998) mostraron diferencias en el fsrc ante una tarea de memoria episódica verbal en un grupo de 17 pacientes con EA y 20 ancianos normales, utilizando ^{133}Xe en tres situaciones experimentales: condición de reposo, escucha pasiva y memorización de palabras. reportaron activación en regiones corticales y subcorticales izquierdas ante la tarea de memorización en el grupo control, mientras que en el grupo de pacientes observaron hipoperfusión temporal-occipital y temporal medial superior del hemisferio izquierdo.

En un estudio más reciente, Koguere y cols., (2000) midieron el fsrc con HMPAO en 32 pacientes con DCI y 45 sujetos control. Los pacientes cubrieron el

criterio diagnóstico de EA dos años después del estudio. En los resultados observaron un decremento bilateral del cíngulo posterior y precuneus en la condición basal. Durante un estudio de seguimiento observaron reducciones en el hipocampo izquierdo y giro hipocampal.

El SPECT es una herramienta diagnóstica importante en la evaluación de la EA. Los patrones de alteración en el fsc descritos hasta la fecha nos ayudan en la detección temprana de esta enfermedad así como en el diagnóstico diferencial de otras causas de demencia. Su mayor utilidad es en el ámbito clínico ya que arroja un alto porcentaje de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Si se combinan los hallazgos del SPECT en modalidad de reposo y activación, estudios morfológicos y la evaluación neuropsicológica es posible mapear con precisión la topografía de la disfunción cerebral. Finalmente, la técnica del SPECT llevada a cabo con un buen control de calidad en todos sus aspectos es una herramienta potencial en la evaluación diagnóstica y pronóstica del paciente con EA así como de aporte valioso en la investigación de esta enfermedad.

CAPITULO 4.

METODOLOGIA.

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI a través de la técnica del SPECT de activación.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.- Describir cualitativamente los cambios del flujo sanguíneo regional cerebral en un grupo de sujetos con DCI en una tarea de memoria verbal a través del SPECT de activación.

2.- Aportar datos cuantitativos de los cambios del fsrc en un grupo de sujetos con DCI en una tarea de memoria verbal a través del SPECT de activación.

3.- Describir cualitativamente los cambios del fsrc en un grupo de sujetos asintomáticos en una tarea de memoria verbal a través del SPECT de activación.

4.- Aportar datos cuantitativos de los cambios del fsrc en un grupo de sujetos asintomáticos en una tarea de memoria verbal a través del SPECT de activación.

5.- Comparar las diferencias del fsrc entre los sujetos con DCI y los sujetos asintomáticos.

VARIABLES:

- Flujo sanguíneo regional cerebral: número de cuentas por pixel medidas en diferentes regiones cerebrales.

- **HIPOTESIS:**

H1: Existen cambios en el flujo sanguíneo regional cerebral en un grupo de sujetos con DCI ante la resolución de una tarea de memoria verbal.

- **DISEÑO DE INVESTIGACION:**

Investigación no experimental transversal descriptiva debido a que se estudió a un grupo de sujetos con DCI como una situación ya existente recolectando los datos del SPECT de activación funcional en un solo momento. Se evaluaron los valores manifestados en el fsrc ante un paradigma de memoria verbal.

- **MUESTRA:**

Se trató de una muestra no probabilística de sujetos voluntarios referidos por el Servicio de Geriátrica del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran" de la Cd. De México.

1.- Se formó un grupo de 10 sujetos con DCI de acuerdo a los siguientes criterios diagnósticos:

- a) Presencia de quejas subjetivas de deterioro de memoria confirmado por un familiar.
- b) Presentar un decremento en los puntajes de pruebas que evalúen funciones de memoria sin influir en su actividad social y ocupacional.
- c) Funcionamiento cognitivo general dentro del rango esperado para su edad.
- d) Presentar 1.5 a 2 desviaciones estándar por debajo del rango esperado para su edad en el NEUROPSI (subpruebas de atención y memoria) (Ostrosky-Solís y cols., 1994).
- e) No presentar un diagnóstico de demencia probable de acuerdo a los criterios del DSM-IV (IV (American Psychiatric Association, 1994) y la NINCDS-ADRDA (McKhann y cols., 1984).

f) Excluir otras fuentes de demencia a través de exámenes de laboratorio y Tomografía Computarizada (TC).

g) Tener un puntaje de CDR ≥ 0.05 .

h) Obtener un puntaje igual o menor de 10 puntos de acuerdo al Cuestionario de Depresión Geriátrica (GDS) (Yesavage y Brink, 1983).

Durante el análisis de los estudios de SPECT se detectaron tres casos de pacientes con eventos multi-infárticos, mismos que se descartaron de la muestra. Por lo que el grupo DCI quedó conformado por 7 sujetos.

2. Se formó un grupo control de 10 sujetos asintomáticos pareados por edad y escolaridad con el grupo de sujetos con DCI. Los criterios de inclusión fueron:

a) No presentar demencia de acuerdo a los criterios de DSM IV.

b) No presentar antecedentes de enfermedades neurológicas psiquiátricas de acuerdo a una historia clínica y a un examen neurológico.

c) Sujetos activos y funcionalmente independientes.

d) Obtener un puntaje igual o menor de 10 en el GDS.

e) Calificar dentro del rango esperado para su edad en el NEUROPSI.

Todos los sujetos que participaron en el estudio firmaron una carta de consentimiento en donde se les explicó el objetivo del presente estudio así como la inocuidad del radiofármaco utilizado.

EQUIPO Y MATERIAL:

Los estudios se llevaron a cabo en el departamento de Medicina Nuclear dependiente de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Mexicano de Psiquiatría, con un equipo Gamma Cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT marca "Siemens" con 70 multiplicadores por detector, con colimador neurofocal especialmente diseñado para estudios cerebrales. El medio de contraste que se empleó fue Tc99m-dímero de etil-cisteinato (Tc99m-ECD).

ESTIMULOS:

El paradigma de SPECT cerebral funcional se dividió en dos condiciones de estudio por lo que se requirió de los siguientes estímulos.

• Lista control: se grabaron en un cassette 50 estímulos "SI-NO" en voz femenina con un tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos.

• Lista de palabras de aprendizaje: se emplearon 10 palabras bisilábicas de amplia frecuencia de uso en el Español, las cuales se presentaron durante siete ensayos o hasta garantizar el aprendizaje total de las palabras.

• Lista de palabras de reconocimiento: se grabaron en un cassette 50 palabras bisilábicas en voz femenina con un tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos. En esta lista se incluyeron las palabras de la lista de aprendizaje en dos ocasiones (n=20) y palabras distractoras (n=30) relacionadas semántica o fonológicamente con las palabras aprendidas.

PROCEDIMIENTO:

SPECT de activación:

Se realizó este estudio en una misma sesión de evaluación utilizando dosis divididas del radiofármaco Tc99m-ECD durante dos condiciones: la basal y la de reconocimiento. El día del estudio se canalizó una vía venosa y el sujeto permaneció en estado de relajación dentro de un cuarto libre de estímulos visuales, auditivos y táctiles, con temperatura adecuada y luz tenue.

Condición basal: Se colocó al sujeto un antifaz y los audífonos a través de los cuales escuchó la lista control y se le pidió que repitiera "SI o NO" . Un minuto después de iniciar esta tarea se administró 12 mci del radiofármaco. Al terminar la tarea, el sujeto permaneció 15 minutos en estado de relajación sin estimulación visual y auditiva.

Condición de reconocimiento: Se realizaron los ensayos de aprendizaje de una lista de 10 palabras, terminada esta fase permaneció 5 minutos en estado de relajación. Posteriormente escuchó la lista de reconocimiento contestando "SI" ante las palabras aprendidas y "NO" ante las palabras distractoras. Un minuto después de iniciada esta tarea se administró 20 mci del radiofármaco. Al terminar, el sujeto permaneció 15 minutos en estado de relajación sin estimulación visual y auditiva.

Después de cada una de las condiciones de estudio se recostó al sujeto en la camilla del equipo orientando su cabeza en el eje orbitomeatal. El cabezal de la gammacámara giró en un ángulo de 360° alrededor de la cabeza del paciente obteniendo un mínimo de 64 proyecciones angulares. El tiempo aproximado de adquisición de los estudios fue de 20 a 30 minutos para la condición basal y de 10 a 15 minutos para la condición de reconocimiento.

RECOLECCION DE DATOS:

Las imágenes del SPECT cerebral se procesaron para obtener cortes coronales, sagitales y transversales. Una vez procesadas las imágenes se trazaron diversas regiones de interés: en un corte bajo se ubicaron las regiones del cíngulo anterior, frontal, temporal superior, temporal medial, cíngulo posterior y occipital; las regiones subcorticales que se analizaron fueron las del caudado, putamen y tálamo; en un corte alto se trazaron las regiones del cíngulo anterior, frontal, parietal, cíngulo posterior y occipital. Como región de referencia se consideró al cerebelo. De cada una de estas regiones se obtuvo el número de cuentas por pixel.

ANALISIS DE LAS IMÁGENES

Se calcularon índices de activación para cada región de interés al normalizar las cuentas de la condición de activación a través de la siguiente fórmula (Busatto y cols., 1995):

$R_{\text{basal}} = \text{cuenta basal} / \text{cerebelo basal}$.

$R_{\text{activación}} = (\text{cuenta activación} - \text{cuenta basal}) / \text{cerebelo basal}$.

$\text{Índice de activación} = (R_{\text{activación}} - R_{\text{basal}}) / (R_{\text{activación}} + R_{\text{basal}})$.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Con los datos obtenidos en la condición basal y la condición de activación se utilizó un análisis t de student para muestras relacionadas para estudiar las características de activación en las diversas zonas de interés seleccionadas en cada grupo.

Con los índices obtenidos a través de la fórmula antes descrita se realizó un análisis t de student para muestras independientes para estudiar las características de activación entre el grupo con DCI y el grupo de sujetos asintomáticos.

CAPITULO 5.

RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

La tabla 1 muestra las características de edad y escolaridad de los sujetos que participaron en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis t de muestras independientes en estas variables.

GRUPO	Género	Edad \bar{x} (d.e.)	Escolaridad \bar{x} (d.e.)
Control (n=7)	Hombres= 2 Mujeres= 5	60.2 (10.3)	13.4 (3.3)
DCI (n=7)	Hombres= 4 Mujeres= 3	64.8 (5.4)	11.4 (4.7)

TABLA 1: Características demográficas de la muestra que participó en el estudio.

RESULTADOS CONDUCTUALES.

En la tarea de aprendizaje, el grupo control logró una adecuada ejecución con un puntaje medio de 9.2 ± 1.2 de 10 palabras en la lista de aprendizaje. El grupo DCI logró un puntaje medio de 9.0 ± 1.0 de 10. Esto demuestra una adecuada ejecución, con una curva de aprendizaje ascendente en ambos grupos. Cualitativamente, se observó un efecto de primacía y presencia de perseveraciones en el grupo con DCI. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables. En la tabla 2 se muestran estos resultados.

Variable	Grupo Control \bar{x} (d.e.)	Grupo DCI \bar{x} (d.e.)
Aprendizaje	9.2 (1.2)	9.0 (1.0)
Perseveraciones	0.9 (1.4)	2.0 (1.5)
Primacia	90.4 (25.3)	100 (0)
Presencia	95.1 (12.8)	90.4 (25.3)

TABLA 2: Resultados conductuales en la fase de aprendizaje. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El aprendizaje se logró en el ensayo 5 para el grupo control y en el ensayo 7 para el grupo DCI.

En la tarea de reconocimiento, el grupo control logró una ejecución con un puntaje medio de 18.4 ± 2.5 de 20 palabras en la lista de reconocimiento. El grupo DCI logró un puntaje medio de 17.4 ± 3.1 de 20. El grupo DCI mostró más emisión de errores (2.6 ± 3.1) que el grupo control (1.5 ± 2.5), sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables. En la tabla 3 se muestran estos resultados.

Variable	Grupo Control \bar{x} (d.e.)	Grupo DCI \bar{x} (d.e.)
Reconocimiento	18.4 (2.5)	17.4 (3.1)
Errores	1.5 (2.5)	2.6 (3.1)

Tabla 3: Resultados conductuales en la fase de reconocimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS DE SPECT EN EL GRUPO CONTROL.

A través del análisis estadístico con t de student para muestras relacionadas se identificaron diversas regiones de interés que mostraron diferencias estadísticamente significativas comparando la condición basal y la condición de activación. Estas diferencias se observaron en cíngulo anterior derecho del corte bajo ($t=2.55$, $P < .044$), cíngulo posterior derecho del corte bajo ($t=3.46$, $P < .013$), cíngulo posterior izquierdo del corte bajo ($t= 2.50$, $P < .047$), temporal superior derecho del corte bajo ($t= 2.75$, $P < .033$), temporal superior izquierdo del corte bajo ($t= 2.57$, $P < .042$), cíngulo posterior derecho en el corte alto ($t=2.58$, $P < .042$), parietal derecho en el corte alto ($t= 3.36$, $P < .015$), putamen derecho ($t=3.44$, $P < .014$), putamen izquierdo ($t=7.43$, $P < .000$) y tálamo derecho ($t=6.25$, $P < .001$). En la tabla 3 se muestran estos resultados. Los datos también señalaron una irrigación sanguínea normal en el resto de las regiones cerebrales estudiadas.

RESULTADOS DE SPECT				
Grupo Control: comparación Basal vs. Activación.				
REGIONES	BASAL		ACTIVACION	
	Hx. Izq.	Hx. Der.	Hx. Izq.	Hx. Der.
	\bar{X} (d.e.)	\bar{X} (d.e.)	\bar{X} (d.e.)	\bar{X} (d.e.)
<i>Corte bajo</i>				
Cíngulo anterior	35.1 (9.4)	34.7 (9.2)	38.1 (10.7)	40.0 (10.0)*
Frontal	39.1 (11.1)	40.8 (11.1)	42.1 (9.5)	43.5 (10.4)
Temporal sup.	37.3 (10.9)	40.4 (9.7)	41.4 (10.1)*	46.1 (10.7)*
Temporal med.	40.6 (10.4)	40.0 (10.7)	43.4 (9.9)	43.2 (8.3)
Cíngulo posterior	36.4 (9.9)	39.0 (9.3)	40.0 (8.6)*	43.0 (8.5)*
<i>Corte alto</i>				
Cíngulo anterior	34.5 (9.9)	33.4 (8.3)	37.9 (10.5)	53.0 (11.4)
Frontal	38.2 (10.4)	39.8 (10.7)	39.5 (9.7)	41.8 (10.1)
Parietal	39.4 (9.0)	40.0 (9.0)	40.5 (9.6)	42.2 (9.4)*
Cíngulo posterior	36.8 (6.8)	39.0 (9.2)	41.2 (10.9)	44.8 (12.4)*
<i>Subcortical</i>				
Caudado	34.7 (9.1)	36.1 (10.1)	37.0 (8.9)	36.5 (9.8)
Putamen	38.4 (11.9)	40.4 (11.6)	42.0 (11.8)*	43.8 (11.5)*
Tálamo	35.7 (9.1)	36.1 (8.8)	38.2 (8.2)*	39.7 (8.7)*

Tabla 3. Análisis del grupo control comparando la condición basal vs. Activación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con t-Student en las regiones marcadas con *.

Estas regiones que mostraron diferencias estadísticamente significativas se comportaron de manera diferencial. Algunas mostraron efectos de hipoactivación (menor flujo sanguíneo cerebral) y otras mostraron efectos de hiperactivación (mayor flujo sanguíneo cerebral) al comparar los puntajes con respecto al cerebelo. Las regiones que mostraron hipoactivación fueron tálamo izquierdo y derecho, cíngulo posterior izquierdo, cíngulo anterior derecho, putamen izquierdo y parietal derecho. Las regiones que mostraron hiperactivación fueron cíngulo posterior derecho en los cortes alto y bajo y el putamen derecho (Figura 2).

RESULTADOS DE SPECT EN EL GRUPO DCI.

A través del análisis estadístico con *t* de student para muestras relacionadas se identificaron algunas regiones de interés que mostraron diferencias estadísticamente significativas comparando la condición basal y la condición de activación. Estas diferencias se observaron en caudado izquierdo en corte bajo ($t=2.77$, $P<.032$), tálamo derecho en corte bajo ($t= 2.65$, $P<.038$) y tálamo izquierdo en corte bajo ($t=2.93$, $P<.026$). En la tabla 4 se muestran estos resultados.

RESULTADOS DE SPECT				
Grupo DCI: comparación Basal vs. Activación.				
REGIONES	BASAL		ACTIVACION	
	Hx. Izq. \bar{X} (d.e.)	Hx. Der. \bar{X} (d.e.)	Hx. Izq. \bar{X} (d.e.)	Hx. Der. \bar{X} (d.e.)
Corte bajo				
ángulo anterior	39.8 (14.2)	41.0 (14.7)	39.0 (13.8)	39.7 (16.1)
frontal	44.0 (17.1)	44.2 (16.8)	43.1 (15.5)	44.7 (16.3)
temporal sup.	42.8 (17.1)	45.0 (18.7)	42.0 (16.2)	44.8 (18.3)
temporal med.	44.1 (15.9)	44.5 (16.5)	44.2 (16.3)	43.7 (15.8)
ángulo posterior	40.5 (15.4)	42.4 (14.9)	41.5 (14.3)	42.1 (14.9)
Corte alto				
ángulo anterior	37.4 (14.8)	37.1 (14.9)	38.1 (17.9)	41.2 (20.1)
frontal	40.7 (16.1)	42.3 (15.8)	41.1 (16.0)	42.8 (16.6)
parietal	42.0 (16.0)	42.5 (15.8)	41.7 (15.6)	42.7(15.8)
ángulo posterior	44.8 (16.1)	45.4 (15.1)	46.5 (15.7)	46.1 (15.7)
Subcortical				
caudado	37.0 (13.6)	39.8 (15.6)	39.4 (14.7)*	40.0 (13.7)
putamen	42.1 (17.1)	44.2 (17.7)	42.5 (16.6)	43.4 (16.2)
tálamo	40.0 (15.3)	39.5 (15.1)	40.1 (15.8)	39.7 (16.5)*

Tabla 4. Análisis del grupo DCI comparando la condición basal vs. Activación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con *t*-Student en las regiones marcadas con *.

Estas regiones con diferencias estadísticamente significativas mostraron una conducta de hipoactivación (menor flujo sanguíneo cerebral) al comparar los puntajes con respecto al cerebelo (Figura 3). Estos datos también reflejaron una irrigación cerebral normal en el resto de las regiones cerebrales estudiadas.

SPECT DE ACTIVACIÓN EN EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DCI.

A través del análisis estadístico se identificaron algunas regiones cerebrales que mostraron diferencias estadísticamente significativas comparando la condición de activación entre el grupo control y el grupo DCI. Estas diferencias se observaron en cíngulo posterior derecho del corte alto ($F= 5.950, P<.033$), cíngulo posterior izquierdo en corte alto ($F= 7.754, P<.018$), putamen izquierdo ($F= 8.373, P<.013$) y tálamo derecho ($F= 5.008, P<.045$). Estos datos señalaron una mayor actividad en el cíngulo posterior derecho e izquierdo en el grupo DCI, mientras que en el grupo control se observó mayor actividad en el putamen izquierdo y tálamo derecho. Estos datos se muestran en la tabla 5.

RESULTADOS DE SPECT				
Comparación entre el grupo control y el grupo DCI.				
REGIONES	Gpo. Control		Gpo. DCI	
	Hx. Izq. ξ (d.e.)	Hx. Der. ξ (d.e.)	Hx. Izq. ξ (d.e.)	Hx. Der. ξ (d.e.)
<i>Corte bajo</i>				
Cíngulo anterior	-.87 (.34)	-.54 (.73)	-1.1 (.21)	-1.1 (.31)
frontal	-.82 (.18)	-.87 (.17)	-1.0 (.19)	-.97 (.14)
temporal sup.	-.78 (.19)	-.82 (.17)	-1.0 (.16)	-1.0 (.16)
temporal med.	-.87 (.21)	-.76 (.20)	-1.0 (.11)	-1.0 (.12)
Cíngulo posterior	-.81 (.19)	-.81 (.15)	-.91 (.22)	-1.0 (.09)
<i>Corte alto</i>				
Cíngulo anterior	-.89 (.22)	-.96 (.32)	-1.0 (.30)	-.89 (.25)
frontal	-.92 (.09)	-.89 (.16)	-.98 (.15)	-1.0 (.12)
parietal	-.95 (.10)	-.90 (.07)	-1.0 (.10)	-1.0 (.11)
Cíngulo posterior	-.78 (.25)*	-.79 (.17)*	-.85 (.10)*	-.88 (.22)*
<i>Subcortical</i>				
Caudado	-.89 (.23)	-.98 (.29)	-.91 (.27)	-.97 (.24)
putamen	-.81 (.10)*	-.83 (.14)	-.79 (.09)*	-1.0 (.12)
tálamo	-.87 (.21)	-.81 (.11)*	-1.0 (.19)	-.78 (.17)*

Tabla 5. Análisis t para muestras independientes comparando al grupo control y al grupo DCI. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las regiones marcadas con *.

CAPITULO 6.

DISCUSION Y CONCLUSION.

A lo largo de la década pasada, los avances tecnológicos han incrementado la variedad y disponibilidad de técnicas de imagenología cerebral que representan grandes ventajas para la precisión en el diagnóstico y en el pronóstico de las demencias. Estos avances tecnológicos incluyen la evaluación neurorradiológica como la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y la Resonancia Magnética Funcional (RMf). Actualmente, en nuestro país sólo se cuenta con las dos últimas.

El SPECT es una técnica de neuroimagen de carácter funcional que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco, cuya captación por el tejido encefálico aporta información cuantitativa y cualitativa del flujo sanguíneo regional cerebral. Diversos estudios han reportado que el SPECT en reposo puede diferenciar entre pacientes con demencia y sujetos sin trastornos con una especificidad de 86%, una sensibilidad de 96% y una confiabilidad diagnóstica de 96%. Estos estudios han demostrado que en las primeras etapas de la DTA, las deficiencias de flujo se encuentran en las regiones temporo-parietales y se extienden hacia las regiones frontales en cuanto progresa la enfermedad.

Una reciente modalidad del SPECT cerebral son los estudios de activación. Estos estudios se realizan mientras el sujeto se encuentra resolviendo una tarea cognoscitiva o se encuentra bajo estimulación sensorial. Los estudios de activación ofrecen la oportunidad de observar los cambios en el funcionamiento cerebral asociados a procesos cognoscitivos. Estos estudios han permitido explorar los cambios metabólicos cerebrales relacionados con

áreas cognitivas específicas y establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a diversas funciones cognitivas (Demonet y cols., 1992; De Kosky y cols., 1990)..

En estudios con pacientes que presentan un cuadro demencial, se ha investigado la capacidad residual del cerebro para compensar las lesiones así como la integridad de los sistemas cerebrales que han sido afectados por la enfermedad al ser desafiados con tareas cognitivas. Los estudios de SPECT de activación en la EA se han enfocado a investigar los patrones del flujo sanguíneo regional cerebral (fsrc) ante tareas de memoria episódica verbal, memoria semántica y memoria de reconocimiento. Sin embargo, este tipo de estudios en el DCI son escasos. Por lo tanto el objetivo del presente estudio fue estudiar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI a través de la técnica del SPECT de activación al analizar la actividad cerebral subyacente a la resolución de una tarea de memoria verbal de reconocimiento.

Para lograr este objetivo se estudió una muestra total de 20 sujetos. Diez sujetos con diagnóstico clínico de DCI y 10 sujetos asintomáticos. Los sujetos con DCI fueron evaluados y remitidos por el Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran" de la Cd. De México de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos por Peterson (1999). Estos criterios incluyeron la presencia de quejas subjetivas de deterioro de memoria confirmado por un familiar, presentar un decremento en los puntajes de pruebas que evaluaron funciones de memoria y el funcionamiento cognitivo general dentro del rango esperado para su edad al evaluarlos con el NEUROPSI en las subpruebas de atención y memoria, no presentaron un diagnóstico de demencia probable de acuerdo a los criterios del DSM-IV (IV (American Psychiatric Association, 1994) y la NINCDS-ADRDA (McKhann y cols., 1984), también se excluyeron otras fuentes de demencia a través de exámenes de laboratorio y Tomografía Computarizada (TC).

Dentro del proceso de evaluación psicológica y selección del grupo DCI todos los sujetos cumplieron estos criterios, sin embargo durante el análisis de las imágenes con el SPECT se detectaron tres casos de pacientes con eventos multi-infárticos, mismos que se descartaron de la muestra. Por lo que el grupo DCI quedó conformado por 7 sujetos y se demostró la confiabilidad diagnóstica de esta técnica.

A través del análisis de los datos obtenidos en este estudio se confirmó la hipótesis planteada: Si existen cambios en el flujo sanguíneo regional cerebral en un grupo de sujetos con DCI ante la resolución de una tarea de memoria verbal. El análisis del SPECT reflejó cambios del flujo sanguíneo regional cerebral en el grupo control con la activación de regiones subcorticales en el putamen derecho y en el cíngulo posterior derecho. Estos resultados de activación concuerdan con anteriores estudios de activación en sujetos que resuelven una tarea de memoria. Por ejemplo, Backman y cols., (1999) reportaron actividad bilateral en la corteza prefrontal dorsolateral y orbital, precuneus izquierdo y cerebelo derecho durante la resolución de una tarea de memoria, así también observaron un decremento en temporal izquierdo. Riddle y cols., (1993) también reportaron la activación en la corteza frontal dorsolateral, cíngulo anterior y parietal izquierdo durante la resolución de una tarea de memoria de reconocimiento. La activación de estas áreas indica que una larga red cerebral se encuentra involucrada en las funciones de evocación de la memoria episódica, las cuales se encuentran con un funcionamiento adecuado durante el envejecimiento normal.

El grupo de DCI no mostró efectos de activación encontrándose hipoactivación en las regiones del tálamo bilateral y el caudado izquierdo. En estudios recientes también se encuentran resultados similares. Kogure y cols., (2000) observaron hipoactivación en las regiones del cíngulo posterior, precuneus, hipocampo izquierdo y giro hipocampal en un grupo de sujetos con DCI al utilizar SPECT con HMPAO. Riddle y cols., (1993) reportaron regiones

hipoactivadas en todas las áreas corticales estudiadas en un grupo de pacientes con EA. El análisis de estos datos muestran un patrón característico de decremento selectivo en regiones subcorticales del cerebro, especialmente del hemisferio izquierdo. Esta alteración en el flujo sanguíneo regional cerebral podría estar cercanamente relacionada al proceso patofisiológico de la Enfermedad de Alzheimer y es posible considerarlas como importantes predictores de las alteraciones cognitivas en el DCI (Hunter y cols., 1989; Riddle y cols., 1993). Estas áreas hipoactivadas pueden estar reflejando entradas aferentes anormales así como la falla neuronal local. Hallazgos patológicos también apoyan la asociación entre la pérdida de terminales sinápticas, las cuales contribuyen a la demanda metabólica local y el deterioro cognitivo (Armstrong, 1996; Haug, 1983; Price, 1991).

Estas regiones subcorticales hipoactivadas pueden estar reflejando cambios histopatológicos característicos de la demencia como lo son las *placas neuríticas*, *ovillos neurofibrilares intracelulares*, degeneración granulovacuolar y angiopatía amiloide. Se ha señalado que estos cambios histopatológicos suelen comenzar en el córtex entorrinal, de ahí pasan a otras áreas del lóbulo temporal medial, incluyendo al hipocampo, la amígdala y el giro parahipocámpico. Posteriormente, las lesiones se extienden a las áreas parietotemporal y frontal. Esta neurodegeneración altera también el funcionamiento de diversos sistemas de neurotransmisores como los sistemas colinérgico, adrenérgico y serotoninérgico, especialmente el del sistema colinérgico que se considera como la base neuroquímica de las funciones de memoria. Las regiones subcorticales y el área del sistema límbico que incluye la amígdala y el hipocampo, poseen altas concentraciones de axones colinérgicos, seguido por la región paralímbica, luego la zona de asociaciones de la corteza, y por último, la corteza visual primaria (Cummings, 2000; Muñoz, 2000; Selkoe, 1991; Armstrong, 1996). De manera que es posible señalar que el inicio de las alteraciones del deterioro en el DCI comienzan con disfunciones

metabólicas de regiones subcorticales, estableciéndose el inicio de la reacción en cascada de la degeneración histopatológica característica de la DTA.

Los resultados obtenidos en este estudio pueden aportar información valiosa hacia los dos campos teóricos que intentan explicar los cambios cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento. Uno de estos campos señala que durante el envejecimiento se desarrolla un decremento general en los recursos mentales que son necesarios para resolver un problema o una tarea cognoscitiva al presentar un enlentecimiento general en la velocidad de procesamiento (Cerella, 1990; Salthouse, 1985 en Banich, 1997). La evidencia que apoya esta teoría proviene de estudios que comparan la ejecución entre jóvenes y adultos de la tercera edad a través de una variedad de tareas. Generalmente los adultos se desempeñan más pobremente que los jóvenes y estas diferencias se acentúan ante tareas que demandan aspectos de procesamiento central (p.ej. búsqueda de memoria) que en tareas que demandan aspectos de procesamiento periférico como en tareas perceptuales (p. ej. identificar rápidamente estímulos). La conclusión que deriva de estos datos es que el envejecimiento disminuye la habilidad para procesar tareas, especialmente aquellas que son complejas.

El segundo campo teórico que trata de explicar los cambios cognoscitivos que ocurren durante el envejecimiento señala que estos cambios son producto de un déficit específico en los procesos inhibitorios (Hasher y Zacks, 1988 en Banich, 1997). La evidencia neuropsicológica ha demostrado que los procesos asociados con aspectos de control inhibitorio se encuentran en las regiones cerebrales que muestran mayores cambios durante el envejecimiento, tales regiones cerebrales afectadas son los lóbulos frontales y las áreas de asociación posteriores. Este patrón de disminución en la adquisición de información con la edad refleja un decline en la memoria secundaria como ha sido reportada por Craik y cols. (1991). Generalmente, las tareas que evalúan las funciones de memoria primaria o memoria a corto plazo se

encuentran relativamente conservadas, mientras que aquellas que reflejan la transferencia de información hacia la memoria secundaria o memoria a largo plazo declinan significativamente con la edad. El decremento en el aprendizaje o adquisición refleja una falla en la consolidación o asimilación por un defecto en la memoria reciente que refleja una falla de transmisión de información de la memoria primaria a la secundaria. El sustrato neurobiológico que subyace a este decline puede involucrar la pérdida celular en el hipocampo o la región parahipocámpal así como la reducción en las funciones de neurotransmisores. Se ha reportado una reducción en la densidad celular en el hipocampo normal con la edad y los datos del presente estudio aportan la disminución metabólica de regiones subcorticales asociadas con el DCI, aunque todavía no está claro si esta reducción se relaciona con un decline funcional en los procesos de aprendizaje (Petersen y cols., 1991) o a un deficiente proceso de codificación inicial de información (Mayes y Meudell, 1981).

Otro indicador importante observado en el presente estudio fue la detección de cambios en el fsc de diversas regiones antes de que aparezcan los cambios conductuales. Es decir, en las pruebas de memoria verbal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad total de palabras evocadas y almacenadas, tampoco se observaron efectos de primacía y resencia, perseveraciones o intrusiones. El único dato cualitativo a destacar resultó el número de ensayo en el cual se logró el aprendizaje de las palabras. El grupo control de sujetos asintomáticos logró consolidar el aprendizaje en el ensayo 5, mientras que el grupo DCI logró el aprendizaje en el ensayo 7. Se ha señalado que las deficiencias de codificación en el envejecimiento normal pueden deberse a limitaciones en la capacidad atencional, mientras que en los pacientes con EA se observa una deficiencia en el acceso y hasta en la integridad estructural de la memoria semántica, la cual es necesaria para una codificación adecuada (Mayes y Meudell, 1981). Por lo tanto la actividad funcional del SPECT podría ser un índice prodrómico de la

demencia ya que es posible detectar cambios en el fsrc antes de manifestarse los cambios comportamentales.

Las investigaciones sobre el DCI ayudarán a identificar gente en riesgo de presentar EA y para desarrollar medios preventivos y de retraso del inicio de esta demencia. Anteriormente, era difícil evaluar gente con DCI ya que no se contaba con una definición clara de los síntomas, además, al combinar tratamientos efectivos con los hallazgos de clasificación y detección de estos pacientes es posible retrasar la aparición de la EA. El retrasar o prevenir este proceso aún en una fracción de personas podría tener profundos efectos sociales y económicos. El trabajo en el DCI enfoca su atención en personas con alteraciones de memoria leves ya que se ha demostrado que ciertas características de los olvidos pueden ser un signo temprano del desarrollo de la EA. Por lo tanto, una meta del trabajo de investigación del DCI también incluye enfocar la atención médica y científica hacia el principio del espectro de pérdida de memoria e identificar gente en las etapas tempranas de lo que podría convertirse en pacientes con demencia.

Como se ha mencionado en la introducción, uno de los principales problemas en la búsqueda de posibilidades terapéuticas, es que el diagnóstico de la enfermedad se realiza en etapas avanzadas cuando el deterioro conductual y del Sistema Nervioso Central (SNC) es generalizado. Así, la identificación temprana y el diagnóstico diferencial de un cuadro demencial son de gran importancia para el desarrollo de cualquier terapia potencial que intentente prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad. Aún más, cualquier terapia potencial se debe ofrecer durante las etapas iniciales del proceso demencial, ya que es en este momento que el tratamiento puede tener algún beneficio, como por ejemplo detener o retrasar la sintomatología en cascada que emerge una vez que se inicia el cuadro y/o la compensación de las alteraciones bioquímicas. Para poder llevar a cabo una evaluación precisa de la efectividad de un proceso terapéutico, es necesario contar con medidas

confiables y sensibles de las conductas que se desean modificar. Actualmente no existen marcadores biológicos definitivos de la enfermedad, el diagnóstico "in vivo" se basa en una evaluación integral clínica, neurorradiológica y neuropsicológica. El uso de criterios diagnósticos inexactos no sólo puede confundir cuadros demenciales de diversas etiologías sino también confundirse con un envejecimiento normal. A la fecha, los estudios de marcadores genéticos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, pero no pueden predecir cuando el individuo presentará síntomas clínicos. Uno de los problemas más difíciles en el diagnóstico diferencial de las demencias es la distinción entre el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico. En la mayoría de los individuos en edad avanzada se presentan cambios cognoscitivos que alteran los procesos de atención, memoria, lenguaje, percepción, etc., por lo que el diagnóstico diferencial entre el envejecimiento normal y los cambios asociados a los procesos demenciales, representa un problema central tanto para el diagnóstico como para las posibilidades de tratamiento. En la actualidad, las investigaciones que intentan caracterizar el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico se han enfocado en la combinación de métodos y técnicas de estudio que contribuyan para caracterizar el diagnóstico clínico, especialmente en las primeras fases.

En la actualidad se conoce poco acerca de la fase temprana presintomática y acerca de las manifestaciones preclínicas de la enfermedad. Como se revisó anteriormente, en las etapas intermedias y tardías de la enfermedad los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, muestran que el diagnóstico de la EA puede ser realizado con alta confiabilidad. En contraste en las etapas tempranas y preclínicas de la enfermedad, los síntomas de los individuos pueden ser ambiguos y confundirse fácilmente con formas benignas de trastornos de memoria asociados con envejecimiento normal. El proceso patogénico temprano de la EA es prolongado y que se puede extender durante varias décadas. Las etapas preclínicas de la EA se pueden separar en

dos: un periodo largo "periodo latente" en donde no hay síntomas observables de la enfermedad seguido por un periodo más corto, la fase prodrómica en la que se observan síntomas leves pero aun no se cumple con el diagnóstico clínico (Petersen y cols., 1999; Katzman, 1986). Los estudios neuropsicológicos han reportado que existe una fase preclínica de la demencia, que se puede identificar neuropsicológicamente 1 a 13 años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad.

Los datos observados en este estudio de SPECT de activación pueden ser útiles en la predicción de sujetos que pueden desarrollar la EA. Las implicaciones de estudios con SPECT de activación en el DCI abarcan el uso combinado de métodos que permiten estudiar la función cerebral, como la evaluación neuropsicológica y el SPECT de activación podría incrementar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico en etapas tempranas y aún preclínicas de la demencia. Estos índices podrían ser indicadores tempranos de un proceso demencial.

Sin embargo, el presente estudio mostró algunas limitaciones como el número reducido de sujetos que participaron en la muestra haciendo importante el incremento de la misma, así como diferencias metodológicas como la sustancia de radiofármaco y el equipo de SPECT utilizados. Otra sugerencia importante que surgió del presente estudio es realizar un seguimiento de esta población.

BIBLIOGRAFIA.

American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed. Masson, México, 1996.

Arbizu, J; García, M. Radiotrazadores en SPECT cerebral. Rev Neurol, 22: s19-s26, 1994.

Ardila, A; Rosselli, M. Neuropsychological characteristics of normal aging. Develop Neurospsych, 5: 307-320, 1989.

Armstrong, R. The spacial pattern of discrete-amyloid deposits in Alzheimer's disease reflects synaptic disconnection. Demencia, 7: 86-90, 1996.

Arias, C. Enfermedad de Alzheimer. En: Enfermedades neuropdegenerativas: mecanismos celulares y moleculares. México: Fondo de Cultura Económica, 1999.

Asenbaum, S; Brücke, T; Pirker, W; Pietrzyk, U; Podreka, I. Imaging of cerebral blood flow with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: a comparison, J Nuc Med, 39: 613-618, 1998.

Backman, L; Anderson, J; Nyberg, L; Winblad, B; Nordberg, A; Almkvist, O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. Neurology, 52: 1861- 1870, 1999.

Banich, M. Neuropsychology. The neural baases of mental function. EUA:Houghton Mifflin Company, 1997.

Bartenstein, P; Minoshima, S; Hirsch, C; Buch, K y cols. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. J Nucl Med, 38: 1095-1101, 1997.

Blackford, R; LaRue, A. Criteria for diagnosing age-asociated memory impairment: proposed improvements from the field. Dev Neuropsychol, 5: 295-306, 1989.

Blesa, R. PET and SPECT in Parkinson's disease. Rev Neurol, 25 (suppl. 2): s147-s150, 1997.

Blessed, G; Tomlinson, B; Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry, 114: 797-811, 1968.

Brooks, C. PET and SPECT studies in Parkinson's disease. *Bailliere's Clin Neurol*, 6: 79-87, 1997.

Buck, B; Black, S; Behrmann, M; Caldwell, C; Bronskill, M. Spatial and object based attentional deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 120: 1229-1244, 1997.

Busatto, G; David, A; Costa, D; Ell, P; Pilowsky, L; Lucey, J; Kerwin, R. Schizophrenic auditory hallucinations are associated with increased regional cerebral blood flow during verbal memory activation in a study using single photon emission computed tomography. *Psych Res: Neuroimaging*, 61: 255-264, 1995.

Camargo, E; Rivera, H; Sostre, S; Hoehn, R; Pearlson, G; McLeod, D; Szabo, Z; Madary, J; Harris, G; Wagner, H. Cerebral activation during the Stroop test identified by brain SPECT imaging. *Eur J Nucl Med*, 18, 595 (abst.), 1991.

Cardebat, D; Demonet, J; Celsis, P; Puel, M. Living/non-living dissociation in a case of semantic dementia: a SPECT activation study. *Neuropsychologia*, 34: 1175-1179, 1996.

Cardebat, D; Demonet, J; Puel, M; Agniel, A; Viallard, G; Celsis, P. Brain correlates of memory processes in patients with Dementia of Alzheimer's Type: a SPECT activation study. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 18: 457-462, 1998.

Castañeda, M; Ostrosky, F; Pérez, M; Rangel, L; Bobes, M. Evaluación electrofisiológica de la memoria semántica en la Enfermedad de Alzheimer. *Salud Mental*, 22: 1-6, 1999.

Costa, D; Ell, P; Burns, A; Philpot, M; Levy, R. CBF tomograms with (99mTc) HMPAO in patients with dementia (Alzheimer type and HIV) and Parkinson's disease-initial results. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 8(s109-s115), 1998.

Craik, F. Memory functions in normal aging. En Yanagihara T, Petersen R. Eds. *Memory disorder research and clinical practice*. New York: Dekker, 359-367, 1991..

Crook, T; Bartus, R; Ferris, S. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change- Report of a national institute of mental health work group. *Dev Neuropsychol*, 2: 261-276, 1986.

Cummings, J. Cholinesterasa inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psych*, 157: 4.15, 2000.

Daigneault, S; Barun, C; Whitaker, H. Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Dev Neuropsych*, 8: 9-114, 1992.

Dartigues, J; Commenges, D; Letenneur, L. Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology*, 16: 29-39, 1997.

Demonet, J; Choller, F; Ramsay, S. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, 115: 1753-1768, 1992.

De Kosky, S; Whih, W; Schmitt, F; Coupal, J; Kirkpatrick, C. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Disease Assoc Disorder*, 4: 14-23, 1990.

Dewan, M; Gupta, S. Toward a definite diagnosis of Alzheimer's disease. *Compreh. Pshychiatry*, 33:282-290, 1992.

Eberling, J; Reed, B; Baker, M; Jagust, W. Cognitive correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 50: 761-766, 1993.

Estadísticas vitales. Dirección General de Estadística Informática y Evaluación. USA, 1990.

Fabrigoule, C; Lafont, S; Letenneur, L; Rouch, I; Dartigues, J. WAIS similarities subtest performances as predictors of dementia in elderly community residents. *Iran Cogn*, 30: 323-326, 1996.

Farver, P; Farver, T. Performance of normal older adults on tests designed to measure parietal lobe functioning. *Am J Occupat Therapy*, 36: 444-449, 1982.

Folstein, M; Folstein, S; McHugn, P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 12: 189-198, 1975.

Gemmell, H; Sharp, P; Smith, F; Besson, J; Ebmeier, K y cols., Cerebral blood flow measured by SPECT as a diagnostic tool in the study of dementia. *Psychiatric Res*, 29: 327-329, 1989.

George, M; Ketter, T; Post, R. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2: 59-72, 1994.

Gomez-Tortosa, E; Arias, J; Del Barrio, A y cols., Relation between frontal lobe blood flow and cognitive performance in Huntington's disease. *Neurologia*, 11: 251-256, 1996.

Gray, K; Cummings, J. Neuroimaging in dementia. En: Localization and neuroimaging in neuropsychology. Kertesz A (ed.) Academic Press, New York, 1994.

Griffin, W; Sheng, J. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression. *Brain Pathol*, 8: 65-72, 1998.

Grober, E; Kawas, C. Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 12: 183-188, 1997.

Grossman, M; Payer, F; Onixhi, K; White, T; Morrison, D y cols. Constraints on the cerebral basis for semantic processing from neuroimaging studies in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63: 152-158, 1993.

Haug, H; Barmwater, U; Eggers, R; Fischer, D; Kuhl, S; Sass, N. Anatomical changes in aging brain: morphometric analysis of the human prosencephalon. En: J. CerbosNavarro y H. Sarkander (Eds.) *Neuropharmacology*; vol. 21 Aging. N.Y: Raven press, 1983.

Herholz, K. PET evaluation of drugs in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Drug Inf*, 31 (3): 1035-1044, 1997.

Hirsch, C; Bartenstein, P; Minoshima, S; Mosch, D y cols. Reduction of regional cerebral blood flow and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: evaluation of an observer independent analytic approach. *Dementia Geriatr Cogn Disord*, 8: 98-104, 1997.

Holman, B; Garada, B; Johnson, K. A comparison of brain perfusion SPECT in cocaine abuse and AIDS. *J Nuc Med*, 33: 1888-1904, 1992.

Ito, H; Kawashima, R; Awata, S. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nuc Med*, 37: 410-414, 1996.

Jacobs, D; Sano, M; Dooneif, G; Marder, K; Bell, K; Stern, Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45:957-962, 1995.

agust, W; Reed, B; Martin, E; Eberling, J; Nelson, A. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain*, 115: 521-537, 1992.

agust, W; Eberling, J; Reed, B; Mathis, C; Budinger, T. Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann New York Acad Sci*, 826: 254-262, 1997.

Kageles, L; Mann, J. In vivo imaging of neurotransmitter systems using radiolabeled receptor ligands. *Neuropsychopharmacology*, 17: 293-307, 1997.

Katzman, R. Alzheimer's Disease. *New England J Med*, 314:964, 1986.

Klingelhofer, J; Matzander, G; Wittich, I; Sander, D; Conrad, B. Intercranial flow parameters during changes in cerebral function and cognitive cerebral performance. *Nervenarzt*, 67: 283-293, 1996.

Kral, V. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*, 86: 257-260, 1962.

Kogure, D; Matsuda, H; Ohnishi, T; Asada, T; Uno, M; Kunihiro, T; Nakano, S; Takasaki, M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nuc Med.*, 41: 1155-1162, 2000.

Estadísticas Vitales. Dirección General de Estadística Informática y Evaluación. (SA, 1990).

Libon, D; Glosser, G; Malamut, B; Kaplan, E; Goldberg, E; Swenson, R; Sand, L. Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychol*, 8: 38-43, 1994.

Lee, V. Alzheimer's disease and related tauopathies: a brief overlook for the non-specialist. Alzheimer's research center conference. Alzheimer's 2000. Duke University Medical Center.

Le Scao, Y; Baulieu, J; Robier, A; Pourcelot, L; Beutter, P. Increment of brain temporal perfusion during auditory stimulation. *Eur J Nucl Med*, 18, 981-983, 1991.

Levy-Lahand, E; Wijsman, M; Nemes, E; Anderson, L y cols., A Familial Alzheimer's Disease Locus on Chromosome 1. *Science*, 269: 973, 1995.

Levy, R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr*, 6:63-68, 1994.

Linn, R; Wolf, P; Bachman, D; y cols., The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52: 485-490, 1995.

- Markesbery, W; Carney, J. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 9: 133-146, 1999.
- Martin, A; Brouwers, P; Cox, C; Fedio, P. On the nature of verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain and language*, 25: 323-341, 1985.
- Mayes, A; Meudell, P. How similar is the effect of cueing in amnesics and in normal subjects following forgetting? *Cortex*, 17: 113-124, 1981.
- Mazoyer, B; Txourino, N; Frak, V. The cortical representation of speech. *J Cognitive Neurosci*, 5: 467-479, 1993.
- McIntyre, J; Craik, F. Age differences in memory for item and source information. *Can J Psychol*, 41: 175-192, 1987.
- McKhann, G; Drachman, D; Folstein, M; Katzman, R; Price, D; Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34: 939-944, 1984.
- McMurdo, M; Grant, D; Kennedy, N y cols., The value of HMPAO SPECT scanning in the diagnosis of early Alzheimer's disease in patients attending a memory clinic. *Nucl Med Commun*, 15(6): 405-409, 1994.
- Mielke, R; Heiss, W. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm Suppl*, 53: 237-250, 1998.
- Miller, E. Impaired recall and memory disturbance in presenile dementia. *British J Soc Clin Psychol.*, 17: 73-79, 1975.
- Morris, J; McKeel, D; Storandt, M. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 41: 469-478, 1991.
- Mozley, P; Kim, H; Gur, R; Tatsch, K; Muenz, K; McElgin, W; Kung, M; Mu, M y cols. Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med*, 37: 1965-1970, 1996.
- Mueller, S; Johnson, K; Hamil, D; English, R; Nagel, S; Ichise, M. Assessment of I-123 MP SPECT in mild/moderate and severe Alzheimer's disease. *Harvard Medical School, Boston, J Nuc Med*, 27: 889, 1986.
- Muñoz, D; Feldman, H. Causes of Alzheimer's disease. *J Canadian Med Assoc*, 62: 65-72: 2000.

Nadeau, S; Crosson, B. A guide to the functional imaging of cognitive processes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 8: 143-162, 1995.

Nebes, R. Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull*, 106: 377-394, 1989.

O'Connell, R; VanHeertum, R; Billick, S; Holt, A; Gonzalez, A; Notardonato, H. Single photon emission computed tomography (SPECT) with 123I-IMP in the differential diagnosis of psychiatric disorders. *J Neuropsychiatry*, 1: 145-153, 1989.

Osimani, A; Ichise, M; Chung, D; Pogue, J; Freedman, M. SPECT for differential diagnosis of dementia and correlation of RCBF with cognitive impairment. *Canad J Neurology Sci*, 21: 104-111, 1994.

Ostrosky, F; Rodríguez, C; García, C; Jaimes, R; Valdes, M; Guevara, M; Chayo, R; Lamas, C. Marcadores mnésicos del envejecimiento normal y patológico. *Rev Mex Pensam y Lengu*, 1: 367-375, 1994.

Petersen, R; Smith, G; Waring, S; Ivnik, R; Tangalos, E; Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56: 303-308, 1999.

Petersen, R; Jack, C; Smith, G. MRI temporal lobe volume measurements and memory function in normal aging. *Neurology*, 41: 341, 1991.

Pizzolato, G; Dam, M; Borsato, N. 99m-Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 8: s101-s108, 1988.

Price, J; Davis, P; Morris, J; White, D. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 12: 295-312, 1991.

Rohl, P; Vogl, G; Fill, H; Rossler, H; Zangerle, R. Single photon emission tomography in AIDS dementia complex. *J Nuc Med*, 29: 1382-1386, 1988.

Rosiglion, A; Lassen, N., Holman, B. Cerebral blood flow in patients with dementia of Alzheimer's type. *Aging Milano*, 5:19-26, 1993.

Riddle, W; O'Carroll, R; Dougall, N; VanBeck, M; Murray, C; Curran, S; Ebmeier, K; Goodwin, G. A single photon emission computerised tomography study of regional brain function underlying verbal memory in patients with Alzheimer's type dementia. *Br J Psychiatry*, 163: 166-172, 1993.

Rosselli, M; Ardila, A. Evaluacion neuropsicologica de las demencias. Rev Neuropsicol Neuropsiq y Neuroc, 1, 1999.

Schellenberg, D; Payami, H; Wijsman, M; Orr, T. Y cols., Chromosome 14 and Late-Onset Familial Alzheimer Disease (FAD). Am J Hum Gen, 53:619, 1992.

Selkoe, D. The molecular pathology of Alzheimer's Disease. Neurol, 6: 481-487, 1991.

Small, B; Herlitz, A; Fratiglioni, L; Almkvist, O; Backman, L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's Disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 11: 413-420, 1997.

Smith, F; Besson, J; Gemmell, H; Sharp, P. The use of technetium-99m-HMPAO in the assessment of patients with dementia and other neuropsychiatric conditions. J Cerebral Blood Flow Metab, 8: 116-122, 1988.

Stahl, S. Essential psychopharmacology. Second edition. Cambridge University Press, 467-497, 2000.

Steinling, M; Kolesnikov, H; Lhullier, C; Frakowiak, R. Functional imaging in vascular dementia. Circ Metab Cerveau, 12: 129-138, 1995.

Sulving, E. Multiple memory systems and consciousness. Human Neurobiol, 6: 67-80, 1987.

Tasile, R; Schwartz, R; Garada, B; Holman, B; Alpert, M; Davidson, P; Schildkraut, J. Focal cerebral perfusion defects demonstrated by 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime SPECT in elderly depressed patients. Psychiatry Re, 31: 59-70, 1996.

Tselakoulis, D; Lloyd, J. The role of SPECT scanning in a neuropsychiatry unit. Aust New Zealand. J Psychiatry, 32: 511-522, 1998.

Vendrell, J. Alzheimer y lenguaje. <http://www.scn.es/cursos/demencias/>

Waldemar, G; Brujin, P; Kristensen, M y cols. Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a HMPAO SPECT study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 57: 285-295, 1994.

Welsh, K; Butters, N; Hughes, J; Nohs, R; Heyman, A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. Arch Neurol, 48: 278-281, 1991.

Wilson, R; Kaszniak, A; Fox, J. Remote memory in senile dementia. *Cortex*, 17: 41-48, 1982.

Wisniewski, E; Wisniewski, M; Wen, I. Occurrence of Neuropathological Changes and Dementia of Alzheimer's Disease in Down's Syndrome. *Annals of Neurology*, 17:278, 1985.

Wolf, N; Reed, B; Eberling, J; Jagust, W. Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomography predicts the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arc Neurol*, 52: 257-262, 1995.

Woods, S; Hegeman, I; Zubal, I; Krystal, J; Kister, K; Smith, E; Heninger, G; Hoffer, P. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med*, 32, 210-215, 1991.

Yesavage, J; Brink, T. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psych Res*, 17: 37-49, 1983.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

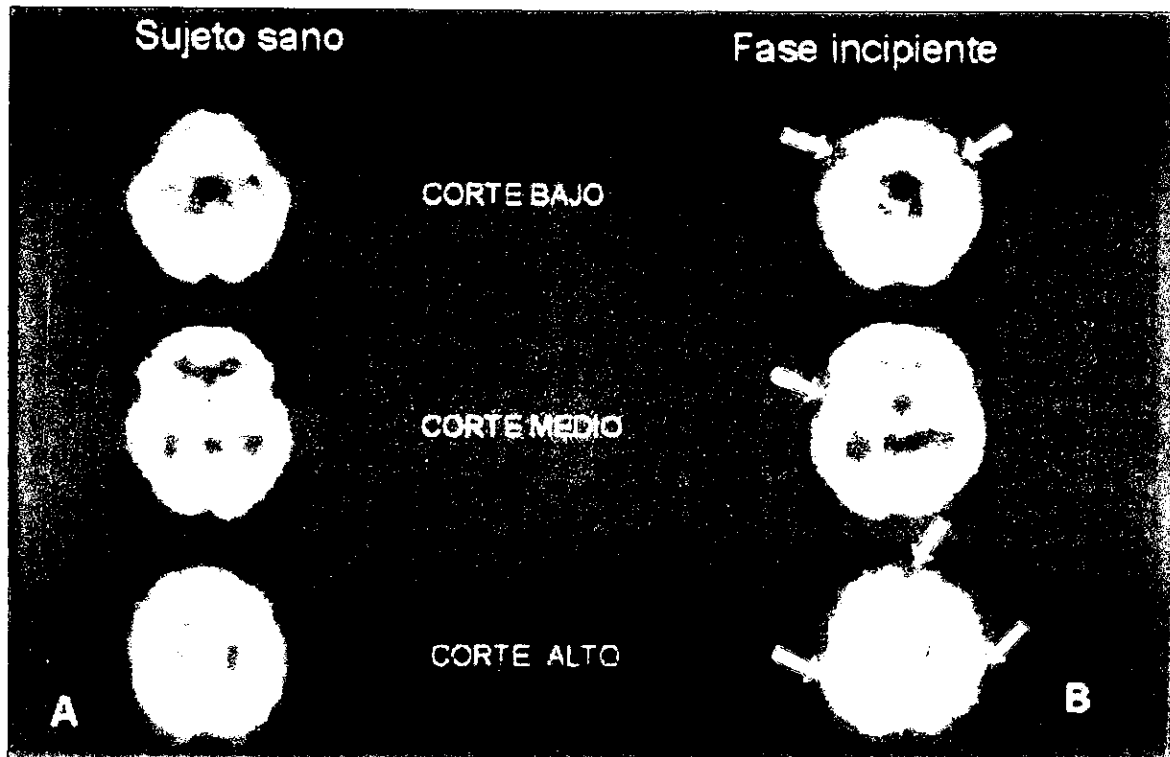
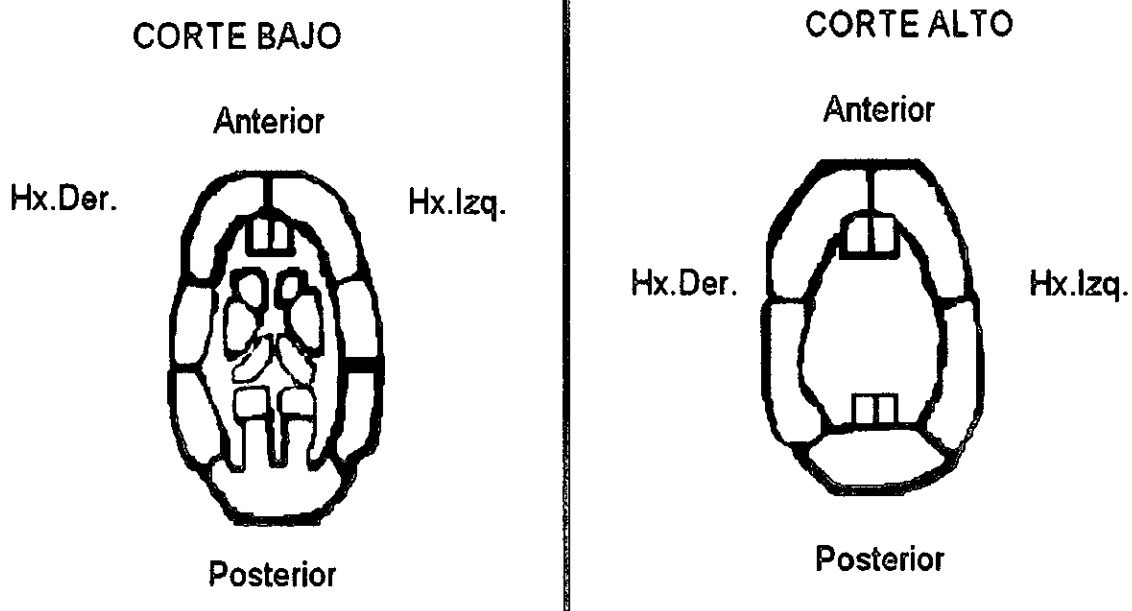
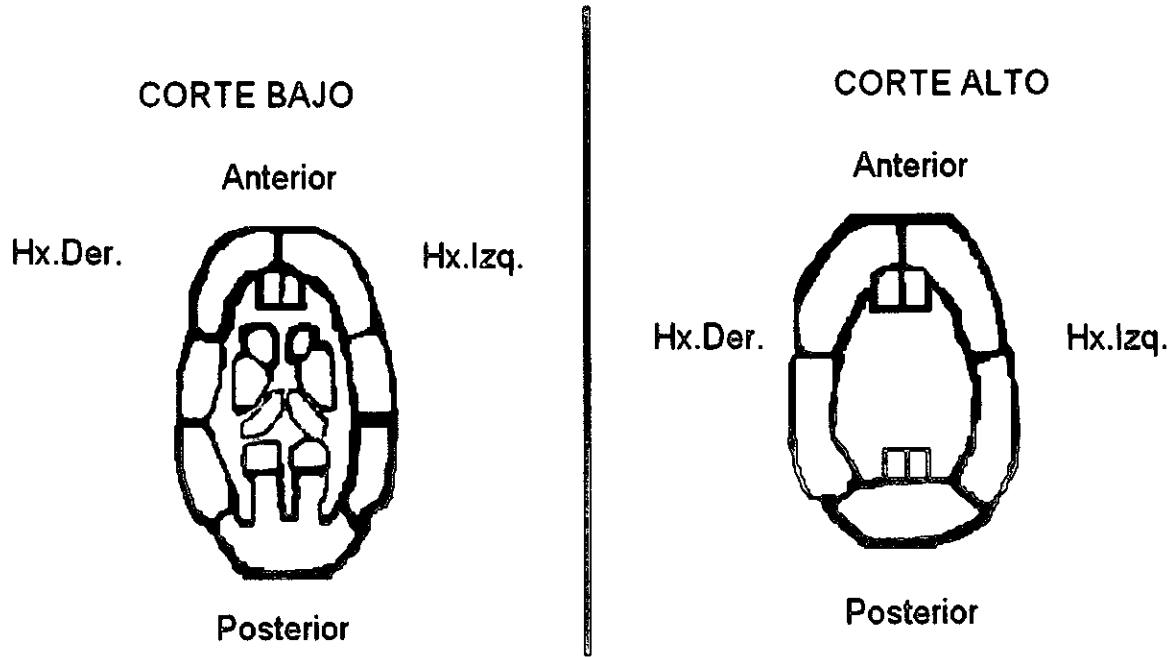


Figura 1. Estudio de SPECT en reposo de un sujeto sano y un paciente con DTA en fases Iniciales. En el caso DTA se observa hipoperfusión en las regiones temporo-parietal, frontal y atrofia en la cisura de Silvio.



- Regiones con hiperactivación: putamen derecho, cíngulo posterior derecho en corte bajo y alto.
- Regiones con hipoactivación: tálamo izquierdo y derecho, cíngulo posterior izquierdo, putamen izquierdo, cíngulo anterior derecho y parietal derecho.

Figura 2. Regiones de interés analizadas en el grupo control.



Regiones con hipoadactivación: tálamo izquierdo y derecho y caudado izquierdo.

Figura 3. Regiones de interés analizadas en el grupo DCI.