



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL**

**U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO DE ENVÍO POR DEMENCIA DE
ALZHEIMER Y HALLAZGOS EN EL SPECT CEREBRAL PERFUSORIO ”**

NÚMERO DE REGISTRO

R-2015-3601-134

TESIS QUE PRESENTA

DR. EDUARDO MIGUEL CHACÓN MARTÍNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA NUCLEAR

ASESORES:

**DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ**

MEXICO, D.F. FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ.
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
NUCLEAR
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 13/07/2015

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Correlación entre diagnóstico de envío por Demencia de Alzheimer y hallazgos en el SPECT cerebral perfusorio

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-134

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Chacón
Apellido Materno	Martínez
Nombre	Eduardo Miguel
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Nuclear
No. De cuenta	301045779
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido Paterno	Villanueva
Apellido Materno	Perez
Nombre (s)	Rosa María
Apellido Paterno	Ménez
Apellido Materno	Diaz
Nombre (s)	Diana Graciela
DATOS DE LA TESIS	
Título:	“CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO DE ENVÍO POR DEMENCIA DE ALZHEIMER Y HALLAZGOS EN EL SPECT CEREBRAL PERFUSORIO ”
No. de paginas	36
Año:	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2015-3601-134

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
• OBJETIVOS	
• HIPÓTESIS	
MATERIAL Y METODOS.....	17
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	23
CONSIDERACIONES ETICAS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	29
ANEXOS.....	30
• CONSENTIMIENTO INFORMADO	
• HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
• CRONOGRAMA	
BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

TÍTULO:

“CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO DE ENVÍO POR DEMENCIA DE ALZHEIMER Y HALLAZGOS EN EL SPECT CEREBRAL PERFUSORIO ”

AUTORES:

Alumno: Eduardo Miguel Chacón Martínez. Asesores: Rosa María Villanueva Pérez, Diana G. Ménez Díaz.

HIPÓTESIS

Los hallazgos encontrados en los estudios SPECT cerebral perfusorio son de alta sensibilidad en relación al diagnóstico de envío por demencia.

ANTECEDENTES:

Las imágenes gammagráficas de perfusión cerebral son útiles para el diagnóstico y manejo de diversos trastornos vasculares cerebrales (accidente cerebrovascular, demencia, etc.). En nuestro país no se ha realizado estudios de correlación entre el diagnóstico de envío por demencia y los hallazgos gammagráficos del SPECT cerebral.

OBJETIVO:

Evaluar los hallazgos gammagráficos del SPECT cerebral y correlacionarlos con el diagnóstico de envío por demencia y con estudio de resonancia magnética de encéfalo.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI; se revisaron expedientes de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, en el período comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del 2014.

Tipo: Estudio retrospectivo, transversal, observacional, comparativo.

Recursos humanos: Médico residente que elaboró la investigación y asesor temático.

Equipos: SIEMENS E.CAM y SPECT-CT Philips Precedence 16, de doble detector y colimadores de baja energía alta resolución. Resonador Symphony SIEMENS: Protocolo de Encéfalo (Cráneo paciente difícil).

Resultados: Demencia severa (Minimental 2-12), atrofia hipocampal-corteza temporoparietales y hallazgos en SPECT (hipoperfusión en cortezas temporoparietales, cerebelo, ganglios basales y occipital) con una sensibilidad del 91% y especificidad del 61.5%. Valor predictivo positivo de 80% y negativo de 80%. Demencia moderada (minimental 13-23), atrofia hipocampal y hallazgos en SPECT (hipoperfusión en ganglios basales) con una sensibilidad del 83% y especificidad del 80%. Valor predictivo positivo de 71% y negativo de 88%. Demencia leve o incipiente (minimental 24-27), atrofia occipital y hallazgos en SPECT (hipoperfusión en lóbulo occipital), sensibilidad del 62.5% y especificidad del 88%. Valor predictivo positivo de 83% y negativo de 72%.

Conclusiones: El SPECT cerebral es una herramienta de imagenología útil para establecer el diagnóstico diferencial de demencia severa tipo Alzheimer contra demencia de origen vascular, con una sensibilidad del 91%.

I. MARCO TEORICO:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de causa incierta que afecta principalmente a los adultos mayores ^[1]. La manifestación clínica más temprana y esencial del Alzheimer es el deterioro de la memoria selectiva. Los tratamientos actualmente disponibles modulan el curso de la enfermedad y / o mejorar algunos de los síntomas, pero no son curativos, e inevitablemente la enfermedad progresa en todos los pacientes.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia en los ancianos, que representa el 60-80 % de los casos, como la población envejece, la carga global de la demencia está aumentando en todo el mundo. De acuerdo a las últimas estadísticas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, del año 2010, indican que en México más de 350,000 personas están afectadas por la enfermedad de Alzheimer y mueren por ella anualmente 2 030 pacientes y se estima que uno de cada tres de nosotros enfrentará esta enfermedad en algún ser querido o en un familiar.

Edad de inicio.- La enfermedad de Alzheimer es característicamente una enfermedad de pacientes con edad avanzada ^[2]. Es excepcional que la enfermedad se produzca antes de los 60 años, la incidencia y la prevalencia aumenta exponencialmente con la edad.

Hay formas hereditarias de la enfermedad que habitualmente se presentan antes de los 65 años, y con frecuencia en la quinta década de la vida o más temprano. Estos representan menos del uno por ciento de todos los casos de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer de aparición temprana sigue un patrón de herencia

autosómica dominante relacionado con mutaciones en los genes que alteran beta-amiloide (A β) la producción de proteínas o el metabolismo, incluyendo la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina-1 (PSEN1), y la presenilina-2 (PSEN2). En un meta-análisis con datos a nivel individual sobre 1 307 pacientes con Alzheimer autosómica dominante, la edad media de inicio de los síntomas fue de 46 años y fue altamente correlacionado con la edad de aparición de la enfermedad en los padres y del tipo de mutación ^[3]. Los pacientes con mutaciones PSEN1 tenían inicio más temprano de la enfermedad con una media de edad de los 43 años. La gama de aparición de los síntomas en todos los tipos de mutación era, no obstante, bastante amplio, con algunas presentaciones en la cuarta década y algunas mutaciones no manifiestan síntomas hasta la séptima década.

Síntomas Cardinales - Deterioro de la memoria es una característica esencial del Alzheimer y muchas veces el primer síntoma. Los déficits en otros dominios cognitivos pueden aparecer después del desarrollo del deterioro de la memoria. La función del lenguaje y las habilidades visuoespaciales tienden a ser afectados relativamente más temprana, mientras que los déficits en la función ejecutiva y síntomas de comportamiento a menudo se manifiestan más tarde en el curso de la enfermedad. Estos déficits aparecen y progresan de forma insidiosa.

Deterioro de la memoria - Es una característica esencial del Alzheimer y es a menudo su primera manifestación. Incluso cuando no sea la queja principal, los déficits de memoria pueden ser obtenidos en la mayoría de los pacientes con Alzheimer en el momento de la presentación.

El patrón del deterioro de la memoria en el Alzheimer también es distintivo ^[4]. La memoria declarativa de hechos y acontecimientos, que dependen de las

estructuras temporales y neocorticales mesiales, están profundamente afectada en el Alzheimer, mientras que los sistemas subcorticales de la memoria procedimental y el aprendizaje motor están relativamente a salvo hasta estadios más tardíos en la enfermedad. Un subconjunto de la memoria declarativa, el de eventos y contextos específicos (memoria episódica) se deteriora con mayor profundidad a principios del Alzheimer, en comparación con la memoria de hechos tales como el vocabulario y conceptos (memoria semántica), que a menudo se deteriora un poco más tarde. La memoria semántica se codifica en regiones neocorticales temporales (no mesiales).

Dentro de la memoria episódica, hay una distinción entre memoria inmediata (por ejemplo, el ensayo mental de un número de teléfono), la memoria de los acontecimientos recientes (que entra en juego una vez que el material que se ha apartado de la conciencia debe ser retirado del mercado), y la memoria de los acontecimientos más lejanos. Memoria para hechos recientes, servido por el hipocampo, la corteza entorrinal, y estructuras relacionadas en el lóbulo temporal medial, se deteriora prominente a principios del Alzheimer ^[5-7]. En contraste, la memoria inmediata (codificada en las cortezas prefrontales de asociación y sensoriales) está a salvo desde el principio, como son las memorias que se consolidan durante largos periodos de tiempo (años), que se pueden recuperar sin la función del hipocampo.

El déficit de memoria a principios de la enfermedad de Alzheimer se describe más precisamente como amnesia anterógrada episódica a largo plazo. Debido a que el intervalo de tiempo absoluto sobre el que la memoria a largo plazo puede fallar en realidad puede ser corto (por ejemplo, incapacidad para recordar unas palabras

después de un par de minutos de distracción), los pacientes y los cuidadores por lo general refieren problemas a "la memoria a corto plazo". Por esta razón, tratamos de evitar la confusión que ofrecen las condiciones técnicas de la memoria a largo plazo y corto plazo y utilizamos el término "deterioro de la memoria reciente" para referirse al deterioro característico.

Los déficits de memoria se desarrollan de manera insidiosa y progresan lentamente con el tiempo, evolucionando para incluir los déficits de la memoria semántica y la memoria inmediata. La deficiencia de memoria procedimental aparecen sólo en las últimas etapas del Alzheimer.

La memoria es examinada pidiendo a los pacientes recordar tres objetos inmediatamente y luego con un retraso de 5 a 10 minutos después. La alteración de la capacidad de recordar objetos con los cuales la memoria es selectiva representa un déficit más grave y que puede ser particularmente específica para el Alzheimer en los inicios de su presentación ^[8]. Preguntas sobre la orientación y los acontecimientos actuales recientes son también pruebas útiles para analizar la memoria. Los médicos no deben confiar en el informe del deterioro de la memoria de un paciente, ya que muchas personas mayores son los periodistas poco fiables de su propio deterioro de la memoria y puede tanto sobre y/o subestimar su déficit ^[9]. Además, la falta de objetividad puede causar que los sujetos niegan o subreporten sus síntomas.

Alteraciones en el lenguaje.- Disfluencia verbal y anomia son a menudo características iniciales del Alzheimer y son a veces el síntoma de presentación ^[10]. Las primeras manifestaciones de disfunción del lenguaje por lo general incluyen dificultad en la búsqueda de palabra, circunloquios, reducción del

vocabulario en el habla espontánea, y anomia en las pruebas de denominación de confrontación. Estos síntomas progresan hasta desarrollar agramatismo, errores parafásicos, empobrecimiento del contenido del discurso y deterioro de la comprensión. Los pacientes por lo general se repiten frases literales hasta que la enfermedad está bastante avanzada.

La disfunción del lenguaje y la pérdida de la memoria semántica se interrelacionan con el Alzheimer. Algunos investigadores han encontrado que la pérdida de fluidez semántica es un hallazgo temprano en el Alzheimer. Cuando se le preguntó a los pacientes para generar una lista de palabras en el plazo de un minuto, los pacientes con Alzheimer salieron muy mal en la categoría de fluidez en el test (por ejemplo, las listas de animales) que en una prueba de fluidez letra (por ejemplo, listas de palabras que empiezan con F) ^[11-13]. Un rendimiento normal es relacionado con la edad, con al menos 15 elementos esperados a los 65 años ^[12].

Otros síntomas incluyen deterioro de las habilidades visuoespaciales, alteraciones en la función ejecutiva y/o el juicio, cambios en la personalidad o el comportamiento, apraxia, disfunción olfatoria, trastornos del sueño, convulsiones, síntomas motores.

Curso Clínico.- La enfermedad de Alzheimer avanza inexorablemente. El progreso de la enfermedad se puede medir con escalas en el estado mental, como el Examen del Estado Mini-Mental (Mini-Mental State Examination, MMSE) y la Escala Clínica Demencia (Dementia Rating Scale). El curso clínico, según lo medido por dichas escalas, no es necesariamente lineal, sin embargo, una serie de estudios han encontrado que los pacientes disminuyen 3 a 3.5 puntos en

promedio en el MMSE cada año ^[14-17], con una minoría (<10 %) con una progresiva disminución más rápida de 5 a 6 puntos en el MMSE anual ^[18].

Una mayor edad de inicio del Alzheimer (> 80 años) puede estar asociada con una menor tasa de disminución en comparación con los pacientes más jóvenes ^[19]. A la inversa, los síntomas tempranos neuropsiquiátricos que incluyen psicosis, agitación y agresión se han asociado con un rápido declive ^[20].

La evaluación médica-diagnóstica de estos pacientes es realizado por.- valoración clínica (prueba minimental, valoración cognitiva de Montreal), exámenes neurofisiológicos, neuroimagen y pruebas de laboratorio (biomacadores). El enfoque de los exámenes neurofisiológicos y pruebas de laboratorio, son un tema aparte, que ya son propias de otras especialidades que tienen el derecho propio de explicarlas y que están más allá del alcance de esta tesis, que solamente se enfocará en las alteraciones en neuroimagen, específicamente en el SPECT cerebral perfusorio.

Neuroimagen.- Las imágenes cerebrales, preferiblemente con imágenes de resonancia magnética (MRI), se indica en la evaluación de pacientes con sospecha de AD ^[21]. Los hallazgos son atrofia focal o generalizada de la sustancia blanca (no específica) y una disminución de volumen hipocampal (este hallazgo es el más característico) también llamado atrofia del lóbulo temporal medial ^[22-29].

Imagen cerebral funcional con SPECT cerebral perfusorio revela distintas regiones de hipoperfusión (SPECT) en la Enfermedad de Alzheimer. Estas áreas incluyen el hipocampo, las precuneus (lóbulos parietales mesiales), el parietal lateral y la corteza temporal posterior ^[30-31]. El SPECT cerebral perfusorio tiene una

sensibilidad del 65-70% para detectar estas anomalías de la perfusión regional cerebral. En mi servicio se utiliza ^{99m}Tc -ECD para realizar este estudio.

^{99m}Tc -ECD (^{99m}Tc -L, L-ECD; ^{99m}Tc -Etil cisteinato dímero; ^{99m}Tc -L, éster dietílico dicisteína L-etilen o también conocido como ^{99m}Tc -bicisato) es un éster derivado del ligando BAT (bis-aminoetanotiol), que se metaboliza dentro de la neurona; una vez administrado vía endovenosamente, a dos metabolitos derivados monoácidos monoéster (^{99m}Tc -ECM) y el diácido ^{99m}Tc -etileno dicisteína (^{99m}Tc -EDC). El metabolismo in vivo de ^{99m}Tc -ECD a metabolitos mono y diácido es, sin duda, resultado de actividad de naturaleza enzimática de la acetil y butilcolinesterasa, que son las enzimas hidrofílicas más ampliamente distribuida en el cerebro. Diversos estudios en humanos han demostrado una rápida captación cerebral con ^{99m}Tc -ECD y una actividad inicial en el cerebro entre 4,8% y 6,8% de la dosis inyectada, y un lavado gradual, resultando en una disminución del 25% de la dosis inyectada a las 4 h, esto demuestra que los metabolitos monoéster monoácido y/o los diácido ^{99m}Tc -EC no son completamente retenidos por la barrera hematoencefálica, pero están sujetos a un lenta eliminación cerebral, a pesar de su carácter ionizado y polar ^[32-36].

Protocolo de adquisición utilizado en U.M.A.E. H. Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” C.M.N. SXXI.

Imagen de perfusión cerebral mediante Tomografía Computarizada de emisión monofotónica (SPECT): Protocolo Resumido

PREPARACIÓN DE PACIENTE

Ninguna

RADIOFÁRMACOS

^{99m}Tc -HMPAO o ^{99m}Tc -ECD: 20-30 mCi

INSTRUMENTACIÓN

Cámara: SPECT de doble o triple cabezal

Cabeza adjunto titular: cabeza se extiende más allá de la mesa para que la gammacámara tenga un radio de adquisición mínimo.

Colimador: Baja energía, alta resolución, orificios paralelos.

Configuración de la computadora: parámetros de adquisición para el SPECT

Tamaño de matriz: 64 x 64

Zoom: 2

Rotación: Avance y toma

Órbita: Circular

Tamaño del ángulo por toma: 3 grados

Paradas: 40 por cabezal.

Tiempo por parada: 40 segundos (tiempo total, 27 minutos)

PROCEDIMIENTO DE LA IMAGEN

Preparar la dosis según el inserto. Ver la nota de la vida útil del radiofármaco.

Comience el acceso intravenoso o la colocación de una banda mariposa en su lugar; hacer que el paciente se sienta cómodo en un ambiente tranquilo, con poca luz; inyectar; ojos abiertos del pacientes; empezar a escanear en 15 minutos a 2 a 3 horas más tarde

Posicionar al paciente de modo que el cerebro este enteramente dentro del campo de vista de todos los detectores.

Posicionar los colimadores lo más cerca posible de la cabeza del paciente.

PROCESAMIENTO

Filtrado por retroproyección o reconstrucción iterativa

Filtro: Hamming, corte 1.2 de alta frecuencia

Corrección de atenuación: 0.11 cm^{-1}

ECD, Etil cisteinato dímero, HMPAO, hexametilpropilenoamino oxima.

II. JUSTIFICACIÓN

Las imágenes gammagráficas de perfusión cerebral son útiles para el diagnóstico y manejo de diversos trastornos vasculares cerebrales tales como accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, demencia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurológicas sin signos, ni síntomas focales neurológicos. La posibilidad de medir con precisión, y de una manera no invasiva, el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) mediante la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) ha estimulado, desde comienzos de la década de 1980, una intensiva búsqueda por agentes trazadores que, después de su administración intravenosa, son absorbidos y retenidos en el cerebro como un verdadero marcador de flujo. En nuestro país no se ha realizado estudios de correlación entre el diagnóstico de envío por Demencia y los hallazgos gammagráficos en los estudios de SPECT cerebral.

En la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de Medicina Nuclear utilizamos específicamente ^{99m}Tc -ECD.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar sensibilidad y especificidad de los estudios de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral y los hallazgos gammagráficos en pacientes con el diagnóstico de envío por Demencia utilizando como estándar de comparación el estudio de Resonancia Magnética de Encéfalo en la la Unidad Médica de Alta Especialidad (U. M. A. E.) Hospital de

Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI estudios realizados en el período de 1° de enero al 31 de diciembre del 2014.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad de los estudios gammagráficos en el estudio de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral en pacientes con el diagnóstico de envío por Demencia en estándar de comparación con el estudio de Resonancia Magnética de encéfalo?

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar los hallazgos gammagráficos en el SPECT cerebral y correlacionarlos con el diagnóstico de envío por Demencia y con estudio de Resonancia Magnética de encéfalo como estándar de comparación en pacientes de la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el año 2014.

Reportar las características de distribución demográficas de pacientes a los cuales se les realizaron un estudio de perfusión cerebral con SPECT de la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período ya establecido.

Determinar el valor predictivo positivo y negativo del SPECT cerebral perfusorio en la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro

Médico Nacional Siglo XXI en el período ya descrito con estándar de comparación el estudio de Resonancia Magnética de encéfalo.

Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT cerebral perfusorio en la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período previamente determinado con estándar de comparación el estudio de Resonancia Magnética de encéfalo.

VI. HIPÓTESIS

Los hallazgos encontrados en los estudios SPECT cerebral perfusorio son de alta sensibilidad en relación al diagnóstico de envío por Demencia.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

Tipo: Estudio observacional comparativo.

De carácter: Retrospectivo y transversal.

Se realizara un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal de la población con el diagnóstico de Demencia a la cual se le realizara un estudio cerebral con SPECT y con estándar de comparación el estudio de Resonancia Magnética de encéfalo en la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período ya establecido.

- **Recursos humanos:**

- Médico residente: Eduardo Miguel Chacón Martínez.

- Asesor temático: Rosa María Villanueva Pérez.
- Médicos de base adscritos al área de Medicina Nuclear y que realizaron la interpretación de los estudios de SPECT/CT en el período ya comprendido.
- Médicos de base adscritos al área de Radiología e Imagen y que realizaron la interpretación de los estudios de Resonancia Magnética de encéfalo en el período ya comprendido.

- **Materiales:**

- Hojas, plumas y marcatextos.
- Hojas de recolección de datos y de consentimiento informado.
- Computadora personal HP; programas Word, Excell.

- Los estudios de SPECT/CT en el servicio de Medicina Nuclear fueron realizados con el equipo:

- Cámara de Centelleo Siemens E.CAM dual, de dos detectores rectangulares con colimador de baja energía alta resolución.
- Equipo SPECT-CT Philips Precedence SPECT/CT 16, Cámara de centelleo de dos detectores rectangulares con colimador de baja energía alta resolución.

- Los estudios de Resonancia Magnética de Encéfalo en el servicio de Radiología e Imagen fueron realizados con el resonador:

Symphony SIEMENS

- Protocolo de Encéfalo (Cráneo paciente difícil)
- Secuencias a obtener son T1, T2, T1 con contraste y secuencias en Difusión.
- El medio de contraste utilizado es Gadolinio considera un medio de contraste paramagnético, su administración vía endovenosa a razón de 0.1 mmol/kg/dosis.

2.- UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL

El presente estudio se llevara a cabo en el servicio de Medicina Nuclear de la U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI; se revisaran expedientes de los pacientes que reúnan los criterios de inclusión y que hayan sido atendidos del 01 de Enero al 31 de Diciembre del 2014.

3.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los pacientes derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que tengan el diagnóstico de envío de Demencia y que cuenten con estudios de SPECT cerebral perfusorio en el servicio de Medicina Nuclear y de Resonancia magnética de encéfalo realizado en el servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período ya establecido.

4.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Cuarenta derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que cumplan los criterios ya establecidos.

5.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Expedientes de pacientes de ambos sexos de carácter adulto con el diagnóstico de Demencia y que cuenten con estudio cerebral con SPECT y de resonancia magnética de encéfalo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre 2014.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Expedientes de pacientes que no cuenten con estudio cerebral perfusorio con SPECT.

Expedientes de pacientes que su estudio cerebral perfusorio con SPECT este con mal marcaje, movimiento al momento de adquisición o que no haya suspendido medicamentos como depresores del sistema nervioso central, barbitúricos, estimulantes.

Expedientes de pacientes que no cuenten con el estudio de resonancia magnética de encéfalo previa al estudio cerebral perfusorio con SPECT.

Expedientes de pacientes que el estudio de resonancia magnética de encéfalo no se haya realizado con contraste paramagnético o haya presentado movimiento al momento de su adquisición.

Expedientes de pacientes que cuenten con alguna otra comorbilidad asociada como diabetes complicada, enfermedad multiinfarto o infección cerebral que pudieran dar hallazgos asociados tanto en SPECT como en resonancia magnética de encéfalo.

Todos los pacientes que aun a pesar de contar estudio cerebral perfusorio con SPECT y resonancia magnética de encéfalo sea fuera del tiempo comprendido de estudio.

VIII. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

	VARIABLE /COVARIABLE	INDICADOR	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
EDAD	COVARIABLE	LA EDAD QUE SE CONSIGNARÁ EN EL EXPEDIENTE CLINICO.	TIEMPO TRANSCURRIDO A PARTIR DEL NACIMIENTO DE UN INDIVIDUO	AÑOS CUMPLIDOS AL MOMENTO DE SU INCLUSIÓN AL ESTUDIO.
GENERO	COVARIABLE	EL GENERO QUE SE CONSIGNARÁ EN EL EXPEDIENTE CLINICO.	SE DEFINE COMO EL CONJUNTO DE CARACTERISTICAS NATURALES O BIOLOGICAS EN BASE A LOS GENITALES EXTERNOS DE CADA INDIVIDUO	SE CONSIGNO EL GENERO DEL PACIENTE REFERIDO EN EL EXPEDIENTE CLINICO.
ESCOLARIDAD	COVARIABLE	ESCOLARIDAD QUE REPORTE EL EXPEDIENTE CLINICO.	PERIODO QUE DURA LA ESTANCIA EN UNA ESCUELA PARA ETUDIAR O RECIBIR LA ENSEÑANZA ADECUADA Y OBTENER UN CERTIFICADO QUE LO AVALE.	SE CONSIGNO LA ESCOLARIDAD EN EL EXPEDIENTE CLINICO.
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	VARIABLE	CONMORBILIDADES DEL PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA Y QUE ESTEN REPORTADAS EN EL EXPEDIENTE.	ANTECEDENTES PERSONALES MÉDICOS DEL PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA.	CONMORBILIDADES REPORTADAS EN EL EXPEDIENTE CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA.
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD	VARIABLE	SON LOS SIGNOS Y SINTOMAS QUE SE PRESENTAN AL MOMENTO DE CONTAR CON ALGÚN DX DE AFECCIÓN CEREBRAL	SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTADOS AL CONTAR CON DX DE DEMENCIA; SOLO LOS MÁS FRECUENTES.	SIGNOS Y SINTOMAS DE PRESENTACION CLINICA ASOCIADOS AL DX DE AFECCIÓN CEREBRAL Y DOCUMENTADOS EN EL EXPEDIENTE CLINICO
DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA POR SPECT CEREBRAL	VARIABLE PREDICTORA	SON LOS DIAGNÓSTICOS QUE SE REPORTARAN EN EL EXPEDIENTE DE MEDICINA NUCLEAR DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS	SON LOS DIAGNOSTICOS QUE SE INTEGRAN EN BASE AL ESTUDIO CEREBRAL CON SPECT.	SE CONSIGNARON LOS DIAGNÓSTICOS QUE SE REPORTARON DE ESTUDIO CEREBRAL CON SPECT.
CONCLUSION POR IMAGEN	VARIABLE DE CONTRASTACIÓN	REPORTE REALIZADO POR EL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN EN EL ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO.	CONCLUSIÓN FINAL Y DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN BASE AL ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO.	REPORTE DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO VALIDADO POR UN MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Se expresaron en promedio, desviación estándar o en medianas y rangos y frecuencias dependiendo de la distribución de los datos. Asociaciones positivas entre los hallazgos encontrados.

Se determinó prevalencia de los datos obtenidos en el análisis de aspectos socio demográficos.

Se determinó la asociación de los hallazgos encontrados por SPECT cerebral perfusorio a los pacientes con diagnóstico de Demencia y Resonancia magnética de encéfalo en el periodo ya establecido.

La base de datos fueron capturados en Excel de Office.

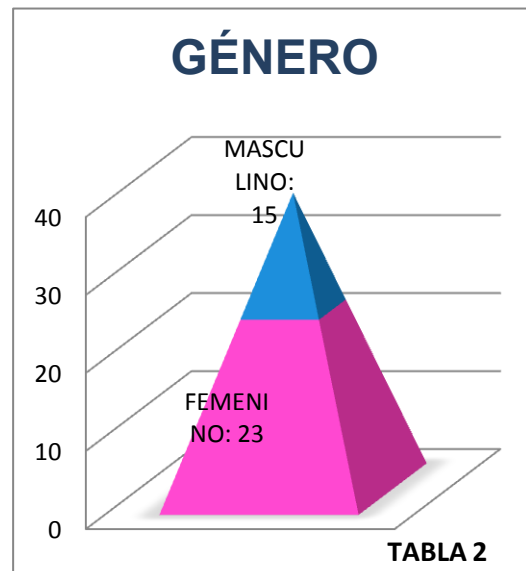
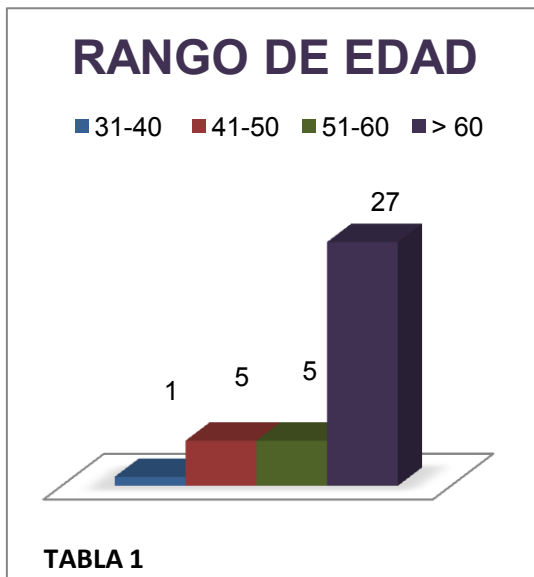
X. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982. El estudio fue revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

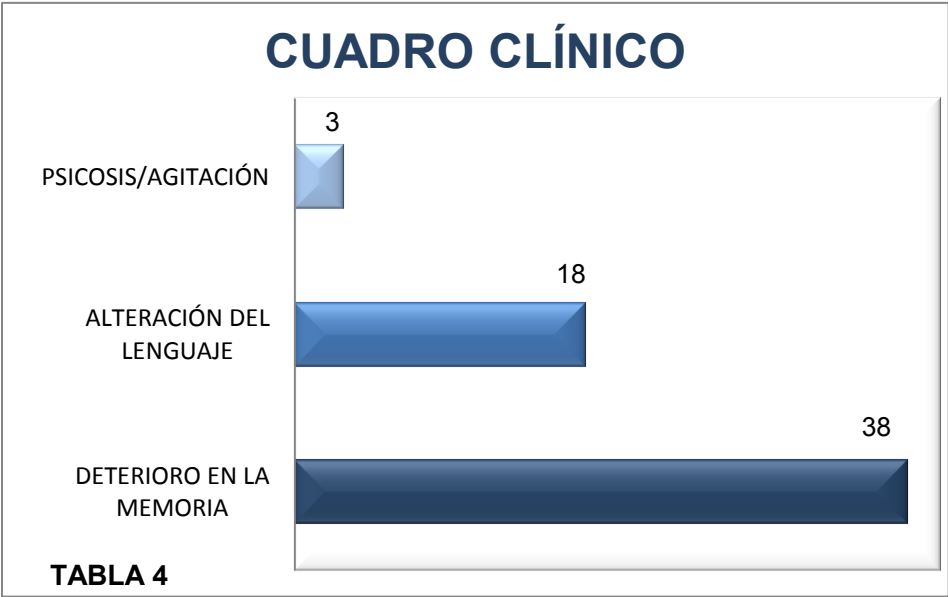
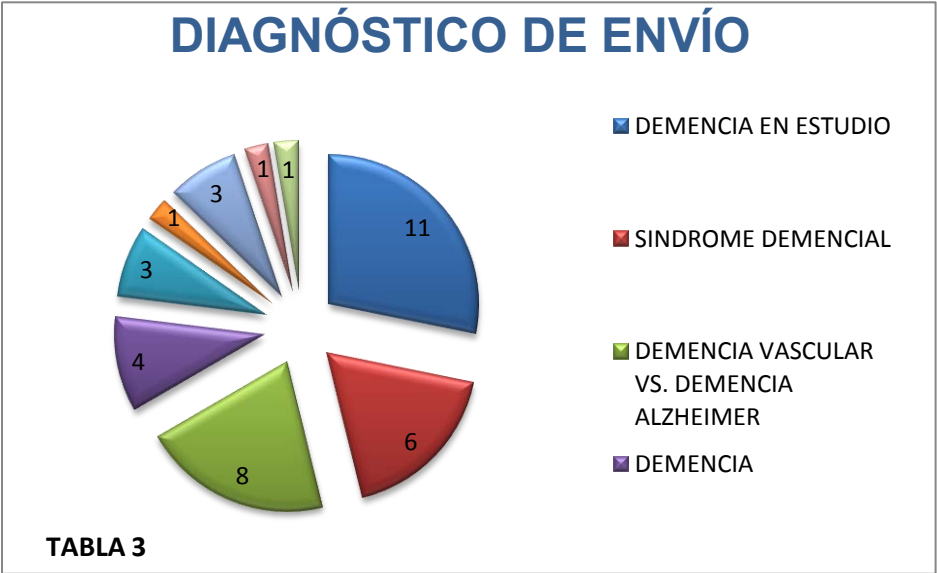
Se realizara un consentimiento informado a cada paciente y en testigo de un familiar antes de realizar la revisión de sus expedientes.

XI. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo del periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2014 en la U.A.M.E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del C.M.N. Siglo XXI; obtuvimos la información de 38 pacientes que cumplían los criterios ya mencionados; encontrando solo pacientes mayores de 40 años con una prevalencia del 0.7 en el rango de mayores de 60 años (Tabla 1), de los cuales 23 pacientes son del género femenino y 15 del género masculino (Tabla 2).



Los diagnósticos de envío de Demencia (TABLA 3). Se realizó una revisión de los expedientes y se clasificó la sintomatología del paciente deterioro de la memoria, alteración del lenguaje y psicosis (Tabla 4). Se recabaron los resultados de la miniprueba del estado mental (escala de Folstein), hallazgos en los estudios de resonancia magnética de encéfalo y SPECT cerebral perfusorio.



Para sintetizar la información se realizó un recuadro con los pacientes en cuanto a su puntaje en la miniprueba del estado mental, con los resultados encontrados en los examen del SPECT cerebral perfusorio y los hallazgos encontrados en la resonancia magnética nuclear de encéfalo.

Se clasifico la columna de demencia de acuerdo al examen de minimental; severa de 2-12, moderada de 13 a 23 y leve o incipiente de 24 a 27, los hallazgos que se encontraron en la resonancia magnética de encéfalo son atrofia hipocampal, atrofia en las cortezas temporoparietales y occipital; en SPECT encontramos hipoperfusión en cortezas temporoparietales, ganglios basales, cerebelo y lóbulos occipitales, así se correlación entre la relación de los hallazgos y el puntaje del minimental.

Se realizó un constructo en el cual se agruparon los pacientes en demencia severa, moderada y leve con los hallazgos en la resonancia magnética y así se analizó la información en comparación a los hallazgos del SPECT cerebral calculando la sensibilidad y especificidad.

PUNTAJE MINIMENTAL	HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA	PACIENTES	HALLAZGOS SPECT	PACIENTES
DEMENCIA SEVERA (2-12)	ATROFIA HIPOCAMPAL + ATROFIA EN CORTEZAS TEMPOROPARIETALES	22	HIPOPERFUSIÓN EN.- <ul style="list-style-type: none"> ▪ CORTEZAS TEMPORO PARIETALES ▪ GANGLIOS BASALES ▪ CEREBELO ▪ LÓBULOS OCCIPITALES 	20
DEMENCIA MODERADA (13-23)	ATROFIA HIPOCAMPAL	6	HIPOPERFUSIÓN EN GANGLIOS BASALES	5
DEMENCIA LEVE O INCIPIENTE (24-27)	ATROFIA OCCIPITAL	2	HIPOPERFUSIÓN EN LÓBULO OCCIPITAL	5

Demencia severa: Puntaje de minimal 2-12 + Atrofia hipocampal y en las corteza temporoparietales y hallazgos en SPECT cerebral; hipoperfusión en cortezas temporoparietales, cerebelo, ganglios basales y occipital con una Sensibilidad del 91% y Especificidad del 61.5%. Valor predictivo positivo de 80% y negativo de 80%.

Demencia moderada: Puntaje de minimal 13-23 + Atrofia hipocampal y hallazgos en SPECT cerebral; hipoperfusión en ganglios basales con una Sensibilidad del 83% y Especificidad del 80%. Valor predictivo positivo de 71% y negativo de 88%.

Demencia leve o incipiente: Puntaje de minimental 24 - 27 + Atrofia occipital y hallazgos en SPECT cerebral; hipoperfusión en lóbulo occipital; se obtuvo una Sensibilidad del 62.5% y Especificidad del 88%. Valor predictivo positivo de 83% y negativo de 72%.

XII. DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo normal asociada con el envejecimiento se compone principalmente de cambios leves en la memoria y la velocidad de procesamiento de la información; estos no son progresivos y por lo general no afectan a la función diaria. En un estudio de 161 residentes en la comunidad, cognitivamente normales individuos entre los 62 y 100 años, el rendimiento de aprendizaje o adquisición disminuyó uniformemente con la edad. Por el contrario, recuerdo diferido o el olvido se mantuvo relativamente estable. Del mismo modo, un segundo informe encontró que el envejecimiento se asocia con la disminución en el aprendizaje de nueva información, pero no en la retención de la memoria. ⁽³⁷⁾En nuestro estudio encontramos el 71.5% de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de envío de demencia para estudio de SPECT cerebral, uno de nuestros objetivos era comparar el diagnóstico de envío esto no se logró ya que este fue inespecífico y solo en la solicitud de envío el diagnóstico era demencia sin clasificarla. Para el análisis de los hallazgos en el SPECT cerebral se formó un constructo entre el puntaje del miniexamen del estado mental y los hallazgos en la resonancia magnética de encéfalo; se encontró que de los 38 pacientes evaluados el 21%

tuvo un diagnóstico por imagen y una evolución compatible con diagnóstico de demencia vascular, el resto de los pacientes fue clasificado en demencia leve, moderada y severa conforme al miniexamen del estado mental y los hallazgos de resonancia magnética así como el número de pacientes con SPECT cerebral para proceder a realizar el cálculo de sensibilidad y especificidad encontrando una sensibilidad del 91% en demencia severa y en leve de un 62%, así una especificidad del 61% en demencia severa y en leve de 88%.


Los hallazgos del SPECT cerebral perfusorio en los pacientes con puntajes de 2-12 (demencia severa) en la escala del miniexamen del estado mental, se relacionaron muy bien con alteraciones en el patrón de la perfusión hacia las regiones temporoparietales, ganglios basales, lóbulos occipitales y cerebelo; que son las regiones afectadas para la demencia secundaria a enfermedad de Alzheimer, siendo esta, la causa principal de demencia en esta investigación. Adicionalmente, tales alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con puntaje de minimal de 2-12 (demencia severa), se asociaron con cambios anatómicos que reveló la resonancia magnética nuclear, las cuales son atrofias del hipocampo y hacia las regiones temporoparietales.

XIII. CONCLUSIÓN

El deterioro cognitivo (Enfermedad de Alzheimer, Demencia de cuerpos de Lewy, etc.) es una entidad multifactorial y el SPECT de perfusión cerebral es una buena herramienta de imagenología muy útil con una sensibilidad del 91% en demencia severa y para establecer el diagnóstico diferencial de demencia severa tipo Alzheimer contra demencia de origen vascular.

XIV. ANEXOS

- Consentimiento informado

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</p> <p>(ADULTOS)</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>
Nombre del estudio:	“CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO DE ENVÍO POR DEMENCIA DE ALZHEIMER Y HALLAZGOS EN EL SPECT CEREBRAL PERFUSORIO ”
Lugar y fecha:	CD DE MEXICO, ENERO DE 2015
Número de registro:	R-2015-3601-134
Justificación y objetivo del estudio:	EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO ES EVALUAR LOS HALLAZGOS GAMMAGRÁFICOS EN EL SPECT CEREBRAL Y CORRELACIONARLOS CON EL DIAGNÓSTICO DE ENVÍO POR DEMENCIA EN PACIENTES DE LA U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Procedimientos:	SU PARTICIPACION CONSISTE EN QUE NOS PERMITA LA REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS Y ESTUDIOS DE SPECT CEREBRAL REALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Posibles riesgos y molestias:	NINGUNO.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	SE BENEFICIARA PROBABLEMENTE EN UN FUTURO A LA CORRELACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES CON DEMENCIA CON SUS HALLAZGOS EN EL SPECT CEREBRAL
Participación o retiro:	USTED SE PUEDE RETIRAR DE ESTE ESTUDIO EN EL MOMENTO QUE LO DECIDA. SIN QUE AFECTE LA ATENCIÓN QUE RECIBE EN ESTA UNIDAD.
Privacidad y confidencialidad:	USTED TENDRA LA SEGURIDAD QUE LA INFORMACIÓN OBTENIDA DEL EXPEDIENTE CLINICO NO SERA DIVULGADO O HARA MAL USO DE ELLA.

Beneficios al término del estudio:

SU PARTICIPACION PERMITIRA A LA COMUNIDAD CIENTIFICA TENER UNA APROXIMACION DE LAS AFECCIONES QUE LA ENFERMEDAD OCASIONE EN EL FLUJO CEREBRAL, LO QUE PERMITE MODIFICAR TRATAMIENTO DE ESTA POBLACIÓN. NO PERCIBIRA NINGUN PAGO POR SU PARTICIACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

DRA. ROSA MARIA VILLANUEVA PEREZ JSMN

Colaboradores:

DR. EDUARDO MIGUEL CHACON MARTINEZ R3MN MAT 98376039.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TESIS NO REGISTRO:

SIGLAS DEL PACIENTE: _____ **NSS** _____ **EXT.:** ____ **CAMA:** _____

EDAD: _____ **SEXO:** _____

DIAGNÓSTICO DE ENVÍO: _____

ANTECEDENTES CRÓNICOS DEGENERATIVOS:

SIGNOS Y SINTOMAS	SI	NO	ESPECIFICAR
DETERIORO EN LA MEMORIA			
ALTERACION EN EL LENGUAJE			
PSICOSIS, AGITACIÓN O AGRESIÓN.			

ANÁLISIS DEL SPECT CEREBRAL PERFUSORIO

HALLAZGOS	SI	NO	ESPECIFICAR
HIOPERFUSIÓN EN HIPOCAMPO (PRECUNNEUS)			
HIOPERFUSIÓN EN LA CORTEZA PARIETAL LATERAL			
HIOPERFUSIÓN EN LA CORTEZA PARIETAL POSTERIOR			
CONCLUSIÓN POR IMAGEN			

ANÁLISIS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO

HALLAZGOS	SI	NO	ESPECIFICAR
Asociados: EVC, Neoplasias, Hematomas.			
Atrofia focal o generalizada.			
Atrofia del lóbulo temporal medial.			
Disminución de volumen hipocampal.			
CONCLUSIÓN POR IMAGEN			

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019.
2. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18:351.
3. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 83:253.
4. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet* 2012; 380:1429.
5. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:11.
6. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986; 6:2950.
7. Peters F, Collette F, Degueldre C, et al. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* 2009; 132:1833.
8. Wagner M, Wolf S, Reischies FM, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 2012; 78:379.
9. Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, et al. Memory complaints in mild cognitive impairment, worried well, and semantic dementia patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22:227.
10. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55:335.

11. Cerhan JH, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 2002; 16:35.
12. Canning SJ, Leach L, Stuss D, et al. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004; 62:556.
13. Marczyński CA, Kertesz A. Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2006; 97:258.
14. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1999; 56:857.
15. Adak S, Illouz K, Gorman W, et al. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63:108.
16. Nourhashémi F, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. A 2-year follow-up of 233 very mild (CDR 0.5) Alzheimer's disease patients (REAL.FR cohort). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:460.
17. Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:231.
18. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, et al. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68:1124.
19. Bernick C, Cummings J, Raman R, et al. Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 2012; 69:901.

20. Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the cache county dementia progression study. *Am J Psychiatry* 2015; 172:460.
21. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143.
22. Van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006; 66:236.
23. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology* 2007; 69:1521.
24. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008; 71:743.
25. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology* 2010; 74:1814.
26. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, et al. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology* 2009; 73:1899.
27. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16:427.
28. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology* 2012; 78:84.

29. McEvoy LK, Holland D, Hagler DJ Jr, et al. Mild cognitive impairment: baseline and longitudinal structural MR imaging measures improve predictive prognosis. *Radiology* 2011; 259:834.
30. Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:85.
31. Hu WT, Wang Z, Lee VM, et al. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. *Neurology* 2010; 75:881.
32. Cheesman E H, Blanchene M A, Ganey M V et al Technetium-99m ECD: ester derivatized diamine-dithiol Te complexes for imaging brain perfusion. *J Nucl Med* 29: 788. 1988.
33. Cheesman E H, Blanchene M A, Ganey M V et al Technetium-99m ECD: ester derivatized diamine-dithiol Te complexes for imaging brain perfusion. *J Nucl Med* 29: 788. 1988.
34. Walovitch R C, Cheesman E H, Mahieu J J et al. Studies of the retention mechanism of the brain perfusion agent 99mTc-bicisale (^{99m}Tc_ECD). *J Cereb Blood Flow Metab* 14(suppl): S4-S11. 1994.
35. Vallabhajosula S, Zinunerman RE, Picard M et al. Tc-99m-ECD: a new brain imaging agent. In vivo kinetics and biodistribution in normal human subjects. *J Nucl Med* 30: 599-604. 1989.
36. L veill  J, Demooceau G, de Roo M et al. Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 2. Biodistribution and brain imaging in humans. *JNucl Med* 30: 1902-1910. 1989.
37. Small SA, Stern Y, Tang M, Mayeux R. Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology* 1999; 52:1392