

Departamento de Medicina  
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

**Fiabilidad interexaminador de un sistema de  
segmentación semiautomática para el cálculo del  
volumen del bulbo y tracto olfatorio mediante  
resonancia magnética**

Trabajo de investigación realizado por  
Saioa Lejarreta Andrés

Dirigido por  
Dr. José Álvarez Sabín  
Dr. Secundino López Pousa

Convocatoria de Septiembre del 2011

## Índice

Lista de abreviaturas .....	1
Resumen .....	3
Justificación del trabajo de investigación .....	5
1. Introducción .....	7
1. A. Enfermedad de Alzheimer .....	9
1. A. 1 Epidemiología .....	9
1. A. 2 Hallazgos anatomopatológicos .....	9
1. A. 3 Características clínicas de la enfermedad .....	9
1. B. Función Olfatoria .....	11
1. B. 1 Generalidades.....	11
1. B. 2. Anatomía del sistema olfativo .....	11
1. B. 3 Envejecimiento normal .....	12
1.B.3.1 Cambios estructurales .....	12
1.B.3.2 Cambios funcionales.....	12
1. B. 4 Enfermedad de Alzheimer .....	13
1.B.4.1 Cambios estructurales .....	13
1.B.4.2 Cambios funcionales.....	14
1. C. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer .....	15
1. C. 1 Criterios diagnósticos clásicos .....	15
1. C. 2 Pruebas de imagen estructural .....	15
1. C. 3 Pruebas de imagen funcional .....	16
1. C. 4 Nuevas técnicas diagnósticas .....	17
1. C. 5 Biomarcadores .....	17
1. C. 6 Nuevos criterios diagnósticos .....	18

2. Hipótesis y Objetivo .....	19
3. Metodología .....	23
3.A. Diseño .....	25
3.B. Población .....	25
3.C. Muestra .....	25
3.D. Diagnóstico de enfermedad de Alzheimer .....	25
3.E. Criterios de participación .....	26
3.F. Protocolo del estudio .....	28
3.G. Instrumentos .....	29
3.H. Variables del estudio .....	34
3.H.1. Variables generales .....	34
3.H.2. Variables específicas .....	35
3.I. Procedimiento del estudio .....	36
3.J. Recogida de datos .....	37
3.K. Tamaño de muestra y potencia estadística .....	37
3.L. Análisis estadístico .....	37
3.M. Aspectos éticos y de control de calidad .....	37
4. Resultados.....	39
4. A Constitución de la muestra final .....	41
4. B. Análisis descriptivo .....	42
4. B.1. Características socio-demográficas .....	42
4. B.2. Características clínicas .....	43
4. C. Cálculo del volumen del bulbo y tracto olfatorio .....	45
4. C.1 Cálculo inicial y retocado del volumen del bulbo y tracto olfatorio..	45
4. C.2. Volumen relativo del bulbo y tracto olfatorio.....	48
4. D. Relación entre el volumen del bulbo y tracto olfatorio y la enfermedad de Alzheimer.....	50

4. E. Fiabilidad interexaminador en la determinación del volumen del bulbo y tracto olfatorio .....	52
4. E.1. Coeficiente de correlación de Spearman .....	52
4. E.2. Coeficiente de correlación intraclase .....	53
5. Discusión .....	55
6. Conclusiones.....	63
7. Bibliografía.....	67
8. Anexos.....	75
8.A. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA .....	77
8.B. Criterios diagnósticos de demencia tipo Alzheimer, DSM-IV .....	79
8.C. Criterios de demencia vascular ADDTC .....	80
8.D. Criterios de demencia vascular NINDS-AIREN .....	82
8.E. Criterios diagnósticos de demencia vascular , DSM-IV .....	84
8.F. Global Deterioration Scale - Functional Assessment Stages .....	85
8.G. Escala de Blessed .....	86
8.H. CAMCOG .....	87

## Lista de Abreviaturas

A $\beta$	Beta-amiloide
BO	Bulbo olfatorio
BTO	Bulbo y tracto olfatorio
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
CCI	Coefficiente de correlación intraclase
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DCL	Deterioro cognitivo leve
DNF	Degeneración neurofibrilar
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4ª edición
EA	Enfermedad de Alzheimer
FAST	Functional Assessment Stages
fRM	Resonancia magnética funcional
GDS	Global Deterioration Scale
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MEC	Mini-Examen Cognoscitivo
MMSE	Mini Mental State Examination
NINCDS-ARDA	National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke–AD and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurologic Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NOA	Núcleo olfatorio anterior
PET	Tomografía por emisión de positrones
PiB	Pittsburgh Compound B
RM	Resonancia magnética
SB	Sustancia blanca

SG	Sustancia gris
SPECT	Tomografía computerizada con emisión de fotón único
TAC	Tomografía axial computerizada
UdG	Universitat de Girona
UVaMiD	Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències
VCT	Volumen cerebral total
VICOROB	Visión por Computador y Robótica

## Resumen

### Introducción

El trastorno del olfato es un síntoma frecuente en la EA y su afectación se produce en fases precoces de la enfermedad. A nivel estructural podrían detectarse los cambios macroscópicos producidos en el BTO, como consecuencia del depósito de beta-amiloide y proteína tau.

### Objetivos

Para poder determinar la relación entre el volumen del BTO y la EA necesitamos un instrumento que nos permita realizar el cálculo de dicha estructura. Se ha diseñado una herramienta informática que permite determinar el volumen del BTO, y el objetivo es demostrar que existe una buena fiabilidad interobservador.

### Material y Métodos

Estudio observacional y transversal de fiabilidad en una muestra de conveniencia de pacientes con EA y controles. Se adquiere la imagen del bulbo de la RM. El volumen del BTO se segmenta de forma semiautomática por dos observadores independientes. La fiabilidad interexaminador se determina mediante el cálculo del CCI.

### Resultados

El total de la muestra fueron 22 participantes (10 EA, 12 controles). La edad media fue de 72,73 años (DE=8,65) y el 77,3% fueron mujeres. Entre los dos grupos no hubo diferencias significativas respecto al sexo, pero sí en la edad media (77,6 vs 66,8, EA/control,  $p < 0,003$ ). En la comparación de medias del volumen del BTO no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (EA:  $82,53\text{mm}^3$ , control:  $91,2\text{mm}^3$ ;  $p = 0,582$ ). El CCI entre las dos medidas del volumen del BTO fue de 0,868 (IC 95%=0,682-0,945).

### Conclusiones

El software de segmentación semiautomática del volumen del BTO desarrollado presenta una fiabilidad interexaminador apropiada.



## **Justificación del trabajo de investigación**

Actualmente el diagnóstico de la EA se realiza cuando ésta ya ha evolucionado a una fase clínica de demencia.

Hoy en día los estudios de investigación tienen como objetivo el encontrar una herramienta que nos ayude a realizar un diagnóstico precoz de la EA para iniciar de forma temprana el tratamiento antidemencia, y así poder modificar el curso de la enfermedad.

La RM es una excelente herramienta para determinar los cambios producidos a nivel macroscópico en la enfermedad. Se trata de una prueba no invasiva con una alta disponibilidad ya que está al alcance de la mayoría de los centros hospitalarios.

El trastorno olfatorio en la EA es frecuente, precoz y significativo, por lo que cabe preguntarse si los cambios clínicos y estructurales que se producen en el BTO podrían considerarse marcadores pronósticos y evolutivos de la EA.

El hecho de poder demostrar (mediante una prueba de imagen accesible) que existen cambios volumétricos a nivel del BTO en pacientes con EA, en comparación con la población general, supondría plantear la medida del volumen de dicha estructura como un marcador pronóstico/diagnóstico de la enfermedad.

Para poder determinar dicha relación es necesario crear un instrumento que nos permita el cálculo del volumen de dicha estructura, a partir de las imágenes obtenidas por RM. Este instrumento debe ser fiable y reproducible. En ese sentido se ha diseñado un software específico para el cálculo de este volumen. El presente trabajo de investigación intenta demostrar que el instrumento diseñado por un equipo de especialistas en robótica es una buena herramienta para poder realizar un cálculo del volumen del BTO de forma precisa.



# **1. Introducción**



## **1.A. Enfermedad de Alzheimer**

### **1.A.1 Epidemiología**

La EA es el subtipo de demencia más frecuente (entre el 50-70 % del total de demencias) [1] y afecta aproximadamente al 10% de las personas mayores de 65 años [2]. A nivel mundial se estima que hay un total de 24 millones de personas afectadas (el 60% de ellas viven en países desarrollados) [3]; teniendo en cuenta que la prevalencia de la EA aumenta con la edad, el número de personas afectadas se duplicaría cada 20 años, dada la tendencia esperada al envejecimiento de la población [3]. Analizando la prevalencia según los diferentes rangos de edad se observa un aumento significativo a partir de los 85 años, llegando a ser de un 30% en este subgrupo [4,5].

### **1.A.2 Hallazgos anatomopatológicos**

La EA se clasifica dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Se caracteriza por la pérdida neuronal y por la existencia de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide en diferentes estructuras cerebrales. Consta de una fase preclínica asintomática y otra fase clínica, que según el grado de gravedad de los síntomas, se divide en leve, moderada o grave.

En 1991, Braak y Braak [6] describieron el estadiaje anatomopatológico de la EA; se establecieron seis fases en función de la distribución de la degeneración neurofibrilar (DNF). Una primera etapa en la que se afectan de forma temprana áreas cercanas al hipocampo, corteza entorrinal, la corteza transentorrinal y la región CA1 subicular del hipocampo (corresponde a los estadios 1 y 2 de Braak); una segunda etapa en la que se afectan las estructuras del sistema límbico y áreas mediales del lóbulo temporal (estadios 3 y 4 de Braak); y una tercera etapa en la que se ven afectadas amplias regiones del córtex frontal, temporal y parietal (estadios 5 y 6 de Braak) [7].

### **1.A.3 Características clínicas de la enfermedad**

Las manifestaciones clínicas aparecen a partir de la fase límbica (estadio 3 de Braak), y progresivamente se va produciendo un deterioro cognitivo y funcional por la afectación de las diferentes áreas del neocórtex. Se afecta la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva, la praxis, la atención y la percepción; también puede existir un trastorno de la

conducta. La principal manifestación clínica es la pérdida de memoria, pero otro de los síntomas que se ha asociado a la enfermedad es el trastorno del sentido del olfato, que se observa hasta en un 85-90% de los pacientes [8].

El sistema olfatorio es uno de los sentidos menos explorados en la práctica clínica habitual. El trastorno del olfato se considera un síntoma frecuente en la EA, y su afectación se produce en fases precoces de la enfermedad. Numerosos estudios han investigado cuál es el mecanismo por el que se produce este trastorno. A continuación se realiza una revisión sobre el tema.

## **1.B. Función Olfatoria**

### **1.B.1 Generalidades**

El sentido del olfato es uno de los menos explorados en la práctica clínica habitual, aunque su alteración es frecuente [9]. Se estima que la prevalencia del trastorno del olfato en la población general es de aproximadamente un 24% y es más frecuente en hombres (las mujeres tienen un menor volumen del BO) [4,10,11].

Los diferentes estudios realizados hasta la actualidad se han centrado en relacionar clínicamente el trastorno olfatorio con variables como edad, género y grado de deterioro cognitivo [4,12].

### **1.B.2 Anatomía del sistema olfativo**

A nivel periférico, en el techo de la cavidad nasal se encuentra la mucosa olfatoria, donde se hallan las células sensitivas primarias. Estas células son neuronas bipolares y su prolongación central se extiende formando el nervio olfatorio (primer par craneal), que entra en la cavidad craneal atravesando la lámina cribosa y posteriormente llega hasta el BO. A nivel central la primera estructura de la vía olfatoria es el BO, donde se produce la sinapsis entre los axones del nervio olfatorio y unas neuronas especializadas. Los axones de estas neuronas salen del BO y discurren por el tracto olfatorio, para posteriormente dividirse en diferentes fascículos: la estría olfatoria lateral (encargada de enviar la información a la corteza primaria), la estría olfatoria medial (que conecta con el sistema límbico y el tubérculo olfatorio) y una parte de los axones que terminan en el triángulo olfatorio, donde realizan sinapsis en el NOA para posteriormente decusarse. El NOA recibe información ipsi y contralateral, e interviene en la localización espacial de los olores [13].

La corteza olfatoria primaria está compuesta por la amígdala cerebral y el área prepiriforme. La amígdala está implicada en el componente emocional de los olores. Desde la corteza primaria se envían proyecciones hacia la corteza olfatoria secundaria, compuesta por la corteza entorrinal. Existe una red neuronal que conecta las áreas primarias y secundarias con el hipocampo, ínsula, corteza orbitofrontal y tálamo. La corteza entorrinal y el hipocampo intervienen en los procesos mnésicos [14,15].

Estos complejos circuitos nos permiten identificar y discriminar los olores. Las conexiones con el sistema límbico y la región hipocampal son el motivo por el cual existe un gran componente emocional y de memoria en la percepción de los olores .

El sentido del olfato se caracteriza por el umbral, la identificación y la discriminación de los olores. El umbral está influido básicamente por la parte periférica del sistema olfatorio (es necesario pero no suficiente), mientras que la discriminación e identificación dependen de estructuras centrales [9].

La pérdida de función, tanto por la edad como en la EA, está causada por cambios en las distintas estructuras, tanto periféricas como centrales, que componen el sistema olfatorio [9,14].

### **1.B.3 Envejecimiento normal**

#### ***1.B.3.1 Cambios estructurales***

Con la edad, la disminución de la función olfatoria está producida por diversos cambios. A nivel periférico, existe una disminución del número de receptores periféricos y de la superficie de la mucosa [9,16]. A nivel central, en el BO se produce una pérdida progresiva del número de células, y un depósito de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide (sobre todo placas difusas, consideradas las menos neurotóxicas) [9,17]. Existe una mayor proporción de depósito de ovillos (87%) que de placas de amiloide (33%); habiendo con una correlación positiva con la edad [17].

Los cambios a nivel del BTO provocan una atrofia progresiva de dicha estructura con la edad, lo cual provoca una pérdida de función. De forma general, el volumen del BTO se mantiene estable hasta la 4ª década, pero a partir de la 6ª-7ª década empieza a disminuir [18], al igual que la función olfatoria. Se ha objetivado que las mujeres tienen un menor volumen del BO en comparación a los hombres [18].

#### ***1.B.3.2 Cambios funcionales***

El ser humano conserva la máxima capacidad para la detección de los olores hasta los 40 años. A partir de esa edad la función olfatoria va disminuyendo progresivamente, y esta pérdida es más marcada a partir de los 60-70 años [4,14].

La edad es el principal factor que influye en la pérdida de función, pero existen otros factores que se relacionan con un mayor déficit olfatorio, entre ellos el deterioro cognitivo [4]. Entre las causas de hiposmia están las infecciones

respiratorias/otorrinolaringológicas, los traumatismos y las enfermedades neurológicas, entre ellas las neurodegenerativas [14].

## **1.B.4 Enfermedad de Alzheimer**

### ***1.B.4.1 Cambios estructurales***

Desde hace años el interés por los cambios anatomopatológicos que causan el trastorno del olfato en la EA ha ido en aumento. El déficit olfatorio en la EA está causado por el depósito de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares en las distintas estructuras olfatorias [14]. A nivel periférico se demostró la existencia de filamentos tau en la mucosa olfatoria, planteando la biopsia como prueba diagnóstica [19,20]. A nivel central los cambios estructurales se localizan principalmente a nivel del BTO y de la corteza entorrinal.

La primera vez que se estudió la afectación del BO en la EA fue en 1984 por M. Eisiri [21]. En 1999, Kovács [17] demostró que el BO estaba dañado en la EA con afectación de todas sus capas, existiendo un depósito tanto de ovillos neurofibrilares como de placas de amiloide. Al analizar el depósito según los distintos tipos de amiloide, se objetivan placas difusas, placas clásicas y placas compactas (las últimas no se han encontrado en población sana) [17]. En estudios posteriores se demostró que la afectación del BO se producía en estadios iniciales de la EA, incluso previos a la fase transentorrinal (estadio Braak I-II) [22,23]. La lesión anatomopatológica que aparece de forma precoz es la DNF, que precede al depósito de placas de amiloide [22]. Existe una correlación lineal positiva entre la densidad de depósitos (amiloide y tau) a nivel del BTO, y la densidad de los mismos a nivel cortical (principalmente a expensas del área entorrinal) [23].

Se ha observado el depósito de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide a nivel del BO, primer transmisor sináptico de la vía olfatoria, hasta en un 84-100% de los pacientes [19].

Estos depósitos producen una atrofia progresiva tanto a nivel del BTO como de la corteza, que se manifiesta clínicamente con el trastorno de la función olfatoria. Se ha demostrado que existe una mayor atrofia del BTO en pacientes con EA en comparación con la población sana [24,25]. La atrofia del BTO se produce por los cambios anatomopatológicos que suceden en el transcurso de la enfermedad, por lo que a mayor gravedad de la enfermedad existe una mayor atrofia [25].

#### ***1.B.4.2 Cambios funcionales***

El trastorno olfatorio se considera un síntoma precoz de la EA, ya que suele manifestarse en estadios iniciales de la enfermedad, incluso antes que el trastorno de memoria [9]. Empeora con el transcurso de la enfermedad, por lo que a mayor gravedad de la demencia existe mayor trastorno olfatorio [26,27]. El déficit olfatorio es frecuente en la EA pero los pacientes no suelen ser conscientes de ello (anosognosia) por lo que debe ser evaluado [14]. Su afectación se demuestra mediante los tests de detección, discriminación, memoria, reconocimiento e identificación de los olores [9,14].

En los últimos años ha aumentado el interés sobre la disfunción olfatoria, describiéndose en diversas enfermedades neurológicas [28,29]. Este síntoma es un dato clínico común tanto en la enfermedad de Parkinson [30] como en la demencia por EA, incluso precede al trastorno motor y cognitivo respectivamente. En la demencia por cuerpos de Lewy el déficit olfatorio es grave, llegando a la anosmia [31]. En la EA, a pesar de que la función olfatoria va disminuyendo progresivamente, no es habitual llegar a una anosmia completa. Tanto si existe una pérdida total de la función como si ésta no se encuentra afectada habría que plantearse otros diagnósticos (como, por ejemplo, una enfermedad por cuerpos de Lewy o una depresión) [14,32].

También se ha demostrado que existe un trastorno del olfato en pacientes diagnosticados de DCL en comparación con la población sana [12]. Este síntoma podría considerarse un marcador pronóstico clínico en el DCL de progresión a EA (incluso en el envejecimiento normal de progresión a DCL [9]. Este dato se reforzaría si además coexistiera una anosognosia del déficit olfatorio [8,26,30].

De los diferentes estudios realizados sobre la función olfatoria en la EA se ha planteado que el uso de pruebas olfatorias podría utilizarse como instrumento diagnóstico [33], incluso en fase precoz, y como método de seguimiento para la respuesta al tratamiento con fármacos anticolinesterásicos [34].

## **1.C. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer**

### **1.C.1 Criterios diagnósticos clásicos**

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico en vida de EA es de “probable”, y el diagnóstico definitivo se realiza con la confirmación anatomopatológica. La sensibilidad de los criterios diagnósticos clínicos utilizados habitualmente (DSM IV y NINCDS-ARDA) es relativamente alta (en torno al 80%), pero la especificidad es baja (en torno al 70%) [35]. Se ha descrito una entidad intermedia entre la normalidad y la EA, denominada “deterioro cognitivo leve” que se caracteriza por la presencia de un deterioro cognitivo no justificable por la edad, que no afecta a las actividades de la vida diaria y no cumple los criterios de demencia. Varios autores han identificado diversas variables como predictivas de evolución de pacientes con DCL a EA [36].

Los criterios diagnósticos de la EA fueron descritos hace años [37]. Desde entonces han aparecido avances tecnológicos que permiten realizar un diagnóstico más preciso. Las exploraciones complementarias se utilizan para descartar causas orgánicas de deterioro cognitivo, pero actualmente son una herramienta de trabajo muy útil que nos aportan mucha información. A nivel de neuroimagen hoy en día existen diversas técnicas que nos ayudan a diagnosticar una demencia por EA de forma más precisa, nos permiten determinar qué pacientes con DCL evolucionarán hacia una EA, o incluso qué pacientes se encuentran en una fase pre-sintomática de la enfermedad [38,39].

### **1.C.2 Pruebas de imagen estructural**

Las principales técnicas de neuroimagen de las que disponemos en la actualidad nos permiten realizar un análisis estructural (TAC y RM) y funcional (PET, SPECT y fRM). De esta forma podemos detectar los cambios precoces que se producen en la enfermedad.

La RM es una técnica que permite valorar el parénquima cerebral, pudiendo determinar la afectación vascular y la atrofia existente.

Los estudios mediante RM nos permiten detectar el grado de disminución de volumen cerebral y el patrón que sigue dicha atrofia [40,41]. La mayoría de estudios muestran una atrofia del lóbulo temporal en pacientes con EA en fases precoces [38]. Se ha objetivado que existe una atrofia sobre todo a nivel del hipocampo y corteza entorrinal,

llegando a plantear dicho hallazgo como un posible marcador pronóstico estructural de EA [6,10,11,15,42]. Existe un predominio sobre el lado izquierdo en el patrón de atrofia, al menos en estadios iniciales [41].

A nivel del sistema olfatorio, existe una relación entre la atrofia del BTO y la disminución de la sustancia gris a nivel del lóbulo temporal medial de forma bilateral, sobre todo a nivel de la amígdala [24]. También existe una disminución del volumen del hipocampo en relación con el grado de disfunción olfatoria [4].

### **1.C.3 Pruebas de imagen funcional**

La neuroimagen funcional se considera una prueba más sensible y específica que la neuroimagen estructural para detectar alteraciones en una fase precoz, nos permite detectar cambios en el metabolismo o perfusión cerebral [38].

El PET utiliza de forma más frecuente el  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  ( $^{15}\text{O}$ -labeled water) para determinar el flujo cerebral, y el FDG ( $^{18}\text{F}$ -2-deoxyglucose) para analizar el metabolismo de la glucosa [40]. En pacientes con EA se encuentra un patrón predominante de hipometabolismo cortical a nivel parietotemporal, con asimetría entre ambos hemisferios [38,40]. Las zonas de hipoperfusión coinciden con las zonas de metabolismo disminuido [38]. El PET identifica pacientes con EA con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 73% [40].

A nivel del sistema olfatorio existe un aumento de flujo cerebral, detectado por PET, en diversas áreas cerebrales, predominando a nivel del lóbulo frontal inferior y temporal de forma bilateral, y a nivel del córtex orbitofrontal derecho de forma unilateral. Estos hallazgos ponen de manifiesto que existe una asimetría y lateralización de la función olfatoria humana [43].

Los estudios mediante SPECT también ponen de manifiesto un patrón común en pacientes con diagnóstico de EA. Se observa un déficit de perfusión a nivel de córtex temporoparietal [44]. Muchos grupos han intentado determinar qué patrones corresponden a fases precoces de la enfermedad [45].

La fRM es una técnica no invasiva que permite monitorizar el flujo sanguíneo, como marcador de actividad neuronal, durante la realización de una actividad en concreto, de esta forma se puede determinar qué estructuras cerebrales están implicadas en cada acción [40].

En pacientes con EA se podría detectar de forma precoz los cambios a nivel cognitivo,

puesto que se considera un marcador indirecto de actividad neuronal.

Respecto a la función olfatoria se ha demostrado mediante técnicas de fRM que existe una asimetría en la activación de diversas estructuras centrales. Existe menor activación de las estructuras olfatorias con la edad, sobre todo a nivel de la corteza olfatoria primaria, de forma bilateral, y a nivel insular derecho [46].

#### **1.C.4 Nuevas técnicas diagnósticas**

Uno de los avances tecnológicos en demencia ha sido la detección “in vivo” de las placas de amiloide. La mayoría de los estudios realizados mediante marcadores del depósito de amiloide se han realizado con el ligando de amiloide “C Pittsburgh Compound B”. Este trazador ha sido el más estudiado y se trata de un ligando de PET, {N-methyl-11C}2-(40-methylaminophenyl)-6- hydroxybenzothiazole, conocido como PiB [47]. Analizando la distribución del marcador según las diferentes regiones cerebrales se distinguen varios patrones, que concuerdan con los hallazos en autopsias, sobre la distribución neurofibrilar. Existe gran retención de PiB a nivel cortical, sobre todo en regiones prefrontales y temporoparietales laterales [48].

En pacientes con EA existe un mayor depósito de PiB a nivel hipocampal; este hecho se correlaciona con una mayor atrofia a dicho nivel, como consecuencia de la pérdida de sustancia gris [48]. El ligando PiB se une al amiloide tanto de las placas neuríticas como de las difusas, y no existe diferencia entre población sana y EA en el patrón del córtex cerebeloso [48]. Los resultados no se pueden relacionar con un estadio de deterioro cognitivo, puesto que los hallazgos de retención de PiB se producen en fases pre-demencia.

#### **1.C.5 Biomarcadores**

Dentro del diagnóstico precoz de la enfermedad también se están llevando a cabo otros proyectos de investigación, centrados en la búsqueda de nuevos biomarcadores.

Los biomarcadores más estudiados son la proteína tau (fosforilada) y el péptido A $\beta$ . Se ha analizado su concentración en líquido cefalorraquídeo en diferentes estadios de la enfermedad. Se han observado diferentes patrones en función del estadio evolutivo, existen diferencias entre la primera fase donde se observa un depósito de placas de A $\beta$ , y la posterior fase de neurodegeneración. En fases precoces se ha objetivado un aumento de concentración de A $\beta$ , que se correlacionaría con la captación en pruebas de

imagen mediante PET. Posteriormente se observa un aumento de concentración de tau, que se traduciría también a nivel de imagen estructural. Todos estos hallazgos podrían ser de utilidad en un futuro para realizar un diagnóstico precoz de EA [49].

### **1.C.6 Nuevos criterios diagnósticos**

Los criterios NINCDS–ADRDA y DSM-IV son los más utilizados desde hace años para el diagnóstico clínico de la demencia por enfermedad de Alzheimer. Con los últimos avances en técnicas diagnósticas, Dubois y cols. realizaron la revisión de los criterios diagnósticos en 2007. En esta revisión se mantenían los criterios clínicos pero añadieron unos criterios adicionales basados en los resultados de las pruebas complementarias, entre ellas las pruebas de imagen estructural y funcional, los resultados de estudios genéticos y el papel de los biomarcadores [50]. A medida que se han ido produciendo nuevos hallazgos en investigación, se ha obtenido más información sobre los hallazgos biológicos que se pueden observar en el transcurso de la enfermedad, como consecuencia de los cambios anatomopatológicos. Todas estas conclusiones han propiciado que se hayan descrito nuevas etapas clínicas de la enfermedad. Dubois y cols. consideran que existen diferentes fases en la EA, la fase preclínica (que puede ser asintomática si existe la presencia de biomarcadores, o presintomática), la fase prodrómica y la fase de demencia (pudiendo ser un cuadro típico, atípico, o con patrón mixto) [39].

## **2. Hipótesis y Objetivo**



### **Hipótesis**

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos, esta propuesta de estudio pretende investigar si existe mayor atrofia del volumen del BTO en la EA, respecto a la población sana. Para ello se requiere de una herramienta válida y reproducible.

Se ha diseñado una herramienta informática que permite adquirir imágenes del BTO a partir de las secuencias específicas de RM, sobre las que posteriormente se realiza el cálculo del volumen.

Para realizar la validación de dicha herramienta es necesario demostrar que existe una buena fiabilidad interobservador cuando se efectúa el cálculo del volumen.

### **Objetivo**

El objetivo final del trabajo es determinar la fiabilidad interobservador al realizar el cálculo del volumen del BTO mediante la herramienta diseñada por nuestro grupo.



## **3. Metodología**



---

### **3.A. Diseño**

Estudio observacional, analítico y transversal.

### **3.B. Población**

Pacientes con diagnóstico clínico de demencia por EA probable, y sujetos sanos que actuaron como controles. Dentro del grupo con EA probable se incluyeron pacientes con enfermedad en estadio leve y en estadio moderado.

### **3.C. Muestra**

El reclutamiento de participantes para el estudio se realizó a partir de los pacientes que acudieron a las consultas externas de Neurología o de UVaMiD del Hospital Santa Caterina de Salt. Para seleccionar a los participantes del grupo de casos, se realizó un muestreo consecutivo entre los pacientes con diagnóstico clínico de EA probable que acudieron a las consultas externas de UVaMiD. La selección del grupo de pacientes control se realizó mediante un muestreo entre los pacientes que acudieron a las consultas externas de Neurología, por un motivo diferente a la pérdida de memoria, y/o entre los familiares de los pacientes con EA.

### **3.D Diagnóstico de enfermedad de Alzheimer**

Se define el diagnóstico clínico de EA probable según los criterios NINCDS-ADRDA y los criterios del DSM-IV. Estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad (81% y 70%, respectivamente) [35], para el diagnóstico clínico de EA probable.

Los pacientes con demencia y factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo) se incluyeron en el estudio, siempre y cuando no existieran criterios diagnósticos de demencia vascular; aceptando una probable EA con componente vascular como criterio de inclusión.

El diagnóstico de demencia vascular se define según los criterios “California” (the State of California AD Diagnostic and Treatment Centers) [51], según los criterios NINDS-AIREN [52], según la escala modificada de Hachinski (Hachinski Ischemic Score as modified by Rosen) [53,54], y según los criterios DSM-IV. El problema de estos criterios diagnósticos es su baja sensibilidad a pesar de su alta especificidad (50% y 87% respectivamente)[35].

Los criterios diagnósticos están recogidos en el apartado correspondiente a Anexos.

Tabla 1. Escala de Hachinski y Rosen

Característica	Puntuación
Inicio agudo	2
Deterioro episódico	1
Curso con fluctuaciones	2
Desorientación-confusión nocturna	1
Depresión	1
Labilidad emocional	1
Preservación relativa de la personalidad	1
Historia de hipertensión	1
Accidentes cerebrovasculares	2
Arteriosclerosis asociada	1
Síntomas-quejas somáticas	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2
Puntuación de la escala de Hachinski: < 4: demencia primaria (tipo Alzheimer) 4-7: demencia mixta < 7: demencia vascular	Puntuación Rosen: 0-3 : EA ≥ 4 : demencia vascular o mixta

### 3.E Criterios de participación

Todos los sujetos participantes en el proyecto de investigación deberán cumplir todos los criterios de inclusión y no exclusión, que se especifican a continuación.

El rango de edad se ha determinado entre los 55 y los 90 años. Dentro de este intervalo de edad se incluyen pacientes con demencia por probable EA pre-senil (menores a 65 años) hasta la edad límite para el diagnóstico de EA (según los criterios NINCDS-ADRDA) [37]. La edad mínima se ha determinado de una forma arbitraria, basándose

en que a partir de los 45 años el volumen del BO disminuye progresivamente con la edad [18]. Para el grupo control se establece el mismo rango de edad, a fin de que los resultados puedan ser comparados por edad y sexo.

Los pacientes deberán tener un diagnóstico clínico de probable EA siguiendo los criterios NINCDS-ADRDA, y la gravedad de la enfermedad se clasificará según la escala GDS-FAST en leve o moderada.

Los criterios de inclusión para los pacientes con probable EA son:

- a) Edad comprendida entre 55 y 90 años
- b) Diagnóstico clínico de EA probable según criterios NINCDS-ADRDA
- c) Gravedad leve o moderada según la escala GDS-FAST
- d) Firma del consentimiento informado

Los criterios de inclusión para los controles sanos son:

- a) Edad comprendida entre 55 y 90 años
- b) Firma del consentimiento informado

No se incluyen en el estudio los pacientes que tenga de base un trastorno olfatorio conocido (hiposmia/anosmia) de cualquier causa (infecciones, tóxicos, drogas, traumatismos craneoencefálico, neoplasias cerebrales, contacto directo con materiales agresivos durante actividad laboral...) o idiopático [10]. Este criterio intenta excluir cualquier variación del volumen del BO que pueda ser debido a otra causa diferente a la edad. Tampoco se aceptarán pacientes con diagnóstico clínico de cualquier enfermedad neurodegenerativa diferente a la enfermedad de Alzheimer, puesto que podría haber un sesgo en el volumen del BO por el trastorno olfatorio que se ha descrito en otras enfermedades neurodegenerativas [9,14,28]. Puesto que la variable principal es el volumen del BO se excluirán todas las personas con contraindicaciones para realizar la RM (ver tabla anexa) y con claustrofobia. No será útil la realización de RM abierta porque no es posible el procesamiento de imágenes obtenidas en otros centros. Tampoco participarán los pacientes que hayan podido sufrir una alteración del volumen del BTO como causa de la agresión directa de una cirugía craneal, transesfenoidal o tratamiento radioterápico.

#### Criterios de exclusión

- a) Sujetos con trastornos olfatorios conocidos atribuibles a infecciones, tóxicos, drogas, traumatismos craneoencefálicos, neoplasias cerebrales o idiopáticos
- b) Enfermedades neurodegenerativas, a excepción de la EA
- c) Pacientes con contraindicación para la realización de resonancia magnética
- d) Personas claustrofóbicas
- e) Cirugía previa a nivel de cavidad nasal
- f) Cirugía previa intracraneal (sobre todo transesfenoidal)
- g) Radioterapia a nivel craneal
- h) Actividad laboral previa durante un largo período con materiales tóxicos

#### Contraindicación para la realización de resonancia magnética:

- Portadores de marcapasos cardíaco
- Desfibriladores automáticos implantables o neuroestimuladores.
- Portadores de cuerpos extraños intraoculares, de implantes cocleares (auditivos) metálicos o audífono interno.
- Portadores de clips aneurismático metálicos.

#### No supone contraindicación para la realización de RM:

- Portadores de válvulas cardíacas, filtros y stents.
- Accesorios vasculares (tipo port-a-cath), accesorios cardíacos ductales o septales, clips de hemostasia.
- Electrodo de registro electrocardiográfico
- Portador de cateter Foley
- Prótesis cervicales o lumbares
- Prótesis ortopédicas (rodilla, cadera,...)
- DIU (dispositivo intrauterino)

### 3.F. Protocolo del estudio

El estudio BULB consiste en en una visita médica ambulatoria en las consultas externas de UVaMiD/Neurología. Posteriormente una exploración neuropsicológica de forma ambulatoria. Finalmente una citación en el hospital para realizar una RM craneal.

En las sucesivas visitas (médica, neuropsicológica y prueba de imagen) se recogen diferentes variables. Algunas de ellas de carácter general (características sociodemográficas, antecedentes,...) y otras más específicas (datos de la enfermedad, valoración neuropsicológica, valor del BTO). Para ello se utilizan diferentes instrumentos, algunos son estandarizados y otros originales.

### 3.G. Instrumentos

En la evaluación se han utilizado cuestionarios, pruebas clínicas y programas informáticos, para registrar las medidas primarias, covariables y variables de resultados del estudio. Las variables generales se recogen mediante cuestionarios creados para tal objetivo. Para la valoración de variables como la gravedad de la enfermedad se ha utilizado la escala GDS-FAST y para la determinación del volumen del BTO el instrumento de creación original.

Los diferentes tests y escalas están desglosados en el apartado correspondiente a Anexos.

#### *3.G.1 Gravedad de la enfermedad de Alzheimer*

Las dos escalas principales que determinan la valoración global del deterioro son la GDS y la FAST. La GDS fue descrita por Reisberg en 1982 [55], y clasifica la enfermedad en función del deterioro cognoscitivo, en 7 estadios diferentes. La escala FAST es la escala más utilizada por su sencillez, fue descrita por Sclan en 1992 [56] y también define 7 estadios, pero en función de la afectación funcional que exista. Se puede considerar una adaptación de la escala GDS. La escala FAST es una herramienta más útil para la clasificación de las fases moderada-avanzada, por los diversos ítems incorporados en estos estadios.

La escala utilizada en este proyecto es la GDS-FAST. Nos permite clasificar a los pacientes según el grado de deterioro cognitivo y funcional observado, desde el estadio 1 donde existe una ausencia de déficit cognoscitivo, hasta el estadio 7 donde el déficit es muy grave e interfiere en todas las ABVD (incluso en la comunicación y transferencias físicas).

Se administra la escala GDS-FAST a todos los participantes con EA probable y se clasifican en función del resultado en fase leve (GDS-FAST 4) o fase moderada (GDS-FAST 5).

#### *3.G.2 Valoración Neuropsicológica*

La capacidad cognitiva se evalúa mediante el test neuropsicológico CAMCOG, incluido en el CAMDEX, que evalúa de forma objetiva varias funciones cognitivas y tiene un tiempo de aplicación de 45 minutos aproximadamente.

El CAMDEX es un instrumento estandarizado, desarrollado por Roth y cols. en 1986 y adaptado a nuestro medio por Llinàs y cols. en 1990 [57], que permite hacer el

diagnóstico clínico de los tipos más frecuentes de demencia (tipo EA, vascular, mixta) y detectar las demencias en un estado incipiente. El CAMDEX permite diagnosticar las demencias mediante criterios clínicos, valorar la intensidad del deterioro cognoscitivo, y registrar la conducta.

El CAMDEX incluye tres baterías neuropsicológica: el MMSE, el MEC y el CAMCOG. También contiene la Escala de Demencia de Blessed y tres escalas que facilitan el diagnóstico diferencial entre la organicidad, Demencia Multiinfarto y Depresión. La Escala de Demencia de Blessed y col. publicada en 1968 [58] sirve para cuantificar la capacidad de los pacientes dementes para llevar a cabo las tareas de la vida diaria. Las funciones evaluadas son: cambios en la ejecución de las actividades de la vida diaria, en los hábitos, en la personalidad y en la conducta.

Tras la administración del CAMCOG se obtiene un resultado global del test, y una puntuación específica por cada una de las áreas cognitivas evaluadas. El rango de puntuación global es de 0 a 107 puntos y a menor puntuación mayor es el grado de deterioro cognitivo; se acepta que el punto de corte para la población española de 68/69.

Las diferentes áreas cognitivas que valora el CAMCOG son las siguientes:

1. Orientación temporal y espacial: formado por preguntas sobre el día, mes, año, estación, país, ciudad y lugar donde se realiza la exploración neuropsicológica.
2. Lenguaje comprensivo: compuesto por ítems de comprensión de órdenes verbales simples y complejas e ítems de comprensión escrita.
3. Lenguaje expresivo: formado por ítems de denominación, descripción y fluidez verbal semántica.
4. Memoria remota: comprende seis preguntas sobre acontecimientos pasados como el año de la primera guerra mundial y la guerra civil española entre otras.
5. Memoria reciente: integrado por preguntas sobre el nombre de personajes públicos actuales como el rey del estado español y sobre acontecimientos recientes.
6. Memoria de aprendizaje: formado por 3 ítems de recuerdo y reconocimiento de imágenes y de recuerdo de palabras.
7. Atención: consta de dos ítems de sustracciones numéricas.

8. Praxis: formado por 8 ítems que valoran la praxis ideacional, ideomotora y praxis constructiva.
9. Abstracción: comprende 4 ítems que requieren establecer semejanzas entre dos palabras.
10. Cálculo: comprende 2 ítems de operaciones aritméticas sencillas como sumas y sustracciones de dos dígitos.
11. Percepción: consta de 3 ítems de reconocimiento digital de monedas de uso corriente, de imágenes de objetos cotidianos dispuestos en planos poco usuales y de imágenes de personajes conocidos como el rey y el Papa.

El MMSE de Folstein es un test de screening que tiene alta dependencia del lenguaje y consta de varios ítems relacionados con la atención. Se puede efectuar en 5-10 minutos según el entrenamiento de la persona que lo efectúa. Evalúa la orientación, el registro de información, la atención y el cálculo, el recuerdo, el lenguaje y la construcción. Cada ítem tiene una puntuación, llegando a un total de 30 puntos [59]. En la práctica diaria se considera el punto de corte para la demencia una puntuación inferior a 24. Entre 23-21 se considera una demencia leve, entre 20-11 una demencia moderada y menor de 10 de una demencia severa.

El MEC de Lobo es la versión adaptada y validada en España del MMSE. Se trata de un test de screening de demencias, útil también en el seguimiento evolutivo de las mismas. La versión es de 35 puntos, fue la primera y es la más utilizada actualmente. Se trata de una sencilla escala estructurada, que no requiere más de 5 – 10 minutos para su administración. La puntuación total máxima es de 35 puntos. Se considera que hay deterioro cognitivo si la puntuación es < 24-23 puntos [60].

El MMSE y MEC son tests de cribado de demencia con instrumentos sencillos y de breve aplicación, no requieren de especiales habilidades para su administración. Para valorar adecuadamente los resultados de las diferentes baterías neuropsicológicas (CAMCOG, MMSE, MEC) deben tenerse en cuenta los factores no cognitivos que pueden alterar los resultados, tales como la edad, el nivel educacional y los déficits auditivos y visuales.

---

### *3.G.3 Resultados de RM craneal*

Las imágenes cerebrales se obtienen a partir de la realización de una resonancia magnética a todos los participantes del estudio. La resolución del aparato de RM es de 1'5 Teslas. La adquisición de las imágenes cerebrales se realiza con el protocolo habitual de nuestro centro, donde se realizan secuencias T1, T2 y FLAIR, sin contraste. Para la adquisición de las imágenes del bulbo y tracto olfatorio se realizan varios cortes por resonancia en la secuencia T2, sin contraste.

Se analizan las imágenes de resonancia a fin de descartar cualquier lesión estructural que pudiera causar el cuadro sindrómico de demencia. Se especifica si existe hidrocefalea, tumor, o lesiones vasculares que pudieran justificar la clínica.

### *3.G.4 Volumen del bulbo y tracto olfatorio*

El cálculo del volumen del BTO se realiza a través de una segmentación semiautomática de las imágenes 3D adquiridas en secuencia T2 mediante resonancia magnética, utilizando una herramienta de desarrollo propio.

El software ha sido desarrollado por el equipo de VICOROB de la UdG, dentro del proyecto “Estudio de la segmentación semiautomática del bulbo olfatorio”. Se ha realizado un estudio y documentación de las herramientas informáticas y métodos existentes en la literatura científica para la segmentación automática o supervisada (semi-automática) en la imagen RM.

Para el cálculo del volumen se plantean dos tareas: el pre-procesado de la imagen y la segmentación del bulbo propiamente, utilizando métodos basados en regiones. Para la detección de la región del BO se utilizan técnicas semi automáticas de segmentación de imágenes, utilizando el método Fast Marching.

Para la segmentación se utilizan las imágenes procesadas en el corte coronal, de la secuencia T2 de RM. Se determina qué región ocupa el BTO en cada corte realizado (en total se realizan 40 cortes para poder realizar la segmentación del BTO). Existen cortes en los que, por problemas anatómicos o técnicos, no es posible determinar la región. Esto provoca que existan varias regiones a la hora de analizar la muestra, por lo que no se determina el cálculo real (volumen inicial). Posteriormente se analiza la imagen obtenida mediante la segmentación semiautomática y se realiza una reconstrucción (a partir de las regiones obtenidas) para poder trabajar con una única región, que será el valor que más se aproxima al volumen real del BTO (volumen absoluto).

Ejemplo de segmentación semi-automática

Figura 1. Esquema general: Corte coronal + cálculo de regiones + reconstrucción BTO

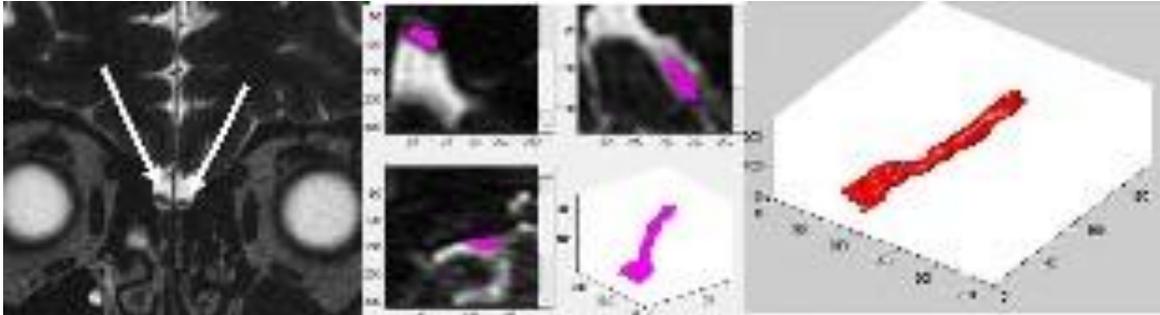


Figura 2. Corte coronal con región calculada del BTO. Región total a partir de los distintos cálculos realizados en los cortes.

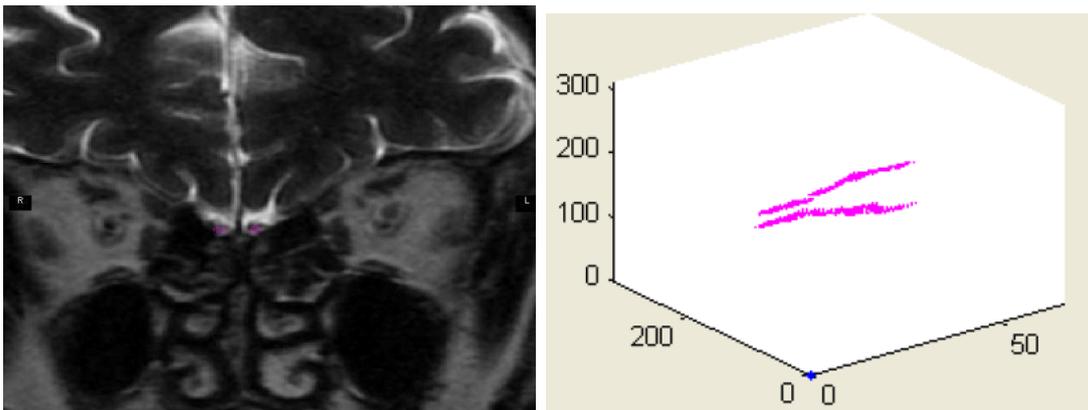


Figura 3. Resultados de la segmentación semi-automática (volumen inicial). Existen áreas vacías donde el volumen del BTO no queda definido.

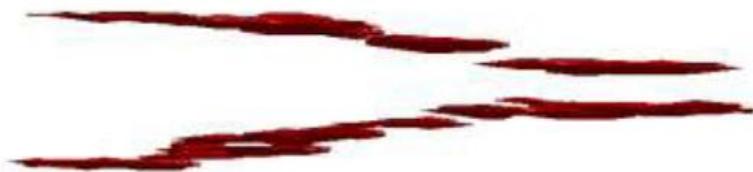
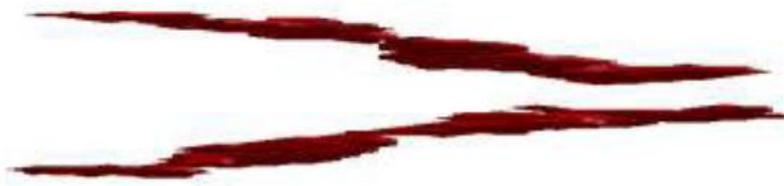


Figura 4. Reconstrucción final de la región del BTO, aproximación al valor real (volumen absoluto). En este caso existe una continuidad en la región global.



Para poder realizar un análisis correcto con los volúmenes calculados, posteriormente deben ajustarse estos valores en función del VCT de cada participante (volumen relativo). Utilizando las secuencias T1 de la RM, se realizan las mediciones de los VCT, utilizando los software de la librería FSL-FMRIB'S [61] para extraer el cerebro y el cráneo de las imágenes de RM. El VCT viene determinado por el volumen de la SG, la SB y LCR. Para el cálculo del volumen relativo se divide el volumen absoluto por el volumen cerebral.

El cálculo del volumen del BTO se realiza de forma independiente por dos investigadores dedicados a esta función específica, en forma de doble ciego. Cada cálculo se realiza del mismo modo para el lado derecho y el lado izquierdo. Los resultados de las medidas se determinan en mm<sup>3</sup>. Para el análisis de datos final se utilizan los volúmenes relativos (y no los absolutos) del BTO de cada lado, y del volumen total del BTO.

### **3.H Variables de estudio**

#### **3.H.1 Variables Generales**

##### **3.H.1.1 Variables sociodemográficas**

Se recoge de forma protocolizada la edad actual en años y fecha de nacimiento; el sexo (hombre/mujer) y estado civil (soltero - casado/pareja - viudo – divorciado). También se recoge la escolarización y se clasifica en función de si es analfabeto o analfabeto funcional, y en función de los años de escolaridad si ha cursado los estudios primarios completos (6-8 años) o incompletos, si ha realizado estudios medios (8-12 años) o

---

superiores (>12 años). Se recoge el lugar de residencia (domicilio propio, de familiares o residencia) y la actividad laboral que realiza o realizaba (también haciendo hincapié en si conlleva una manipulación de materiales tóxicos).

#### 3.H.1.2 Antecedentes familiares

Se registra si existe alguna enfermedad relevante en la familia, sobre todo a si existe algún caso con enfermedad neurodegenerativa (EA, enfermedad de Parkinson,...) u otra enfermedad neurológica.

#### 3.H.1.3 Antecedentes patológicos, comorbilidad y tratamientos

Se registran los antecedentes médicos patológicos del paciente a partir de la realización de una exhaustiva historia clínica, incluyendo trastorno olfatorio previo conocido. Se hace hincapié en los factores de riesgo cardiovascular y posible trastorno depresivo previo. Se recogen todos los tratamientos actuales del paciente. En el caso de los pacientes con EA se registra si siguen algún tratamiento específico antidemencia. En caso de que esté en tratamiento farmacológico con anticolinesterásicos se especifica cuál de ellos y desde cuándo.

#### 3.H.1.4 Exploración física y neurológica

Si existe algún signo patológico en la exploración se registra de forma protocolizada a partir de una completa exploración física sistemática. A nivel neurológico se realiza una exploración que incluye la detección de un posible cuadro rígido-acinético, en este caso debería excluirse por dudas diagnósticas de EA probable.

### **3.H.2 Variables Específicas**

#### 3.H.2.1 Historia de la enfermedad

Este apartado únicamente se completa para pacientes con una EA. Se recoge la fecha del diagnóstico de la EA (dd/mm/aaaa), junto con el tiempo de evolución clínica de la enfermedad (en meses). Se administra la escala de Hachinski para valorar un posible origen vascular.

#### 3.H.2.2 Gravedad de la EA según GDS-FAST

La gravedad de la enfermedad se determina mediante la escala GDS-FAST, clasificando a los pacientes en fase leve (GDS-4) o fase moderada (GDS-5).

A nivel funcional se especifica la dependencia en ABVD, en función del aseo, vestido y comida. También se valora la existencia de complicaciones asociadas a la enfermedad (no se tienen en cuenta si son previas al diagnóstico de EA), se recoge si existe un

---

trastorno conductual, apatía, síndrome depresivo, agresividad, irritabilidad, trastorno de la percepción o trastorno del sueño.

### 3.H.2.3 Valoración Neuropsicológica

Se administra la batería CAMCOG, el MMSE y MEC. También la escala funcional Blessed.

### 3.H.2.4 Resultados de RM craneal y cálculo del volumen del BTO

## 3.I Procedimiento del estudio

Los investigadores del servicio de Neurología/UVaMiD seleccionan de las consultas externas a los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y no exclusión para el presente proyecto. Se les informa sobre los objetivos del estudio y método de realización del proyecto, y se entrega la información por escrito. Los pacientes que aceptan la participación en el proyecto de investigación deben firmar el consentimiento informado. En el caso de pacientes analfabetos se entrega la hoja de información a los familiares, y éstos firman el consentimiento informado delante del paciente.

Una vez firmado el consentimiento informado se les adjudica un código de identificación para el estudio. De este modo se mantiene la confidencialidad del paciente, pudiendo realizar un análisis de datos de forma totalmente anónima.

A los participantes se les realiza una visita médica inicial donde se realiza la historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares, personales, patológicos, recogiendo todo tipo de evento relevante. También se realiza una exploración física general sistemática, incluyendo una exploración neurológica para detectar posibles signos focales y/o parkinsonismo asociado.

En una segunda fase acuden a consultas externas para realizar una valoración neuropsicológica de 60' de duración, donde se administra la batería neuropsicológica CAMCOG, el MEC y el MMSE.

En la tercera fase se programa y realiza una RM a todos los participantes, con las secuencias habituales y cortes específicos del BO. Posteriormente se realiza la segmentación semiautomática del BTO y el cálculo del volumen.

Una vez realizadas las fases anteriores se realiza una visita de control a todos los participantes para informar de los resultados obtenidos en las pruebas complementarias (a excepción del volumen del BTO).

---

### **3.J Recogida de datos**

Los datos obtenidos de la visita médica y valoración neuropsicológica se reflejan en la historia clínica confidencial hospitalaria de cada paciente. Cada paciente tiene un CRD, donde únicamente consta el código personal asignado para que no pueda identificarse. En cada CRD se recogen todos los datos de la visita médica, los resultados de la valoración neuropsicológica, las diferentes variables obtenidas mediante la RM y el cálculo final del volumen BTO. Posteriormente todas las variables se han introducido en una base de datos para poder realizar su análisis.

### **3.K Tamaño de muestra y potencia estadística**

Para determinar la fiabilidad interexaminador será necesario establecer el grado de concordancia entre la medida calculada por dos examinadores independientes mediante el grado de correlación. Así, para detectar diferencias en el contraste de hipótesis nula  $H_0:p=0$  mediante una prueba de t-Student bilateral para el coeficiente de correlación de Pearson entre las medidas de dos observadores independientes, teniendo en cuenta un nivel de significación del 5% y asumiendo una correlación mínima de 0,5, son necesarios 22 sujetos.

### **3.L Análisis estadístico**

Se realiza para todas las variables del estudio un análisis descriptivo de las variables utilizando técnicas de análisis de datos cuantitativos (medidas de tendencia central y de dispersión) y cualitativos (medidas de frecuencia absoluta y relativa) y se presentarán datos generales y estratificados por aquellas variables con relevancia clínica.

Para determinar el grado de fiabilidad interexaminador de entre las medidas del bulbo entre dos examinadores independientes se calcula el coeficiente de correlación de Spearman y el coeficiente de correlación intraclase.

### **3.M Aspectos éticos y de control de calidad**

El protocolo del estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Institut d'Assistència Sanitària de Girona, que es el CEIC de referencia para el área de influencia del Hospital Santa Caterina. Cada participante y su cuidador recibió información del estudio de forma verbal y escrita. La identidad de los participantes no figuró en los cuadernos de recogida de datos.



## **4. Resultados**



#### 4.A. Constitución de la muestra final

La visita basal (valoración médica) fue realizada por 41 pacientes y representa la muestra total (100%). Del total de participantes iniciales sólo 22 completaron con éxito todas las fases del estudio, considerando este número de pacientes válido para el análisis final de las variables. En la figura 1 se representa el esquema de las diferentes fases del estudio y los participantes correspondientes.

Del total de la muestra, 19 participantes (46,3%) no completaron el estudio por varias causas. En la Figura 2 se presentan los motivos de la pérdida de participantes, y el porcentaje correspondiente a cada una de ellos. De todas las causas de pérdida de pacientes el mayor porcentaje (47,4%) fue debido a problemas técnicos al procesar la imagen. Esto sucedió por movimientos durante la adquisición de la imagen por RM que produjo artefactos impidiendo visualizar correctamente el BTO, puesto que se trata de una estructura milimétrica.

Figura 1. Organigrama del estudio.

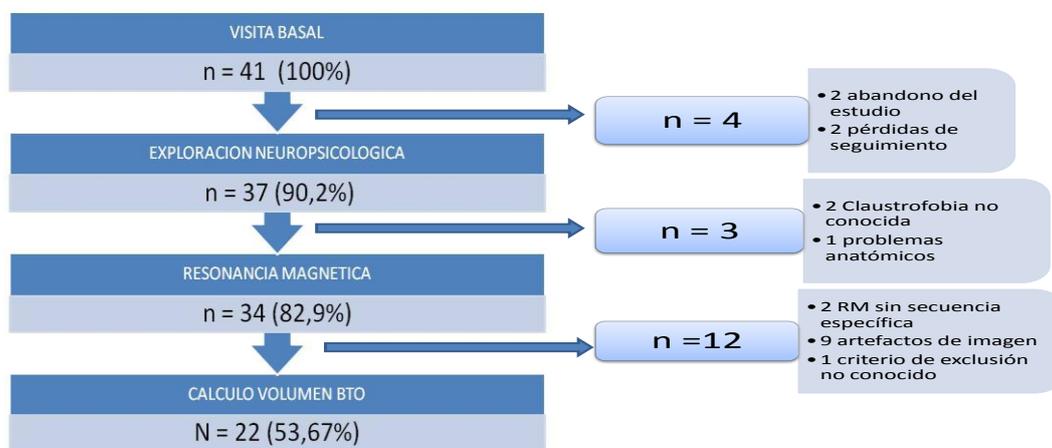
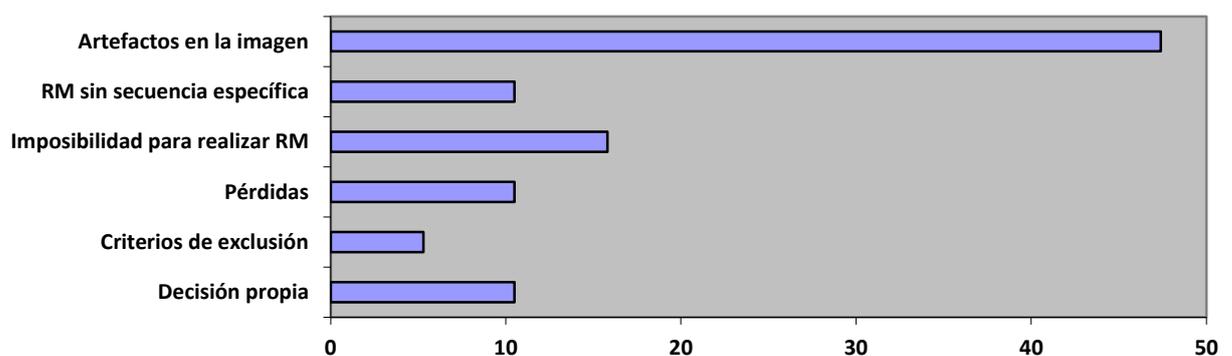


Figura 2. Causas de la pérdida de participantes



---

## 4.B. Análisis descriptivo

### 4.B.1. Características socio-demográficas

La edad media de los participantes fue de 72,73 años (DE= 8,6; rango 55-86). La edad media en función del sexo fue de 74,4 años (DT=8,4) para las mujeres, y de 66,8 años (DT = 6,9) para los hombres ( $p=0,058$ ). La distribución de los participantes según sexo fue del 77,3% ( $n=17$ ) para las mujeres y del 22,7% para los hombres ( $n=5$ ). El 36,4% ( $n=8$ ) tenía entre 55 y 69 años, el 45,6% ( $n=9$ ) entre 70 y 79 años, y el 22,6% ( $n=5$ ) entre 80 y 90 años. El 13,6 % ( $n=3$ ) de los participantes eran analfabetos, el 18,2 % ( $n=4$ ) analfabetos funcionales (al menos sabían leer y escribir) y el 4,5 % ( $n=1$ ) no finalizaron los estudios primarios. Respecto a los participantes escolarizados, el 22,7 % ( $n=5$ ) completaron los estudios primarios (6-8 años), el 27,3 % ( $n=6$ ) estudios medios (8-12 años) y el 9,1 % ( $n=2$ ) realizaron estudios superiores. Se desconoce la escolarización en un participante (4,5%). Respecto a la situación civil el 63,6 % ( $n=14$ ) estaba casado/a, el 31,8% ( $n=7$ ) viudo/a y el 4,5 % ( $n=1$ ) divorciado. En cuanto al lugar de residencia el 77,3 % ( $n=17$ ) de los participantes vivía en el domicilio propio y el 22,7 % ( $n=5$ ) en el domicilio de los familiares; no había casos que estuvieran institucionalizados. Respecto a la actividad laboral la mayoría de los participantes se había dedicado a labores domésticas (36,8%,  $n=8$ ) (de los cuales fueron 3 controles y 5 con EA) ( $p=0,148$ ).

En la tabla 1 se presentan las características socio-demográficas de los participantes estratificadas según el grupo de estudio. Respecto a la edad según el grupo de estudio se determinó que la edad media en el grupo de EA era de 77,6 años y en el grupo control de 66,8 años ( $p=0,003$ ). En ambos grupos el porcentaje de mujeres fue superior al de hombres ( $p=0,781$ ). Respecto al estado civil, en grupo con EA había mayor porcentaje de participantes viudos (58,3%), por el contrario en el grupo control la mayoría estaban casados (90%), ( $p=0,011$ ). Dentro del nivel de escolarización se observa una diferencia en la distribución entre ambos grupos ( $p=0,432$ ). La proporción de participantes que vivían en domicilio fue superior en el grupo control ( $p=0,020$ ).

Tabla 1. Características socio-demográficas de los participantes según el grupo de estudio.

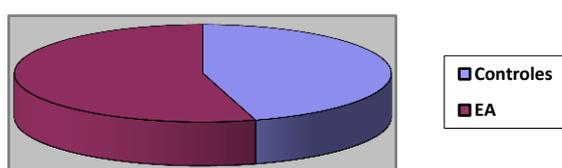
	<b>Enfermedad de Alzheimer</b>	<b>Control</b>
	n (%)	n (%)
Sexo		
Hombre	3 (25)	2 (20)
Mujer	9 (75)	8 (80)
Edad en años (media, DE)	77,6 (7,5)	66,8 (5,7)
Estado civil		
Casado/a	5 (41,7)	9 (90)
Viudo/a	7 (58,3)	0 (0,0)
Divorciado/a	0 (0,0)	1 (10)
Lugar de residencia		
Domicilio propio	7 (58,3)	10 (100)
Domicilio familiares	5 (41,7)	0 (0,0)
Escolaridad		
Analfabeto	3 (25)	0 (0,0)
Analfabeto funcional	3 (25)	1 (11,1)
Primarios incompletos	0 (0,0)	1 (11,1)
Primarios	2 (16,7)	3 (33,3)
Secundarios	3 (25)	3 (33,3)
Superiores	1 (8,3)	1 (11,1)
Total	12 (54,5)	10 (45,5)

#### 4.B.2. Características clínicas

Los participantes del estudio con antecedentes familiares de EA representaron el 22,7% (n=5) de la muestra. En dos participantes (9,1%) se desconoce dicho dato (por ser de familia adoptada o no tener comunicación con ésta). Dentro de los antecedentes médicos se determinó el porcentaje de participantes con factores de riesgo vascular. Un

54,5% (n=12) estaba diagnosticado de HTA, un 13,6% (n=3) tenía DM, y el 45,5% (n=10) DLP. Respecto a la valoración cognitiva, la puntuación media del CAMCOG fue de 67,2 (DE=21,3) para el total de pacientes, la del MMSE fue de 21,1 (DE=6,2) y la del MEC de 24,7 (DE=7,6). En la figura 1 se representa del total de participantes (n=22) que constituyen la muestra válida, el porcentaje de participantes con EA (54,5%) respecto a controles sanos (45,5%).

Figura 1. Proporción de participantes según grupos de estudio.



En la tabla 1 se presentan las distintas variables clínicas estratificadas según el grupo de estudio. No se observan diferencias en la distribución de los antecedentes familiares ( $p=0,795$ ). En los factores de riesgo no se encontraron diferencias significativas en la distribución de participantes con HTA, DM o DLP ( $p=0,639$ ,  $p=0,089$ ,  $p=0,211$ , respectivamente). El análisis de otras variables recogidas en el cuaderno de datos tampoco encontró diferencias significativas ni respecto a antecedentes familiares ni antecedentes médico-quirúrgicos.

En la valoración neuropsicológica, según el grupo de estudio (EA y control), las puntuaciones de las distintas escalas son estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

Tabla 1. Características clínicas según grupo de estudio

	<b>Enfermedad de Alzheimer</b>	<b>Controles</b>
	n (%)	n (%)
AF enfermedad de Alzheimer	3 (27,3)	2 (22,2)
Factores de riesgo vascular		
Hipertensión arterial	6 (50)	6 (60)
Diabetes Mellitus	3 (25)	0 (0,0)
Dislipemia	4 (33,3)	6 (60)

	<b>Enfermedad de Alzheimer</b>	<b>Controles</b>
Valoración cognitiva	media (DE)	media (DE)
MEC	20 (6,2)	30,4 (4,7)
MMSE	16,8 (4,6)	26,3 (3,0)
CAMCOG	51,4 (14,0)	86,3 (9,3)

En el grupo de EA el 75% (n=9) se encontraban en una fase leve (GDS-FAST 4). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 30,3 meses. Ningún paciente refirió trastornos perceptivos en forma de ideas delirantes o alucinaciones, agresividad o trastorno del ciclo vigilia/sueño.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv.típica
GDS-FAST 4 (n %)	--	--	9 (75)	--
GDS-FAST 5 (n %)	--	--	3 (25)	--
Esc.Hachinski	0	3	0,83	0,937
Tiempo de evolución (meses)	10	96	30,33	24,073

#### **4.C. Cálculo del volumen del bulbo y tracto olfatorio**

##### **4.C.1 Cálculo inicial y retocado del volumen del BTO**

El cálculo del volumen del BTO, para cada participante, se realizó por dos examinadores independientes (A y S).

El cálculo inicial del volumen total por el examinador A fue de 135,9 mm<sup>3</sup> (DE=37,4), y por el examinador S fue de 126,82 mm<sup>3</sup> (DE=32,4). En la tabla 1 se presentan los diferentes valores del BTO calculados inicialmente estratificados según lateralidad y examinador.

Tabla 1. Valores medios iniciales del BTO según examinador ( $\text{mm}^3$ )

			BTO izq	BTO der	BTO Total
Examinador	A	Media	66,8	69,0	135,9
		DE	20,1	20,2	37,4
	S	Media	63,1	63,6	126,8
		DE	14,7	18,7	32,4
Media interexaminador ( A+S / 2 )		Media	64,9	66,3	131,3
		DE	15,7	16,9	31,2

Posteriormente se realizó la modificación del cálculo para lograr ajustarse a un volumen lo más cercano al volumen real del BTO (volumen retocado). En la tabla 2 se presentan los valores retocados de cada BTO estratificados según examinador y lateralidad.

Tabla 2. Valores medios retocados del BTO según examinador ( $\text{mm}^3$ )

			BTO izq	BTO der	BTO Total
Examinador	A	Media	76,1	76,0	152,2
		DE	21,9	20,9	40,5
	S	Media	70,9	71,05	142,0
		DE	15,7	20,2	35,2
Media interexaminador ( A+S / 2 )		Media	73,5	73,5	147,1
		DE	17,03	19,2	35,1

En las figuras 1 y 2 se representan gráficamente todos los valores de cada volumen obtenidos para cada participante, según el examinador (volumen inicial y retocado, respectivamente). Se observa que los distintos volúmenes siguen una distribución lineal. Al realizar la distribución con los volúmenes retocados se observa una mayor proximidad entre los valores calculados por los dos examinadores.

Figura 1. Volúmenes iniciales del BTO según examinador.

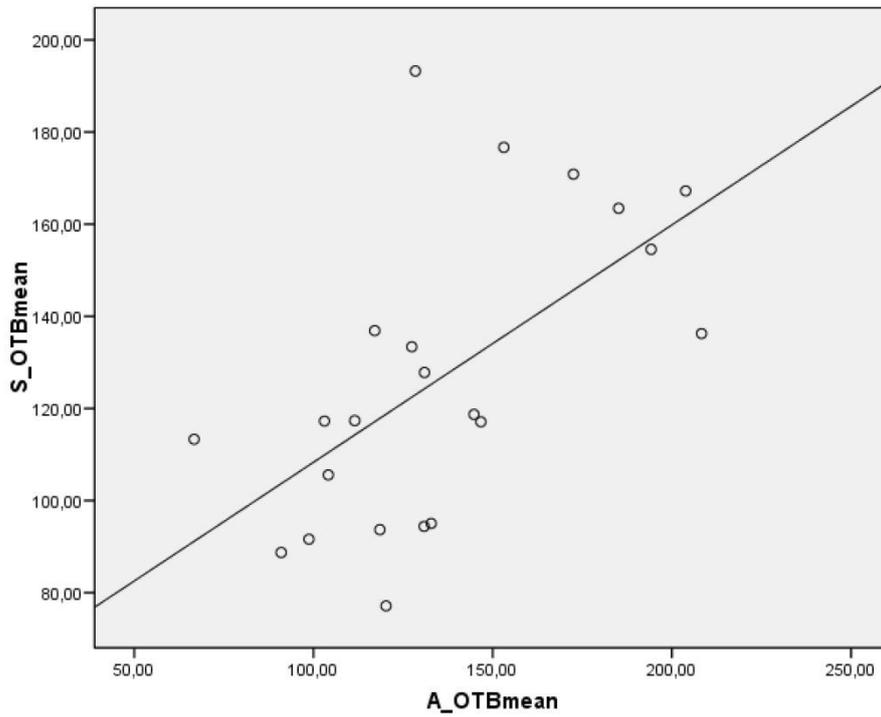
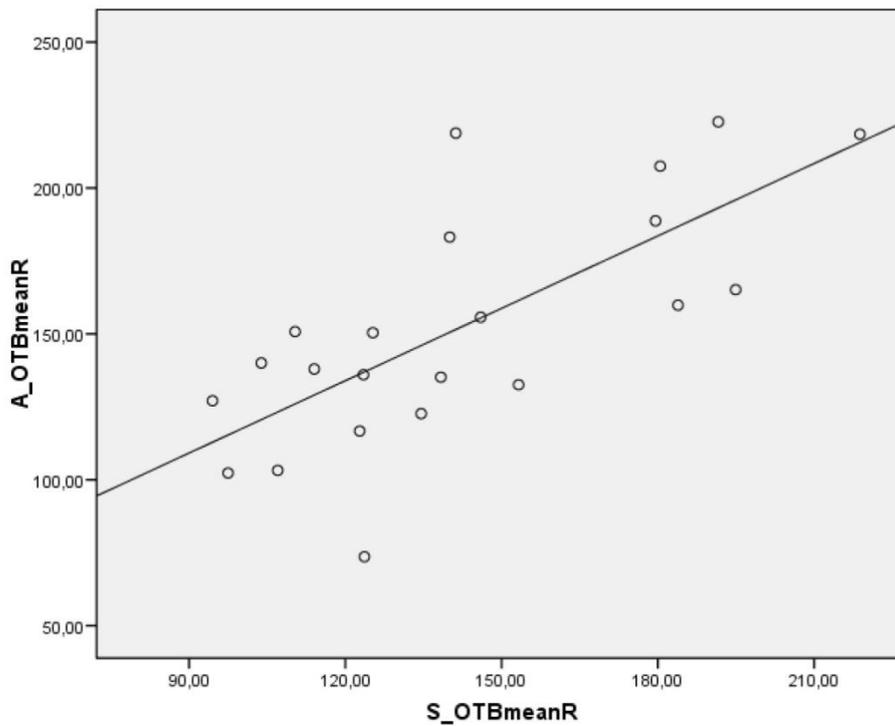


Figura 2. Volúmenes retocados del BTO según examinador



#### 4.C.2. Volumen relativo del bulbo y tracto olfatorio

Los valores del BTO fueron determinados por dos observadores independientes (A y S), retocados para aproximarse al volumen real y posteriormente fueron ajustados por el volumen cerebral total de cada individuo (volumen relativo del BTO).

El volumen cerebral medio para el total de los participantes fue de 1760092,62 mm<sup>3</sup>, con una desviación de 375418,622 mm<sup>3</sup>. El volumen medio está en función del volumen de sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Los distintos valores están presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de SG, SB, LCR y volumen cerebral

		Sust.gris	Sust.blanca	LCR	Vol.cerebral
Valores	Media	579.410,9	581.824,2	598.857,3	1.760.092,6
	DE	163.569,1	126.551,7	174.097,3	375.418,6

Se observa una disminución proporcional del valor numérico del volumen retocado del BTO al realizar el ajuste por el volumen cerebral. De esta manera es posible comparar los diferentes resultados obtenidos en cada participante. En la tabla 2 se muestran los valores medios del BTO (calculados al inicio y retocados) ajustados por el volumen cerebral según el examinador.

Tabla 2. Valores medios ajustados del BTO, según examinador (mm<sup>3</sup>)

		Media	Desv.típ
Examinador	A (VmedioI ajustado)	80,15	27,05
	A (VmedioR ajustado)	89,5	28,18
	S (VmedioI ajustado)	74,4	22,9
	S (VmedioR ajustado)	83,4	24,6

El volumen medio relativo del BTO (equivalente al volumen medio retocado del BTO,  $A+S/2$ , ajustado por el volumen cerebral) fue de  $86,47 \text{ mm}^3$  ( $DT= 24,9$ ; rango  $52,2 - 132,33$ ). En la tabla 3 se presentan los volúmenes ajustados según lateralidad.

Tabla 3. Volúmenes ajustados según lateralidad ( $\text{mm}^3$ )

	Media	Desviac.típica
Volumen BTO derecho ajustado	43,01	11,37
Volumen BTO izquierdo ajustado	43,45	13,95
Volumen BTO total ajustado	86,47	24,9

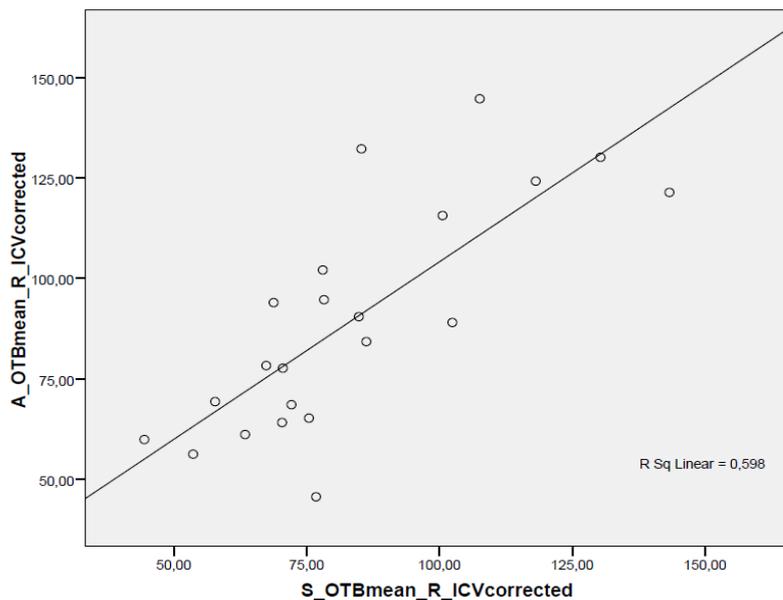
En la tabla 4 se presentan los diferentes valores medios ( $A+S/2$ ) del BTO (inicial, retocado y ajustado) estratificados según sexo. En el análisis de los volúmenes según el sexo se observaron diferencias entre los hombres y las mujeres, en el volumen medio inicial ( $p=0,493$ ), en el volumen medio retocado ( $p=0,401$ ) y en el volumen medio retocado ajustado por volumen cerebral ( $p=0,071$ ).

Tabla 4. Valores medios del BTO ( $\text{mm}^3$ ) (inicial, retocado, ajustado) según sexo

		Media	Desv.típica
Vol medio inicial	Hombre	122,23	30,58
	Mujer	134,05	31,82
Vol medio retocado	Hombre	131,52	29,55
	Mujer	151,71	36,08
Vol medioR ajustado	Hombre	69,38	15,71
	Mujer	91,50	25,17

En la figura 1 se representan gráficamente todos los valores de cada volumen medio retocado del BTO y posteriormente ajustado por el volumen cerebral para cada participante, según examinador.

Figura 1. Volúmenes ajustados del BTO según examinador



#### 4.D Relación entre el volumen del BTO y la enfermedad de Alzheimer

Se calcularon los valores iniciales, retocados y ajustados por volumen cerebral para todos los participantes y se realizó el análisis estratificado por los diferentes grupos de estudio para poder comparar resultados.

La media del valor total retocado del BTO (ajustado por el volumen cerebral) para los pacientes con EA fue de  $82,53 \text{ mm}^3$  (DT= 22,85), siendo para el grupo control de  $91,2 \text{ mm}^3$  (DT= 27,62) con una  $p= 0,582$ . En la tabla 1 se presentan los diferentes valores medios totales del BTO (inicial, retocado y ajustado) según el grupo de estudio, y en la tabla 2 se presentan los valores del BTO ajustados según grupo y lateralidad. En la tabla 3 se presentan los distintos valores medios (iniciales y retocados) del BTO estratificados según examinador y grupo de estudio. Se objetivó que el volumen del BTO era menor en el grupo con EA, respecto al grupo control, en todos los análisis realizados (tanto a nivel global como estratificado por examinador).

Tabla 1. Valores del BTO según grupo de estudio

		Media	Desv.típica
Vol medio inicial (p= 0,283)	Control	138,26	35,18
	EA	125,62	27,74
Vol medio retocado (p= 0,381)	Control	156,75	41,92
	EA	139,09	27,60
Vol medio R ajustado (p= 0,582)	Control	91,20	27,62
	EA	85,53	22,85

Tabla 2. Valores del BTO ajustados según lateralidad y grupo

		Media	Desv.típica
BTO Derecho (p= 0,674)	Control	46,36	16,01
	EA	41,03	12,16
BTO Izquierdo (p=0,674)	Control	44,83	11,91
	EA	41,50	11,20

Tabla 3. Valores medios del BTO (no ajustados) según examinador y grupo de estudio

		Media	Desv.típica
Volumen medio_A (p= 0,283)	Control	148,18	39,01
	EA	125,68	34,38
Volumen medio_S (p= 0,923)	Control	128,35	10,5
	EA	125,55	9,53
Volumen medioR_A (p= 0,497)	Control	164,05	14,31
	EA	142,32	10,09
Volumen medioR_S (p= 0,628)	Control	149,45	12,85
	EA	135,87	8,77

La media del volumen cerebral para los pacientes con EA fue de 1.728.670,8 mm<sup>3</sup> (DT=258.174,6), siendo para el grupo control de 1.797.798,7 mm<sup>3</sup> (DT=494.465,0), sin diferencias significativas (p=0,582) .

#### 4.E. Fiabilidad interexaminador en la determinación del volumen del BTO

##### 4.E.1. Coeficiente de correlación de Spearman

El coeficiente de correlación de Spearman se calculó en función de los diferentes volúmenes obtenidos. Se determinó en función de los valores medios del BTO obtenidos inicialmente por cada examinador, en función del valor medio retocado posteriormente, y como última opción con los valores del BTO medios ajustados por el volumen cerebral, tanto del volumen inicial como del retocado. Para todos los cálculos se obtuvo una rho de Spearman  $> 0,6$ . En la tabla 1 se presentan los diferentes valores correspondientes a la Rho de Spearman, y el nivel de significación, según los distintos volúmenes calculados por los dos examinadores.

Tabla 1. Coeficientes de correlación de Spearman

	Rho de Spearman	p
Volumen medio inicial	0,624	$< 0,005$
Volumen medio retocado	0,719	$< 0,001$
Volumen medio inicial ajustado	0,726	$< 0,001$
Volumen medio retocado ajustado	0,781	$< 0,001$

El coeficiente de correlación de Spearman es un número real comprendido entre -1 y 1, si el valor es positivo quiere decir que existe una correlación directa, y si es negativo que la correlación es inversa. El valor ideal en nuestro estudio debería ser de 1, ya que la concordancia es total (los dos observadores coinciden en todos los casos). En el análisis con los volúmenes iniciales la rho es de 0,624, y su valor va aumentando progresivamente al realizar los diferentes ajustes del volumen del BTO. Al analizar la rho con los volúmenes medios retocados y ajustados, su valor es de 0,781. Este último valor nos permite determinar que el acuerdo interobservador es bueno ( $>0,71$ ) [62].

#### 4.E.2. Coeficiente de correlación intraclase

Se calculó el coeficiente de correlación intraclase (al igual que con la rho de Spearman) en las distintas situaciones. El CCI se define como la proporción de la variabilidad total que se debe a la variabilidad de los sujetos. En la tabla 1 se presentan los valores del coeficiente de correlación intraclase (CCI), del intervalo de confianza (IC) y del nivel de significación (p), según los valores medios iniciales, los valores medios retocados y los respectivos valores ajustados.

Tabla 1. Coeficiente de correlación intraclase

	CCI	IC	P
Volumen medio inicial	0,741	0,377-0,893	< 0,005
Volumen medio retocado	0,831	0,594-0,930	< 0,001
Volumen medio inicial ajustado	0,774	0,454-0,906	= 0,001
Volumen medio retocado ajustado	0,868	0,682-0,945	< 0,001

Como toda proporción, los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, de modo que la máxima concordancia posible corresponde a un valor de CCI=1 (en este caso la variabilidad observada se explicaría por las diferencias entre sujetos). En nuestro estudio se han obtenido CCI entre 0,741 (el mínimo) y 0,868 (el máximo), todos con p significativas. En general, se considera que valores entre 0,71 y 0,90 muestran una fiabilidad (concordancia) buena [62].



## **5. Discusión**



El eje principal del presente trabajo de investigación ha sido determinar la fiabilidad inter-examinador, en el cálculo del volumen del BTO. Como ya se ha descrito en el apartado de introducción, el BTO es la primera estación de la vía central del sistema olfatorio. Se considera que el trastorno olfatorio en la EA es un síntoma frecuente, precoz y grave [28].

Para poder realizar el proyecto de investigación ha sido necesario crear una herramienta informática que nos permitiera calcular semiautomáticamente el volumen del BTO, principal variable del estudio. En la práctica clínica habitual no se realiza la medición del volumen de esta estructura. No existe un método validado que nos permita realizarlo, y por eso el primer paso a seguir ha sido determinar si el nuevo instrumento informático puede considerarse una herramienta fiable.

Este trabajo está limitado en primer lugar por la herramienta diseñada que es de nueva creación. Se han realizado reuniones de consenso entre los profesionales de UVAMID y del servicio de radiología del Hospital Santa Caterina (Salt), con los ingenieros del equipo de VICOROB de la UdG, para valorar la utilidad de la nueva herramienta. Las reuniones han servido para ir modificando el software y poder mejorar el programa informático. En este primer análisis se analizan que se realiza los resultados de los primeros casos (volúmenes) obtenidos mediante esta técnica. A medida que se han ido incluyendo los casos las dificultades técnicas que han ido surgiendo han hecho que el proceso de cálculo del volumen se lentifique en los primeros pacientes. Los examinadores han debido aprender el funcionamiento del software y han adquirido experiencia a medida que se han ido calculando los volúmenes. Otra de las limitaciones es que el BTO es una estructura cerebral de dimensiones milimétricas. La mejor prueba de imagen mediante la cual es posible visualizar el BTO es la RM, pero esta técnica es muy sensible a los movimientos, produciendo artefactos en la imagen. La mayor proporción de pérdidas de participantes en la fase inicial fue debida a problemas técnicos con la imagen por RM.

A pesar de que el tamaño de la muestra es pequeño como para determinar diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, el tamaño utilizado es suficiente para poder demostrar que existe un buen nivel de concordancia inter-observador.

Con el objetivo de aportar una mayor claridad a la discusión e interpretación de los resultados obtenidos, la discusión se ha dividido en tres grandes apartados. El primero y objetivo principal se trata de la fiabilidad inter-examinador, el segundo analiza los resultados obtenidos para el volumen del BTO en el total de la muestra, y el tercero analiza las diferencias encontradas entre los diferentes grupos de estudio. Por último se analizan los errores del estudio, y se discuten las nuevas líneas de investigación.

### **Fiabilidad Inter-examinador**

El objetivo principal de este estudio fue determinar la fiabilidad inter-examinador en el cálculo del BTO mediante una herramienta de diseño propio. Para poder realizar unas conclusiones válidas se debe garantizar la calidad de los volúmenes obtenidos mediante la herramienta de cálculo. El proceso de medición conlleva siempre algún grado de error. Existen factores asociados a los individuos, al observador o al instrumento de medida que pueden influir en la variación de las mediciones [63].

La validez de nuestro instrumento se determinó comparando nuestros resultados con los obtenidos en otros trabajos de investigación.

La fiabilidad de nuestra herramienta de investigación se estableció al comprobar que existía un buen nivel de concordancia entre los observadores. La fiabilidad se refiere al grado en que pueden reproducirse los resultados obtenidos mediante un procedimiento de medición. El grado de concordancia se obtiene al repetir una medición en condiciones idénticas a cargo de dos observadores distintos. En nuestro estudio, el grado de concordancia entre los dos examinadores se ha realizado a partir de los valores obtenidos del cálculo del volumen del BTO, a partir de las mismas imágenes por RM mediante el mismo instrumento. La concordancia entre mediciones puede alterarse no sólo por la variabilidad de los observadores, sino por la variabilidad del instrumento de medida o por el propio proceso a medir si se realiza en momentos diferentes.

En nuestro caso se ha utilizado una prueba estadística que nos permite valorar la fiabilidad entre dos observadores cuando se analizan unas variables cuantitativas: el coeficiente de correlación de Spearman  $\rho$  (rho) y el CCI [64].

---

Estas técnicas de análisis de fiabilidad aplicadas en nuestro trabajo mostraron para el coeficiente de correlación de Spearman una  $\rho > 0,6$  en todos los casos. Se calculó para los diferentes valores obtenidos en el cálculo inicial ( $r = 0,624$ ), con los volúmenes retocados ( $r = 0,719$ ), volúmenes iniciales ajustados por el volumen cerebral ( $r = 0,726$ ) y para los volúmenes retocados y ajustados ( $r = 0,781$ ). En todos los casos la correlación fue significativa con una  $p < 0,005$ . Siguiendo los acuerdos establecidos, la concordancia se considera buena [62].

Para el análisis del CCI también se hipotetizaron las mismas situaciones que para la correlación de Spearman. El CCI con los valores iniciales fue de  $0,741$  (IC  $0,3-0,8$ ), con los volúmenes retocados fue de  $0,831$  (IC  $0,5-0,9$ ), con los volúmenes iniciales ajustados fue de  $0,774$  (IC  $0,4-0,9$ ) y para los volúmenes retocados ajustados de  $0,868$  (IC  $0,6-0,9$ ). En todos los análisis la  $p$  fue inferior a  $0,001$  (excepto con los valores iniciales,  $p < 0,005$ ). En este caso también se puede determinar que la fiabilidad interobservador es buena [62]. Las diferencias obtenidas se puede asumir que fueron debidas a la variabilidad interindividual y no por las diferencias entre los métodos de medición o los diferentes observadores (debidas al azar).

### **Análisis estructural del BTO**

Al realizar el cálculo del volumen del BTO se obtuvieron varios resultados, según el análisis inicial, el valor retocado (más cercano al valor real) y el volumen ajustado por el volumen cerebral (valor relativo). Para poder realizar comparativas entre el volumen del BTO de individuos diferentes se utilizan los valores relativos, dado que se trata de una estructura cerebral y su volumen puede estar influenciado por el volumen cerebral total. Los valores iniciales medios obtenidos fueron de  $64,9 \text{ mm}^3$  (DE  $15,5$ ) para el lado izquierdo, de  $66,3 \text{ mm}^3$  (DE  $16,9$ ) para el lado derecho, y de  $131,3 \text{ mm}^3$  (DE  $31,2$ ) para el volumen total. Al procesar la imagen y retocarla obtuvimos otros valores correspondientes a  $73,5 \text{ mm}^3$  (DE  $17,03$ ) para el lado izquierdo, de  $73,5 \text{ mm}^3$  (DE  $19,2$ ) para el derecho, y de  $147,1 \text{ mm}^3$  (DE  $35,1$ ) para el volumen total. Podemos observar que los datos obtenidos tras retocar la imagen son superiores a los iniciales. Esta metodología nos permite disminuir el error de cálculo por posibles problemas en la

---

visualización del BTO. En la bibliografía existen contradicciones sobre la lateralidad predominante; algunos autores han obtenido que el volumen del BTO izquierdo es mayor que el derecho [18,24], y otros que es superior el derecho [25]. En nuestro estudio se observó que el BTO derecho fue mayor que el izquierdo.

Al estratificar los volúmenes obtenidos por sexo se observó que tanto analizando el volumen inicial, el volumen retocado o el relativo, en todas las situaciones el valor era mayor en el grupo de las mujeres. El volumen total relativo fue de  $69,38 \text{ mm}^3$  (DE 15,71) para los hombres, y de  $91,50 \text{ mm}^3$  (DE 25,17) para las mujeres. A pesar de existir diferencias, éstas no se pueden considerar significativas ( $p=0,071$ ). En otros estudios se ha observado un mayor volumen del BTO en los hombres [18]. En nuestro estudio la edad media en las mujeres fue de 74,4 años (DT=8,4) y en los hombres de 66,8 años (DT = 6,9) ( $p=0,058$ ). A pesar de que el volumen del bulbo disminuye con la edad, la diferencia obtenida en función del sexo no estaba influida por este factor.

En la literatura los datos obtenidos sobre el volumen medio del BTO (relativo) oscilan entre  $94,52 \text{ mm}^3$  y  $95,73 \text{ mm}^3$  [24,25]. Si comparamos nuestros datos con los obtenidos en un estudio de Thomann et al. según lateralidad, obtenemos unos volúmenes diferentes. En nuestro caso se obtuvo para el BTO derecho relativo un volumen medio de  $43,45 \text{ mm}^3$  (DE 13,95), y para el volumen del BTO izquierdo de  $43,01 \text{ mm}^3$  (DE 11,37). En el estudio de Thomann los valores fueron de  $95,80 \text{ mm}^3$  (DE 13,75) y  $93,23 \text{ mm}^3$  (DE 9,63) respectivamente [25].

La edad media de nuestra muestra fue de 72,73 años (DE= 8,6), en cambio la edad media de la muestra de Thomann fue de 70,38 años (DE 7,14) [25]. A pesar de que la edad media en nuestro estudio es superior, no se atribuye que las diferencias obtenidas en los volúmenes del BTO puedan deberse únicamente a esta variable.

### **Afectación del BTO en la EA**

Una vez realizado el análisis de los volúmenes de todos los participantes del estudio, se realizó un subanálisis de los volúmenes obtenidos del BTO estratificados según el grupo de estudio (EA y controles).

Se obtuvo que el volumen medio relativo del BTO para los pacientes con EA fue de

---

82,53 mm<sup>3</sup> (DT= 22,85), siendo para el grupo control de 91,2 mm<sup>3</sup> (DT= 27,62). Se objetivó que el volumen era mayor en los participantes control en comparación con los pacientes con EA, aunque este dato no se puede considerar estadísticamente significativo (p=0,582). Al realizar el mismo análisis con los volúmenes iniciales y retocados tampoco se obtuvieron datos significativos.

Dentro del grupo con EA la edad media de los participantes fue superior a la del grupo control (77,6 vs 66,8 años respectivamente, p <0,005). Teniendo en cuenta que estas diferencias sí son estadísticamente significativas, las diferencias en el volumen del BTO entre el grupo con EA y el grupo control, podrían estar determinadas por la edad de los participantes ( y no por la enfermedad).

Existen pocos datos reportados en la literatura sobre el volumen del BTO en la EA. En la bibliografía revisada se han encontrado valores para el volumen del BTO (absoluto y ajustado por el volumen cerebral) en pacientes con EA y controles. Al comparar los volúmenes de ambos grupos se observaron diferencias significativas, siendo mayor el volumen en el grupo control [24,25]. En estos estudios no hubo diferencias respecto a la edad y sexo de los participantes.

### **Limitaciones del estudio y nuevas líneas de investigación**

Tras la discusión realizada se puede concluir que el objetivo principal del trabajo se ha conseguido. Se ha podido demostrar que existe una buena concordancia inter-observador en el cálculo del volumen del BTO mediante nuestra herramienta, por lo que se considera un instrumento de trabajo fiable.

La metodología utilizada en el estudio de Thomann et al [24,25] se basa en la adquisición de las imágenes por resonancia magnética y la segmentación manual del BTO para el cálculo del volumen. Hoy en día no existe una herramienta validada que actúe como gold estándar. Consideramos que nuestro instrumento de cálculo es válido para realizar el cálculo del volumen ya que utiliza una segmentación semiautomática, y asumimos que existen menos sesgos en el cálculo del volumen.

Una vez hemos validado el instrumento de medición, fundamental para conseguir la variable principal del estudio, nos planteamos un nuevo estudio. En el análisis de los

valores del cálculo del volumen del BTO se observó que la mayoría de los resultados obtenidos no mostraban validez estadísticamente significativa. El hecho de que las diferencias objetivadas entre ambos grupos de estudio no fueran significativas puede ser debido al número tan bajo de participantes. Una nueva línea de investigación debería de ir encaminada a aumentar el tamaño de la muestra, y que ésta fuera homogénea respecto a edad y sexo, para que estas variables no influyeran en los resultados finales.

Si se consiguiera un tamaño muestral mayor, podríamos analizar si existen diferencias significativas entre el volumen del BTO de los pacientes con EA y del grupo control. Si se demostrara que existe un menor volumen de esta estructura cerebral en la EA (en etapas iniciales de la enfermedad) se podría plantear el cálculo de su volumen como una técnica diagnóstica precoz, y de esta manera iniciar el tratamiento en fases precoces de la enfermedad.

## **6. Conclusiones**



---

### **A. Análisis estructural del BTO**

A.1. El BTO es una estructura milimétrica y para realizar su análisis estructural es necesario adquirir las imágenes mediante RM. A pesar de que es una técnica accesible, en ocasiones se producen artefactos y no es posible procesar la imagen adecuadamente.

A.2. Para realizar el cálculo del volumen del BTO es necesario un instrumento específico que nos permita determinar el valor de forma útil y válida.

A.3. La herramienta para el cálculo del volumen de BTO, diseñada para el presente trabajo de investigación, tiene un CCI que nos permite afirmar que se trata de un instrumento fiable.

A.4. A pesar de existir diferencias en el cálculo del volumen por parte de los dos examinadores, las diferencias observadas se pueden atribuir a las diferencias en los distintos individuos, y no al azar.

A.5. El software de segmentación semiautomática del volumen del BTO desarrollado presenta una fiabilidad inter-examinador apropiada.

### **B. Análisis del volumen del BTO entre los grupos de estudio**

B.1 No hemos observado diferencias significativas entre el volumen del BTO de los pacientes con EA y del grupo control, posiblemente relacionado con el tamaño de la muestra y su distribución.

B.2. Las diferencias observadas en el valor del volumen del BTO de ambos grupos podrían estar influenciadas por las diferencias significativas en la edad media de los participantes de cada grupo.

B.3. Para poder determinar la relación que existe entre el volumen del BTO y la EA, es necesario realizar un estudio diseñado con un tamaño muestral mayor y una muestra de participantes homogénea.



## **7. Bibliografía**



1. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-5
2. López-Pousa S, Garre-Olmo J. Demencia. Concepto. Clasificación. Epidemiología. Aspectos económicos. *Medicine* 2007; 77: 4921-27
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7
4. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly J, Schupf N, Brickman AM et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging* 2010; 31(9): 1593-600
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54 (5): 4-9
6. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer- related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59
7. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer disease-related cortical destruction. *Eur. Neurol.* 1993; 336: 403-8
8. Doty RL. Odor perception in neurodegenerative disease. *Handbook of Olfaction and Gustation.* Marcel Dekker, New York. pp 479-502
9. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2004; 3(2): 215-32.
10. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein B, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288(18): 2307-12.
11. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Murphy C, Huang GH, Klein B, Klein R, et al. Olfactory impairment in adults: the beaver dam experience. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1170: 531-6
12. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(7): 802-8
13. Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía. Tomo 3: Cabeza y Neuroanatomía. Madrid: Ed. Panamericana, 2007. p. 372-375
14. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163 (2): 155-67

15. Fusari A, Molina JA. Olfato, envejecimiento fisiológico y enfermedades neurodegenerativas: I. Anatomía y exploración clínica. *Rev Neurol* 2009; 49 (6): 321-26
16. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem.Senses* 2002; 27: 623-8
17. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL.  $\beta$ -Amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25(6):481-91
18. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 2008; 42: 498-502
19. Jellinger KA, Attems J. Alzheimer pathology in the olfactory bulb. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31: 203
20. Tabaton M, Cammarata S, Mancardi GL, Cordone G, Perry G, Loeb C. Abnormal tau-reactive filaments in olfactory mucosa in biopsy specimens of patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 391-4.
21. Esiri MM, Wilcock GK. The olfactory bulbs in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 56-60.
22. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL. Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport* 2000; 12: 285-8
23. Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pillecuit O, Kiraly M, Martins R, Khalili K, et al. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 20-5
24. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, Toro P., Essig M., Schrödera J. MRI-Derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(1): 213-21
25. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease- A MRI study. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 838-41
26. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405
27. Nores JM, Biacabe B, Bonfils P. Troubles olfactives dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Parkinson. *Ann Med Intern* 2000; 151(2): 97-106.
28. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003; 18(4): 364-72.

- 
29. Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007; 45 (8): 1823–31
  30. Doty RL. Olfaction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (3): 225-8
  31. Doty RL. Clinical studies of olfaction. *Chem Senses* 2005; 30 (1): 207-9
  32. McCaffrey RJ, Duff K, Solomon GS. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 29-33
  33. Fusari A, Molina JA. Olfato, envejecimiento fisiológico y enfermedades neurodegenerativas: II. Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol* 2009; 49 (7): 363-69
  34. Velayudhan L, Lovestone S. Smell identification test as a treatment response marker in patients with Alzheimer disease receiving donepezil. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 (4): 387-90
  35. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey–Bloom J, Relkin N, 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; 56:1143-53
  36. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94
  37. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44
  38. Masdeu J. La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. *Rev Neurol* 2004; 38 (12): 1156-65
  39. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118–27
  40. Burggren A.C, Bookheimer S.Y. Structural and Functional Neuroimaging in Alzheimer's Disease: An Update. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(4): 385-93

- 
41. Henry–Feugeas MC. MRI of the ‘Alzheimer syndrome’. *J Neuroradiol* 2007; 34(4): 220-7
  42. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer’s disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18(2): 525-41
  43. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional Localization and Lateralization of Human Olfactor. *Nature* 1992; 360(6402): 339-40
  44. El Fakhri G, Kijewski MF, Johnson KA, Syrkin G, Killiany RJ, Becker JA, et al. MRI-Guided SPECT Perfusion Measures and Volumetric MRI in Prodromal Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1066-72
  45. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becjer JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer’s disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-71
  46. Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Human Olfaction and Normal Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(4): 510-4
  47. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer’s disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306–19.
  48. Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, et al. <sup>18</sup>F PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008; 131: 665-80
  49. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–28
  50. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46
  51. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer’s Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992; 42: 473–80.
  52. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS–AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250–60.
  53. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207–10.

- 
54. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7(5): 486-8
55. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-39
56. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(1): 55-69
57. Vilalta J, Llinàs J, López Pousa S, Amiel J, Vidal C. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. CAMDEX. Validation of the Spanish adaptation. *Neurologia* 1990; 5(4): 117-20
58. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968 Jul; 114(512): 797-811.
59. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psych Res* 1975; 12 (3): 189-98
60. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin* 1999; 112(20): 767-74
61. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20: 45-57.
62. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: Wiley; 1986
63. Argimon Pallán JM, Jiménez Vill J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2ª ed. Madrid: Harcorurt; 2000
64. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin* 1998; 110(4): 142-5
65. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical. Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.



## **8. Annexos**



## **8.A. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA [37]**

### ENFERMEDAD DEFINITIVA

1. Se reúnen los criterios de enfermedad probable
2. Evidencias obtenidas por biopsia o autopsia

### ENFERMEDAD PROBABLE

1. La demencia queda establecida por cuestionarios (MMSE, Blessed,...) y pruebas neuropsicológicas
2. Déficits en 2 o más áreas cognitivas
3. Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
4. No existen trastornos de la conciencia (delirios)
5. El inicio de la enfermedad se encuentra entre los 40 y los 90 años, a menudo después de los 65 años.
6. Otra enfermedad no explica el deterioro del paciente

El diagnóstico se ve apoyado por:

- . Alteración de los patrones de conducta e incapacidad para realizar tareas cotidianas.
- . Deterioro de funciones cognitivas específicas (afasia, apraxia, agnosia).
- . Historia familiar, sobre todo con confirmación neuropatológica
- . Resultados de laboratorio: punción lumbar normal, EEG normal o inespecífico, TC mostrando atrofia o TC normal para la edad
- . Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso
- . Mesetas en la progresión de la enfermedad
- . Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- . Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad

#### ENFERMEDAD POSIBLE

1. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”
2. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia

#### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER IMPROBABLE si

1. Inicio brusco
2. Signos neurológicos focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
3. Crisis epilépticas o trastornos de la marcha que surgen tempranamente en el curso de la enfermedad

---

## **8.B. Criterios diagnósticos de demencia tipo Alzheimer, DSM-IV [65]**

**A.** La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

**1.** Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)

**2.** Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

**(a)** afasia (alteración del lenguaje)

**(b)** apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

**(c)** agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)

**(d)** alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

**B.** Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

**C.** El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.

**D.** Los déficits cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:

**1.** Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)

**2.** Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)

**3.** Enfermedades inducidas por sustancias

**E.** Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

**F.** La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I

**8.C. Criterios diagnósticos de demencia vascular ADDTC [51] (*State of California Alzheimer's Diseases Diagnostic and Treatment Centers*)**

**I. PROBABLE**

A. TODO lo siguiente:

a.1. Demencia

a.2. Evidencia de 2 o más AVC isquémicos evidenciados por historia, signos neurológicos o estudios de neuroimagen u ocurrencia de 1 único episodio cerebrovascular con clara documentación temporal relacionada con el inicio de la demencia.

a.3. Evidencia de al menos 1 infarto fuera del cerebelo, documentado por neuroimagen

B. El diagnóstico probable estaría corroborado por:

b.1. Evidencia de múltiples infartos en regiones cerebrales que afectan de forma bien conocida la cognición.

b.2. Historia de infartos isquémicos transitorios múltiples.

b.3. Historia de factores de riesgo vascular (hipertensión, cardiopatía, diabetes,...).

b.4. Escala de Hachinski elevada.

C. Características clínicas asociadas, en espera de futuras investigaciones confirmatorias:

c.1. Relativa precocidad de los trastornos de la marcha o esfínteres.

c.2. Cambios periventriculares en sustancia blanca excesivos para la edad.

c.3. Cambios focales electrofisiológicos (EEG, potenciales) o de neuroimagen funcional (PET, SPECT, RMespectroscopia).

D. Otros rasgos sin fuerte evidencia a favor o en contra:

d.1. Períodos de síntomas lentamente progresivos.

d.2. Ilusiones, psicosis, alucinaciones,...

d.3. Convulsiones.

E. Características clínicas que ponen en duda el diagnóstico de PROBABLE:

- e.1. Afasia sensorial transcortical en ausencia de lesiones focales según neuroimagen.
- e.2. Ausencia de otros signos o síntomas neurológicos centrales distintos a los cognitivos.

**II. POSIBLE**

- 1. Demencia
- 2. Uno o más de los siguientes:
  - 2.1. Historia o evidencia de 1 único AVC (pero no múltiples AVC) sin documentación temporal que relacione el inicio de demencia.
  - 2.2. Síndrome de Binswanger (sin múltiples AVC), que incluye todo lo siguiente:
    - 2.2.a. Incontinencia urinaria precoz no explicable por otra causa.
    - 2.2.b. Factores de riesgo vascular.
    - 2.2.c. Cambios extensos en sustancia blanca (neuroimagen)

**III. DEFINITIVA**

- 1. Examen histológico.
- 2. Evidencia clínica de demencia.
- 3. Confirmación patológica fuera del cerebelo.

## **8.D. Criterios de demencia vascular NINDS-AIREN [52]**

### **I. PROBABLE**

#### **1. Demencia definida por :**

- a) Deterioro cognitivo con afectación de memoria y dos o más de los siguientes: orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis
- b) Capaz de interferir con las actividades de la vida diaria, no exclusivamente en función de las secuelas de un accidente cerebrovascular
- c) Exclusión de delirio, alteración del nivel de conciencia, psicosis, afasia severa o déficit sensitivomotor que interfieran con el examen neuropsicológico

#### **2. Enfermedad vascular cerebral definida por :**

- a) Presencia de signos locales en el examen neurológico
- b) Evidencia de lesiones isquémicas
  - b.1. infartos múltiples de grandes vasos
  - b.2. infarto único en situación estratégica
  - b.3. infartos lacunares múltiples de ganglios basales y sustancia blanca
  - b.4. leucoarariosis extensa de sustancia blanca periventricular

#### **3. Relación entre 1 y 2 en función de :**

- a) Comienzo de la demencia dentro de los tres meses siguientes al accidente cerebrovascular
- b) Comienzo brusco del deterioro o fluctuación y/o progresión en escalones del deterioro

## **II. POSIBLE**

1. Presencia de demencia de acuerdo con los criterios anteriores
2. Presencia de signos locales
3. Los estudios de neuroimagen no confirman de forma enfermedad cerebrovascular o no existe una clara relación temporal entre demencia y accidentes cerebrovascular o en pacientes sin un curso característico

## **III. DEFINITIVA**

1. Criterios de probable demencia vascular
2. Evidencia anatomopatológica mediante biopsia o necropsia de enfermedad vascular cerebral
3. Placas seniles y degeneración neurofibrilar ausentes o en proporción adecuada a la edad
4. Ausencia de otras alteraciones clinicopatológicas que puedan cursar demencia

## **8.E. Criterios diagnósticos de demencia vascular, DSM-IV [65]**

A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
  - (a) afasia (alteración del lenguaje)
  - (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
  - (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta)
  - (d) alteración de la actividad constructiva (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. Los signos y síntomas neurológicos (p. ej., exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración (p. ej., infartos múltiples que implican al córtex y a la sustancia blanca acompañante).

D. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

Con delirium: si el delirium se sobreañade a la demencia.

Con ideas delirantes: si las ideas delirantes son el síntoma predominante.

Con estado de ánimo depresivo: si el estado de ánimo depresivo es predominante (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios para un episodio depresivo mayor). No debe realizarse el diagnóstico por separado de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica

No complicada: si ninguno de los síntomas antes mencionados predomina en el cuadro clínico actual.

---

**8.F. Global Deterioration Scale-Functional Assessment Stages (GDS-FAST)[55,56]**

1. Ausencia de déficits funcionales objetivos o subjetivos
2. Déficit funcional subjetivo
3. Déficits en tareas ocupacionales y sociales complejas y que generalmente lo observan familiares y amigos
4. Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas, compra,...
5. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones
6. Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse
  - a) Disminución de la habilidad de vestirse solo
  - b) Disminución de la habilidad para bañarse solo
  - c) Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo
  - d) Disminución de la continencia urinaria
  - e) Disminución de la continencia fecal
7. Pérdida del habla y la capacidad motor
  - a) Capacidad de habla limitada a unas 6 palabras
  - b) Capacidad de habla limitada una única palabra
  - c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda
  - d) Pérdida de la capacidad para sentarse y levantarse sin ayuda
  - e) Pérdida de la capacidad para sonreír
  - f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida



---

**8.H. CAMCOG**
**INFORMACION GENERAL**

1. Nombre del entrevistador .....	
2. Procedencia del paciente (derivación a UVaMiD)	
Paciente ingresado en servicio de psiquiatria .....	1
Paciente ingresado en servicio de hospital general .....	2
Paciente ambulatorio .....	3
Clínica particular o residencia geriátrica.....	4
Remitido por médico de cabecera .....	5
Servicios Sociales.....	6
Otros .....	7
3. Fecha de nacimiento ___ / ___ / ___	
4. Edad al realizar la entrevista ___ ___	
5. Sexo	
Hombre .....	1
Mujer .....	2
6. Estado civil (actual)	
Soltero.....	1
Casado/pareja .....	2
Divorciado .....	3
Separado .....	4
Viudo.....	5
Modus vivendi:.....	
7. Ocupación principal _____	
Directivo administración y empresa .....	1
Técnicos y prof. Científicos y intelectuales .....	2
Tècnics i professionals de suport.....	3
Empleats administratius.....	4
Trev serv. restauració, personal i comerç .....	5
Treb qualificats agraris i pesquers .....	6
Treb qual manufactures i construcció .....	7
Operadors d'instal.lacions i manteniment dei maquinària.....	8
Treballadors no qualificats .....	9
Forces armades.....	10
Tasques domèstiques.....	11
No aplicable.....	12
8. Nivel de escolaridad	
Analfabeto.....	1
Sabe leer y escribir / estudios mínimos sin escolaridad.....	2
Escolarizado < 6 anys .....	3
Estudios primarios (6-8 anys) .....	4
Estudios medios (8-12 anys) .....	5
Estudios superiores (>12 anys) .....	6
No consta.....	7
Lengua Materna: _____	
Dominancia: _____	
Hora inicio entrevista: _____	
Diagnóstico: _____	

**SECCION B.**  
**EXAMEN COGNITIVO**

Total \_\_\_\_ Total según tabla \_\_\_\_ 9 (Max.6)

**Orientación**

**Persona**

Nombre y Apellidos.....	0	1	9
Edad.....	0	1	9
Fecha de Nacimiento.....	0	1	9
Lugar de nacimiento.....	0	1	9
Nombre de familiares cercanos.....	0	1	9
Dirección.....	0	1	9
Profesión.....	0	1	9

**Tiempo**

139. Día.....	0	1	9
140. Día (del mes).....	0	1	9
141. Mes.....	0	1	9
142. Año.....	0	1	9
143. Estación.....	0	1	9

**Espacio**

144. País.....	0	1	9
145. Provincia/comarca.....	0	1	9
146. Ciudad.....	0	1	9
147. Piso.....	0	1	9
148. Lugar.....	0	1	9

**Lenguaje**

**Comprensión: respuesta motora**

149. Cabeza hacia delante.....	0	1	9
150. Tocar oreja derecha.....	0	1	9
151. Mirar al techo antes que suelo...	0	1	9
152. Tocar hombros.....	0	1	9

**Comprensión: respuesta verbal**

153. ¿Es este lugar un hotel?.....	0	1	9
154. Pueblos mayores que ciudades...	0	1	9
155. Radio antes que TV en país.....	0	1	9

**Expresión: denominación**

156. Lápiz ____ Reloj ____ Total.....	0	1	2	9
---------------------------------------	---	---	---	---

157. Voy a mostrarle una serie de objetos. Por favor, dígame el nombre de cada uno de ellos.

Zapato, sandalia	_____
Máquina de escribir	_____
Báscula	_____
Maleta	_____
Barómetro	_____
Lámpara mesa, lámpara	_____
Total_____	9 (Màx. 6)

158. Nº Animales en 1 minuto. Recodificar:

0=0	_____
1-4 = 1	_____
5-9 = 2	_____
10-14= 3	_____
15-19= 4	_____
20-24= 5	_____
>24 = 6	_____

**Expresión: definiciones**

159. Acción con martillo.....	0	1	9	
160. Compra de medicinas.....	0	1	9	
161. Qué es un puente.....	0	1	2	9
162. Qué es una opinión.....	0	1	2	9

**Expresión: repetición.**

163. En un trigal había cinco perros...	0	1	9
163 a. Ni si, ni no, ni pero.....	0	1	9

**Memoria**

**Recuerdo**

164. Recuerdo de objetos.	
Zapato, sandalia	_____
Máquina de escribir	_____
Báscula	_____
Maleta	_____
Barómetro	_____
Lámpara de mesa, lámpara	_____
Total_____	9 (Màx. 6)

**Reconocimiento**

165. Reconocimiento.	
Zapato, sandalia	_____
Máquina de escribir	_____
Báscula	_____
Maleta	_____
Barómetro	_____
Lámpara de mesa, lámpara	_____
Total_____	9 (Màx. 6)

**Recuerdo de información remota**

**Sujetos nacidos antes de 1940**

166. Inicio I G. Mundial (± 1 año)...	0	1	9
167. Inicio G. Civil Esp. ( ±1 año)....	0	1	9
168. Líder de los alemanes.....	0	1	9
169. Jefe de Estado Español.....	0	1	9
170. Antonio Machín.....	0	1	9
171. Trasatlántico hundido.....	0	1	9

**Sujetos nacidos después de 1940**

166a . Presid. asesinado en Texas.....	0	1	9
167a. Grupo Musical británico.....	0	1	9
168a. Pintor "el Guernica".....	0	1	9
169a. Lola Flores.....	0	1	9
170a. Presidente después de Franco...	0	1	9
171a. Partido Santiago Carrillo.....	0	1	9

**Recuerdo de información reciente**

172. Nombre rey actual.....	0	1	9
173. Sucesor.....	0	1	9
174. Presidente del Gobierno.....	0	1	9
175. Noticias recientes.....	0	1	9

**Fijación**

176. Tres objetos: pelota, caballo, manzana.	
Pelota ____ Caballo ____ Manzana ____	
Total_____	9 (Màx. 3)
177. Número de repeticiones ____	9

**Atención/concentración**

178. Contar hacia atrás a partir de 20.  
=>2 errores/ 1 error/ Correcto.....0 1 2 9
179. Restar 7 de 100.: 93 86 79 72 65  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 5)
- 179a. Restar 3 de 30: 27 24 21 18 15  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 5)
- 179b. Repita las siguientes cifras: 5 - 9 - 2  
Nº repeticiones\_\_\_\_\_ 9  
Nº cifras acertadas\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 3)

**Memoria: Recuerdo**

180. Objetos a recordar.  
Pelota \_\_\_\_ Caballo \_\_\_\_ Manzana \_\_\_\_  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 3)

**Lenguaje: lectura comprensiva (7 analfabeto)**

181. Cierre los ojos.....0 1 7 9  
182. Manos detrás cabeza.....0 1 7 9

**Praxis**

183. Copie esta figura (pentágono).... 0 1 9  
184. Copie esta figura (espiral) ..... 0 1 9  
185. Copie esta figura (casa en 3 D)... 0 1 9  
186. Dibuje un reloj con todos los números  
Círculo \_\_\_\_ Números \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 3)

**Escritura: espontánea**

187. Escritura de frase..... 0 1 7 9

**Praxis: ideacional**

188. Doblado de papel.  
Derecha \_\_\_\_ Dobla \_\_\_\_ Rodilla \_\_\_\_  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 3)

189. Meter hoja en sobre..... 0 1 9

**Escribir a dictado**

190. Escribir dirección.  
Sr. Juan Planas  
C/ Norte, 42  
PALAMOS  
Incorrecto 0 Aceptable 1  
Correcto 2 Analfabeto 7 NA 9 Total\_\_\_\_\_

**Praxis: ideomotora**

191. Decir adiós con las manos..... 0 1 9  
192. Cortar con tijeras..... 0 1 2 9  
193. Cepillar dientes..... 0 1 2 9

**Cálculo**

194. Dinero..... 0 1 9

195. Cambio..... 0 1 9

**Memoria: repetición**

196. Repetir dirección.  
Juan \_\_\_\_  
Planas \_\_\_\_  
C/ Norte \_\_\_\_  
42 \_\_\_\_  
PALAMOS \_\_\_\_ Total: \_\_\_\_\_ 9 (Màx. 5)

**Función ejecutiva**

**Pensamiento abstracto**

197. "Perro-Gato"..... 0 1 2 9  
197a. "Rojo-Verde"..... 0 1 9  
198. "Camisa-Vestido"..... 0 1 2 9  
199. "Mesa-Silla"..... 0 1 2 9  
200. "Planta-Animal"..... 0 1 2 9

**Fluidez ideacional**

- 200A. Usos diferentes BOTELLA  
Número correcto\_\_\_\_\_ 99  
Número pergraveciones\_\_\_\_\_ 99  
Codifique >8=8\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 8)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Razonamiento visual**

- 200B. Razonamiento visual.  
1. \_\_\_\_C 2. \_\_\_\_A 3. \_\_\_\_E  
4. \_\_\_\_D 5. \_\_\_\_F 6. \_\_\_\_B  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 6)

**Percepción visual**

**Personajes conocidos.**

201. ¿Quién es?  
Rey \_\_\_\_ Papa, Obispo \_\_\_\_  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 2)

**Reconocimiento de objetos**

202. Objetos desde ángulos inusuales.  
Gafas \_\_\_\_  
Zapato \_\_\_\_  
Monedero/maletín \_\_\_\_  
Taza y platillo \_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_  
Pipa \_\_\_\_  
Total\_\_\_\_\_ 9 (Màx. 6)

203. Persona/función..... 0 1 9

**Curso del tiempo**

204. Estimación hora actual:..... 0 1 9  
205. Duración estimada entrevista..... 0 1 9  
206. Anote hora de finalización de la entrevista con el paciente.  
Duración real entrev. (minutos) \_\_\_\_ 99

---

## SECCIÓN C. OBSERVACIONES DEL ENTREVISTADOR

Debe ser registrado al final de la entrevista. Codifique "sí" únicamente si la característica está claramente presente.

207. Descuido de su persona. ....	NO(0)	SI (1)
208. Comportamiento no colaborador. ....	NO(0)	SI (1)
209. Susplicacia, desonfianza.....	NO(0)	SI (1)
210. Hostil o irritable: p. ej., respuesta enfadada. ....	NO(0)	SI (1)
211. Comportamiento absurdo, incongruente o extravagante .....	NO(0)	SI (1)
212. Lento y poco activo. ....	NO(0)	SI (1)
213. Inquieto: p. ej. dando vueltas, movimientos innecesarios. ....	NO(0)	SI (1)
214. Ansiedad y miedo. ....	NO(0)	SI (1)
215. Estado de ánimo depresivo.....	NO(0)	SI (1)
216. Estado de ánimo cambiante: cambios rápidos de tristeza a alegría, de amistoso a irritable .....	NO(0)	SI (1).
Incontinencia emocional.....		2
Codifique 2 si es muy evidente		
217. Aplanamiento afectivo.....	NO(0)	SI (1)
218. Alucinaciones: se comporta como si oyera voces o viera visiones, o admite que es así. ....	NO(0)	SI (1)
219. Lenguaje muy rápido y difícil de seguir .....	NO(0)	SI (1)
220. Lenguaje muy lento con pausas entre las palabras. ....	NO(0)	SI (1)
221. Restricción cuantitativa del lenguaje. ....	NO(0)	SI (1)
222. Lenguaje disgregado, respuestas irrelevantes a las preguntas. ....	NO(0)	SI (1)
223. Lenguaje farfullante.....	NO(0)	SI (1)
224. Perseveración. ....	NO(0)	SI (1)
225. Falta de "insight", comprensión de su actual problema .....	NO(0)	SI (1)
226. Obnubilación de la consciencia. ....	NO(0)	SI (1)
227. Uso peculiar de términos p. ej., neologismos. ....	NO(0)	SI (1)
228. Habla consigo mismo. ....	NO(0)	SI (1)
229. Capacidad disminuida de centrar, mantener y modificar la atención. ....	NO(0)	SI (1)
230. Capacidad disminuida de enjuiciar situaciones y/o personas. ....	NO(0)	SI (1)
231. Preocupaciones hipocondríacas con malestar físico .....	NO(0)	SI (1)

---

**DIBUJOS**

