



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Papel de
la imagen
molecular con PET-FDG
cerebral como biomarcador
en pacientes con enfermedad
de Alzheimer

Gemma Cuberas Borrós

Tesis doctoral

Papel de la imagen molecular con PET- FDG cerebral como biomarcador en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Tesis doctoral

Doctoranda:
Gemma Cuberas Borrós

Directores:
Deborah Pareto Onghena
Joan Castell Conesa

Tutor:
José Álvarez Sabín

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2022

Al Xevi, al Xavier i al Jordi.

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral no sólo es el cierre de una etapa académica sino el de una etapa laboral que empezó justo terminar la carrera de ingeniería de Telecomunicaciones y que me abrió las puertas al mundo de la medicina en general y la medicina nuclear en concreto, sin saber ni siquiera que existiera esta especialidad. Esta tesis no hubiera sido posible sin muchas, muchísimas personas que de manera directa o indirecta han contribuido a que este proyecto siguiera adelante y llegara a buen puerto, a pesar de varios cambios relevantes de por medio, laborales (con cambio de ubicación física, responsabilidad y especialidad), un cambio de residencia y una pandemia a nivel mundial.

Me gustaría hacer todos y cada uno de los siguientes agradecimientos en mi lengua materna, porque es la lengua en la que mejor me expreso.

En primer lloc, als meus directors i al meu tutor. A la Deborah Pareto per ser la persona que, per la seva formació, és probablement la que més m'ha comprès en certs moments on la meua vessant tècnica predominava per sobre de la resta. Per escoltar-me i guiar-me sobretot en el procés final. Al Joan Castell, perquè apart de ser el meu director, ha estat el meu cap durant més d'una dècada i m'ha patit gairebé com a filla, en tota la meua etapa laboral a Vall d'Hebron. Per la seva capacitat d'empatia, tant necessari en els moments en que ho veus tot negre, i per les coses que m'ha ensenyat de medicina, de nuclear, de les qualitats i capacitats de les persones que ens envolten i de la vida en general. Al Dr. José Álvarez Sabín, pel seu saber fer, disponibilitat i consells, sobretot durant aquesta última etapa.

En segon lloc, a GRIFOLS, el promotor de l'estudi amb qui he col·laborat des de fa anys en aquesta línia de recerca i a la Fundació ACE. Quan es va plantejar la possibilitat d'escalar l'assaig clínic AMBAR a nivell internacional van a confiar en nosaltres per coordinar tota la infraestructura de coordinació de la neuroimatge i el seu l'anàlisi. Per aquest motiu, dono les gràcies a tot l'equip de GRIFOLS en general i a l'Antoni Paez, la Laura Nuñez, la Mireia Torres, la Carlota Grifols, al Miquel Barceló, a la Montse Costa, l'Ana Maria Ortiz i al Jordi Bozzo en concret. No voldria deixar de fer menció i agraïment a la Mercè Boada, que juntament amb la resta m'han ensenyat com es coordina un assaig clínic des de dins, amb tot el rigor.

Al Carles, la primera persona que vaig conèixer a Vall d'Hebrón i que va seure al meu costat durant anys; qui m'ha fet estimar la medicina, la neurologia i qui sempre ens inspirava amb els seus coneixements d'art; qui m'ha donat proves evidents que 2+2 no sempre fan 4 en medicina, tot i tenir mentalitat d'enginyera. Amb qui he après, rigut i plorat; amb qui he processat i analitzat milers de PETs i SPECTs i amb qui he comentat i discutit els resultats de quantificació, sobretot quan no quadraven els números amb el què esperàvem veure. Per tots els moments creatius alhora d'intentar explicar els resultats que teníem, sense tenir una eina que fes exactament el què necessitàvem i qui em va inspirar a crear aquest mètode.

Al Santi, per ser aquell metge que sempre em sorprenia amb coneixements més tècnics dels que jo havia après a la carrera. Al Quico, per seguir sent aquella persona entranyable que tothom enyora. A la Maite, la Carina, la Maria, la Fiorella, la Montse, la Glòria... pels comitès de crisi en moments que semblava que tot anava malament, per tots els sopars, caps de setmana, pel que vam aprendre als congressos, durant i fora de les sessions. Gràcies a tota la família de medicina

nuclear, que em va acollir com una mes des del minut 0, i amb qui he viscut els millors anys de la meua vida.

A totes les persones increïbles amb les que vaig coincidir en el meu pas per l'hospital, que d'alguna manera directa o indirecta van contribuir de forma decisiva a que volgués seguir creixent professionalment dins el sector sanitari en moments de crisi existencial en el que em preguntava quin futur podia tenir una enginyera en un hospital.

A les persones que van fer possible l'estudi. A la Isabel Roca, qui va obrir-me les portes amb GRIFOLS i amb la Fundació ACE. A la Celia, que em va ajudar en el desenvolupament de ImEdS. A l'Stuart, que va encarregar-se de la validació tècnica dels estudis. A la Sahly i a la Silvana, que sempre van estar disponibles per comentar dubtes de les RM de pacients. A l'Elisa Franquet, que apart de ser una gran amiga amb qui m'agradaria haver pogut seguir treballant, va col·laborar estretament en el seguiment de l'estudi des de l'altra banda de l'oceà. Al Xavier Molina i al Francesc, pel suport estadístic.

Al Julio García Prieto, per confiar-me l'àrea de recerca i innovació de l'IDI i obrir-me la porta a la gestió dels assaigs clínics que va fer possible poder estar onestic a dia d'avui.

Al Josep Puig, que és una mica el culpable de que em decidís a matricular-me al programa de doctorat i de qui admiro l'entusiasme gairebé desmesurat per la recerca.

A la Cristina, per escoltar les meves cabòries gairebé diàriament. A qui enyoro cada dia, per la seva fe cega en mi i sobretot la seva capacitat de fer-me riure, tant necessari en els moments de més estrès.

Al Manel Escobar, per tots els moments compartits durant la meua etapa a l'IDI i malgrat el temps i la distància sempre ha tingut un forat a la seva apretadíssima agenda per escoltar-me i animar-me a superar-me.

A tots els companys de l'MBA, especialment a l'Ester, la Mireia, el Dani i el Toni. Perquè el temps compartit durant aquell any tant intens, va marcar un punt d'inflexió a la meua vida professional i personal, i gràcies a aquestes persones vaig animar-me a perseguir el què realment volia.

A Althaia per acollir-me i oferir-me la possibilitat de créixer professionalment. Per tot el suport rebut des del primer moment i convertir-me en una "althaiana". A tots els seus investigadors, que han sigut la meua inspiració per donar una empenta final a aquest treball.

A l'equip de la QiC, el millor exemple de com de necessaris són els equips multidisciplinars. Perquè malgrat mai havia tingut tants fronts oberts, es un plaer llevar-se cada dia per fer una feina al costat de totes aquestes persones que em complementen. Perquè és un honor tenir la possibilitat de contribuir a la recerca des d'un altre costat, en el mateix hospital d'on soc pacient. A l'Alfons, que em va obrir la porta a Althaia, la meua nova família laboral. A la Teo i a la Carme pels cafès de primera hora i tots els breaks que compartim, que fan que la bogeria del dia a dia, sigui menys feixuga. Al Ramón, per les converses dels dijous a la tarda. Al Narcís per no deixar de sorprendre'ns, quan ens pensàvem que ja ho teníem tot vist. A l'Irantzu, per la seva infinita paciència, per recordar-me tots els obllits, i sobretot pel seu suport i contribució artística gràcies a la qual, aquesta tesi i la resta de documents que hem de presentar, tenen un toc que marca la diferència. A l'Elisabet, pel seu suport en la unificació de cites. A la Núria i el Gerard per les seves recomanacions i suport estadístic els últims mesos i a l'Anna, de qui admiro la seva capacitat

d'estar sempre disposada a compartir els seus coneixements i amb qui tinc el plaer d'aprendre coses noves cada dia.

Aquesta tesis no existiria sense el suport de totes aquelles persones de fora del meu entorn laboral i que d'una manera o d'una altra han contribuït a que jo tingués temps per dedicar a aquest projecte a expenses de temps personal.

A l'Elena, per avançar-se i ajudar-me en tot allò que jo no he arribat durant tot aquest temps.

A la Carme i en Xevi, pel seu suport i ajuda. Per cuidar al Xavier i al Jordi especialment durant les vacances, caps de setmana, ponts, i tots els dies que han sigut necessaris, i fer que jo pogués dedicar temps per avançar en aquest treball.

Al Xevi, company de viatge des del primer dia d'universitat i de qui admiro profundament l'entrega, dedicació i compromís per fer les coses ben fetes. Als nostres fills, a qui tantes hores he robat i sempre ho han entès amb un somriure o una abraçada.

A tota la meva família en general, per donar sentit a la paraula "família" i als meus pares i a la meva germana en concret; per tots aquests anys d'amor i suport incondicional. Per educar-me en els valors de l'esforç i la constància. Aquesta tesi doctoral n'és el fruit.

Als meus avis, especialment a la iaia Dolors, de qui vaig aprendre a lluitar pel què volia malgrat totes les dificultats. Perquè durant els seus últims anys, tot i no recordar la majoria de coses, mai va perdre la capacitat de ser feliç i fins a l'últim minut em va reconèixer i creure en mi.

A totes aquelles persones que pateixen malaltia d'Alzheimer i a les seves famílies.

A tots els investigadors que dediquen tantes hores de la seva vida privada per avançar en el coneixement i millorar la vida de les persones.

Listado de Abreviaturas

ImEdS	Nombre del método presentado en el presente trabajo, derivado de Intensidad Metabólica Extensión de Defecto y Severidad.
EA	Enfermedad de Alzheimer.
LVPE	Del inglés, Low Volume Plasma Exchange (Recambio Plasmático de Bajo Volumen).
RPT	Recambio Plasmático Terapéutico.
VOI	Del inglés, Volume of Interest.
ROI	Del inglés, Region of Interest.
SPM	Del inglés, Statistical Parametric Mapping.
IM	Intensidad metabólica (variable creada y estudiada en este trabajo, que hace referencia a la intensidad metabólica global del PET-FDG).
ED	Extensión de defecto (variable creada y estudiada en este trabajo, que hace referencia a la extensión del defecto metabólico global del PET-FDG).
SBS	Severity Brain Score (variable creada y estudiada en este trabajo, que hace referencia a la carga de defecto acumulada global del PET-FDG). Esta variable está inspirada en el SSS (Summed Stress Score) y SRS (Summed Rest Score) ampliamente utilizada en cardiología nuclear, por lo que el nombre de la variable se ha puesto en inglés para asimilar en concepto.
m (DE)	promedio (Desviación estándar).
ROC	Del inglés, Receiver operating characteristic.
DE	Desviación estándar.
IC	Intervalo de confianza.
FN	Falso negativo.
FP	Falso positivo.
PET	Del inglés, Positron Emission Tomography.
FDG	2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa o fluoro-desoxiglucosa.
TC	Tomografía computerizada.
RM	Resonancia magnética.
SG	Sustancia gris.
SB	Sustancia blanca.
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
SPM	Del inglés, Statistical Parametric Mapping.
MO	Mes 0, correspondiente al momento basal del estudio de neuroimagen.
M14	Mes 14, correspondiente al momento final del estudio de neuroimagen.

Índice de tablas

TABLA 4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO Y LAS DISCONTINUACIONES EN EL ESTUDIO, SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO (TA: LOW-ALBUMIN, TB: LOW-ALBUMIN+IGIV, TC: HIGH-ALBUMIN+IGIV, CONTROL).....	33
TABLA 5.1. CONTRIBUCIÓN RELATIVA DE CADA UNO DE LOS LÓBULOS CEREBRALES DEL ATLAS DIGITAL EN RELACIÓN CON LA SUSTANCIA GRIS TOTAL.....	62
TABLA 5.2. VALORES PROMEDIOS DE INTENSIDAD METABÓLICA POR LÓBULO Y HEMISFERIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.	63
TABLA 5.3. VALORES PROMEDIOS DE INTENSIDAD METABÓLICA POR LÓBULO Y HEMISFERIO POR FRANJA DE EDAD (MENORES O MAYORES DE 65 AÑOS) EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	64
TABLA 5.4. VALORES PROMEDIOS DE EXTENSIÓN DE DEFECTO POR LÓBULO Y HEMISFERIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.	65
TABLA 5.5. VALORES PROMEDIOS DE EXTENSIÓN DE DEFECTO POR LÓBULO Y HEMISFERIO POR FRANJA DE EDAD (MENORES O MAYORES DE 65 AÑOS) EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	66
TABLA 5.6. VALORES PROMEDIOS DE SBS POR LÓBULO Y HEMISFERIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	67
TABLA 5.7. VALORES PROMEDIOS (Y DE) DE SBS POR LÓBULO Y HEMISFERIO POR FRANJA DE EDAD (MENORES O MAYORES DE 65 AÑOS) EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	67
TABLA 5.8. UMBRALES DE NORMALIDAD PARA CADA VARIABLE Y LÓBULO CEREBRAL.....	68
TABLA 5.9. UMBRALES DE NORMALIDAD PARA MENORES DE 65 AÑOS PARA CADA VARIABLE Y LÓBULO CEREBRAL.	68
TABLA 5.10. UMBRALES DE NORMALIDAD PARA MAYORES DE 65 AÑOS PARA CADA VARIABLE Y LÓBULO CEREBRAL.	69
TABLA 5.11. VALORES PROMEDIOS (Y DE) DE LAS VARIABLES GLOBALES PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.	69
TABLA 5.12. COMPARACIÓN DE LA INTENSIDAD METABÓLICA ENTRE POBLACIONES DE SUJETOS NORMALES (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE M (DE) PARA LA VARIABLE IM Y LÓBULO CEREBRAL.....	73
TABLA 5.13. COMPARACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE DEFECTO METABÓLICO ENTRE POBLACIONES NORMAL (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE M (DE) PARA LA VARIABLE ED Y LÓBULO CEREBRAL.	75
TABLA 5.14. COMPARACIÓN DE LA SEVERIDAD DE DEFECTO METABÓLICO ENTRE POBLACIONES NORMAL (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE M (DE) PARA LA VARIABLE SBS Y LÓBULO CEREBRAL.....	76
TABLA 5.15. COMPARACIÓN ENTRE EL VALOR ACUMULADO DE DE RESPECTO A LA NORMALIDAD (SBS) Y EL VALOR PROMEDIO.	78
TABLA 5.16. VALOR PROMEDIO (Y DE) DE CADA UNA DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES).....	78
TABLA 5.17. VALOR PROMEDIO DE LA VARIABLE IM (Y DE) PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM). LA ÚLTIMA COLUMNA MUESTRA LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE GRUPOS (\neq $p < 0,001$ VS EAL, * $p < 0,001$ VS NORMALES, Ω $p < 0,001$ VS NORMALES).....	80
TABLA 5.18. VALOR PROMEDIO DE LA VARIABLE ED (Y DE) PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM). LA ÚLTIMA COLUMNA MUESTRA LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE GRUPOS (\neq $p < 0,001$ VS EAL, * $p < 0,001$ VS NORMALES, Ω $p < 0,001$ VS NORMALES).....	81
TABLA 5.19. VALOR PROMEDIO DE LA VARIABLE SBS (Y DE) PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM). LA ÚLTIMA COLUMNA MUESTRA LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE GRUPOS (\neq $p < 0,001$ VS EAL, * $p < 0,001$ VS NORMALES, Ω $p < 0,001$ VS NORMALES).....	82
TABLA 5.20. RESULTADOS DE LA INTERPRETACIÓN VISUAL EN EL QUE SE DETERMINARON LOS TERRITORIOS QUE MOSTRABAN ALTERACIÓN METABÓLICA EN UNO O DOS HEMISFERIOS.	84
TABLA 5.21. ÍNDICE DE YODEN QUE PERMITE SELECCIONAR EL CORTE ÓPTIMO PARA LA VARIABLE IM.	86
TABLA 5.22. ÍNDICE DE YODEN QUE PERMITE SELECCIONAR EL CORTE ÓPTIMO PARA LA VARIABLE ED.	86
TABLA 5.23. ÍNDICE DE YODEN QUE PERMITE SELECCIONAR EL CORTE ÓPTIMO PARA LA VARIABLE SBS.....	86

TABLA 5.24. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA VALIDACIÓN DE LAS VARIABLES IM, ED Y SBS COMO CLASIFICADORAS.....	87
TABLA 5.25. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE CLASIFICACIÓN MEDIANTE ANÁLISIS VISUAL O CLASIFICACIÓN SEGÚN VARIABLE GLOBAL (IM, ED Y SBS).	88
TABLA 5.26. CLASIFICACIÓN DE LOS SUJETOS DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) MEDIANTE VARIABLE GLOBAL SBS.	89
TABLA 5.27. CLASIFICACIÓN DE LOS SUJETOS DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL LEVE (EAL) O MODERADO (EAM) MEDIANTE VARIABLE GLOBAL SBS.	89
TABLA 5.28. VALORES PROMEDIO (Y DE) PARA LAS VARIABLES SBS Y ED EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL LEVE (EAL) O MODERADO Y EN FUNCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN SEGÚN UMBRAL DE ESTAS VARIABLES (POSITIVO O NEGATIVO).....	90
TABLA 5.29. LISTADO DE VALORES DE MMSE, IM, ED Y SBS PARA LOS PACIENTES EAL CLASIFICADOS COMO NEGATIVOS. .	90
TABLA 5.30. LISTADO DE VALORES DE MMSE, IM, ED Y SBS PARA LOS PACIENTES EAM CLASIFICADOS COMO NEGATIVOS. .	92
TABLA 5.31. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS EN EL ANÁLISIS LONGITUDINAL.	96
TABLA 5.32. COMPARACIÓN DE LOS VALORES BASEALES DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO ENTRE LOS PACIENTES CON PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO EN RELACIÓN CON LOS PACIENTES CON SEGUIMIENTO.	96
TABLA 5.33. PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) PARA EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL EN EL MOMENTO BASAL, POST INTERVENCIÓN Y LAS DIFERENCIAS ENTRE AMBOS PUNTOS (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).....	97
TABLA 5.34. CORRESPONDENCIA DE ESTADO CLÍNICO Y VARIABLES DE ESTUDIO INICIAL (M0) Y FINAL (M14) Y DIFERENCIA ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	97
TABLA 5.35. CORRESPONDENCIA DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO INICIAL (M0) Y FINAL (M14) Y DIFERENCIA ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES, EN LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON EA LEVE (EAL) Y EA MODERADA (EAM) (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	98
TABLA 5.36. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA (EAM) AL INICIO DEL ESTUDIO (M0).	99
TABLA 5.37. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA (EAM) AL FINAL DEL ESTUDIO, A LOS 14 MESES (M14).....	99
TABLA 5.38. CAMBIOS EN LAS Puntuaciones DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA (EAM) AL FINAL DEL ESTUDIO, A LOS 14 MESES (M14). .	99
TABLA 5.39. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C) EN EL MOMENTO BASAL, POST INTERVENCIÓN (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	104
TABLA 5.40. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C).	104
TABLA 5.41. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN EL MOMENTO BASAL (M0).....	105
TABLA 5.42. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A FINAL DE TRATAMIENTO (M14) (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	105
TABLA 5.43. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.	107
TABLA 5.44. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C) EN EL MOMENTO BASAL Y POST INTERVENCIÓN EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	110
TABLA 5.45. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C) EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL.....	111

TABLA 5.46. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN EL MOMENTO BASAL (M0) PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL.	111
TABLA 5.47. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A FINAL DE INTERVENCIÓN (M14) PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	112
TABLA 5.48. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL.	112
TABLA 5.49. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C) EN EL MOMENTO BASAL Y POST INTERVENCIÓN EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	115
TABLA 5.50. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON INTERVENCIÓN (TRATAMIENTO A, TRATAMIENTO B Y TRATAMIENTO C) EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM.	115
TABLA 5.51. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN EL MOMENTO BASAL (M0) PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM.	116
TABLA 5.52. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE Puntuación EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A FINAL DE INTERVENCIÓN (M14) PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	116
TABLA 5.53. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM.	116
TABLA 5.54. NÚMERO DE REGIONES CON PéRDIDA SIGNIFICATIVA (N) POR LÓBULO/ESTRUCTURA CEREBRAL (Y % QUE REPRESENTA RESPECTO AL NÚMERO TOTAL DE REGIONES ANALIZADAS EN CADA LÓBULO/ESTRUCTURA CEREBRAL) PARA LA POBLACIÓN GLOBAL Y POR ESTADIO CLÍNICO INICIAL (EAL Y EAM).	120
TABLA 5.55. COMPARATIVA DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO PARA TODOS LOS SUBGRUPOS ESTUDIADOS (GLOBAL, EAL Y EAM). EN LA ÚLTIMA FILA DE SUBGRUPO Y VARIABLE SE PUEDE ENCONTRAR, EN COLOR VERDE, EL PORCENTAJE DE CAMBIO.	122
TABLA 5.56. VALORES PROMEDIOS DEL ESTADO COGNITIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA MEDIANTE TEST MMSE EN M0, M14 Y DIFERENCIA DE Puntuación ENTRE AMBOS PUNTOS (*P-VALOR<0,05 RESPECTO A LA Puntuación BASAL).	129
TABLA 5.57. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE Puntuación ENTRE M0 Y M14 EN LAS VARIABLES DE ESTUDIO MEDIANTE EL PROMEDIO (Y DE) [INTERVALO DE CONFIANZA] ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.	130
TABLA 5.58. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PéRDIDA METABÓLICA EN TODO EL GRUPO DE PACIENTES ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES P<0,001 NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	136
TABLA 5.59. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PéRDIDA METABÓLICA EN TODO EL GRUPO DE PACIENTES ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y REGIÓN CEREBRAL (TOMANDO COMO UMBRALES P<0,001 NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	137
TABLA 5.60. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PéRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES P<0,001 NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	140
TABLA 5.61. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PéRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y REGIÓN CEREBRAL (TOMANDO COMO UMBRALES P<0,001 NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	141

TABLA 5.62. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	143
TABLA 5.63. TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y REGIÓN CEREBRAL (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	144
TABLA 5.64. COMPARATIVA DEL TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS EN VÓXELES (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN POBLACIÓN GLOBAL Y SUBGRUPO DE PACIENTES EAL Y EAM ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	145
TABLA 5.65. VALOR PROMEDIO (Y DE) DE METABOLISMO EN M0 Y M14 Y DIFERENCIA PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO EN MÁSCARA EA (*P-VALOR $< 0,05$ RESPECTO A LA PUNTUACIÓN BASAL).	146
TABLA 5.66. PORCENTAJE DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.	147
TABLA 5.67. VALOR PROMEDIO (Y DE) DE METABOLISMO EN M0 Y M14 Y DIFERENCIA PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO EN MÁSCARA EA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL (*P-VALOR $< 0,05$ RESPECTO A LA PUNTUACIÓN BASAL).	147
TABLA 5.68. PORCENTAJE DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL.	148
TABLA 5.69. VALOR PROMEDIO (Y DE) DE METABOLISMO EN M0 Y M14 Y DIFERENCIA PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO EN MÁSCARA EA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM (*P-VALOR $< 0,05$ RESPECTO A LA PUNTUACIÓN BASAL).	148
TABLA 5.70. PORCENTAJE DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM.	148
TABLA 10.1. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACIONES EN CADA UNA DE LAS REGIONES CEREBRALES ANALIZADAS. LAS CELDAS MARCADAS EN COLOR VERDE SON AQUELLAS ÁREAS EN LOS QUE ENTRE EL 65% Y EL 75% DE LOS SUJETOS PRESENTABA ALTERACIÓN EN LA MISMA. LAS CELDAS DE COLOR AZUL, MUESTRAN AQUELLAS ÁREAS EN LOS QUE MÁS DEL 75% DE LOS SUJETOS PRESENTABA ALTERACIÓN EN LA MISMA.	184
TABLA 10.2. P-VALORES DEL ANÁLISIS REGIONAL APAREADO PRE-POST TRATAMIENTO PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL.	187
TABLA 10.3. VALOR ABSOLUTO DE CAMBIO PARA LA VARIABLE IM ENTRE M0 Y M14 PARA AQUELLAS ÁREAS CON P-VALORES SIGNIFICATIVOS RESULTANTES DEL ANÁLISIS REGIONAL APAREADO PRE-POST TRATAMIENTO PARA TODOS LOS GRUPOS DE ESTUDIO, GLOBAL Y POR ESTADIO CLÍNICO INICIAL, EAL Y EAM. SE MUESTRAN EN AMARILLO AQUELLAS REGIONES Y GRUPOS QUE TUVIERON P-VALOR INFERIOR A 0,05 (MOSTRADOS EN LA TABLA 10.2).	191
TABLA 10.4. INFORME CUANTITATIVO DE TODAS LAS IMÁGENES DEL PACIENTE CORRESPONDIENTE A LAS IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE LAS FIGURAS ANTERIORES, MEDIANTE LOS VALORES PARA IM, ED, SBS GLOBALES Y REGIONALES. EN EL PRIMER GRUPO DE COLUMNAS SE PRESENTAN LOS VALORES PARA M0, EN EL SEGUNDO GRUPO DE COLUMNAS SE PRESENTAN LOS VALORES PARA M14 Y EL ÚLTIMO GRUPO, LA DIFERENCIA M14-M0. LOS * REPRESENTAN LAS REGIONES CON SEVERIDAD ALTERADA, SEGÚN GRAVEDAD.	199
TABLA 10.5. INFORME CUANTITATIVO RESUMEN DE TODAS LAS IMÁGENES DEL PACIENTE CORRESPONDIENTE A LAS IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE LAS FIGURAS ANTERIORES, MEDIANTE LOS VALORES PARA IM, ED, SBS GLOBALES Y REGIONALES. SÓLO SE MUESTRAN LAS REGIONES CON SEVERIDAD ALTERADA, POR ORDEN DESCENDENTE, MOSTRANDO EN PRIMER LUGAR LAS REGIONES CON MAYOR AFECTACIÓN. EN EL PRIMER GRUPO DE COLUMNAS SE PRESENTAN LAS REGIONES CON MAYOR SEVERIDAD PARA M0, EN EL SEGUNDO GRUPO DE COLUMNAS SE PRESENTAN LAS REGIONES CON MAYOR SEVERIDAD PARA M14.	203
TABLA 10.6. INFORME CUANTITATIVO RESUMEN DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES, MEDIANTE LOS VALORES PARA IM, ED, SBS GLOBALES Y REGIONALES. SÓLO SE MUESTRAN LAS REGIONES CON PÉRDIDA SIGNIFICATIVA, POR ORDEN DESCENDENTE, MOSTRANDO EN PRIMER LUGAR LAS REGIONES CON MAYOR PÉRDIDA SEGÚN SEVERIDAD.	205

Índice de figuras

FIGURA 1.1. ESQUEMA SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS COSTES ESTIMADOS DEL IMPACTO QUE TIENEN EN LA SOCIEDAD DE LOS PACIENTES QUE DERIVAN EN DEMENCIA [10].....	7
FIGURA 1.2. BIOMARCADORES DINÁMICOS REVISADOS DEL MODELO DE CASCADA PATOLÓGICA DE EA – 2012 [20] EN EL QUE SE MUESTRAN LAS DISTINTAS CURVAS DE ANORMALIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN FUNCIÓN DEL TIEMPO, QUE SE DETALLAN A CONTINUACIÓN POR ORDEN DE DETECCIÓN DE ANORMALIDAD. EL AMILOIDE A β SE IDENTIFICA MEDIANTE BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (PÚRPURA) O PET (ROJO). A CONTINUACIÓN, SE IDENTIFICA TAU MEDIANTE BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (AZUL). LE SIGUE LA NEURODEGENERACIÓN, QUE SE MIDE MEDIANTE PET-FDG Y MRI ESTRUCTURAL, RESPECTIVAMENTE, QUE SE DIBUJAN DE FORMA CONCORDANTE (AZUL). FINALMENTE, EL DETERIORO COGNITIVO. POR DEFINICIÓN, TODAS LAS CURVAS CONVERGEN EN LA ESQUINA SUPERIOR DERECHA DEL GRÁFICO, EL PUNTO DE MÁXIMA ANOMALÍA. EL EJE HORIZONTAL DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD SE EXPRESA COMO TIEMPO. LA RESPUESTA COGNITIVA SE ILUSTRADO COMO UNA ZONA (ÁREA VERDE LLENA) CON INTERNOS DE BAJO Y ALTO RIESGO.	9
FIGURA 1.3. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL CINGULADO POSTERIOR Y CORTEZA SUPRAYACENTE DEL PRECUNEUS.	14
FIGURA 1.4. CORTES AXIALES DE UN PET-FDG SIN CORREGIR (EN LA PRIMERA FILA) Y CORREGIDOS POR ATENUACIÓN (EN LA SEGUNDA FILA).....	21
FIGURA 1.5. EJEMPLO DE UNA MALA APLICACIÓN DE LA CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN. LAS IMÁGENES DE PET, SIN CORREGIR EN (A), NO ESTÁN BIEN SINCRONIZADAS CON LAS DE TC. EL RESULTADO FINAL, EN (B), ES ERRÓNEO (HIPERCORRECCIÓN).....	21
FIGURA 1.6. CORTES Y VOLUMEN RENDERIZADO AXIAL, CORONAL Y SAGITAL DEL ATLAS AUTOMATED ANATOMICAL LABELING, CONOCIDO COMO AAL.	25
FIGURA 1.7. CORTES AXIALES DEL ATLAS AAL A LA IZQUIERDA, Y PET-FDG NORMALIZADO AL ESPACIO MNI A LA DERECHA 26	
FIGURA 1.8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA ENTRE LA CORRESPONDENCIA DE LOS DISTINTOS NIVELES DE ANÁLISIS EN LOS ATLAS DIGITALES [83].....	26
FIGURA 4.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES A LO LARGO DEL ESTUDIO. UN PACIENTE ASIGNADO AL AZAR A PLACEBO FUE IMPLANTADO POR ERROR CON UN CATÉTER CENTRAL REAL Y LUEGO FUE TRANSFERIDO Y TRATADO COMO UN PACIENTE CON ALTO CONTENIDO DE ALBÚMINA + INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV); CUATRO PACIENTES EN EL BRAZO DE ALBÚMINA + IGIV BAJO Y TRES PACIENTES EN EL BRAZO DE IGIV + ALBÚMINA ALTA COMPLETARON EL ESTUDIO CON UNA VERSIÓN ANTERIOR DEL PROTOCOLO QUE NO ESTABA CEGADA.....	34
FIGURA 4.2. ESQUEMA DE PACIENTES ANALIZADOS PARA EL ANÁLISIS DE NEUROIMAGEN LONGITUDINAL.	35
FIGURA 4.3. ESQUEMA DE PACIENTES ANALIZADOS PARA EL ANÁLISIS DE NEUROIMAGEN LONGITUDINAL CON SPM.....	36
FIGURA 4.4. ESQUEMA DEL PROCESO DE ENVÍO Y RECEPCIÓN DE LAS IMÁGENES DE LAS RM Y PET-FDG DE LOS DISTINTOS CENTROS.	39
FIGURA 4.5. ESQUEMA DEL PROCESO DE VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN, SEGURIDAD Y CALIDAD PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES DEL ESTUDIO.....	40
FIGURA 4.6. LOGOTIPO DE LA HERRAMIENTA DISEÑADA, IMÉDS.....	41
FIGURA 4.7. ENTORNO GRÁFICO DE IMÉDS, DISEÑADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ESTUDIOS DE PET-FDG.	42
FIGURA 4.8. PROCESO DE LA OBTENCIÓN DE LA MÁSCARA DE CORRECCIÓN DE ATROFIA.....	46
FIGURA 4.9. EJEMPLO DE IMÁGENES PARAMÉTRICAS DÓNDE SE MUESTRA LA LESIÓN EN LAS QUE SE PUEDEN OBSERVAR EL EFECTO DE LA ATROFIA EN LA IMAGEN RESULTANTE CUANDO NO SE APLICA LA MÁSCARA DE RM SOBRE LA IMAGEN PET. DOS DE ESTOS EFECTOS SON: PACIENTES CON ATROFIA EN LA ZONA INTERHEMISFÉRICA FRONTAL (A), DONDE ESTA ATROFIA APARECE COMO DEFECTO EN LA IMAGEN EN LA QUE USAMOS LA MÁSCARA GENÉRICA (A.2), A DIFERENCIA DE LA IMAGEN EN LA QUE CORREGIMOS ESTE EFECTO MEDIANTE LA MÁSCARA DE RM (A.1); PACIENTES CON VENTRÍCULOS MUY DILATADOS (B), QUE APARECEN COMO DEFECTO SI NO USAMOS LA MÁSCARA DE RM (B.2), EVITANDO ESTE EFECTO SI LA USAMOS (B.1).....	47
FIGURA 4.10. A LA IZQUIERDA, TEMPLATE DEL PROMEDIO DE LA POBLACIÓN NORMAL. A LA DERECHA, TEMPLATE DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA POBLACIÓN NORMAL.....	49
FIGURA 4.11. REFERENCIAS DE COLORES DE LA IMAGEN PARAMÉTRICA EN FUNCIÓN DEL VALOR DEL Z-SCORE.	49

FIGURA 4.12. EN LA FILA 1 Y 3 SE MUESTRAN CORTES AXIALES DEL PET-FDG NORMALIZADO Y EN LAS FILAS 2 Y 4 SE MUESTRAN LOS CORTES AXIALES DE LA T1-RM NORMALIZADA CON LA SUPERPOSICIÓN DE LA IMAGEN PARAMÉTRICA DEFECTO.	50
FIGURA 4.13. EN EL GRUPO SUPERIOR DE LA IMAGEN SE MUESTRA EL PET-FDG NORMALIZADO CON SU RM Y DEFECTO EN M0. EN EL SIGUIENTE GRUPO, SE MUESTRA EL PET-FDG NORMALIZADO CON SU RM Y DEFECTO EN M14. EN LA PARTE SUPERIOR DE LAS IMÁGENES PET-FDG SE MUESTRAN LOS VALORES PARA LOS 3 BIOMARCADORES CREADOS Y ESTUDIADOS QUE RESUMEN LA INTENSIDAD METABÓLICA GLOBAL (IM), EXTENSIÓN DE DEFECTO METABÓLICO GLOBAL (ED) Y SEVERIDAD DE DEFECTO GLOBAL (SBS).	51
FIGURA 4.14. ACOMPAÑANDO A LAS IMÁGENES ORIGINALES, SE MUESTRAN POR SEPARADO LAS IMÁGENES PARAMÉTRICAS CORRESPONDIENTES AL CAMBIO METABÓLICO ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES DEL PET-FDG ENTRE M0 Y M14, SUPERPUESTOS EN LA RM NORMALIZADA. EN LA FILA SUPERIOR, VEMOS AQUELLOS VÓXELES CON PROGRESIÓN DE METABOLISMO (PROGRESIÓN), EN LA FILA INTERMEDIA VEMOS AQUELLOS VÓXELES QUE HAN PERMANECIDO ESTABLES (ESTABILIDAD) Y FINALMENTE EN LA ÚLTIMA FILA AQUELLOS VÓXELES QUE HAN MEJORADO EL METABOLISMO (MEJORA).	52
FIGURA 4.15. ESQUEMA DE LAS DIFERENCIAS ENTRE EL ANÁLISIS A NIVEL REGIONAL, DE LÓBULO Y GLOBAL.	53
FIGURA 4.16. ESQUEMA QUE REPRESENTA GRÁFICAMENTE LAS TRES VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO. EN LA FILA SUPERIOR SE PODEMOS ENCONTRAR UN CORTE AXIAL DE UN PET-FDG NORMALIZADO. EN LA SEGUNDA FILA, Y SEGUNDA COLUMNA SE ENCUENTRA SUPERPUESTA AL CORTE AXIAL DE LA RM, LA IMAGEN DEFECTO RESULTANTE DE COMPARAR EL PET-FDG CON LA BASE DE DATOS DE NORMALIDAD. A SU DERECHA, EL CORTE AXIAL CORRESPONDIENTE AL ATLAS AAL. EN LA ÚLTIMA FILA SE PUEDEN OBSERVAR LOS VALORES DE IM, ED Y SBS PARA ESTE PACIENTE (EN ROJO) Y DENTRO DEL PARÉNTESIS, LOS VALORES HALLADOS COMO UMBRAL.	56
FIGURA 4.17. IMAGEN PARAMÉTRICA INDIVIDUAL PARA UN SUJETO, QUE MUESTRA LOS CAMBIOS DE METABOLISMO ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES, DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO AL FINAL. EN LA FILA SUPERIOR, VEMOS AQUELLOS VÓXELES CON PROGRESIÓN DE METABOLISMO (PROGRESIÓN), EN LA FILA INTERMEDIA VEMOS AQUELLOS VÓXELES QUE HAN PERMANECIDO ESTABLES (ESTABILIDAD) Y FINALMENTE EN LA ÚLTIMA FILA AQUELLOS VÓXELES QUE HAN MEJORADO EL METABOLISMO (MEJORA).	58
FIGURA 5.1. CORRESPONDENCIA ENTRE LA ETIQUETA EN EL ATLAS DIGITAL AAL (A LA IZQUIERDA DE LA IMAGEN) Y ENCIMA DEL PET-FDG NORMALIZADO.	60
FIGURA 5.2. CORTES AXIALES DE RM. EN LA SEGUNDA FILA SE SUPERPONE LA SUSTANCIA GRIS CORTICAL Y SUBCORTICAL RESULTANTE DEL PROCESO DE SEGMENTACIÓN.....	61
FIGURA 5.3. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA DIFERENCIA ENTRE LA ETIQUETA EXTRAÍDA DIRECTAMENTE DEL ATLAS (A) Y LA ETIQUETA PONDERADA CON LA SEGMENTACIÓN DE SUSTANCIA GRIS (B).	61
FIGURA 5.4. REPRESENTACIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO. EN VERDE SE MUESTRAN LOS VALORES PROMEDIOS DE CADA UNA DE LAS VARIABLES EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA NORMAL.	70
FIGURA 5.5. COMPARACIÓN DE LA INTENSIDAD METABÓLICA ENTRE POBLACIONES NORMAL (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE PROMEDIO DE LA VARIABLE IM Y LÓBULO CEREBRAL.....	74
FIGURA 5.6. COMPARACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE DEFECTO METABÓLICO ENTRE POBLACIONES NORMAL (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE PROMEDIO DE LA VARIABLE ED Y LÓBULO CEREBRAL.	75
FIGURA 5.7. COMPARACIÓN DE LA SEVERIDAD DE DEFECTO METABÓLICO ENTRE POBLACIONES NORMAL (O REFERENCIA) Y PACIENTES (POBLACIÓN DE ESTUDIO) EXPRESADO MEDIANTE PROMEDIO DE LA VARIABLE SBS Y LÓBULO CEREBRAL. ...	77
FIGURA 5.8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VALOR PROMEDIO DE CADA UNA DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES).	79
FIGURA 5.9. REPRESENTACIÓN GRÁFICA EN DIAGRAMA DE CAJAS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE VARIABLE IM PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM).....	80
FIGURA 5.10. REPRESENTACIÓN GRÁFICA EN DIAGRAMA DE CAJAS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE VARIABLE ED PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM).....	81
FIGURA 5.11. REPRESENTACIÓN GRÁFICA EN DIAGRAMA DE CAJAS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE VARIABLE SBS PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM).....	82

FIGURA 5.12. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VALOR PROMEDIO DE CADA UNA DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (NORMALES) Y LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (PACIENTES) SEGÚN ESTADIO CLÍNICO INICIAL, LEVE (EAL) O MODERADO (EAM).....	83
FIGURA 5.13. CURVA ROC PARA LA VARIABLE IM.....	85
FIGURA 5.14. CURVA ROC PARA LAS VARIABLES ED Y SBS.....	85
FIGURA 5.15. CURVA ROC COMPARATIVA DEL ANÁLISIS VISUAL CON EL ANÁLISIS CUANTITATIVO MEDIANTE LAS VARIABLES ED Y SBS.....	88
FIGURA 5.16. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN EN EL QUE SE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABLE IM Y MMSE.....	93
FIGURA 5.17. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN EN EL QUE SE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABLE ED Y MMSE.....	93
FIGURA 5.18. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN EN EL QUE SE MUESTRA LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABLE SBS Y MMSE.....	94
FIGURA 5.19. GRÁFICO DE BARRAS CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	100
FIGURA 5.20. GRÁFICO DE BARRAS CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	100
FIGURA 5.21. GRÁFICO DE BARRAS CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	100
FIGURA 5.22. GRÁFICO BOXPLOT CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	101
FIGURA 5.23. GRÁFICO BOXPLOT CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	101
FIGURA 5.24. GRÁFICO BOXPLOT CON LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA LOS PACIENTES CON EA LEVE DEL GRUPO CONTROL, EN FUNCIÓN A SI CONVIRTIERON A EA MODERADA.....	101
FIGURA 5.25. TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0.....	103
FIGURA 5.26. TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M14.....	103
FIGURA 5.27. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	106
FIGURA 5.28. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	106
FIGURA 5.29. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS EN M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	106
FIGURA 5.30. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	108
FIGURA 5.31. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	108
FIGURA 5.32. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	108
FIGURA 5.33. TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0, PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL.....	110
FIGURA 5.34. TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0, PARA EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM.....	113
FIGURA 5.35. COMPARACIÓN DEL DEFECTO PROMEDIO ENTRE EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL Y EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM MOSTRADO EN UNA TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN PARAMÉTRICA DE DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0.....	114
FIGURA 5.36. IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE AFECTACIÓN Y EVOLUCIÓN PARA UN PACIENTE EAL Y UN PACIENTE EAM.....	118
FIGURA 5.37. IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE EVOLUCIÓN CORRESPONDIENTES A UN PACIENTE EAL DEL GRUPO CONTROL.....	119
FIGURA 5.38. IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE EVOLUCIÓN CORRESPONDIENTES A UN PACIENTE EAL DEL GRUPO TRATAMIENTO C.....	119
FIGURA 5.39. IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE EVOLUCIÓN CORRESPONDIENTES A UN PACIENTE EAL.....	121
FIGURA 5.40. IMÁGENES PARAMÉTRICAS DE EVOLUCIÓN CORRESPONDIENTES A UN PACIENTE EAM.....	121

FIGURA 5.41. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA VARIABLE IM EN M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.	123
FIGURA 5.42. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.....	123
FIGURA 5.43. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA VARIABLE ED EN M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.	124
FIGURA 5.44. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.....	124
FIGURA 5.45. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA VARIABLE ED EN M0 Y M14 PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.	125
FIGURA 5.46. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO EAL Y EAM.....	125
FIGURA 5.47. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE IM PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DE TODOS LOS SUBGRUPOS ESTUDIADOS, GLOBAL, EAL Y EAM.....	127
FIGURA 5.48. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE ED PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DE TODOS LOS SUBGRUPOS ESTUDIADOS, GLOBAL, EAL Y EAM.....	127
FIGURA 5.49. GRÁFICO DE BARRAS DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE M0 Y M14 DE LA VARIABLE SBS PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y EN FUNCIÓN DE TODOS LOS SUBGRUPOS ESTUDIADOS, GLOBAL, EAL Y EAM.....	127
FIGURA 5.50. PATRÓN DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO EN PACIENTES EAL (PROMEDIO DE LA MÁSCARA DE PÉRDIDA PARA TODOS LOS PACIENTES DE CADA GRUPO).....	128
FIGURA 5.51. PATRÓN DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE M0 Y M14 POR GRUPO EN PACIENTES EAM (PROMEDIO DE LA MÁSCARA DE PÉRDIDA PARA TODOS LOS PACIENTES DE CADA GRUPO).....	128
FIGURA 5.52. COMPARACIÓN DE PÉRDIDA METABÓLICA ENTRE EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAL (PRIMERA IMAGEN) Y EL SUBGRUPO DE PACIENTES EAM (SEGUNDA IMAGEN) ENTRE M0 Y M14 MOSTRADO EN UNA SUPERPOSICIÓN DE CORTES AXIALES DE LA IMAGEN PARAMÉTRICA PROMEDIO DE PÉRDIDA SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0. FINALMENTE, LA TERCERA IMAGEN MUESTRA LA TRIANGULACIÓN CON LA IMAGEN PARAMÉTRICA DE DEFECTO PROMEDIO SUPERPUESTO SOBRE UNA RM GENÉRICA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO EN M0.	129
FIGURA 5.53. COMPARACIONES MEDIANTE TÉCNICA SPM PARA ANALIZAR POSIBLES DIFERENCIAS EN M0 ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	133
FIGURA 5.54. COMPARACIONES MEDIANTE TÉCNICA SPM PARA ANALIZAR POSIBLES DIFERENCIAS EN M14 ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	134
FIGURA 5.55. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN TODO EL GRUPO DE PACIENTES ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). VISTA MIP Y TRIANGULACIÓN.	135
FIGURA 5.56. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN TODO EL GRUPO DE PACIENTES ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). COMPARACIONES SUPERPUESTAS EN RM SINGLE SUBJECT PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.....	136
FIGURA 5.57. GRÁFICO DE BARRAS REPRESENTANDO EL NÚMERO DE VÓXELS DE LAS MÁSCARAS (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN TODO EL GRUPO DE PACIENTES ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).....	137
FIGURA 5.58. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). VISTA MIP Y TRIANGULACIÓN.	139
FIGURA 5.59. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $p < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). COMPARACIONES SUPERPUESTAS EN RM SINGLE SUBJECT PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.....	139

FIGURA 5.60. GRÁFICO DE BARRAS REPRESENTANDO EL TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAL ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	140
FIGURA 5.61. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). VISTA MIP Y TRIANGULACIÓN.	142
FIGURA 5.62. ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES). COMPARACIONES SUPERPUESTAS EN RM SINGLE SUBJECT PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.....	142
FIGURA 5.63. GRÁFICO DE BARRAS REPRESENTANDO EL TAMAÑO DE LAS MÁSCARAS (K-EXTENT) RESULTANTES DEL ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE TÉCNICA SPM DE PÉRDIDA METABÓLICA EN SUBGRUPO DE PACIENTES EAM ENTRE M0 Y M14 (TOMANDO COMO UMBRALES $P < 0,001$ NO CORREGIDA Y UNA K DE 50 VÓXELES).	143
FIGURA 5.64. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DEL VALOR PROMEDIO DE METABOLISMO EN M0 Y M14 PARA PACIENTE DE CADA GRUPO DE TRATAMIENTO EN MÁSCARAEA.....	146
FIGURA 10.1. INFORME DEL CEÍM DEL ESTUDIO.....	181
FIGURA 10.2. ATLAS DE IMÁGENES ORDENADOS DE FORMA CRECIENTE POR SBS, CON LAS PUNTUACIONES DE LOS BIOMARCADORES ED Y SBS. EN CADA UNO DE LOS GRUPOS MOSTRADOS, SE ENCUENTRA EL PET-FDG NORMALIZADO EN LA PRIMERA FILA, Y LA RM NORMALIZADA CON EL DEFECTO SUPERPUESTO ENCIMA.	183
FIGURA 10.3. EN EL GRUPO SUPERIOR DE LA IMAGEN SE MUESTRA EL PET NORMALIZADO CON SU RM Y DEFECTO EN M0. EN EL SIGUIENTE GRUPO, SE MUESTRA EL PET NORMALIZADO CON SU RM Y DEFECTO EN M14.....	197
FIGURA 10.4. ACOMPAÑANDO A LAS IMÁGENES ORIGINALES, SE MUESTRAN POR SEPARADO LAS IMÁGENES PARAMÉTRICAS CORRESPONDIENTES AL CAMBIO METABÓLICO ENTRE LOS DOS PUNTOS TEMPORALES DEL PET ENTRE M0 Y M14. EN LA FILA SUPERIOR, VEMOS AQUELLOS VÓXELES CON PROGRESIÓN DE METABOLISMO (PROGRESIÓN), EN LA FILA INTERMEDIA VEMOS AQUELLOS VÓXELES QUE HAN PERMANECIDO ESTABLES (ESTABILIDAD) Y FINALMENTE EN LA ÚLTIMA FILA AQUELLOS VÓXELES QUE HAN MEJORADO EL METABOLISMO (MEJORA).	199

Índice

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUCCIÓN	5
1.1 DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	5
1.1.1 <i>Incidencia</i>	5
1.1.2 <i>Costes para el sistema</i>	6
1.1.3 <i>Factores de riesgo</i>	7
1.1.4 <i>Etapas de la EA</i>	8
1.1.5 <i>Diagnóstico de la EA</i>	10
1.1.6 <i>Terapias</i>	10
1.2 PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	11
1.2.1 <i>Resonancia magnética</i>	11
1.1.1 <i>Tomografía computarizada</i>	12
1.2.2 <i>Tomografía por Emisión de Positrones</i>	12
1.3 UTILIDAD DEL PET-FDG PARA LA COMPRESIÓN CLÍNICA	13
1.3.1 <i>PET-FDG en el envejecimiento normal</i>	13
1.3.2 <i>PET-FDG en la EA</i>	15
1.4 ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN	18
1.4.1 <i>Adquisición</i>	18
1.4.2 <i>Reconstrucción y reorientación</i>	18
1.4.3 <i>Filtrado</i>	19
1.4.4 <i>Registro de imágenes</i>	19
1.4.5 <i>Corrección de atenuación</i>	20
1.4.6 <i>Imágenes paramétricas y cuantificación</i>	22
1.4.7 <i>Métodos de cuantificación existentes</i>	27
2 HIPÓTESIS	29
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	29
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	29
4 MATERIAL Y MÉTODOS	31
4.1 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	31
4.1.1 <i>Población de referencia normal</i>	31
4.1.2 <i>Población de estudio (pacientes estudio AMBAR)</i>	31
4.1.3 <i>Aspectos éticos y de protección de datos</i>	37
4.2 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES	38
4.2.1 <i>Adquisición PET-FDG / TC</i>	38
4.2.2 <i>Adquisición RM</i>	38
4.2.3 <i>Recepción de las imágenes</i>	39
4.3 IMÉDS: ENTORNO DE DESARROLLO Y LIBRERÍAS UTILIZADAS	40
4.4 IMÉDS: PREPROCESADO DE LAS IMÁGENES	43
4.4.1 <i>Preprocesado PET-FDG</i>	43
4.4.2 <i>Preprocesado RM</i>	44
4.5 IMÉDS: PROCESADO DE LAS IMÁGENES	48
4.5.1 <i>Patrón de normalidad PET-FDG</i>	48

4.5.2	<i>Imagen paramétrica de defecto</i>	49
4.5.3	<i>Imagen paramétrica de evolución de defecto</i>	50
4.5.4	<i>VARIABLES ANALIZADAS</i>	53
4.5.5	<i>Análisis estadístico de los datos</i>	57
4.6	IMEDS: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS IMÁGENES	57
4.6.1	<i>Patrón con imágenes paramétricas</i>	57
4.7	ANÁLISIS STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING, SPM (PET)	58
4.7.1	<i>Análisis transversal</i>	58
4.7.2	<i>Análisis longitudinal</i>	59
5	RESULTADOS	60
5.1	BASE DE DATOS DE REFERENCIA NORMAL	60
5.1.1	<i>Contribución de la sustancia gris</i>	60
5.1.2	<i>Descriptivo por lóbulos</i>	62
5.1.3	<i>Umbrales de normalidad</i>	68
5.1.4	<i>Descriptivo variables globales IM, ED, SBS</i>	69
5.1.5	<i>Resumen del capítulo</i>	71
5.2	ANÁLISIS TRANSVERSAL: NORMALES VS PACIENTES	72
5.2.1	<i>Análisis regional</i>	72
5.2.2	<i>Descriptivo por lóbulos</i>	73
5.2.3	<i>Descriptivo variables globales IM, ED, SBS</i>	78
5.2.4	<i>Descriptivo variables globales IM, ED, SBS por estadio clínico</i>	79
5.2.5	<i>Interpretación visual</i>	84
5.2.6	<i>Validación de las variables globales IM, ED y SBS</i>	84
5.2.7	<i>Clasificación de los pacientes con SBS</i>	89
5.2.8	<i>Correlación con la clínica</i>	92
5.2.9	<i>Resumen del capítulo</i>	95
5.3	ANÁLISIS LONGITUDINAL	96
5.3.1	<i>Comparativa grupos con seguimiento vs grupo pérdida de seguimiento</i>	96
5.3.2	<i>Grupo Control</i>	96
5.3.3	<i>Grupo intervención</i>	102
5.3.4	<i>Correlación con la clínica</i>	129
5.3.5	<i>Resumen del capítulo</i>	131
5.4	COMPARATIVA CON SPM	133
5.4.1	<i>Análisis transversal</i>	133
5.4.2	<i>Análisis longitudinal</i>	134
5.4.3	<i>Resumen del capítulo</i>	150
6	DISCUSIÓN	151
6.1	MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN	152
6.2	BASE DE DATOS DE REFERENCIA	155
6.3	VALIDACIÓN DEL MÉTODO	157
6.4	RESULTADOS CON EL MÉTODO IMEDS	157
6.5	RESULTADOS CON SPM	159
6.6	RELACIÓN CON LOS RESULTADOS CLÍNICOS	160
6.7	APORTACIONES DEL MÉTODO ESTUDIADO	161
6.8	RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO	161
6.9	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	163
7	CONCLUSIONES	165
8	LÍNEAS FUTURAS	167
9	BIBLIOGRAFÍA	168

10 ANEXOS	180
10.1 INFORME DE APROBACIÓN DEL CEIM	180
10.2 ATLAS DE IMÁGENES	182
10.3 ANÁLISIS REGIONAL BASAL	184
10.4 ANÁLISIS REGIONAL LONGITUDINAL (CAMBIOS DE LA PUNTUACIÓN DE LA VARIABLE IM)	187
10.4.1 <i>Significación estadística</i>	187
10.4.2 <i>Valores absolutos de los cambios en áreas con diferencias significativas</i>	191
10.5 EJEMPLO DE INFORME INDIVIDUAL.....	197
10.5.1 <i>Imágenes paramétricas</i>	197
10.5.2 <i>Informe cuantitativo de todas las regiones</i>	199
10.5.3 <i>Informe resumen (regiones por orden de mayor severidad)</i>	203
10.5.4 <i>Informe resumen (regiones por orden de mayor pérdida entre M0 y M14)</i>	205

Resumen

Introducción: La demencia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo; la forma más común es la Enfermedad de Alzheimer (EA) y es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en los adultos. Actualmente no existe tratamiento curativo para la enfermedad, aunque hay varias terapias en estudio. AMBAR, es un tratamiento destinado a reducir la progresión de la EA a través del recambio plasmático periódico. Las técnicas de neuroimagen ofrecen información estructural y funcional sobre el sistema nervioso central. La interpretación cualitativa de las imágenes de PET-FDG ofrece un buen rendimiento diagnóstico para la práctica clínica habitual, pero carece de una buena reproductibilidad interobservador y no permite determinar exactamente el grado de afectación de la enfermedad más allá de una escala categórica. El análisis cuantitativo permite obtener mediciones numéricas fiables y reproducibles. Las herramientas existentes requieren de personal experimentado y extraen una gran cantidad de parámetros que son difíciles de interpretar.

Objetivo: Estudiar el defecto inicial, la progresión de pérdida metabólica y las diferencias entre grupos de tratamiento en la población del ensayo clínico AMBAR (pacientes con EA leve y moderada), mediante un nuevo método de cuantificación.

Material y Métodos: AMBAR es un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado realizado en 41 centros de España y Estados Unidos. Se incluyeron 322 pacientes (54% fueron mujeres), edad promedio $69,0 \pm 7,7$ años, con EA leve o moderada. Fueron aleatorizados y asignados al azar en 4 brazos, tres grupos con tratamiento (A,B,C) y un grupo placebo. A todos ellos se les realizó un PET-FDG y una RM al inicio y al finalizar el tratamiento (a los 14 meses). Se diseñó el método ImEdS, basado en SPM y análisis de volúmenes de interés, con el que se crearon imágenes paramétricas y biomarcadores relacionados con el metabolismo, el porcentaje y la severidad de defecto metabólico como indicadores de fácil interpretación del daño neuronal. Se creó una base de datos de referencia normal y se determinaron los umbrales de normalidad para los biomarcadores.

Resultados: ImEdS mostró valores de rendimiento diagnóstico superiores al 89% (con una Sensibilidad >89% y una Especificidad >91% para los tres biomarcadores), mejorando el análisis visual y obteniendo resultados de interpretación equivalentes al análisis con SPM. Se encontró un patrón inicial de alteración metabólica y una progresión de pérdida metabólica significativa entre los dos puntos temporales (principalmente en cíngulo posterior y las cortezas parietotemporal y extendiéndose a córtex frontal) en todos los grupos de tratamiento. Los pacientes con EA leve presentaron pocas pérdidas y en pocas áreas, a diferencia de los pacientes con EA moderada, que presentaron una pérdida importante de metabolismo, más extensa e intensa, con mayor severidad de los territorios posteriores y extendiéndose a territorios anteriores. De todos los grupos de tratamiento, el C, es el que mostró menor progresión entre los dos puntos temporales. Esto sugiere que éste es el que muestra una mayor eficacia, con un enlentecimiento de la pérdida de metabolismo cerebral en relación con el patrón de evolución de la EA.

Conclusiones: El análisis con ImEdS permitió medir de forma objetiva la evolución temporal y la respuesta a un tratamiento de una población con EA leve a moderada, a través de la combinación de imágenes paramétricas y la integración de estos hallazgos con 3 medidas simples que actúan como biomarcadores de la neurodegeneración. Esto es de especial interés para correlacionar con otras variables clínicas o terapéuticas y podría permitir identificar aquellos factores relacionados con la respuesta al tratamiento. Es una herramienta con un alto potencial de aplicabilidad clínica especialmente para profesionales menos especializados, para pacientes incipientes y/o pacientes con seguimiento longitudinal.

Abstract

Introduction: Dementia affects over 50 million people worldwide. Its most common form is Alzheimer disease (AD), which is one of the main causes of disability and dependence in adults. No curative treatment has been developed for this pathology to date, although several therapies are presently being studied. AMBAR is a treatment that aims to reduce the progression of AD through periodic plasmatic exchange.

Neuroimaging techniques offer structural and functional information about the central nervous system. The visual interpretation of these images (qualitative) shows a good diagnostic performance for routine clinical practice but lacks good interobserver reproducibility and the assessment of these images does not allow us to determine the exact degree of disease involvement beyond a categorical scale.

The quantitative analysis of images allows us to obtain reliable and reproducible numerical measurements. The presently available tools require skilled staff, and all entail the extraction of a large quantity of parameters that are often difficult to interpret.

Objective: To study each patient's initial metabolic defect, progression of metabolic decline and differences between treatment groups in the population of the AMBAR clinical trial (patients with mild to moderate AD) with a new quantification method.

Material and Methods: The AMBAR study is a prospective randomised controlled study carried out in 41 centres in Spain and the USA. A total of 322 patients (54% women) with mild to moderate AD were included, mean age 69.0 ± 7.7 years. They were randomly assigned to four arms – three treatment group (A, B and C) and one placebo. All patients underwent FDG-PET and MRI at the beginning and the end of the treatment (at 14 months).

A new volumetric region of interest SPM-based approach was designed to create parametric images and biomarkers related to the global metabolism, the percentage and severity of the metabolic defect as simple objective quantitative indicators of neuronal damage. A normal reference database was created and the normality thresholds for each biomarker were determined.

Results: The method showed diagnostic performance rates $>89\%$ (sensitivity $>89\%$, specificity $>91\%$ for the three global biomarkers), improved the visual analysis and obtained interpretation results equivalent to SPM.

A pattern of initial metabolic alteration and a progression of significant metabolic loss were observed between the two time points (especially in the posterior cingulate region and parietotemporal cortices, spreading to the frontal cortex) in all the treatment groups. Patients with mild AD only showed little decline in few areas; in contrast, patients with moderate AD presented a more significant, extensive and intense loss of metabolism, more severe in the posterior territories, spreading to the anterior territories. Patients in group C showed the least progression between the two time points. This suggests a greater efficacy of this treatment in this group of patients (Group C), with a slower decline of brain metabolism in relation to the pattern of evolution of Alzheimer's disease.

Conclusions: The analysis with this new method allowed to objectively measure the temporal evolution and treatment response in patients with mild to moderate AD, through the combination of parametric images and the integration of these findings with 3 simple measures that

ABSTRACT

represent biomarkers of neurodegeneration. This information may be of special interest to correlate with other clinical or therapeutic variables and may allow the identification of factors related to patients' response to treatment.

This method represents a tool with a high potential for clinical applicability, especially for less specialised professionals, patients with incipient alterations and those on longitudinal follow-up.

1 Introducción

1.1 Demencia y Enfermedad de Alzheimer

El progresivo envejecimiento de la población debido a una mayor esperanza de vida también conlleva un aumento de la prevalencia e incidencia de las personas afectadas de demencia. La demencia es un síndrome clínico adquirido, de etiología diversa, que se manifiesta por deterioro cognitivo, con síntomas que pueden incluir alteración de la función mental en áreas como memoria, aprendizaje, juicio, atención, concentración, lenguaje y pensamiento. Todo ello se acompaña a menudo de cambios en la conducta, además de afectación y repercusión en las actividades habituales, en el entorno social, laboral y familiar del paciente. La evolución clínica suele ser crónica, progresiva y por lo general conlleva dependencia completa, tanto en relación con la función física como psíquica, ocasionando la muerte en un plazo variable de tiempo, dependiendo de la etiología [1].

A pesar de que la edad es el principal factor de riesgo de demencia, la enfermedad no afecta exclusivamente a personas mayores. La demencia de inicio temprano (aparición de los síntomas antes de los 65 años) representa hasta un 9% de los casos. Los estudios demuestran que se puede reducir el riesgo de padecer demencia haciendo ejercicio con regularidad, no fumando, evitando el uso nocivo del alcohol, controlando el peso, tomando una alimentación saludable y manteniendo una tensión arterial y unas concentraciones sanguíneas adecuadas de colesterol y glucosa. Otros factores de riesgo potencialmente modificables son la depresión, el bajo nivel educativo, el aislamiento social y la inactividad cognitiva.

1.1.1 Incidencia

Según el informe de la *Alzheimer's Disease International (ADI)* de 2018 [2], la demencia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos y es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en adultos. Esto representa de un 1-5% de la población mayor de 65 años [3], y la prevalencia aumenta exponencialmente entre los 65 y 85 años, representando un porcentaje del 20-40% [4].

Se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050.

En nuestro entorno más próximo, en el "*Registre de demències de Girona*" [5], la incidencia de nuevos casos de demencia diagnosticados en mayores de 64 años es de 6,1 casos por 1.000 habitantes/año.

La EA es la forma más común de demencia [6] y se estima que representa entre el 60% y el 70% de los casos. Es una enfermedad progresiva con un proceso neurodegenerativo relacionado con la edad y se expresa por un deterioro cognitivo y entre los aspectos neuropsicológicos más relevantes, en forma de pérdida de memoria, alteraciones del habla, déficit visual-espacial,

capacidad de reconocimiento y pérdida de atención. Los síntomas no cognitivos o las alteraciones neuropsiquiátricas a menudo acompañan a la EA, siendo la depresión y los trastornos del comportamiento las manifestaciones más prevalentes en las primeras etapas de la enfermedad [7]. Esta enfermedad devastadora afecta sustancialmente a las personas clínicamente afectadas y a los cuidadores y familiares.

1.1.2 Costes para el sistema

Dado que el factor de riesgo principal para la EA es la vejez, la prevalencia de la enfermedad está aumentando dramáticamente con el envejecimiento de la población en todo el mundo. Incluso en los países de ingresos altos, el coste de la atención médica y las cargas sociales asociadas a la demencia amenazan con volverse abrumadores a medida que más personas llegan a la vejez. Según el informe de la *Alzheimer's Disease International* de 2018 [2], el coste total mundial estimado de las demencias es de 1 billón de dólares, aumentando a 2 billones de dólares para el año 2030.

Existen en la literatura varios estudios que hacen relación a los costes derivados de la atención a los pacientes con demencia. Un estudio internacional [8] analizó una muestra multinacional (España, Suecia, Reino Unido y EEUU). De 1222 pacientes incluidos en el estudio, se estimó que los costes sociales ascienden a unos 14.500 € al año en pacientes domiciliarios con un alto nivel de autonomía en las actividades de la vida diaria, pero asciende hasta los 72.500 € al año en pacientes que necesitan atención residencial. En esta misma línea, en un estudio prospectivo español [9] se calculó que el coste medio anual de los pacientes con EA es de unos 16.800 €. Casi el 88% del coste de la enfermedad está financiado por la propia familia, lo que agrega una carga financiera al sufrimiento de estas familias. Otro estudio reciente [10] constata que los costes estimados son solo la punta del iceberg del impacto económico que tienen en la sociedad ya que no se contemplan muchos de los costes soportados por los cuidadores y sus familias. Además, estos costes varían en función del estadio de la demencia que crecen a medida que empeora el estado cognitivo del paciente.

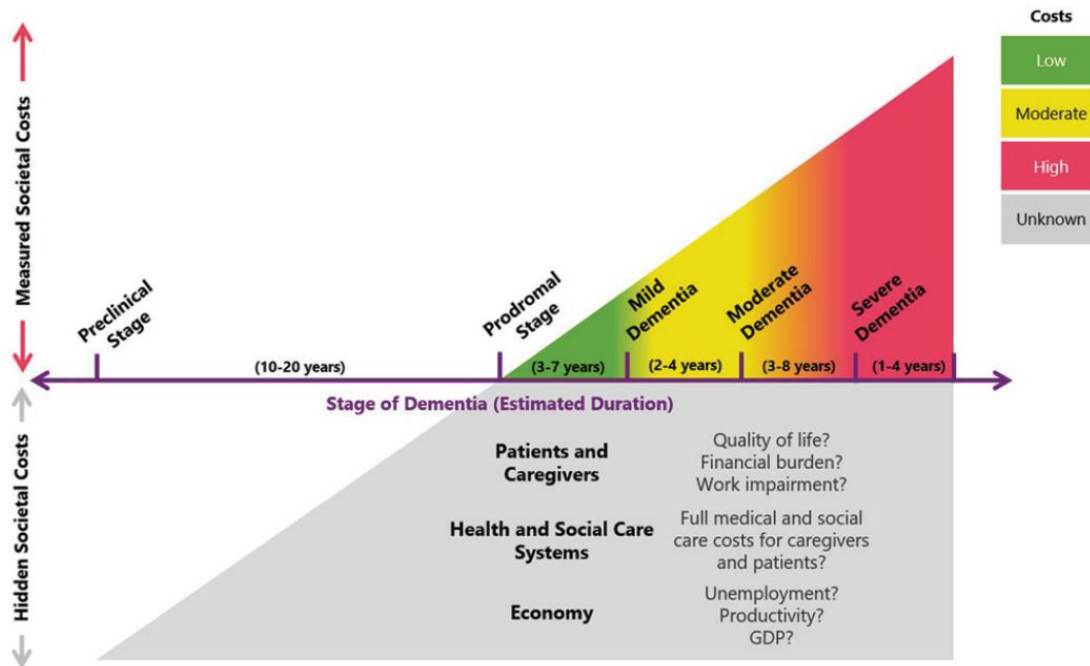


Figura 1.1. Esquema sobre la evolución de los costes estimados del impacto que tienen en la sociedad de los pacientes que derivan en demencia [10].

Con todos estos datos, la OMS reconoce la demencia como una prioridad de salud pública y por lo tanto convierte a esta enfermedad en una crisis sanitaria mundial que debe abordarse.

1.1.3 Factores de riesgo

Los avances científicos han identificado factores que aumentan el riesgo de parecer Alzheimer. Los factores de riesgo más importantes (la edad, los antecedentes familiares y la herencia) no se pueden cambiar, pero existen nuevas pruebas que sugieren que podría haber otros factores sobre los que sí podemos influir. Así podríamos clasificar estos factores de riesgo según sean o no modificables.

1.1.3.1 Factores de riesgo no modificables

Como se ha comentado en el apartado anterior, los factores de riesgo no modificables y que se relacionan con la EA están relacionados con la edad y la genética [1].

Por un lado, el incremento de la esperanza de vida, especialmente a partir de los 65, va incrementando el riesgo de padecerla. Una de cada nueve personas en este grupo y cerca de un tercio de las personas mayores de 85 años tienen Alzheimer. Sin embargo, muchas personas preservan sus capacidades cognitivas hasta edades muy avanzadas. Así pues, la edad es el principal factor de riesgo para padecer EA, aunque no es una consecuencia inevitable del hecho de envejecer.

Desde el punto de vista genético, podemos dividir la enfermedad de Alzheimer en dos subgrupos: monogénica, determinada genéticamente por la alteración de genes causantes de la enfermedad, y poligénica, de etiología compleja, en la que algunos polimorfismos de ciertos genes actuarían como factores de riesgo. A pesar de esto, los casos cuya causa puede atribuirse

directamente a la genética son un porcentaje muy pequeño, concretamente el 1%. En el resto de los casos, hay ciertos genes que pueden conferir una mayor vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad, pero, en sí mismos, no son determinantes.

1.1.3.2 Factores de riesgo modificables

La investigación científica apunta cada vez con más solidez a que ciertos factores de riesgo para padecer EA sí son modificables [11]–[13]. Estos factores están relacionados con la salud cardiovascular y el estilo de vida.

Los factores de riesgo cardiovascular hacen referencia al estilo de vida que pueden modificar ciertas condiciones médicas, como la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol, el tabaquismo o la obesidad. El sedentarismo o una dieta poco saludable repercutirán en la salud cardiovascular y, en consecuencia, también en la salud cerebral. Por otro lado, mantener las relaciones sociales y estar activo mentalmente también impacta en la resistencia de nuestro cerebro para hacer frente a la patología. Por este motivo es clave mantener activo nuestro cerebro y trabajar nuestra reserva cognitiva [14].

La reserva cognitiva ha sido descrita por algunos autores como la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia, es decir, para soportar mayor cantidad de neuropatología antes de llegar al umbral donde la sintomatología clínica comienza a manifestarse [15]. Por lo tanto, se considera un factor de protección neuronal que permite al cerebro envejecer mejor y que contribuye a retrasar el posible deterioro cognitivo, promoviendo una red neuronal más resistente. El sustrato biológico de la reserva cognitiva se encuentra en la capacidad del cerebro para crear nuevas conexiones entre sus neuronas, lo que conocemos como neuroplasticidad que le permite adaptarse de forma constante a las experiencias vitales que se van sucediendo. Esta habilidad se cree que está desarrollada como resultado, o bien de una capacidad innata, o bien de los efectos de las experiencias vividas, tales como la educación o la ocupación laboral [1].

1.1.4 Etapas de la EA

La EA se considera un proceso de pérdida cognitiva que se puede agrupar en tres estadios sindrómicos cognitivos tradicionales: cognitivamente sano (preclínico), deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia, subdividida en leve, moderada y grave [16].

También existe el esquema de estadificación clínica definidos por la evidencia de los biomarcadores de la EA y se puede clasificar según seis estadios, en los que se refleja la evolución secuencial de la EA. Inicialmente se encuentra la etapa inicial caracterizada por la aparición de biomarcadores anormales de EA en individuos asintomáticos, a continuación, a medida que avanzan las anomalías de los biomarcadores, los primeros síntomas sutiles se vuelven detectables. Finalmente, una mayor progresión de las anomalías de los biomarcadores se acompaña de un empeoramiento progresivo de los síntomas cognitivos, que culmina en la demencia:

- **Estadio 1.** Amiloidosis cerebral asintomática. Pacientes con evidencia de acúmulo de proteína A β cerebral, pero sin evidencia de datos de neurodegeneración ni sintomatología cognitiva o conductual. El depósito de β amiloide cerebral preceden unos 15 años antes de la aparición de la sintomatología clínica [17].

- **Estadio 2.** Amiloidosis positiva y evidencia de disfunción sináptica y/o neurodegeneración incipiente. Son individuos con evidencia de positividad para amiloide y presencia de uno o más marcadores de neurodegeneración y clínicamente presentan un deterioro cognitivo subjetivo o queja subjetiva cognitiva, sin cumplir criterios objetivables de demencia. La aparición del deterioro cognitivo subjetivo se produce aproximadamente 10 años antes del diagnóstico de demencia [18].
- **Estadio 3.** Amiloidosis positiva con evidencia de neurodegeneración y DCL. En este estadio prodrómico de la EA, en unos pocos años evoluciona clínicamente hacia una demencia. La prevalencia del DCL se estima entre un 15% y un 20% en personas de 60 años y mayores. La tasa anual de progresión del DCL a demencia varía entre un 8% y un 15% por año [19].
- **Estadio 4-6.** Demencia leve, moderada y grave. La evolución a la fase de demencia viene determinada por la progresión del déficit cognitivo hasta el punto de producir una progresiva interferencia en las actividades de la vida diaria y en la independencia funcional evolucionando progresivamente a las diferentes fases de demencia.

La siguiente gráfica muestra los biomarcadores dinámicos revisados del modelo de cascada patológica de EA – 2012 [20] en el que se muestran las distintas curvas de anormalidad de los biomarcadores en función del tiempo, que se detallan a continuación por orden de detección de anormalidad.

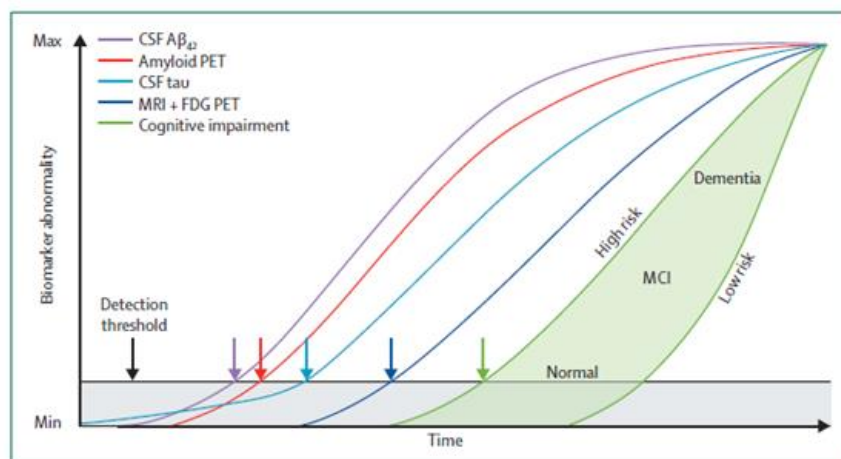


Figura 1.2. Biomarcadores dinámicos revisados del modelo de cascada patológica de EA – 2012 [20] en el que se muestran las distintas curvas de anormalidad de los biomarcadores en función del tiempo, que se detallan a continuación por orden de detección de anormalidad. El amiloide A β se identifica mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (púrpura) o PET (rojo). A continuación, se identifica Tau mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (azul). Le sigue la neurodegeneración, que se mide mediante PET-FDG y MRI estructural, respectivamente, que se dibujan de forma concordante (azul). Finalmente, el deterioro cognitivo. Por definición, todas las curvas convergen en la esquina superior derecha del gráfico, el punto de máxima anomalía. El eje horizontal de la progresión de la enfermedad se expresa como tiempo. La respuesta cognitiva se ilustra como una zona (área verde llena) con internos de bajo y alto riesgo.

1.1.5 Diagnóstico de la EA

El diagnóstico de la EA se realiza mediante la clínica y el uso de unos criterios clínicos establecidos por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) [21]. En los últimos años se ha publicado dos nuevos criterios diagnósticos del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) y el del *International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD* (IWG) para el DCL [22] y la EA [23], [24] con la incorporación de biomarcadores de depósito (proteína β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo o mediante la PET) y otro de degeneración neuronal (Tau en el líquido cefalorraquídeo, PET-FDG o RM estructural), los cuales pueden aumentar la certeza de que la base del síndrome demencial es el proceso fisiopatológico de la EA.

1.1.6 Terapias

En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la EA, aunque se están investigando terapias para prevenir la acumulación de depósitos de β -amiloide o para reducir la placa existente, que tienen como objetivo frenar el proceso de deterioro, tratando de prolongar la autonomía y la preservación de capacidades.

En la actualidad, los tratamientos utilizados en las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas son de carácter sintomático, es decir, consiguen una mejoría clínica pero no intervienen en el curso de la enfermedad [25]. La intervención sobre los factores de riesgo modificables de la enfermedad y los tratamientos no farmacológicos dirigidos a mantener la reserva cognitiva constituye en el momento actual una de las alternativas más eficaces para la prevención activa de la misma y la reducción de su incidencia.

Sin embargo, conforme avanza el conocimiento acerca de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, se están desarrollando nuevas dianas terapéuticas y nuevos fármacos. Estos tratamientos pretenden modificar el curso de la enfermedad, y se postula que tendrían su principal beneficio en fases iniciales, previos al desarrollo de la muerte neuronal [1].

En una reciente búsqueda se encontraron más de 130 terapias únicas en ensayos clínicos para la EA registrada en *Clinicaltrials.gov*. La mayor cantidad de medicamentos en la línea de AD son supuestos agentes modificadores de la enfermedad que se dirigen a la aparición o a la progresión de la enfermedad. También hay un número creciente de agentes aprobados para indicaciones no EA [26]. Encontrar un tratamiento que retrasara la progresión de la enfermedad supondría enormes beneficios para la salud pública.

El estudio AMBAR (*Alzheimer Management by Albumin Replacement*), surgió a raíz de investigaciones iniciales (un estudio piloto [27] y un ensayo clínico de fase II [28], [29]) destinado a reducir la progresión de la EA a través de los recambios plasmáticos periódicos.

La técnica se basa en un doble mecanismo de acción: el plasma que contiene β -amiloide junto con la albúmina se extrae mediante plasmaféresis. El plasma extraído se sustituye por albúmina, una proteína ampliamente utilizada con propiedades de transporte, antioxidantes e inmunomoduladores. El tratamiento se basa en la hipótesis de que el reemplazo plasmático

periódico podría alterar el equilibrio dinámico entre plasma y LCR, desplazando el β -amiloide del cerebro al plasma y parte del β -amiloide se eliminaría en la primera extracción a través de la plasmaféresis. Del mismo modo, la nueva albúmina podría atrapar más β -amiloide y otros factores dañinos. De esta manera, la acumulación de β -amiloide podría reducirse antes de causar daño neuronal, limitando el impacto de la EA en la cognición.

El estudio, diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento, se ha dividido el grupo de pacientes en cuatro subgrupos: tres grupos con reemplazos plasmáticos (que reciben diferentes dosis de albúmina e inmunoglobulina intravenosa) y un grupo placebo que se utiliza de control.

Recientemente se ha publicado el diseño del estudio y los métodos utilizados para la evaluación, así como los resultados preliminares del mismo [30].

1.2 Pruebas de diagnóstico por imagen

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la muerte de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso y el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas. Esta pérdida progresiva de las células nerviosas es causante del deterioro, tanto cognitivo como motor, que presentan los pacientes con este tipo de enfermedades, siendo éstas de carácter crónico y evolución progresiva.

El descubrimiento de la tomografía computarizada en la década de los 1970 supuso una revolución en el campo de las neurociencias. En ese momento se abrió toda una línea de investigación que se ha dedicado a ver el interior del cerebro y las neuronas, la neuroimagen. Las técnicas de neuroimagen ofrecen información estructural y funcional del sistema nervioso central. Poder ver qué sucede en el interior de nuestro cerebro es esencial para poder comprender el sistema nervioso y su funcionamiento, y se han convertido en unas herramientas de gran utilidad para el diagnóstico en el estudio de las demencias, no únicamente en fases evolucionadas de la enfermedad sino también en el diagnóstico precoz de éstas, al permitir la detección de las anomalías tanto anatómicas como funcionales en las primeras etapas de estas enfermedades.

1.2.1 Resonancia magnética

La Resonancia Magnética (RM) es una técnica radiológica mayoritariamente estructural, que permite la visualización directa de las estructuras que conforman el cuerpo humano. La RM utiliza campos magnéticos con el fin de hacer resonar los núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo, produciendo un campo magnético rotacional detectable que puede ser detectado por el escáner. De esta manera es posible caracterizar los tejidos del cerebro con máxima resolución y de una forma no invasiva. Cuando la RM se realiza sobre el cráneo, esta permite estudiar el sistema nervioso central. En las primeras fases de la EA, una RM del cerebro puede llegar a ser normal. En etapas posteriores, la RM puede mostrar una afectación de diferentes áreas del cerebro, mostrando atrofia cerebral, agrandamiento de los surcos y los ventrículos laterales. Este grado de atrofia se incrementa paralelamente al progreso de la enfermedad. Estos cambios son atribuidos a la pérdida histológica neuronal.

1.1.1 Tomografía computarizada

La Tomografía computarizada (TC) es una técnica o exploración radiológica que, mediante un procedimiento computarizado de imágenes por rayos X en un paciente y que gira rápidamente alrededor del cuerpo, produce señales que son procesadas para generar imágenes transversales del cuerpo. Estos cortes se llaman imágenes tomográficas y contienen información más detallada que los rayos X convencionales. Las imágenes resultantes de los cortes se pueden presentar en distintos ejes e incluso generar una imagen 3D del paciente que permite estudiar casi todos los órganos internos del cuerpo, desde la cabeza hasta las extremidades. Es una técnica de gran utilidad por su gran velocidad de barrido de cuerpo entero, que permite detectar eficazmente fracturas, hemorragias y lesiones de órganos en pocos minutos.

1.2.2 Tomografía por Emisión de Positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP, denominada también denominada PET), es una exploración de medicina nuclear. Es una técnica funcional, que permite la visualización directa de los mecanismos biológicos y / o fisiológicos, por tanto, proporciona la información de qué áreas o regiones encefálicas se activan al realizar una determinada tarea cognitiva o determinar si una patología neurológica tiene como efectos patrones diferentes de activación cerebral en comparación a las personas sanas.

El PET es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen que permite medir la actividad metabólica del cuerpo humano gracias a tomógrafos que detectan y analiza la distribución en tres dimensiones que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco de vida media ultracorta administrado a través de una inyección intravenosa. La imagen obtenida mediante el tomógrafo PET se basa en captar la emisión de radiación electromagnética resultante de la reacción de aniquilación de los positrones emitidos por los radionúclidos, con los electrones de la materia. Al producirse la aniquilación de ambos, electrón y positrón, se dará lugar a dos fotones que viajarán en la misma dirección, pero en sentidos opuestos (con un ángulo de 180°). La señal es captada y procesada y se obtiene una imagen tridimensional que nos informa de la distribución del radionúclido emisor en el organismo del paciente o del animal de experimentación.

En realidad, en la actualidad la mayoría de los equipos son híbridos, es decir, incluyen dos técnicas de imagen: la TC y el PET. La TC es una prueba radiológica ya conocida que se centra más en la morfología anatómica lo que permite valorar dónde se encuentra una lesión y saber el tamaño que alberga. El PET es una imagen funcional o metabólica con poco detalle morfológico.

Según la diana que se desee estudiar, se usan unos u otros radiofármacos. Existen varios radiofármacos emisores de positrones de utilidad médica. El más importante de ellos es el radiotrazador 2-[18F]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa (FDG) un análogo de la glucosa natural marcada con Flúor-18, radionúclido emisor de positrones con un período de semidesintegración radioactiva de 109 minutos, tiempo en el que la actividad se reduce a la mitad. Gracias a él tenemos la posibilidad de poder identificar, localizar y cuantificar, el consumo de glucosa en los diferentes tejidos. La utilización de este radiotrazador (FDG) permite detectar regiones con alteraciones de metabolismo ya sean de incremento como de decremento: en los procesos neoplásicos, está basado en el hecho de que en el interior de las células tumorales se produce

un metabolismo fundamentalmente anaeróbico que incrementa la expresión de las moléculas transportadoras de glucosa; en demencias, se pueden observar disminución de metabolismo relacionados alteraciones en la actividad sináptica.

Las principales indicaciones clínicas del PET-FDG en neurología son las siguientes:

- **Demencias:** Incluye el diagnóstico precoz y el diagnóstico diferencial de las demencias, como la EA y la demencia frontotemporal.
- **Epilepsia:** La indicación más común es la evaluación interictal prequirúrgica de las epilepsias parciales farmacorresistentes en adultos y niños.
- **Neurooncología:** La PET con FDG se usa para el diagnóstico diferencial entre tumor residual/recidiva y radionecrosis y para despistaje de metástasis en la estadificación de diversos tumores.
- **Otras:** La PET puede tener otros usos clínicos, de los que cabe destacar los desórdenes del movimiento, la enfermedad vascular cerebral y algunos trastornos psiquiátricos.

1.3 Utilidad del PET-FDG para la comprensión clínica

Los avances en las técnicas de análisis de imagen y a través de los análisis estadísticos, el mundo de la investigación ha podido entender mejor el mecanismo funcional en distintas patologías y trastornos neurocognitivos, así como a través del envejecimiento normal. En general, es importante entender que las **anomalías metabólicas** observadas entre dos grupos de sujetos **pueden deberse a alteraciones en la actividad sináptica** eso en sí mismo está potencialmente relacionado con:

- **pérdida neuronal:** la disminución de la tasa metabólica cerebral puede estar relacionada con la pérdida del número de neuronas.
- **neurotransmisión deteriorada:** la disminución de la tasa metabólica cerebral puede estar relacionada con disfunción neuronal, derivados de la disfunción sináptica.

Los métodos semicuantitativos son suficientes para realizar comparaciones de grupo o estudios de correlación con variables clínicas. Sin embargo, es obligatorio que la elección de la región de referencia elegida cumpla los criterios mencionados anteriormente.

El patrón de hipometabolismo relacionado con la EA, debe comprenderse en comparación al envejecimiento normal y otros procesos neurodegenerativos asociados con la edad.

1.3.1 PET-FDG en el envejecimiento normal

Se ha demostrado que el metabolismo cerebral tiene una correlación negativa con la edad [31]. Conocer los patrones de cambios regionales relacionados con la edad pueden servir para explicar tanto el deterioro cognitivo como el metabolismo preservado en el cerebro.

En sujetos sanos, la captación más intensa de FDG se produce en el putamen, el núcleo caudado y el tálamo, seguida de una captación elevada en la sustancia gris (SG). El globo pálido suele demostrar una captación leve y la sustancia blanca es relativamente fopopénica.

Dos estructuras clave son la circunvolución del cíngulo, especialmente el cíngulo posterior, y la corteza suprayacente del precuneus. La localización anatómica de dichas estructuras se presenta en la figura 1.3.

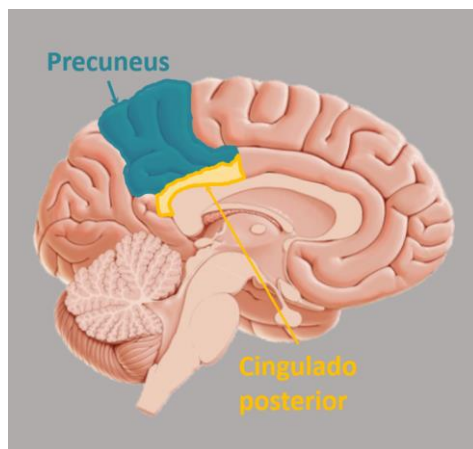


Figura 1.3. Localización anatómica del cíngulo posterior y corteza suprayacente del precuneus.

El giro cíngulo es una parte del cerebro humano que se encuentra en los dos hemisferios cerebrales. Esta estructura, junto con el giro parahipocampal, constituye la corteza límbica del sistema límbico del cerebro. El giro cíngulo posterior está relacionado con la orientación visoespacial. Además, se cree que esta parte también tiene que ver en los procesos de cognición como la recuperación de memoria, la planificación o el procesamiento de información espacial. La parte más dorsal de la corteza cíngulo posterior se encuentra estrechamente ligada a las regiones premotora, visual dorsal y orbitofrontal del cerebro. Además, esta parte participa en la orientación del cuerpo en un espacio visual.

El precuneus se encuentra cefálico a la circunvolución del cíngulo posterior y está limitado anteriormente por el surco marginal del cíngulo y posteriormente por el surco parietooccipital. El precuneus posee numerosas conexiones neuronales; a nivel cortical, conecta con áreas sensoriomotora, con áreas vinculadas con las funciones ejecutivas, la memoria y la planificación motriz, y con la corteza visual primaria; y a nivel subcortical, tiene importantes conexiones con los núcleos talámicos y el tronco cerebral. Es una de las principales áreas de regulación e integración de nuestro cerebro y trabaja en conexión con la corteza prefrontal izquierda, implicada en procesos que tienen que ver con la memoria episódica, la memoria de trabajo o los procesos de percepción consciente.

En la EA, el amiloide se deposita precozmente en ciertas regiones, como la corteza cíngulo posterior y el precuneus, por lo que ambas estructuras deben evaluarse activamente al analizar las imágenes obtenidas para el diagnóstico de pacientes con demencia, ya que se ven alteradas en las fases más incipientes de la enfermedad [32].

Varios estudios de investigación realizados con PET-FDG han destacado el deterioro del metabolismo en la región cíngulo anterior y frontal [33]–[39]. Estos resultados han llevado a presentar la hipótesis frontal del envejecimiento cognitivo. Otros estudios han demostrado que existen otras regiones con disminución metabólica asociados con la edad: la ínsula, el lóbulo temporal y el lóbulo parietal [39], [40]. En estos estudios se analizaron los cambios estructurales y metabólicos de 45 sujetos sanos y se observó que, a pesar de que la corteza frontal sufrió el

mayor deterioro (tanto estructural como funcionalmente), existía también la disminución de metabolismo en otras regiones neocorticales, incluidos los polos parietal y temporal. Por el contrario, el hipocampo anterior, el tálamo y el cíngulo posterior fueron los menos afectados. Además, el hipocampo mostró un menor grado de deterioro metabólico, lo que confirma los hallazgos de [34], estudio en el que se encontró conservado el metabolismo de glucosa en el hipocampo y en la corteza cíngulada.

Por este motivo existe un contraste significativo entre la preservación relativa del cíngulo posterior en un envejecimiento saludable y su principal disminución metabólica en EA prodrómica. Esto representa una gran diferencia entre el envejecimiento saludable y la EA en cuanto a las regiones conservadas y a las alteradas.

Por otra parte, la teoría del desarrollo, postulada por un estudio donde se analizaron los patrones de pérdida de sustancia gris en sujetos sanos [41], describe que las primeras regiones en emerger filogenéticamente y ontogenéticamente son las más resistentes a los efectos de la edad, y las últimas, las más vulnerables. Esta teoría también se puede aplicar a hallazgos metabólicos medidos por la captación de FDG.

1.3.2 PET-FDG en la EA

En el análisis patológico, la EA se caracteriza por una pérdida neuronal temprana y gliosis en la corteza medial temporal y su posterior propagación a otras regiones del cerebro.

Dos de los biomarcadores de imagen PET más significativos para el diagnóstico de la EA son el PET-FDG, que evalúa la disminución del metabolismo cortical de glucosa (y por lo tanto la neurodegeneración) y el PET-Amiloide, que evalúa el depósito de proteína β -amiloide [22], [42]. Estas técnicas permiten diagnosticar con precisión pacientes con EA con una sensibilidad y especificidad alrededor del 90% y 80% respectivamente [43], [44].

Esta técnica ha contribuido a lo largo de las últimas décadas a la comprensión de funciones cognitivas en humanos sanos y cómo estos patrones cambian con alteraciones cognitivas [42]–[46].

Existen varios radiotrazadores para analizar los depósitos de placas amiloide. El 18F-florbetapir-PET, 18F-florbetaben-PET y 18F-flutemetamol-PET son la segunda generación de trazadores de amiloide (marcados con Flúor-18) que han sido aprobados por la agencia reguladora americana *Food and Drug Administration (FDA)* y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Estos radiotrazadores tienen una vida media más larga que los marcados con carbono 11 (110 min vs 20 min) y presentan unos patrones de distribución y rendimiento diagnóstico similar [47]–[49], con una sensibilidad y especificidad alrededor del 96% y 100% respectivamente.

Gran parte de la literatura [50]–[54] se centra en pacientes con DCL ya que existe evidencia de que esta es la etapa en la progresión de la enfermedad donde se puede lograr una intervención significativa. Aunque tanto el metabolismo cerebral de la glucosa como el depósito de placas de amiloide está implicado en la EA, el aumento de la densidad de las placas de amiloide no implica necesariamente una disminución del metabolismo cerebral. A pesar de la fuerte asociación entre la carga amiloide y la EA, varios estudios que utilizan la neuroimagen *in vivo* han demostrado que la cantidad de depósitos de amiloide no está asociada con un

rendimiento cognitivo inferior [55]–[57]. Estos estudios apoyan la noción de que la presencia de placas es necesaria pero no suficiente para la patología de la EA o incluso el deterioro cognitivo.

A pesar de que el PET-FDG no es una técnica de imagen específica para el diagnóstico de la EA, ésta ha demostrado ser una técnica capaz de reflejar deterioro de la función cognitiva a partir de la disminución del metabolismo en el PET-FDG, así como una buena correlación con la clínica [46], [58], y por lo tanto apoyando su papel como una herramienta complementaria eficaz y útil para el diagnóstico temprano de la EA.

Los primeros estudios en demencias se centraron en la EA, tratando de identificar un patrón que evidenciara el daño existente en esta enfermedad. El patrón clásico de alteración del metabolismo consiste en la afectación de las circunvoluciones del cíngulo posterior, el precuneus y los lóbulos temporal y parietal posteriores. La región cingulada posterior se describe consistentemente en la literatura como un área de cambio rápido en el curso de la EA [32], [46], [51], [57].

En fases avanzadas de la enfermedad esta pérdida de metabolismo se extiende a zonas prefrontales manteniéndose, en cambio, indemnes o con menor grado de afectación el metabolismo en el córtex motor primario, el córtex occipital, cingulado anterior y los ganglios basales [58]–[61].

En la literatura reciente se han estudiado diferentes biomarcadores o combinación de ellos con el objetivo de predecir una disminución cognitiva o conversión a demencia en pacientes con DCL [50], [62]–[64]. Los predictores asociados con la conversión han sido definidos como aquellos biomarcadores que probablemente reflejan la gravedad de la enfermedad en relación con la proximidad de una transición clínica significativa [48].

Así pues, las diferentes modalidades de imagen cerebral se han convertido en una valiosa herramienta para investigar la fisiopatología de las enfermedades neurológicas, y por este motivo cada vez es mayor el interés de la utilización de biomarcadores por imagen para el diagnóstico diferencial, detección y seguimiento de la EA, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, no sintomáticas y sintomáticas.

La evaluación de las imágenes de PET-FDG en la práctica clínica habitual se realiza a través de la lectura visual de los tres planos espaciales, según las guías clínicas. Sin embargo, la variabilidad de la evaluación visual de la PET-FDG es una de las mayores de entre los biomarcadores de imagen disponibles [65]. La formación y experiencia son factores muy importantes a la hora de realizar informes clínicos de calidad, especialmente en los casos con defectos sutiles, como a veces ocurre en las primeras etapas de las enfermedades neurodegenerativas: el hipometabolismo leve en áreas pequeñas, como el cingulado posterior o en la corteza medial temporal, puede ser difícil de detectar sin la ayuda de herramientas cuantitativas. Varios artículos muestran que la precisión del diagnóstico mediante análisis cualitativo depende de las habilidades y la experiencia del médico nuclear [66]–[69].

Por otro lado, las técnicas de neuroimagen desempeñan un papel muy importante en la monitorización de la evolución de estudios longitudinales y especialmente en la evaluación de los tratamientos de modificación de la EA en ensayos clínicos [70]–[72], ya que tienen el potencial de:

- Seleccionar pacientes según su probabilidad estimada de progresión clínica o respuesta a ciertos tratamientos;
- Diferenciar los subgrupos de pacientes en su respuesta al tratamiento, ayudando a minimizar el desgaste en el desarrollo de fármacos;
- Monitorizar la seguridad de los tratamientos modificadores de amiloide (es decir, evidencia de edema vasogénico y microinfartos potencialmente reversibles);

Por este motivo, los ensayos clínicos de tratamientos prometedores para la desaceleración de la AD también deben incluir múltiples biomarcadores de neuroimagen, no sólo para obtener la aprobación reglamentaria para la intervención en estudio, sino para ayudar a caracterizar los candidatos a beneficiarse de futuros ensayos de prevención mediante la evaluación de la respuesta terapéutica a través de la obtención de parámetros de la imagen reproducibles y objetivos del impacto del tratamiento.

Por este motivo en los últimos años se han desarrollado programas informáticos que complementan la evaluación visual mediante mapas estereotácticos de superficie o el cálculo de índices de hipometabolismo del paciente que se comparan con los mismos valores o mapas estudiados en sujetos sin alteraciones cognitivas y que sirven como referencia.

El cálculo de parámetros estadísticos extraídos de los valores de intensidad de la imagen tiene como propósito obtener medidas numéricas fiables y reproducibles, que proporcionan información adicional al especialista.

Los mapas analizados en sujetos sin alteraciones cognitivas se utilizan como bases de datos de normalidad [73]–[77] y los parámetros calculados sobre ellas permiten determinar el umbral de normalidad. La comparación de estos mapas y parámetros en pacientes respecto a una base de datos normal, permite determinar el grado de anormalidad de las distintas áreas cerebrales y la importancia de estos hallazgos.

Por este motivo, añadir un análisis cuantitativo al PET-FDG permite avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la causa de la demencia ya que permite determinar la respuesta de una terapia en estudio, mediante la caracterización de los pacientes en el inicio del tratamiento y la respuesta al mismo de forma cuantitativa y objetiva.

En resumen, los estudios de neuroimagen pueden ayudar a identificar biomarcadores, a monitorizar la evolución de estudios longitudinales, a evaluar tratamientos modificadores de la enfermedad y a la identificación de terapias preventivas demostrablemente efectivas. Para ello, obtener parámetros cuantitativos de las imágenes, resulta imprescindible. Si bien es cierto, que para que estos resultados cuantitativos sean objetivos y fiables hay una gran cantidad de aspectos técnicos relacionados con la adquisición y postprocesado de las mismas que hay que tener en cuenta. En los siguientes apartados se introducen todos los parámetros que pueden influir en la cuantificación de las imágenes PET-FDG.

1.4 Aspectos relacionados con las técnicas de cuantificación

Existen varios aspectos que inciden en los estudios cuantitativos, desde la adquisición de las imágenes hasta la obtención final de los parámetros.

En los siguientes apartados se describen las diferentes etapas de procesado para la obtención de parámetros clínicamente relevantes y su uso para determinar la normalidad/anormalidad de los estudios, la respuesta a un tratamiento, la valoración de la progresión de una enfermedad, determinación de patrones de enfermedades, etc... Aunque no se cuantifican de forma habitual, todas las exploraciones de medicina nuclear son cuantificables ya que son adquiridas de forma digital. Esto permite el poder aplicar algoritmos matemáticos de procesado de imagen sobre ellas. De todas las exploraciones de medicina nuclear, las de cardiología nuclear y neurología son las que utilizan los datos cuantitativos de forma habitual, si bien el uso de las herramientas de cuantificación en neurología está menos estandarizado (existe más variabilidad de técnicas) como en otros campos, como es el cardiológico.

1.4.1 Adquisición

Matrices. Las imágenes se forman empleando matrices, cuya distribución rectangular de celdas incluye el campo de detección centrado en un sistema de coordenadas posicionales X_iY_j existiendo una proporcionalidad entre el número de cuentas que se acumulará en cada celda (píxel) y la cantidad de radiación procedente de la correspondiente posición en el detector. Si el tipo de matriz es volumétrico ($X_iY_jZ_k$), la unidad mínima, pasa a denominarse vóxel. A diferencia de las imágenes de TC y RM, el tamaño de vóxel de las imágenes volumétricas de medicina nuclear es siempre isométrico ($X_i=Y_j=Z_k$).

1.1.1.1.1 Procesado

Tras la adquisición de las imágenes debe realizarse un procesado para la correcta interpretación de estas. Ante todo, se debe evaluar visualmente en modo cine la adquisición realizada para valorar la calidad de la adquisición, detectar casos con inyección inadecuada del radiofármaco, ausencia de movimientos y posicionamiento de la imagen.

1.4.2 Reconstrucción y reorientación

El proceso de reconstrucción tomográfica a partir de las sucesivas proyecciones bidimensionales del objeto tridimensional resulta el más importante de estos factores. Dicha reconstrucción se realiza mediante algoritmos matemáticos.

La reconstrucción genera los cortes transversales al eje largo de la sección estudiada del cuerpo humano. En el caso de los estudios cerebrales, para una mejor valoración de las estructuras y mejor correlación de las imágenes anatómicas (RM y TC) se realiza una realineación de los cortes transversales con el plano orbito-meatal.

1.4.3 Filtrado

Con el objetivo de mejorar la calidad de la imagen reconstruida, se utilizan los filtros. Los filtros, consisten en funciones matemáticas, que aplicadas correctamente permiten mejorar la calidad de la imagen reconstruida, sin alterar significativamente los datos originales. Estos pueden ser aplicados antes del proceso de reconstrucción (pre-filtrado), durante el proceso de reconstrucción o sobre los cortes tomográficos posterior al proceso de reconstrucción.

Los datos obtenidos están en forma matricial expresados en cuentas/píxeles, esto es el *dominio espacial*. También, los datos pueden ser representados en el *dominio de frecuencias*, esto se hace posible utilizando la teoría de la Transformada de Fourier, en la cual, si una función cumple determinadas condiciones, se puede expresar como una suma infinita de funciones sinusoidales. De hecho, las funciones que describen una imagen cumplen dichas condiciones. Para simplificar, podríamos decir que las imágenes con fuertes cambios de señal tienen componentes de alta frecuencia e imágenes muy suavizadas, componentes de baja frecuencia. Por lo tanto, para el tratamiento de los datos, se utilizan filtros tanto en el dominio espacial, como en el dominio de frecuencias.

Los filtros utilizados en el dominio espacial para la reducción de artefactos y ruido en la imagen son conocidos como filtros de suavizado de tres y nueve puntos (*three and nine-point smoothing*), los que normalmente son utilizados durante y posterior al proceso de reconstrucción.

Para utilizar los filtros en el dominio de las frecuencias es necesaria la transformación de los datos a este espacio. Los filtros utilizados antes del proceso de reconstrucción (pre-filtrado), son en general, los llamados filtros pasa-bajo, que permiten pasar las bajas frecuencias de la imagen y eliminan las componentes de alta frecuencia. Estos, por tanto, eliminan los ruidos estadísticos de alta frecuencia, suavizando la imagen (pérdida de detalles). Dentro de los más utilizados se encuentran el filtro Butterworth, Weiner, Hanning, Hamming y Parzen.

Los filtros son, además, funciones flexibles, ya que pueden cambiar su forma, haciendo variar sus parámetros característicos como frecuencia de corte y orden. La frecuencia de corte es la máxima frecuencia que el filtro deja pasar, lo que se refiere al poder del filtro.

La selección de un filtro óptimo supone encontrar una relación de compromiso entre ruido y definición de la imagen.

1.4.4 Registro de imágenes

Es conocido que las imágenes de las distintas modalidades son útiles en un gran número de aplicaciones como son el diagnóstico, estratificación, planificación, seguimiento y evaluación de tratamientos. La información que se obtiene de cada una de las modalidades es habitualmente complementaria y es necesaria la integración de las distintas modalidades.

Una de las limitaciones importantes que presentan las imágenes obtenidas a partir de un tomógrafo PET es la dificultad para determinar la localización anatómica exacta de una estructura o una lesión, por lo que éstas deberían complementarse con imágenes morfológicas obtenidas por algún otro método, habitualmente TC o RM, que permiten caracterizar anomalías

morfológicas y determinar la región anatómica. Por este motivo, la combinación de ambas modalidades es fundamental.

Existen casos donde la adquisición de las distintas modalidades se realiza en equipos distintos. La mayoría de los equipos PET incorporan un TC lo que supone que ambas imágenes estarán sincronizadas. Aun así, en el caso de la neuroimagen la mayoría de las veces se quiere valorar el PET junto con la RM del paciente. En estos casos pues, la adquisición se ha realizado en equipos distintos y en momentos distintos y por lo tanto existen diferencias en la geometría de la adquisición, el paciente se encuentra en condiciones y/o posicionamientos distintos y con tamaños de matriz distintos. Por este motivo la superposición directa de ambas imágenes no es posible. Para solucionar este problema, existen algoritmos matemáticos que modifican una de las imágenes en función de la otra, con tal de poner en concordancia ambas imágenes para que sean comparables vóxel a vóxel. Habitualmente se toma como imagen de referencia la imagen anatómica, y se aplica la transformación (rotación, traslación y *zoom*) a la imagen funcional. Este proceso de integración es conocido como registro de las imágenes. Una vez registradas las dos imágenes, podemos asegurar que las coordenadas de la imagen funcional se corresponden a la misma región anatómica en ambas imágenes. Así pues, ambas imágenes son comparables vóxel a vóxel. La visualización conjunta de ambas imágenes registradas es conocida como fusión de imágenes. Es una forma de presentación conjunta mediante una superposición de información complementaria, de dos o más técnicas que presentadas conjuntamente, aúnan sus características para facilitar la comprensión y mejorar la información recibida.

1.4.5 Corrección de atenuación

El efecto de la atenuación producido por los tejidos que rodean el órgano estudiado es el factor físico más importante que afecta la calidad de las imágenes en los estudios de medicina nuclear ya que la atenuación puede reducir la cantidad de cuentas detectadas. Los denominados equipos híbridos, en este caso los tomógrafos PET-TC, permiten que en un mismo equipo se puedan adquirir los datos funcionales (PET) y anatómicos (TC) en una sesión sin movimiento del paciente y mínima diferencia temporal entre las imágenes. El TC se adquiere de forma secuencial (antes o después) con relación a la adquisición de las imágenes de emisión. El TC obtenido debe adecuarse en resolución y número de cortes al PET, para poder generar los estudios de atenuación (transformación de las unidades Hounsfield en valores de coeficiente de atenuación lineal μ) y aplicar la corrección de la atenuación.

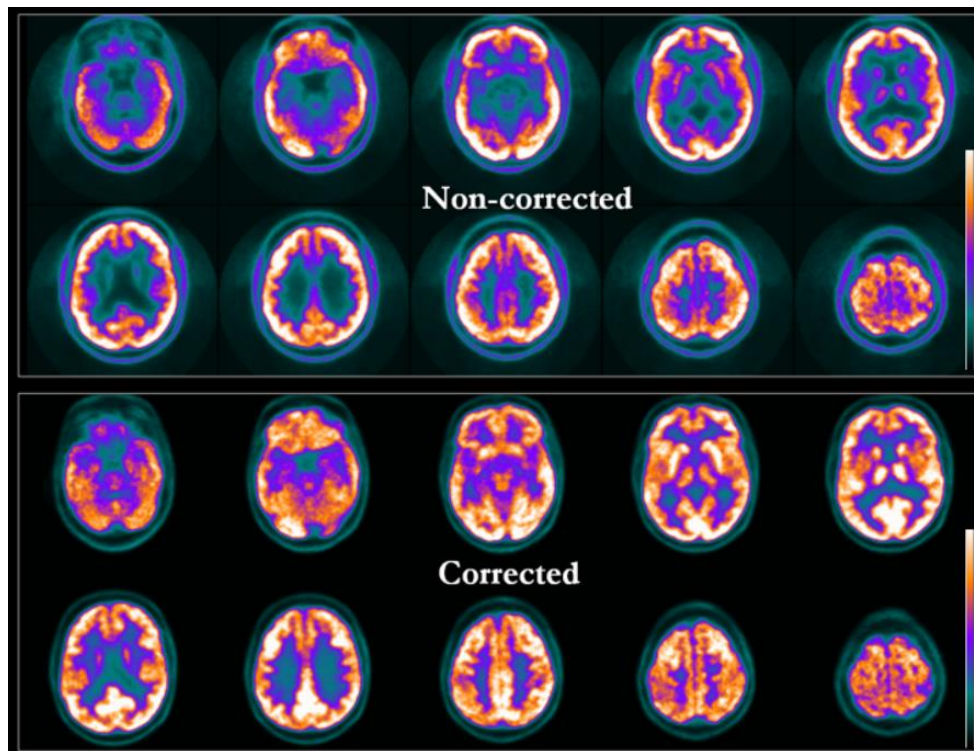


Figura 1.4. Cortes axiales de un PET-FDG sin corregir (en la primera fila) y corregidos por atenuación (en la segunda fila).

Esto precisa de una muy buena alineación del sistema PET y TC, para que ambos estudios sean espacialmente superponibles. Para ello es muy importante revisar ambas imágenes antes de aplicar la corrección de atenuación ya que, si las imágenes no están bien sincronizadas, las imágenes corregidas resultantes podrían llevar a una interpretación errónea de los resultados.

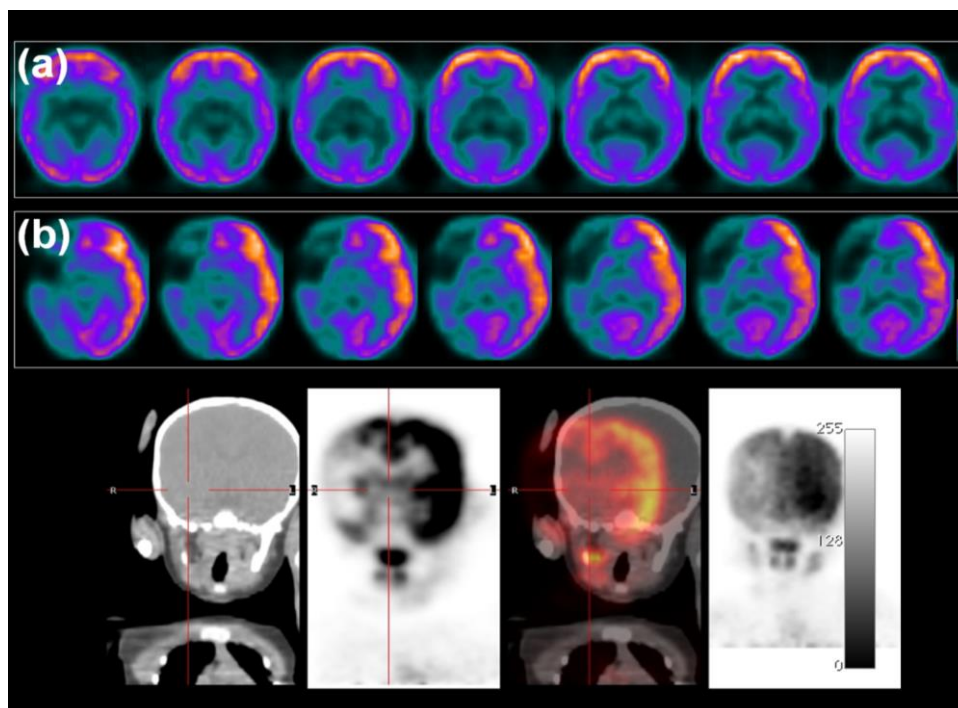


Figura 1.5. Ejemplo de una mala aplicación de la corrección de atenuación. Las imágenes de PET, sin corregir en (a), no están bien sincronizadas con las de TC. El resultado final, en (b), es erróneo (hipercorrección).

1.4.6 Imágenes paramétricas y cuantificación

Una imagen paramétrica es aquella imagen que se obtiene a partir de la información de los píxeles/vóxeles originales (en la misma posición espacial), mediante un parámetro obtenido de los mismos. Para conseguir estos parámetros, es necesario realizar un cálculo matemático (a veces complejo) para la obtención de la variable y/o parámetro requerido.

1.4.6.1 Normalización de la intensidad

La cuantificación de un estudio en medicina nuclear consiste en extraer un índice numérico que representa la función fisiológica del órgano a estudiar. También permite extraer la estadística de cuentas en los píxeles/vóxeles seleccionados de forma absoluta, aunque existen diferentes factores que hacen obligatorio la normalización del valor de la intensidad o escalado de los mismos para la comparación de los valores de captación en vóxeles o regiones de interés entre pacientes. Los factores que pueden afectar la captación absoluta de metabolismo cerebral están relacionados con la administración de la dosis (la dosis inyectada, tiempo entre administración y la adquisición), variables biológicas (edad, sexo, la cantidad de dosis atrapada en el tejido cerebral, el nivel de glucosa en sangre) o de la medicación. La activación general de tejidos cerebrales o incluso la variabilidad intra-sujeto que surge de cambios en las concentraciones de FDG en el cerebro con el tiempo, hace necesaria la estandarización entre estos valores absolutos mediante una relación de la captación absoluta en cada píxel del cerebro en relación con otra región. Así pues, los parámetros o índices que se extraen son valores relativos entre regiones de la misma imagen. Este proceso se conoce como normalización de intensidad. El objetivo es por tanto eliminar la posible variabilidad global de captación entre las imágenes.

La región que se toma como referencia para normalizar los valores de la imagen suele ser el valor de intensidad máximo de la imagen, el valor de intensidad promedio en regiones no afectadas por la enfermedad, el valor de intensidad de regiones especulares a las analizadas, ... La elección de una región de interés adecuada puede variar en función a la enfermedad a estudiar. Por ejemplo, mientras que el valor promedio en el cerebelo puede ser una región de referencia apropiada en el estudio de pacientes con EA, puede no ser apropiado en el contexto de pacientes con dependencia del alcohol porque el volumen y el metabolismo en el cerebelo se ve afectada en pacientes alcohólicos [41].

La actividad en la región de referencia debe cumplir las siguientes condiciones:

- no estar afectada por la enfermedad a estudiar
- debe ser mínimamente susceptible a estímulos fisiológicos externos y
- debe mantenerse estable tanto en controles como en pacientes, es decir, la intensidad de metabolismo no debería variar significativamente entre sujetos.

Por este motivo es muy importante elegir una correcta región de referencia para la normalización de la intensidad ya que la invariancia del metabolismo entre grupos para un determinado grupo de pacientes permite concluir que las diferencias observadas son efectivamente debidas a mecanismos fisiopatológicos y no un artefacto debido a la elección de una incorrecta región de referencia.

La normalización por el valor medio global de metabolismo cerebral es uno de los métodos de normalización más utilizados, pero en pacientes con trastornos neurodegenerativos puede no ser un buen método puesto que el valor medio global varía considerablemente entre distintos sujetos. Ésta, es un tema fundamental en la metodología para el uso de imágenes PET-FDG, aunque hay numerosos estudios que evalúan y comparan los distintos métodos de normalización [78]–[81], este es aún un tema de discusión y estudio.

Otros métodos de normalización consisten en multiplicar todas las imágenes por un factor (*proportional scaling*) o añadir el valor medio del estudio como covariable en un modelo estadístico ANCOVA. Los estudios en este ámbito indican que la forma de normalización determina de forma decisiva la precisión en el diagnóstico de la patología. Mientras que la normalización cerebelar parece ser más sensible para el diagnóstico temprano, la normalización cerebral general parece ser superior en el diagnóstico diferencial [78].

El uso del valor medio al cerebelo como región de referencia en enfermedades neurodegenerativas, es ampliamente extendido en la literatura [78], [79], [81]–[84], al ser una región no afectada por la enfermedad.

Los análisis estadísticos pueden basarse en regiones, donde las regiones o volúmenes a analizar se definen a priori, o basadas en vóxel donde el análisis se realiza de manera efectiva en todo el cerebro y no requiere de información a priori ya que la estadística se realiza a nivel de vóxel.

1.4.6.2 *Análisis regional (basado en la selección de VOIs)*

Existen diversas maneras de delimitar el volumen de interés para determinar la región a estudiar. La más simple es la delimitación manual o el uso de formas predefinidas que se aplican directamente sobre el corte o cortes de la imagen que se quiere estudiar.

1.1.1.1.2 *Basados en regiones anatómicas*

Otra de las maneras de cuantificar sería utilizar la información del estudio anatómico (mediante un TC o una RM) para delimitar la alteración anatómica y trasladarla a la información funcional. Para hacer eso es imprescindible que ambos estudios estén registrados, ya sea al estar adquiridos en un equipo híbrido o haber registrado los estudios previamente, para asegurar la correspondencia de píxel a píxel de ambos estudios. La delimitación de la región de interés se denomina *Región of Interest (ROI)*, en caso de ocupar solo un corte o *Volume of Interest (VOI)* en caso de ser volumétrica. Se selecciona en el estudio anatómico y puede realizarse de forma manual o mediante métodos semiautomáticos. El método más utilizado se denomina *seeded region growing*, que intenta identificar regiones homogéneas. Este algoritmo agrupa en una máscara todos los píxeles que cumplan unos mismos criterios de intensidad de señal a partir de una semilla insertada por el usuario dentro de la región a analizar. El criterio de aceptación a la región de interés de un píxel concreto está dado por la pertenencia a un determinado rango de niveles de gris. Así pues, a partir del píxel donde se coloca la semilla, la región crece, añadiendo a la región de interés todos aquellos píxeles vecinos con valores comprendidos entre los márgenes seleccionados por el usuario, dejando fuera todos aquellos que se encuentren por encima del valor máximo o por debajo del valor mínimo seleccionados.

Una vez seleccionada la región/volumen a estudiar (ROI/VOI), ésta se traslada al estudio funcional y se pueden extraer la información estadística de los píxeles que forman parte de esta región. Normalmente la información que se extrae es el valor promedio, valor mínimo o valor máximo de las cuentas. En el caso del PET-FDG, estas cuentas son proporcionales al metabolismo de glucosa cerebral regional.

Otro método semiautomático utilizado es el conocido como método de detección automática de contorno, basados en el gradiente de cuentas a través del uso de la primera o segunda derivada de los perfiles de actividad que permiten estimar el borde del órgano. De todas formas, habitualmente los bordes del órgano no están muy bien definidos y por lo tanto este generaría un VOI erróneo.

1.1.1.1.3 Basados en atlas

Finalmente existen los métodos de selección de VOIs basados en atlas.

La utilización de ROI independientes para todos los pacientes aumenta la variabilidad debida a la delimitación manual de los volúmenes. Para facilitar la comparación de regiones entre estudios y crear bases de datos a las cuales hacer referencia, es necesario un proceso de estandarización de las imágenes para la presentación de los resultados de un modo convencional y comparable para todos.

En el caso de estudios de neurología, se suele hacer referencia a mapas cerebrales, conocidos como atlas digitales, ya existentes donde las estructuras cerebrales están bien delimitadas dentro de un espacio común estandarizado (dónde cada coordenada corresponde a una región cerebral concreta), conocidos como mapas VOIs estandarizados.

El concepto de área cortical tiene su origen en los trabajos de citoarquitectura comparada, acometidos a comienzos del siglo XX. Entre los anatomistas que sobresalieron en su cultivo destacaron Joseph Shaw Bolton, Oskar y Cécile Vogt, Alfred Walter Campbell y, sobre todo, Korbinian Brodmann. El Atlas de Brodmann [85] fue una de las primeras segmentaciones anatómicas del cerebro y consiste en una parcelación de un cerebro humano con base en la histología y la organización de las neuronas. Todavía hoy se utiliza el mapa de Brodmann para localizar los datos que se obtienen a través de las técnicas de neuroimagen.

En la actualidad existen varios atlas digitales, que han surgido de la segmentación de las áreas que se reagrupan siguiendo funciones corticales y por hemisferio y que se obtienen a partir del promedio de la segmentación manual de imágenes de RM, siendo conocidos como mapas probabilísticos. Los más conocidos son el atlas de Talairach, y aquellos que se han ido perfeccionando a raíz de este [86]–[88]. El atlas *Automated Anatomical Labeling* conocido como AAL [87] se usa ampliamente en la investigación de neuroimagen, incluida la resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRI).

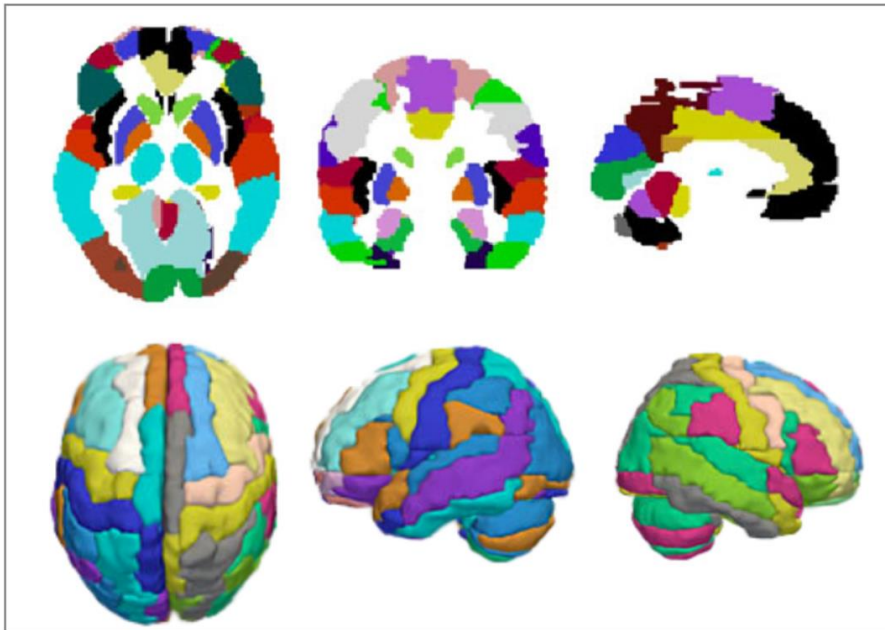


Figura 1.6. Cortes y volumen renderizado axial, coronal y sagital del atlas Automated Anatomical Labeling, conocido como AAL.

El AAL está disponible como una *toolbox* (<http://www.gin.cnrs.fr/tools/aal>) para Statistical Parametric Mapping (SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) y con MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron>), entre otros.

1.4.6.2.1.1 Normalización espacial

Para la utilización de este, es necesario un proceso de transformación de las imágenes a analizar para encajar con un espacio estereotáctico común. Este proceso de transformación es conocido como normalización espacial y consiste en una serie de traslaciones, rotaciones, *zoom* y deformaciones elásticas del estudio cerebral con tal de encajar a la imagen de referencia que se encuentra en el espacio de los volúmenes de interés estandarizados. Esta normalización se puede realizar mediante *software* específicos de forma manual, con el ajuste de la comisura anterior y posterior (AC-CP), límite superior, inferior, anterior y posterior, o bien de forma automática, con SPM, un paquete de librerías matemáticas que se ejecuta sobre MATLAB (*MATrix LABORatory*, «laboratorio de matrices») que es un sistema de cómputo numérico que ofrece un entorno de simulación matemático con lenguaje de programación propio (lenguaje M). La librería matemática que permite la deformación de las imágenes en SPM se conoce como *normalize*, y deforma la imagen del sujeto a analizar para que encaje a una plantilla de referencia, que se encuentra en el espacio común que definió el Instituto de Investigación de Montreal, MNI (Montreal Neurological Institute). Existen otras funciones en otros *softwares* menos extendidos que se basan en el mismo procedimiento para transformar las imágenes originales al espacio de los atlas.

Una vez normalizadas, las imágenes del sujeto a analizar se encuentran en el mismo espacio que el atlas cerebral y por este motivo las coordenadas del PET normalizado coinciden con la región anatómica que marca el atlas en esta posición. A continuación, es posible extraer la estadística deseada dentro de cada uno de los volúmenes del atlas utilizado. En el caso del atlas AAL, tenemos 116 regiones cerebrales.

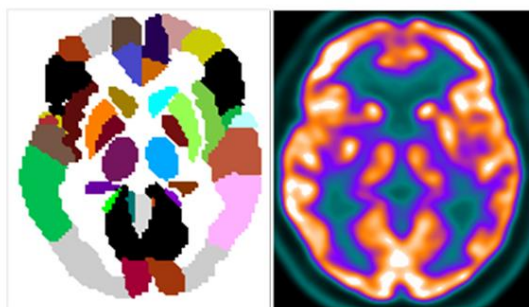


Figura 1.7. Cortes axiales del atlas AAL a la izquierda, y PET-FDG normalizado al espacio MNI a la derecha

Mediante el agrupamiento de estas áreas cerebrales es posible extraer la información también por tejido, giro, lóbulo o hemisferio (ver figura 1.8).

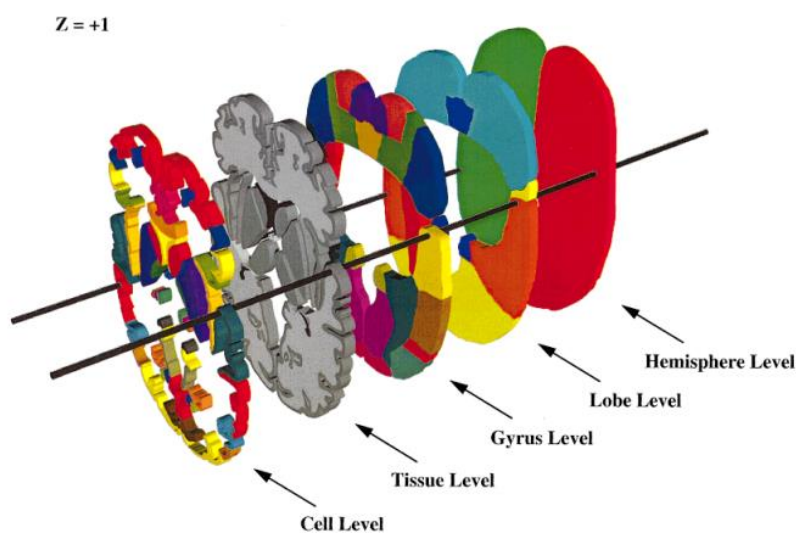


Figura 1.8. Representación gráfica entre la correspondencia de los distintos niveles de análisis en los atlas digitales [83].

1.4.6.3 Análisis regional (basado en vóxeles)

El análisis basado en vóxeles, es de especial interés en estudios de neuroimagen [89], ya que permite abordar el análisis sin ninguna información a priori de las regiones de activación-desactivación. De esta forma, se amplía considerablemente el rango de exploración de las imágenes, ya que se explora todo el cerebro, dando lugar (en muchos casos) a resultados no esperados que revelan información sutil contenida en las imágenes, muy difícil de detectar con el análisis con VOIs. Esto es posible gracias a una etapa de preprocesado de las imágenes, previa al análisis estadístico, en la que se realiza la normalización espacial de la imagen PET de cada sujeto, de forma que concuerde con un PET promedio, denominado patrón o template, conservándose las características funcionales de cada región cerebral.

El análisis se realiza a partir de la construcción de mapas estadísticos que evalúan hipótesis aplicadas en neuroimágenes, para determinar diferencias estadísticamente significativas entre

grupos (grupos de pacientes, pacientes vs grupo de referencia o seguimiento longitudinal de un grupo de pacientes, entre otros) así como correlación con una variable clínica. La mayor ventaja de los métodos basados en vóxel es que las mediciones de señal no son promediadas sobre todo el ROI cuando solo una parte de la región está afectada. En cuanto a los tamaños de muestra, no existe un *gold standard* en cuanto a cuál es el número mínimo de sujetos en un estudio debe ser. Aun así, es probable que los tamaños de muestra más bajos puedan aumentar el número de falsos negativos [90]. Sin embargo, el análisis basado en vóxeles, son costosos en términos de tiempo, requiere personal especializado, para realizar análisis estadísticos de gran complejidad y la interpretación de los resultados puede ser muy problemática.

1.4.7 Métodos de cuantificación existentes

Existen una gran variedad de métodos automáticos o semiautomáticos disponibles para PET-FDG. Algunos se encuentran por internet de forma gratuita pero la gran mayoría son comerciales. Una revisión reciente [91] describe con detalle la complejidad de la utilización de las técnicas de procesamiento de imagen existentes y el detalle de algunos de los programas disponibles para la cuantificación de imágenes PET-FDG, algunos de ellos ya integrados en la rutina clínica. A continuación, se describen los más importantes y principales ventajas y desventajas de su utilización:

La herramienta SPM desarrollada por los Drs. John Ashburner y Karl Friston del *Wellcome Department of Imaging Neuroscience* en el *University College London* [73], es la más popular, probablemente debido al hecho que es una herramienta gratuita y además se actualiza periódicamente. Esta se usa sin certificado CE (certificado que verifica que el producto comercializado cumple con la legislación obligatoria en materia de requisitos esenciales). Esta herramienta permite la comparación vóxel a vóxel de distintos grupos de sujetos e incluso la comparación de un sujeto versus un grupo control [92], [93]. A pesar de ello, el uso de esta técnica conlleva varios inconvenientes:

- no lleva integrado un grupo control de referencia y por lo tanto debe construirse para realizar comparaciones;
- la región de referencia respecto a la cual se normaliza la intensidad y los umbrales estadísticos deben ser elegidos por el usuario y pueden ser variados, hecho que puede afectar a la sensibilidad y la especificidad;
- requiere de personal experimentado.

Otra herramienta basada en el análisis vóxel a vóxel, gratuita y muy popular es la 3D-SSP (Neurostat[®]), desarrollado por el Dr. Satoshi Minoshima del Departamento de Medicina Nuclear de la Universidad de Michigan. Esta, a diferencia de SPM, dispone de un grupo control con el que se compara el caso a estudiar, que puede ser modificado por el usuario. Además, dispone de un sistema de corrección de atrofia.

Otros programas con marcaje CE tales como Cortex-ID[®], MIMVista[®] o PNEURO y PALZ desarrollado a partir de implementaciones académicas [75] para el análisis de PET y RM cerebral dentro de la herramienta del *software* comercial PMOD[®], y NeuroGam, también para estudios SPECT y PET cerebrales. También los fabricantes de escáneres han incluido softwares desarrollados especialmente para ser incluidos en sus estaciones de trabajo PET.

Todas estas herramientas tienen en común que extraen gran cantidad de parámetros, tanto en el análisis con los mapas estadísticos como los generados por los VOIs. Tal volumen de información puede resultar confusa, pues en muchos casos la gran cantidad de parámetros que se extraen son difíciles de interpretar y pueden conducir a conclusiones erróneas e influir en un mal diagnóstico. Por este motivo la aplicabilidad de estos métodos en la práctica clínica diaria tiene un uso poco extendido.

En otras especialidades de la medicina nuclear, como la cardiología nuclear (en el estudio de la cardiopatía isquémica diagnóstica y pronóstica), las técnicas de cuantificación están mucho más estandarizadas y se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. A pesar de que existen diversos métodos (comerciales), todos ellos se basan en la asimilación del volumen del ventrículo izquierdo a un elipsoide de convolución truncado que se compara con patrones de normalidad. El resultado se expresa en desviaciones estándar de la normalidad hecho que permite expresar en grados la probabilidad de enfermedad y la intensidad de los defectos, en cada uno de los territorios estudiados, y a continuación se procede a la suma de estas desviaciones estándar para los 17 segmentos (que son las distintas regiones en las que se divide el volumen del ventrículo izquierdo).

Por todo lo comentado anteriormente, existe la necesidad de encontrar un método que permita resumir las alteraciones metabólicas del PET-FDG en una medida simple, para poder ser usada en la práctica clínica habitual, que sea una medida complementaria al análisis visual (reduciendo el efecto dependiente del observador) y a la vez permita caracterizar y/o monitorizar de forma objetiva las alteraciones mejorando la precisión diagnóstica de los estudios PET-FDG, tanto en observadores expertos como, sobre todo, en noveles [94]–[96].

El presente trabajo analiza la población de estudio mediante un nuevo método que, a partir de las imágenes de PET-FDG y RM cerebral, crea imágenes paramétricas y biomarcadores a nivel global y regional, relacionados con el metabolismo global, el porcentaje y la severidad de defecto metabólico como indicadores directos del tejido afectado e indicadores indirectos de la verdadera carga de la enfermedad.

2 Hipótesis

De la evidencia científica existente [52], [97], [98] se puede inferir que el PET-FDG permite valorar objetivamente las alteraciones metabólicas del cerebro.

El análisis cuantitativo de estos estudios de neuroimagen identifica, describe y cuantifica estas alteraciones y establece los patrones correspondientes, y por lo tanto contribuye a la caracterización de la enfermedad y puede medir de forma objetiva la respuesta a un tratamiento o su evolución temporal de los pacientes con esta enfermedad.

La metodología que se presenta en este trabajo permitirá complementar el diagnóstico visual de forma objetiva mediante la caracterización de los territorios con disminución metabólica, el grado de afectación, los cambios longitudinales y diferencias entre grupos mediante la combinación de imágenes paramétricas y la integración de estos hallazgos a través de 3 medidas simples y globales que actúen como biomarcadores de la neurodegeneración.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Estudiar el defecto inicial, la progresión metabólica y las diferencias entre grupos de tratamiento en la población del ensayo clínico AMBAR (pacientes con EA leve y moderada), a través de un nuevo método que obtiene biomarcadores a nivel global y regional que miden la intensidad metabólica, la extensión de las áreas afectadas y la severidad del grado de alteración metabólica, a partir de las imágenes de PET-FDG de forma individual.

3.2 Objetivos secundarios

1. Diseñar y validar una herramienta de cuantificación que combine información funcional (PET-FDG) e información estructural (RM), que determine el grado de afectación y los cambios temporales en la población del estudio AMBAR (pacientes con EA leve a moderada), a través de la creación de imágenes paramétricas y la creación de unos biomarcadores con información global y regional del grado de alteración metabólica del PET-FDG. Para ello será necesario la creación de una base de datos de referencia de normalidad, y determinar los puntos de corte óptimos de clasificación entre población normal de la patológica para los distintos biomarcadores.
2. **Caracterizar el metabolismo cerebral** en la población de estudio (pacientes con EA leve a moderada) para cada una de las variables definidas, y determinar si la utilización de estas permite **detectar las alteraciones metabólicas asociadas a la aparición de la EA**. Determinar las diferencias de alteración metabólica entre los pacientes con EA leve de los pacientes con EA moderada.

3. **Describir la evolución temporal del metabolismo cerebral** (a 14 meses) y las diferencias entre grupos de tratamiento en la población de estudio para cada una de las variables definidas, y determinar si la utilización de estas permite **monitorizar los cambios cerebrales asociados a la progresión de la EA**. Determinar las diferencias de la evolución temporal metabólica entre los pacientes con EA leve de los pacientes con EA moderada y diferencias entre grupos de tratamiento.
4. Comparación de los resultados con el método más estandarizado en este tipo de estudio Statistical Parametric Mapping.

4 Material y métodos

4.1 Población y ámbito del estudio

4.1.1 Población de referencia normal

Para la creación de la base de datos de normalidad o de referencia se utilizaron 48 sujetos (33 mujeres) cognitivamente normales que fueron reclutados con objeto de otro estudio unicéntrico, aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado de participación en el estudio. La edad promedio fue de $65,57 \pm 6,59$ (media \pm DE) años. Los participantes se sometieron a una exploración con PET-FDG y una RM dentro de un intervalo de una semana. Antes de las exploraciones de diagnóstico por la imagen, los participantes se sometieron a evaluaciones clínicas por un neurólogo especializado en trastornos cognitivos. A todos los participantes se les aplicó la prueba mini mental (conocido como *Mini-Mental State examination*, MMSE), que es un método ampliamente utilizado para detectar el deterioro cognitivo en pacientes con alteraciones neurológicas. La puntuación determina la normalidad o el grado de deterioro que puede sufrir una persona. Las puntuaciones superiores o iguales a 27, son consideradas sin deterioro cognitivo. Así pues, todos los participantes presentaron un estado cognitivamente normal (en todos ellos fue superior a 28) y vivían de forma autónoma e independiente. Se excluyeron aquellos pacientes con diabetes, enfermedades neurológicas o de salud mental u otra condición de salud incontrolada en la anamnesis.

4.1.2 Población de estudio (pacientes estudio AMBAR)

El presente trabajo forma parte del ensayo clínico internacional AMBAR (*Alzheimer Management by Albumin Replacement*) con título *Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, de fase 2b / 3 para evaluar la eficacia y seguridad de la EP más albúmina alternados con o sin inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en pacientes con EA*, que se diseñó con el objetivo de evaluar la eficacia del recambio plasmático terapéutico (RPT) con albúmina (Albutein®) con o sin Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV, Flebogamma® DIF), para ralentizar la progresión del Alzheimer en pacientes en estadio leve y moderado. El método de evaluación de los datos se realizó mediante variables secundarias a través de pruebas neuropsicológicas complementarias, biomarcadores y datos de neuroimagen para respaldar la evaluación del protocolo AMBAR en pacientes con EA leve y moderada.

El ensayo AMBAR fue un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado realizado en 41 centros: 22 en Estados Unidos y 19 en España.

Se incluyeron en el estudio 322 pacientes con EA leve o moderada (232 pacientes completaron el estudio). Los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados y asignados al azar en 4

brazos (1: 1: 1: 1), tres grupos con tratamiento y un grupo placebo. Durante la fase de tratamiento intensivo, los tres grupos de tratamiento recibieron semanalmente RPT convencional con albúmina (Albutein® 5% / 20%; Grifols, Barcelona, España / Los Ángeles, CA, EE. UU.), mediante acceso venoso periférico o central, durante 6 semanas. Esto fue seguido por un período de mantenimiento de 12 meses con Recambio Plasmático de Bajo Volumen (Low Volume Plasma Exchange, LVPE) mensual durante el cual se administraron tres modalidades de tratamiento diferentes:

- El primer grupo (Tratamiento A) recibió LVPE con dosis bajas (20 g) de albúmina al 20% (Albutein® 20%, Grifols);
- El segundo grupo (Tratamiento B) recibió dosis bajas de albúmina alternadas con dosis bajas (10 g) de IgIV (Flebogamma® 5% DIF, Grifols) cada 4 meses;
- El último grupo (Tratamiento C) recibió dosis altas (40 g) de albúmina al 20% alternadas con dosis altas (20 g) de IgIV cada 4 meses.
- El grupo placebo, tomado como grupo Control, recibió un procedimiento de recambio plasmático no invasivo simulado que no implicó ninguna transferencia de líquido.

La intervención del estudio tuvo un seguimiento de 14 meses. A lo largo de este período de tiempo se realizaron las distintas evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y de neuroimagen.

De los 322 pacientes incluidos, un 54% fueron mujeres, con una edad promedio de $69,0 \pm 7,7$ (media \pm DE) años.

Los pacientes se agruparon, según la puntuación inicial del MMSE [99] en términos de EA leve ($n = 161$, puntuación inicial del MMSE: 22-26) y EA moderada ($n = 161$, puntuación inicial del MMSE: 18-21).

Se incluyeron pacientes diagnosticados de EA según los criterios de la *National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* [100], con promedio de tiempo al diagnóstico de $2,4 \pm 2,4$ años y con una puntuación promedio de Mini-Mental State Examination (MMSE) de $21,26 \pm 2,6$ (entre 18 y 26), con tratamiento (con inhibidores de la acetilcolinesterasa y / o memantina) durante los 3 meses anteriores a la inclusión al estudio con una dosis estable. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cerebrovascular, microhemorragias, infarto, hematoma o tumores cerebrales incluyendo meningioma (ver figura 4.1).

En la tabla 4.1 se muestra el resumen de las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio y las discontinuaciones en el estudio.

Tabla 4.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio y las discontinuaciones en el estudio, según grupo de tratamiento (TA: Low-albumin, TB: Low-albumin+IGIV, TC: High-albumin+IGIV, Control).

Características	Grupos de tratamiento			Control (placebo)
	TA	TB	TC	
Toda la población de pacientes, N	78	86	78	80
Edad (años), media ± DE	68,5 ± 7,5	69,5 ± 6,9	69,5 ± 7,9	68,4 ± 8,4
Sexo femenino, %	55,1	55,8	60,3	45
IMC (Kg/m²), media ± DE	27,0 ± 4,8	27,1 ± 4,0	26,5 ± 5,0	26,8 ± 4,3
Tiempo desde el diagnóstico de EA (años), media ± DE	2,2 ± 2,4	2,5 ± 2,3	2,4 ± 2,6	2,5 ± 2,3
Puntuación MMSE, media ± DE	21,2 ± 2,4	22,1 ± 2,6	21,4 ± 2,6	21,7 ± 2,6
EA moderada (MMSE 18-21), %	59	43	53,8	45
EA leve (MMSE 22-26), %	41	57	46,2	55
Portadores ApoE4, %	63,5	48,2	44,6	44,2
Aβ₄₂pg/ml en LCR, media ± DE	560 ± 206	602 ± 287	620 ± 295	602 ± 268
Completado el estudio, N	61	56	51	64
Razones para la interrupción				
Evento adverso, N	6	15	9	1
Retiro del consentimiento, N	4	11	10	12
Otras razones, n	7	4	8	3

El resto de los criterios de exclusión, relacionados con la contraindicación de recambio plasmático o no factible se describen en el estudio publicado [101] recientemente donde se describe con detalle el diseño del estudio. Se han publicado previamente más detalles de las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como de los criterios de inclusión y exclusión detallados [30], [101].

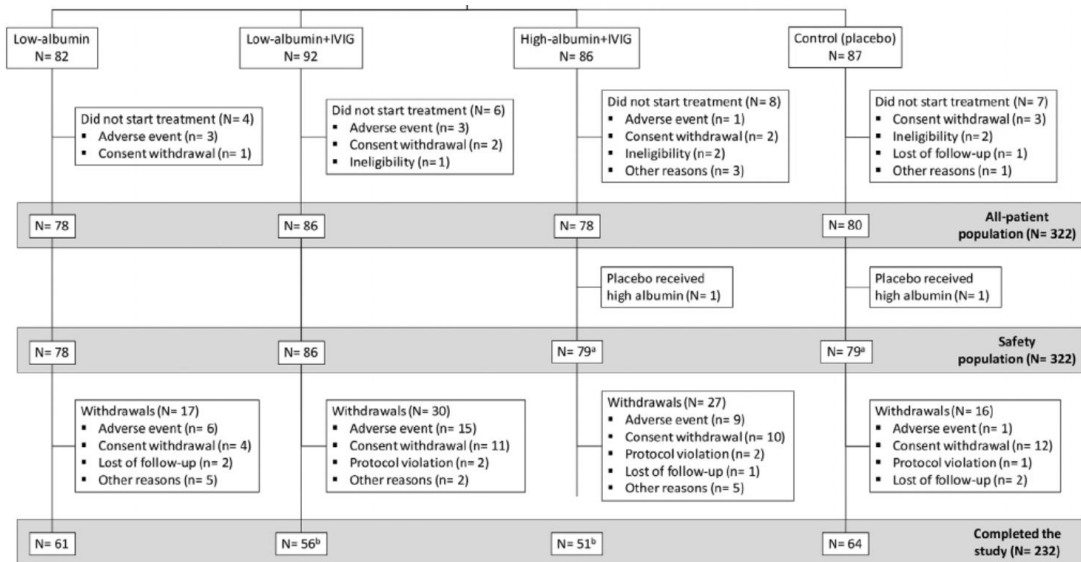


Figura 4.1. Diagrama de flujo de pacientes a lo largo del estudio. Un paciente asignado al azar a placebo fue implantado por error con un catéter central real y luego fue transferido y tratado como un paciente con alto contenido de albúmina + inmunoglobulina intravenosa (IGIV); cuatro pacientes en el brazo de albúmina + IGIV bajo y tres pacientes en el brazo de IGIV + albúmina alta completaron el estudio con una versión anterior del protocolo que no estaba cegada.

4.1.2.1 Sujetos para la validación del método

Como se ha comentado en el apartado anterior, el estudio AMBAR fue diseñado para evaluar la eficacia del recambio plasmático terapéutico (RPT) con albúmina (Albutein®) con o sin Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV, Flebogamma® DIF), para ralentizar la progresión del Alzheimer en pacientes en estadio leve y moderado. Las variables de neuroimagen fueron consideradas variables secundarias del estudio.

La presente tesis doctoral se centra en el análisis de neuroimagen del estudio AMBAR. A pesar de que se realizaron adquisiciones de PET-FDG y RM en distintos puntos temporales por motivos de monitorización de seguridad del paciente, sólo se tuvieron en cuenta en el presente trabajo los estudios adquiridos al inicio y al finalizar el tratamiento (correspondientes con el mes 0, M0, y el mes 14, M14). Es por esto que en la presente tesis se llevan a cabo 2 análisis: el estudio transversal de los sujetos del ensayo clínico en el inicio del estudio y el estudio longitudinal prospectivo de estos entre los dos puntos temporales.

4.1.2.1.1 Estudio transversal

De los 322 pacientes incluidos en el estudio AMBAR, 13 pacientes no llegaron a realizarse las pruebas de neuroimagen, resultando un total de 309 pacientes con PET-FDG y RM en M0, de los cuales 166 fueron mujeres, con una edad promedio de $69,40 \pm 7,62$ (media \pm DE) años y con una puntuación promedio de Mini-Mental State Examination (MMSE) de $21,61 \pm 2,57$ (entre 18 y 26).

Se quiso examinar si la gravedad inicial del síndrome de cognitivo determinaba la respuesta; por este motivo la cohorte se dicotomizó en gravedad leve y moderada de la EA. Así, también se analizaron los pacientes por grupos de severidad (o estadio clínico inicial):

- Pacientes con EA leve (déficit cognitivo leve con MMSE 22-26), en adelante *EAl* (154 pacientes).
- Pacientes con EA moderada (déficit cognitivo moderadamente grave con MMSE 18-21), en adelante *EAm* (155 pacientes).

4.1.2.1.2 Estudio longitudinal

Los 322 pacientes del estudio AMBAR se aleatorizaron en 4 grupos de tratamiento (un grupo control y tres grupos de tratamiento, Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) pero sólo un total de 227 completaron las sesiones de neuroimagen hasta M14.

En el presente trabajo se estudian dos técnicas de análisis de imagen para la cuantificación del metabolismo cerebral por lo que, para cada una de las técnicas se eliminaron aquellos pacientes con resultados no válidos o los que no cumplían los criterios de calidad necesarios para el análisis estadístico.

Análisis con ImEdS

En el estudio longitudinal con el método ImEdS en el presente trabajo, se excluyeron del análisis 17 pacientes, resultando la muestra final analizable, un total de 210 pacientes (Figura 4.2). De estos, 113 fueron mujeres, con una edad promedio de $68,73 \pm 7,51$ (media \pm DE) años y con una puntuación promedio de Mini-Mental State Examination (MMSE) al inicio de $21,70 \pm 2,58$ y de $20,12 \pm 5,78$ al final.

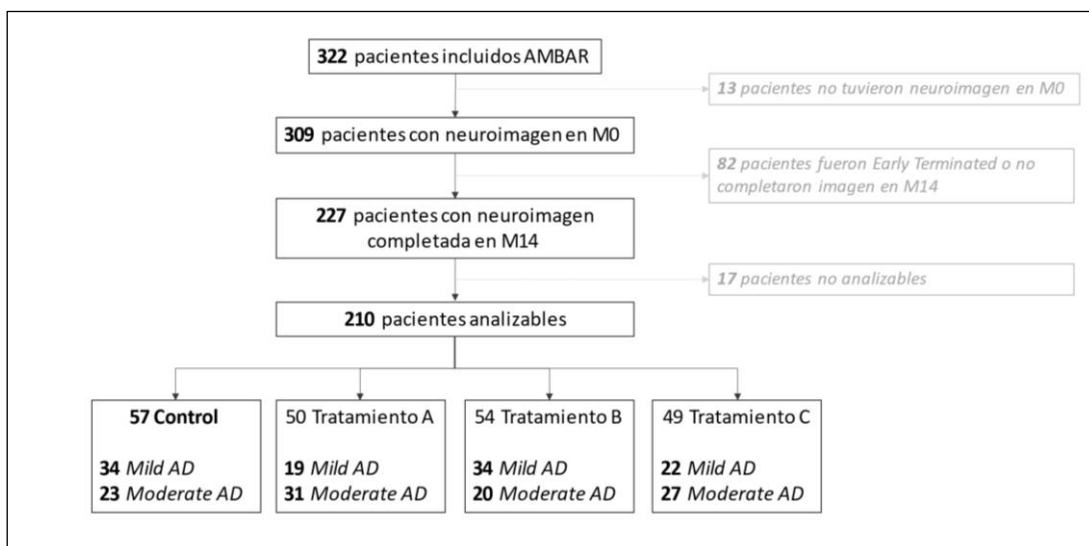


Figura 4.2. Esquema de pacientes analizados para el análisis de neuroimagen longitudinal.

La distribución de los pacientes según los grupos de tratamiento quedó de la siguiente manera: 57 pacientes en el grupo Control, 54 pacientes en el grupo Tratamiento A, 50 pacientes en el grupo Tratamiento B y 49 pacientes en el grupo Tratamiento C.

Los resultados también se analizaron por grupos de severidad, basados en la puntuación de MMSE:

- Pacientes con déficit cognitivo leve (MMSE 22-26), fueron considerados *EAI* o *Mild* (34 en el grupo Control, 19 en el grupo Tratamiento A, 34 en el grupo Tratamiento B y 22 en el grupo Tratamiento C).
- Pacientes con déficit cognitivo moderadamente grave (MMSE 18-21), fueron considerados *EAm* o *Moderate* (23 en el grupo Control, 31 en el grupo Tratamiento A, 20 en el grupo Tratamiento B y 27 en el grupo Tratamiento C).

Análisis con SPM

En el estudio longitudinal con el método de referencia, SPM, se excluyeron del análisis 14 pacientes, resultando la muestra final analizable, un total de 213 pacientes a ser analizados cuantitativamente (Figura 4.3)

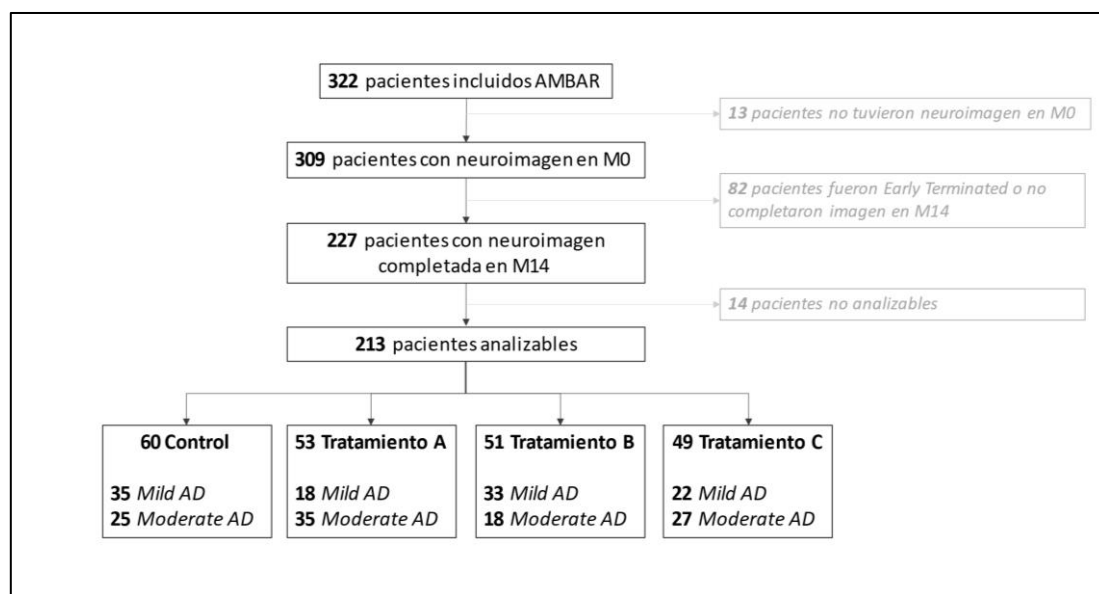


Figura 4.3. Esquema de pacientes analizados para el análisis de neuroimagen longitudinal con SPM.

La distribución de los pacientes según los grupos de tratamiento quedó de la siguiente manera: 60 pacientes en el grupo Control, 53 pacientes en el grupo Tratamiento A, 51 pacientes en el grupo Tratamiento B y 49 pacientes en el grupo Tratamiento C.

Los resultados también se analizaron por grupos de severidad, basados en la puntuación de MMSE:

- Pacientes con déficit cognitivo leve (MMSE 22-26), fueron considerados *EAI* o *Mild* (35 en el grupo Control, 18 en el grupo Tratamiento A, 33 en el grupo Tratamiento B y 22 en el grupo Tratamiento C).
- Pacientes con déficit cognitivo moderadamente grave (MMSE 18-21), fueron considerados *EAm* o *Moderate* (25 en el grupo Control, 35 en el grupo Tratamiento A, 18 en el grupo Tratamiento B y 27 en el grupo Tratamiento C).

4.1.3 Aspectos éticos y de protección de datos

Durante el estudio se siguieron las normas éticas internacionales para la investigación humana establecidas en los principios de lo definido en la Declaración de Helsinki y revisiones posteriores (fortaleza, Brasil, octubre de 2013), el Código de Buenas Prácticas Clínicas y las recomendaciones nacionales siguiendo la legislación vigente establecida en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Antes del inicio del estudio y, por lo tanto, antes del análisis de los datos, los estudios fueron aprobados por el CEIm del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Asimismo, los *Institutional Review Boards* (IRB) o Comités de Ética de los distintos centros participantes en el estudio y las Autoridades Sanitarias de los países donde se realizó el estudio aprobaron el protocolo, el formulario de consentimiento informado y las hojas de información del paciente.

Los investigadores principales de cada centro explicaron a cada paciente la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, riesgos potenciales y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que ello pudiera implicar. Cada participante fue advertido de que su participación en el estudio era voluntaria y que podía dejar el estudio en cualquier momento, sin afectar su tratamiento médico posterior o la relación con el profesional que lo trataba.

Cada paciente y cuidador, miembro de la familia o representante legal proporcionó su consentimiento informado antes de la inclusión del paciente en este estudio.

La recepción de las imágenes se centralizó a través de una plataforma especialmente diseñada para el estudio a través de la cual cada centro mandó las imágenes totalmente anonimizadas (de manera que se desvincularon los datos personales del paciente en el fichero DICOM). La imagen se codificaba con el código asignado del paciente dentro del ensayo (código de centro y un código de paciente). Por este motivo todos los datos analizados del estudio fueron datos totalmente anónimos (según se describe en el apartado de adquisición de los datos), y por lo tanto se puede garantizar que cumplió en todo momento con las disposiciones de la normativa vigente en materia de protección de datos.

La cuantificación de los estudios se realizó de forma totalmente ciega. Los análisis estadísticos por grupos y subgrupos se realizaron después de la cuantificación individual de cada uno de los sujetos.

4.2 Adquisición de las imágenes

Para la homogeneización de parámetros del estudio se elaboró un manual de adquisición para normalizar los criterios de adquisición de las imágenes en todos los centros participantes.

4.2.1 Adquisición PET-FDG / TC

Fueron motivos de exclusión aquellos pacientes claustrofóbicos o que no cooperaban, aquellos con incapacidad de acceso venoso suficiente para la administración del trazador o aquellos con uso de corticoides en el momento de la realización de la prueba. La sedación de los pacientes no estaba permitida.

Los pacientes permanecieron en ayunas por lo menos durante 4 horas para que la absorción cerebral de FDG fuera óptima y no se viera influenciada por el aumento de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de la inyección de la dosis se comprobó el nivel de glucosa en sangre, para comprobar que la glucemia era superior a 160 mg / dl. Los pacientes se colocaron en una habitación tranquila y con poca luz varios minutos antes de la administración de FDG y durante la fase de absorción de FDG (por lo menos 20 minutos), evitando hablar, leer o realizar actividad.

Se administró una dosis de 185 ± 18 MBq (5 ± 0.5 mCi) y transcurridos 30 minutos post inyección se procedió a la adquisición de las imágenes. La adquisición del TC se realizó en primer lugar. A continuación se procedió a la adquisición del PET en modo 3D, con una duración de la adquisición de 15 minutos, tamaño de la matriz 128x128, *slice thickness* (Z) de 2.00 mm y tamaño de píxel (X,Y) de 2.00 mm x 2.00 mm. Las imágenes se reconstruyeron con método iterativo con 15 *subsets* y 4 iteraciones. A continuación, las imágenes se corrigieron por atenuación con el TC, y se revisaron las imágenes para evaluar los posibles artefactos y movimiento. Finalmente, las imágenes reconstruidas se reorientaron al eje orbitometatal.

Las imágenes anonimizadas, se codificaron con el código de centro, código de paciente, visita (M0 o M14) y modalidad (en este caso PT). Así, los datos del paciente 1 del centro 320, quedaban codificados de la siguiente manera: 320-001-M0-PT.dcm.

Las imágenes anonimizadas se transferían dentro de las 48-72 horas siguientes al estudio, para realizar el control de calidad y evaluar si el análisis/exploración debía repetirse, a través de la intranet que se habilitó para coordinar el estudio.

4.2.2 Adquisición RM

Fueron motivos de exclusión aquellos pacientes con las contraindicaciones estándares de realizarse una RM que incluyen aquellos con presencia de objetos metálicos no extraíbles, con clips de aneurisma, marcapasos u otras contraindicaciones como desfibriladores.

En primer lugar, se colocó un marcador estereotáctico mediante una vitamina E o cápsula en la sien derecha del paciente. A continuación, se posicionó en paciente para que cabeza y cuello estuvieran relajados sin rotación en ningún plano. La triangulación y centralización se realizó en la base de la nariz del sujeto. El protocolo usado para el estudio fue: Localizador tri-planar,

Sagittal MP-RAGE (3D), Axial FLAIR, Coronal FLAIR, Coronal T2 TSE, Axial T2*, Axial DWI (at b=0, b=500, b=1000).

En el presente trabajo sólo se analizaron los datos de la imagen ponderada en 3D T1 MPRAGE. El resto de las secuencias se utilizaron para monitorizar la seguridad del paciente.

Se definieron los siguientes criterios técnicos que afectan a la calidad del estudio. Si alguno de estos artefactos aparecía en el estudio, era motivo de repetición:

- **Artefacto de movimiento**, ya que estos impiden el análisis volumétrico del Sagital MPRAGE, o la valoración de los criterios médicos de inclusión / exclusión del estudio.
- **Artefactos ferromagnéticos**, ya que pueden distorsionar la imagen.
- **Artefactos de solapamiento**, conocido como *aliasing*.
- **Artefactos de pana** en las que la imagen aparece simulando “la tela de pana”, líneas paralelas entre ellas que se meten en la imagen.
- **Artefactos de inhomogeneidad**, que implican que en la imagen aparece una diferencia clara de señal entre la parte anterior y la posterior.

En este caso, tomando el ejemplo del apartado anterior, las imágenes anonimizadas quedaban codificados como 320-001-M0-RM.dcm.

4.2.3 Recepción de las imágenes

Como se ha descrito en el capítulo anterior, la recepción de las imágenes se centralizó a través de una plataforma especialmente diseñada para el estudio a través de la cual cada centro mandaba las imágenes totalmente anonimizadas (ver esquema en figura 4.4).

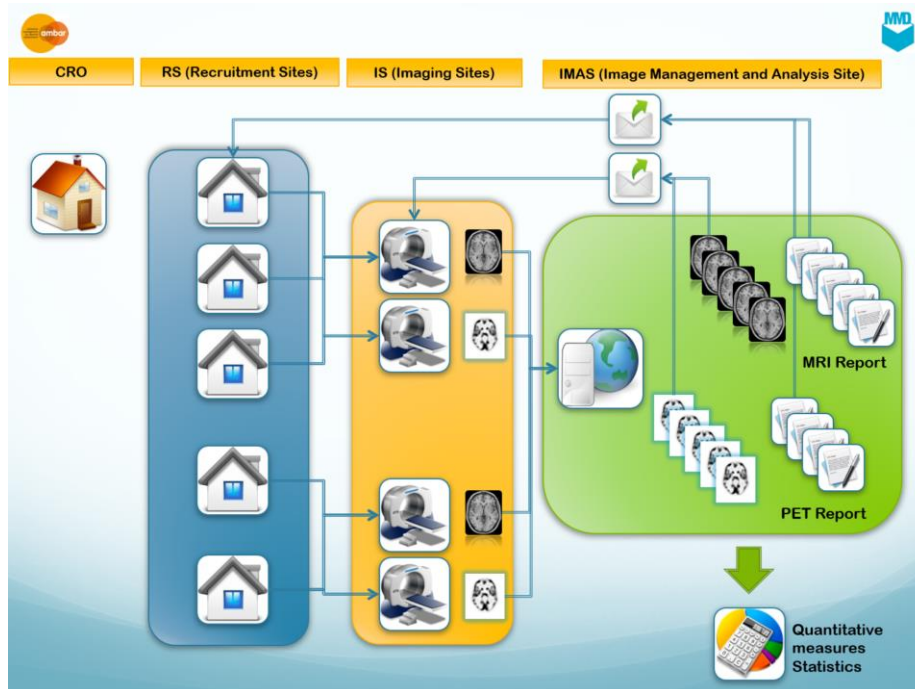


Figura 4.4. Esquema del proceso de envío y recepción de las imágenes de las RM y PET-FDG de los distintos centros.

La seguridad de los pacientes se realizó mediante la realización de RM cerebrales periódicas a lo largo de todo el ensayo clínico. Se estableció un proceso automático que consistía en que en el momento que en el servidor se recibía una imagen de algún paciente, el radiólogo de guardia recibía una notificación a través de correo electrónico y realizaba un informe estructurado de la RM para verificar los criterios clínicos de inclusión (para la primera RM) y los criterios de seguridad (para las RM de seguimiento). Una vez validado el informe, si se cumplían criterios, el técnico responsable de RM revisaba la calidad de la imagen para cuantificación. Cuando la imagen recibida en el servidor era un PET-FDG, la notificación se enviaba directamente a un médico nuclear y a un técnico responsables para verificar la calidad de la imagen para cuantificación.

Todas las revisiones dentro de un margen de 72 horas.

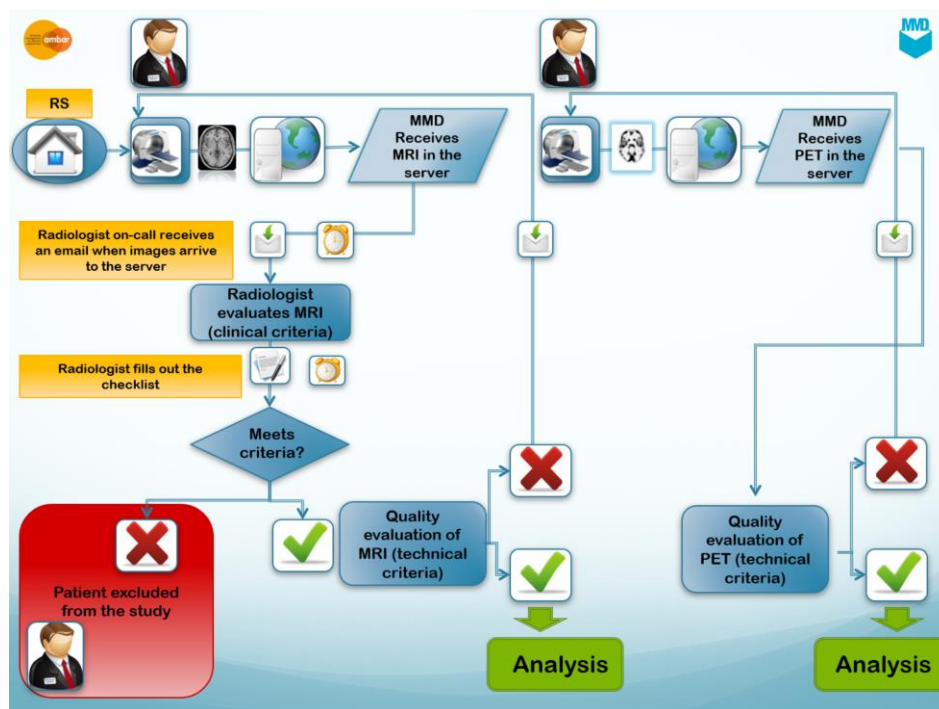


Figura 4.5. Esquema del proceso de verificación de los criterios de inclusión, seguridad y calidad para la cuantificación de las imágenes del estudio.

4.3 ImEdS: Entorno de desarrollo y librerías utilizadas

La **herramienta ImEdS (Intensidad metabólica Extensión de defecto y Severidad)** se diseñó con la finalidad de integrar algoritmos y atlas ya existentes de libre distribución creando nuevas imágenes paramétricas que faciliten la interpretación de las imágenes y nuevas variables (biomarcadores) como indicadores simples que tengan la capacidad de integrar o resumir el grado de alteración metabólica en las mismas.

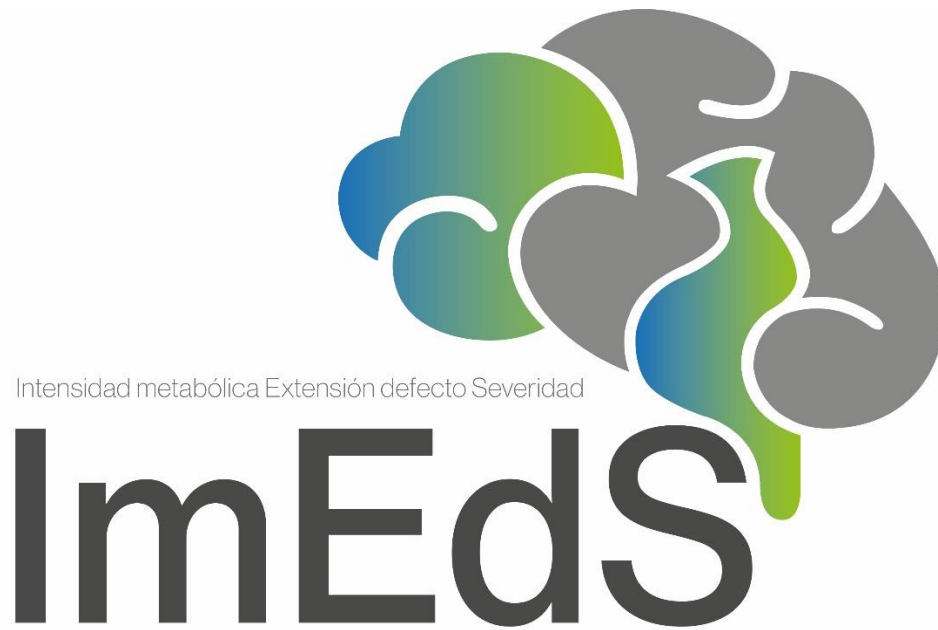


Figura 4.6. Logotipo de la herramienta diseñada, ImEdS.

El desarrollo de la herramienta ImEdS se realizó de forma íntegra en el entorno de programación Matlab pues, este *software* usa un lenguaje basado en matrices, y proporciona un conjunto de librerías que nos permiten trabajar con imágenes, por lo que se trata de un entorno favorable para la implementación de los algoritmos de procesamiento y tratamiento de imágenes que se han programado, así como para la extracción de datos de interés a partir de estas imágenes. Alternativamente se utilizaron diversas funciones del *software* de libre distribución SPM.

El formato utilizado para trabajar con las imágenes fue NiftI (.nii). Para abrir y guardar las imágenes en formato NiftI .nii, se emplearon funciones del paquete *fMRI preprocess Matlab toolbox2* y para la conversión del formato DICOM a formato NiftI se ejecutó *dcm2niigui*, de MRICron 3.

Finalmente, para la visualización de las imágenes y evaluar los resultados de los distintos algoritmos de implementados se utilizó MRICron4, un *software* libre muy sencillo e intuitivo.

Así pues, a partir de las librerías descritas anteriormente se desarrolló una interfaz (ver figura 4.7) para automatizar los distintos procesos que permitieran realizar la cuantificación de los estudios cerebrales con PET-FDG y RM.

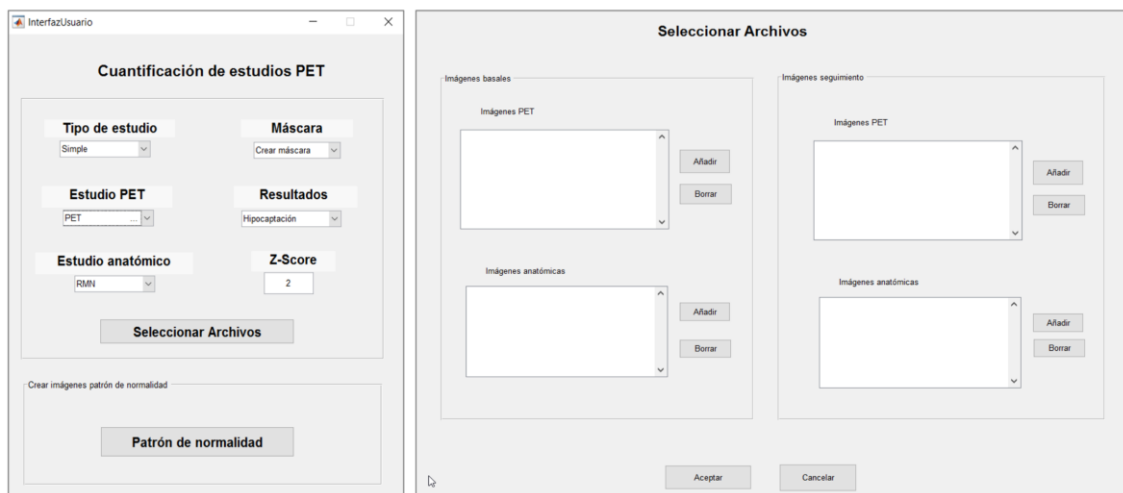


Figura 4.7. Entorno gráfico de ImEdS, diseñado para la cuantificación de estudios de PET-FDG.

Como resultado de la utilización de ImEdS para el estudio longitudinal de un paciente se genera un informe con la siguiente información:

- **Imágenes paramétricas iniciales y finales** en las que se muestran diversos cortes axiales del PET-FDG normalizado y cortes axiales de la T1-RM normalizada con la superposición de la imagen paramétrica defecto. se muestran los valores para los 3 biomarcadores creados y estudiados que resumen la intensidad metabólica global (IM), extensión de defecto metabólico global (ED) y severidad de defecto global (SBS).
- Acompañando a las imágenes originales, se muestran por separado las **imágenes paramétricas correspondientes al cambio metabólico entre los dos puntos temporales** del PET-FDG entre M0 y M14, superpuestos en los cortes axiales de la T1-RM normalizada. En la fila superior, se muestran aquellos vóxeles con progresión de metabolismo (Progresión), en la fila intermedia se muestran aquellos vóxeles que han permanecido estables (Estabilidad) y finalmente en la última fila se muestran vóxeles que han mejorado el metabolismo (Mejora).
- **Informe cuantitativo completo** de las imágenes del paciente correspondiente a las imágenes paramétricas, mediante los valores de los biomarcadores globales (ver descripción de estas en el apartado 4.5.4), y desglosado regiones de interés del atlas utilizado ordenado por lóbulos cerebrales. En el primer grupo de columnas se presentan los valores para el primer punto temporal, en el segundo grupo de columnas se presentan los valores para el segundo punto temporal y el último grupo, la diferencia entre ambos. Los * representan las regiones con severidad alterada, según gravedad.
- **Informe cuantitativo resumen** de los valores de los biomarcadores globales y en el desglose por regiones sólo se muestran aquellas con severidad alterada, por orden descendente, mostrando en primer lugar las regiones con mayor afectación. En el primer grupo de columnas se presentan las regiones con mayor severidad para el primer punto temporal y en el segundo grupo de columnas se presentan las regiones con mayor severidad para el segundo punto temporal.

- **Informe cuantitativo resumen de pérdida metabólica** entre los dos puntos temporales de los biomarcadores globales y en el desglose por regiones sólo se muestran aquellas con pérdida significativa, por orden descendente, mostrando en primer lugar las regiones con mayor pérdida según severidad.

Para más detalle, en el Anexo II (apartado 10.4) se puede ver un ejemplo de un informe completo para un paciente del estudio.

4.4 ImEdS: Preprocesado de las imágenes

Antes de poder crear las imágenes paramétricas y la cuantificación de las imágenes, fue necesario realizar un preprocesado, tanto de las imágenes PET-FDG como de las imágenes de RM, tanto de los sujetos sanos como de los pacientes.

Las distintas etapas del preprocesado para cada modalidad de imagen se describen a continuación:

4.4.1 Preprocesado PET-FDG

En el caso de las imágenes PET-FDG, se ha llevado a cabo un preprocesado consistente en los pasos que se describen en los siguientes apartados.

4.4.1.1 Normalización espacial

Consiste en ajustar cada imagen a un mismo espacio estereotáctico estándar, usando para ello una plantilla adecuada a la modalidad de imagen a normalizar. La normalización espacial de las imágenes PET-FDG se llevó a cabo usando la función *Normalise (Est & Wri)* incorporada en SPM. Esta función realiza un tipo de corrección, conocido como deformación elástica, entre la imagen a normalizar y una imagen promedio o plantilla, PET.nii, que está alineada con el espacio estereotáctico estándar MNI (*Montreal Neurological Institute*). Como parámetros de normalización utilizamos los establecidos por defecto en SPM, y un tamaño de vóxel para la normalización de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Se obtienen de esta forma un volumen de imagen de dimensiones 157 (sagital) \times 189 (coronal) \times 136 (axial). Al ejecutar la normalización de las imágenes PET, en ocasiones, esta función de SPM no es capaz de realizar la normalización y se producía un error. Este error se debe a que el algoritmo de normalización no consigue inicializarse pues el origen de coordenadas de la imagen a normalizar no se encuentra en la posición adecuada (cerca de la comisura interhemisférica), sino fuera de la región cerebral. Para evitar este error y hacer posible que el algoritmo se inicialice siempre, se ha desarrollado una función, setorigin.m5, que permite modificar el origen de coordenadas de la imagen, antes de realizar la normalización espacial. Con esta función podemos seleccionar si queremos que el origen se encuentre en el centro de la imagen o en el centroide o “centro de masas” de la misma, pues estos puntos están próximos a la comisura interhemisférica (suponiendo que el cerebro esté adquirido de forma centrada). Se ha utilizado el centroide como origen de coordenadas,

pues resulta una aproximación más precisa si tenemos en cuenta que la cabeza puede estar desplazada y no encontrarse justo en el centro de la imagen.

4.4.1.2 Filtrado

Se aplica un suavizado gaussiano, de forma que cada vóxel de la imagen es promediado con sus vecinos, mejorándose así la relación señal-ruido de esta. El suavizado de la imagen dependerá del parámetro *Full Width Half Maximum* (FWHM), cuanto mayor sea este mayor será el suavizado de la imagen pues el promedio se hará con un mayor número de vecinos. En la práctica se suele utilizar un FWHM que sea al menos tres veces mayor que el tamaño del vóxel. Una vez las imágenes han sido normalizadas espacialmente, se les aplica un filtrado gaussiano de 3mm de FWHM (tamaño tres veces mayor que el tamaño de vóxel), mediante la función *Smooth* de SPM.

4.4.1.3 Normalización de la intensidad

El valor de intensidad de las imágenes PET depende de múltiples factores: tiempo entre administración de radiofármaco y adquisición, dosis extravasada, variación del tiempo de adquisición, parámetros de reconstrucción, etc. La normalización de la intensidad trata de homogeneizar los distintos valores entre las imágenes de forma que éstas sean comparables entre sí. En este estudio la normalización en intensidad se realizó tomando como valor de referencia el valor promedio en el cerebelo al ser una región que *a priori* no está afectada por la enfermedad. Así pues, la imagen se normaliza según la siguiente ecuación:

$$[V']_{vox} = (V_{vox} - [min]_g) / ([Prom]_{cereb} - [min]_g) \times 100$$

Donde $Prom_{cereb}$ representa el valor medio de los vóxeles del cerebelo, por lo que al reescalar los vóxeles de la imagen, el valor mínimo de la imagen es cero, el valor correspondiente a la intensidad media del cerebelo es 100 y el resto de los niveles de intensidad son normalizados de manera proporcional.

4.4.2 Preprocesado RM

4.4.2.1 Normalización espacial

Las imágenes de RM se normalizaron de acuerdo con el template T1.nii de SPM, utilizando para ello la función del mismo *software Normalise* (Est & Wri), de forma que se obtuvieron volúmenes de tamaño 157 (sagital) × 189 (coronal) × 136 (axial) y tamaño de vóxel 1 × 1 × 1 mm.

4.4.2.2 Máscaras de tejido cerebral

Para conseguir un análisis adecuado de las imágenes PET-FDG es conveniente eliminar de estas aquellas estructuras que no son tejido cerebral, pues no eliminarlas puede hacer que obtengamos resultados erróneos.

Esta técnica se conoce como eliminación de estructuras extra cerebrales (*Skull-Stripping*) y consiste en separar el cerebro del cráneo y de otras estructuras circundantes. Para ello se utilizan imágenes anatómicas como la RM o la TC, que son segmentadas con el fin de obtener únicamente la sustancia cerebral.

Existen numerosas aproximaciones que permiten la extracción del cráneo a partir de estas imágenes anatómicas, estas van desde simples operaciones morfológicas hasta avanzados métodos basados en modelos o sofisticadas aproximaciones basadas en clasificación.

Además, en ciertos tipos de patologías, como el Alzheimer, se produce una reducción del volumen de materia gris en distintas regiones cerebrales, de forma que los resultados del análisis PET pueden verse alterados por estas atrofias. De no tener en cuenta una máscara con la que distinguir qué es y que no, tejido cerebral, la baja intensidad del PET en estas regiones se relaciona con una disminución en el metabolismo de glucosa, cuando en realidad se debe a una pérdida de materia cerebral. Se describen a continuación distintas formas de extracción de tejido cerebral, a partir de distintas modalidades de imagen, que se han implementado en esta herramienta.

En general, la mayoría de los métodos actuales de extracción de estructuras cerebrales están optimizados para su utilización en imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1. Esto se debe a que la alta resolución de las imágenes de resonancia permite una buena diferenciación entre el tejido cerebral y las estructuras circundantes. Esta técnica de imagen permite además la distinción entre materia gris y materia blanca, lo que es de gran utilidad, pues lo que en realidad interesa es poder extraer la sustancia gris cerebral, pues la relación de actividad metabólica entre sustancia gris y blanca es de 4 a 1. De entre las numerosas herramientas y técnicas de segmentación de imágenes de resonancia magnética existentes [102], en este caso, se utiliza la función *Segment* implementada en SPM para extraer materia gris y materia blanca cerebral. Se utiliza esta técnica por ser una técnica de segmentación validada, que se emplea a menudo en este tipo de estudios.

La rutina de segmentación por defecto de SPM está basada en un modelo unificado de segmentación [103] que realiza segmentación de tejidos, registro y corrección de intensidad no uniforme (*bias*), todo en el mismo modelo. Esta rutina automáticamente segmenta la imagen de resonancia magnética de entrada en sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, se realiza una clasificación probabilística, pues a las imágenes de salida se le asigna el valor correspondiente a la probabilidad de pertenencia a una determinada clase [104], [105]. Las imágenes de resonancia magnética, previamente normalizadas espacialmente, fueron segmentadas usando los parámetros de segmentación por defecto de SPM: *Warping Regularisation* de 1, *Warp Frequency Cutoff* de 25 Hz, *Sampling distance* de 3, *Bias regularisation* de 0.0001, y como número de Gaussianas para representar la distribución de intensidad para cada clase de tejido se usan 2 para materia gris y materia blanca, 2 para líquido cerebroespinal y 4 para otros tejidos [106].

Se obtienen de esta forma 3 imágenes correspondientes a la SG, SB y LCR. De entre estas, se utiliza la de materia gris para generar una máscara binaria que se aplicará a las imágenes PET.

4.4.2.3 Corrección de la atrofia

Con la finalidad de no tener en cuenta los efectos de la atrofia en la cuantificación del metabolismo cerebral se creó una máscara a partir de la RM.

Una vez obtenido el mapa de probabilidad de sustancia gris, es suavizado con un filtro gaussiano de 4 mm de FWHM, usando la función *Smooth* de SPM. Esta operación se realiza para simular el efecto de volumen parcial que ocurre en PET [107], ya que no podemos deshacer este efecto, por lo que reproducimos el efecto de volumen parcial a partir de las imágenes de RM. Con este proceso se obtiene lo que denominaremos la máscara de corrección de atrofia cerebral.

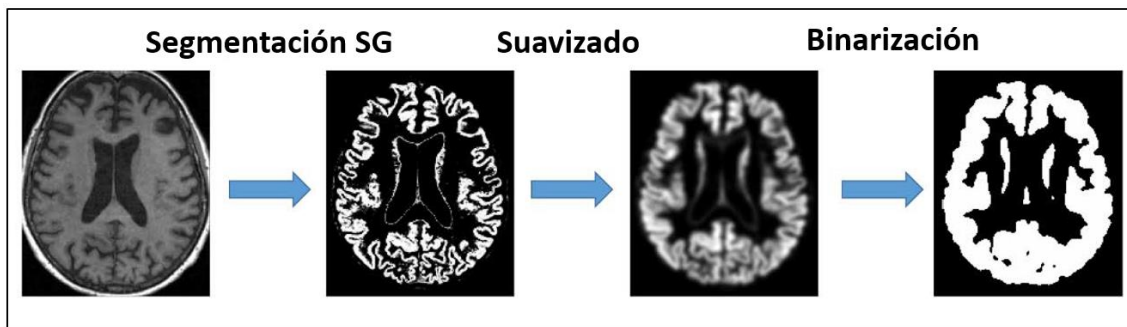


Figura 4.8. Proceso de la obtención de la máscara de corrección de atrofia.

Dado que para la práctica clínica habitual a veces no se dispone de la RM, se programó en el aplicativo una opción adicional de corrección de atrofia basada en el TC que se adquiere junto con las imágenes de PET (que, aunque consigue una máscara de tejido cerebral, no permite separar la sustancia gris del cerebro). También existe una tercera opción, en caso de que los resultados de la segmentación del TC no fueran óptimos, que consiste en utilizar una máscara binaria genérica que viene por defecto entre los *templates* distribuidos con SPM. A pesar de que en este trabajo sólo se utilizó la corrección de atenuación basada en RM, las otras opciones se dejaron preparadas para futuros casos de estudio.

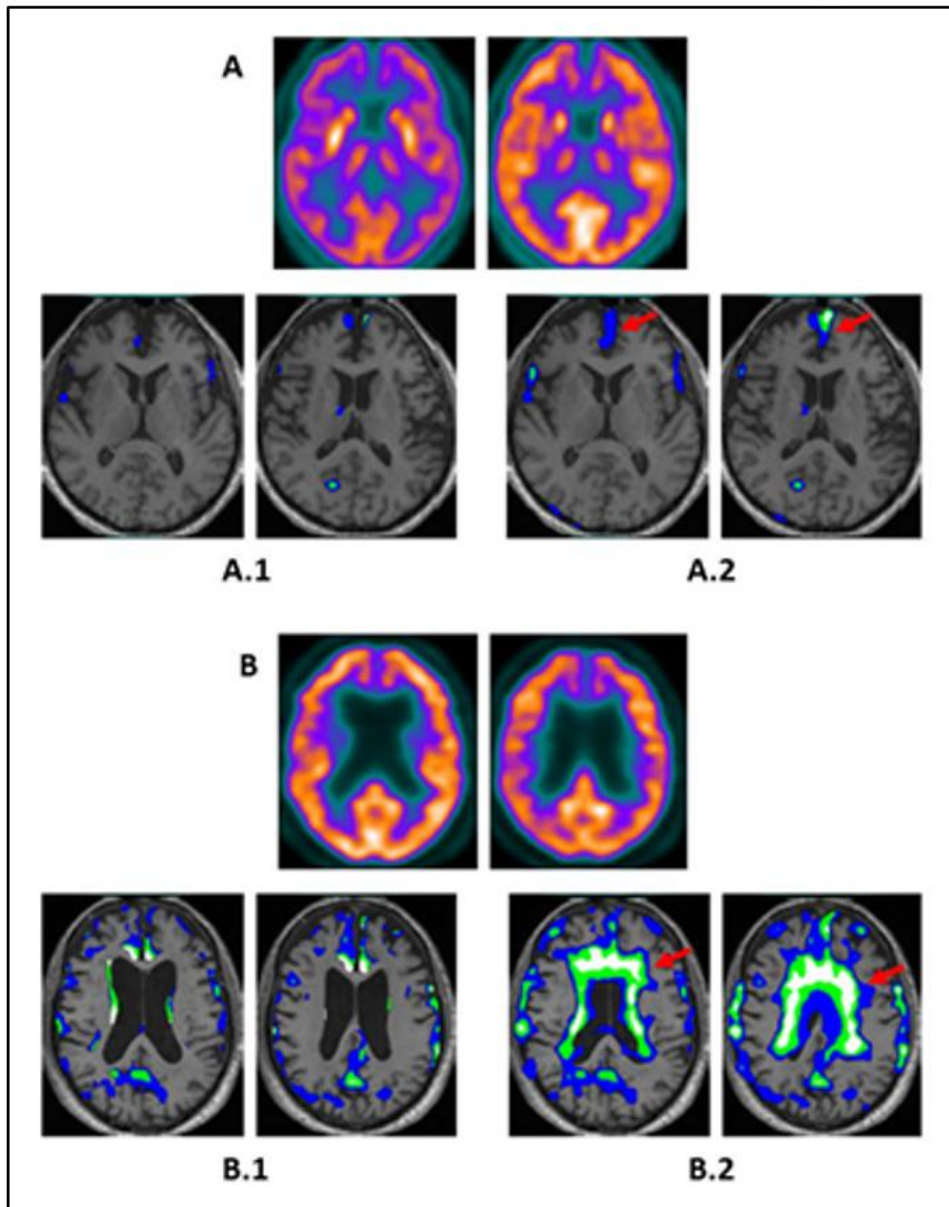


Figura 4.9. Ejemplo de imágenes paramétricas dónde se muestra la lesión en las que se pueden observar el efecto de la atrofia en la imagen resultante cuando no se aplica la máscara de RM sobre la imagen PET. Dos de estos efectos son: pacientes con atrofia en la zona interhemisférica frontal (A), donde esta atrofia aparece como defecto en la imagen en la que usamos la máscara genérica (A.2), a diferencia de la imagen en la que corregimos este efecto mediante la máscara de RM (A.1); pacientes con ventrículos muy dilatados (B), que aparecen como defecto si no usamos la máscara de RM (B.2), evitando este efecto si la usamos (B.1).

En la figura 4.9 se observa el resultado de aplicar la máscara de corrección de atrofia. En la primera sección de la imagen se observan dos casos con atrofia en la cisura interhemisférica. En el primer caso, se observa el resultado de aplicar la corrección de atrofia mediante la máscara generada con la RM (A.1) y en el segundo caso, se observa el resultado de no aplicarlo (A.2). Las diferencias son que en la imagen paramétrica resultante de comparar el PET-FDG a la base de datos de normalidad, sale como defecto en el caso A.2 región, y por lo tanto dando un resultado erróneo, derivado de la no presencia de tejido cerebral en esa región. Esto no pasa en A.1 que al enmascarar el PET-FDG no tiene en cuenta aquellos vóxeles que no forman parte de la máscara.

4.5 ImEdS: Procesado de las imágenes

Los primeros datos que se procesaron fueron los de los sujetos normales para crear el patrón de normalidad con PET-FDG. A continuación, se describe el proceso.

4.5.1 Patrón de normalidad PET-FDG

Una de las principales funciones de la herramienta es la de determinar la localización de las regiones cerebrales con alteración del metabolismo. Para ello es necesario crear un patrón de normalidad, con el que poder comparar las imágenes de los pacientes vóxel a vóxel. Este patrón se creó a partir de imágenes PET-FDG de 48 sujetos sanos. A partir de los estudios de estos sujetos normales se creó una imagen Promedio y una imagen Desviación Estándar, que serán utilizadas para el análisis basado en vóxeles con el que obtendremos las imágenes paramétricas y los parámetros de interés.

El procedimiento llevado a cabo para generar estas imágenes promedio y desviación estándar fue el que se describe a continuación.

Las imágenes PET-FDG de los sujetos normales fueron preprocesadas tal y como se ha descrito en el apartado anterior: en primer lugar, se normalizaron espacialmente al atlas, en segundo lugar, se les aplicó un filtro gaussiano y por último se normalizaron por la intensidad promedio en el cerebelo. A continuación, se creó una imagen volumétrica **Imagen-Promedio**, así como una **Imagen-Desviación Estándar**:

$$I_{Promedio} = \frac{\sum_N i_k}{N}$$

$$I_{DE} = \sqrt{\frac{\sum_N (i_k - i)^2}{N}}$$

Donde N es el número de estudios PET con los que creamos el patrón e i_k hace referencia a cada uno de los vóxeles de los estudios PET.

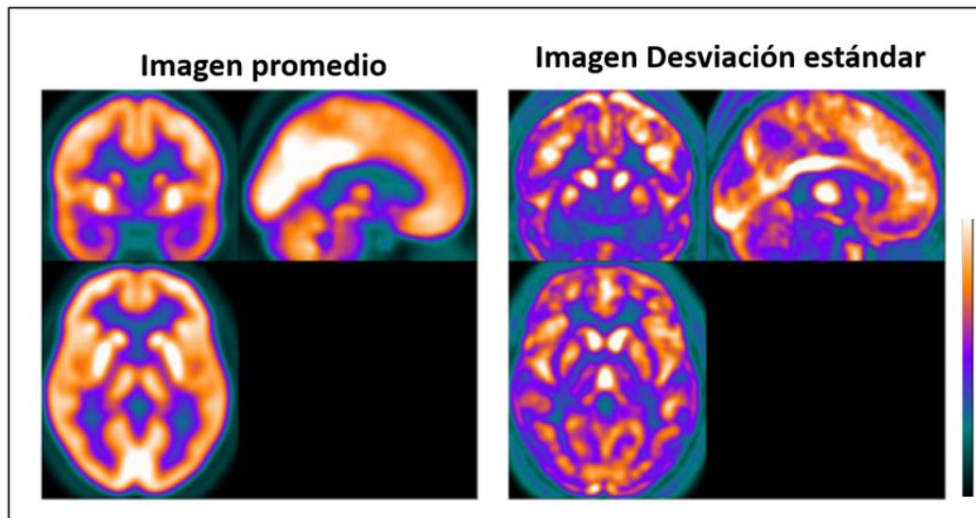


Figura 4.10. A la izquierda, template del promedio de la población normal. A la derecha, template de la desviación estándar de la población normal.

4.5.2 Imagen paramétrica de defecto

Una vez creada la base de datos de normalidad, se procedió a procesar las imágenes de todos los sujetos sanos, así como de los pacientes y consistió, en primer lugar, en crear una imagen paramétrica de defecto en relación con la base de datos de normalidad. Se define defecto como aquellos vóxeles que presentan una disminución significativa (a partir de 2 desviaciones estándar a la normalidad) de consumo de glucosa, comparado con la base de datos de normalidad.

Una vez preprocesadas todas las imágenes PET-FDG (normalización espacial, suavizado y normalización en intensidad) y preprocesadas las imágenes RM (y por lo tanto, creada la máscara de corrección de atrofia cerebral) se compararon cada uno de los píxeles del PET-FDG que se encontraban dentro de la máscara de corrección de atrofia cerebral a la base de datos de normalidad (en base al promedio y a la desviación estándar) para determinar la posible existencia de defecto. Se consideraron defecto todos aquellos vóxeles que al compararlos con el vóxel situado en la misma posición del atlas de normalidad tenga un valor inferior como mínimo la media menos dos desviaciones estándar. Para ello se hace el cálculo del *Z-Score* (correspondiente a cada vóxel de la imagen). A partir del *Z-Score* obtenido para cada vóxel, se procedió a crear una imagen paramétrica, a los cuales se les asignó una etiqueta (y color) dependiendo del rango en el que se encuentren (ver esquema de la figura 4.11).

I_p		3	Si $Z\text{-Score} \geq 4$
		2	Si $3 \leq Z\text{-Score} < 4$
		1	Si $2 \leq Z\text{-Score} < 3$
		0	Si $-2 \leq Z\text{-Score} < 2$
		-1	Si $-3 \leq Z\text{-Score} < -2$
		-2	Si $-4 \leq Z\text{-Score} < -3$
		-3	Si $Z\text{-Score} < -4$

Figura 4.11. Referencias de colores de la imagen paramétrica en función del valor del *Z-Score*.

Cada una de estas etiquetas se representa con un color, que indicará el grado de alteración de metabolismo de PET-FDG a la base de datos de normalidad.

En la figura 4.12 se puede observar el resultado de esta imagen paramétrica para un paciente (comparando los valores individuales píxel a píxel con la base de datos de normalidad): en la primera fila, los cortes axiales del PET-FDG del paciente y en la segunda fila, se muestra la superposición de las alteraciones del PET-FDG comparado a la base de datos de normalidad encima de los cortes axiales de la RM del mismo paciente.

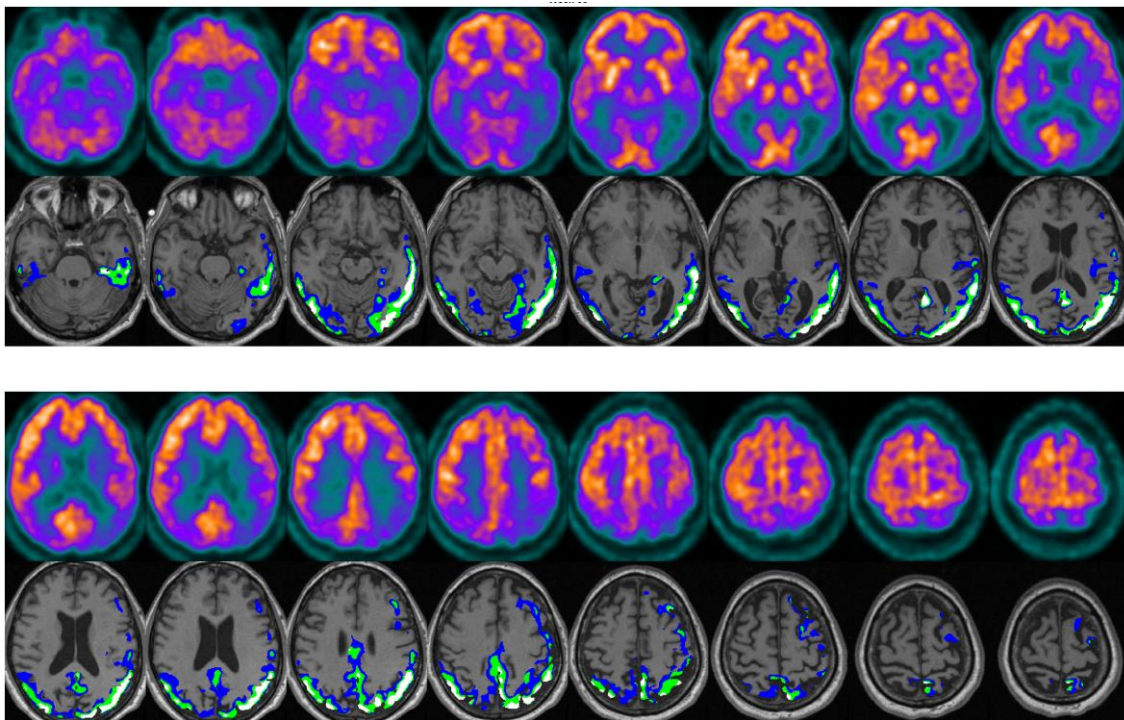


Figura 4.12. En la fila 1 y 3 se muestran cortes axiales del PET-FDG normalizado y en las filas 2 y 4 se muestran los cortes axiales de la T1-RM normalizada con la superposición de la imagen paramétrica defecto.

Estas imágenes individuales se obtuvieron para todos los pacientes del estudio, para poder tener la información individual de su estado en cada punto temporal.

4.5.3 Imagen paramétrica de evolución de defecto

Parte de los pacientes que se analizan en el presente trabajo tuvieron un seguimiento temporal durante 14 meses. Así, el punto temporal de inicio del estudio se denominó M0 y el punto temporal de final de estudio se denominó M14.

Para los estudios con seguimiento temporal se creó adicionalmente, una nueva imagen paramétrica que permitiera, a partir de las imágenes de defecto inicial y final, analizar por separado la evolución temporal de los pacientes diferenciando entre mejora, mantenimiento/estabilidad y empeoramiento de los defectos, actuando como herramienta de

soporte al diagnóstico clínico. Así, se crearon 3 imágenes paramétricas nuevas donde se puede observar de forma gráfica y muy intuitiva, por separado, las regiones estables, las regiones con pérdida y las de mejora de metabolismo.

A diferencia de otras herramientas que existen en el mercado y que comparan el porcentaje de cambio en todo el cerebro (y que a menudo provoca dificultad de interpretación puesto que la variabilidad en términos de porcentaje puede ser alta), nuestro método se centró en los cambios en el área de defecto, es decir, sólo se analizaron los cambios de aquellos vóxeles que o en el momento inicial o en el momento final eran considerados defecto metabólico al compararlos con la base de datos de normalidad.

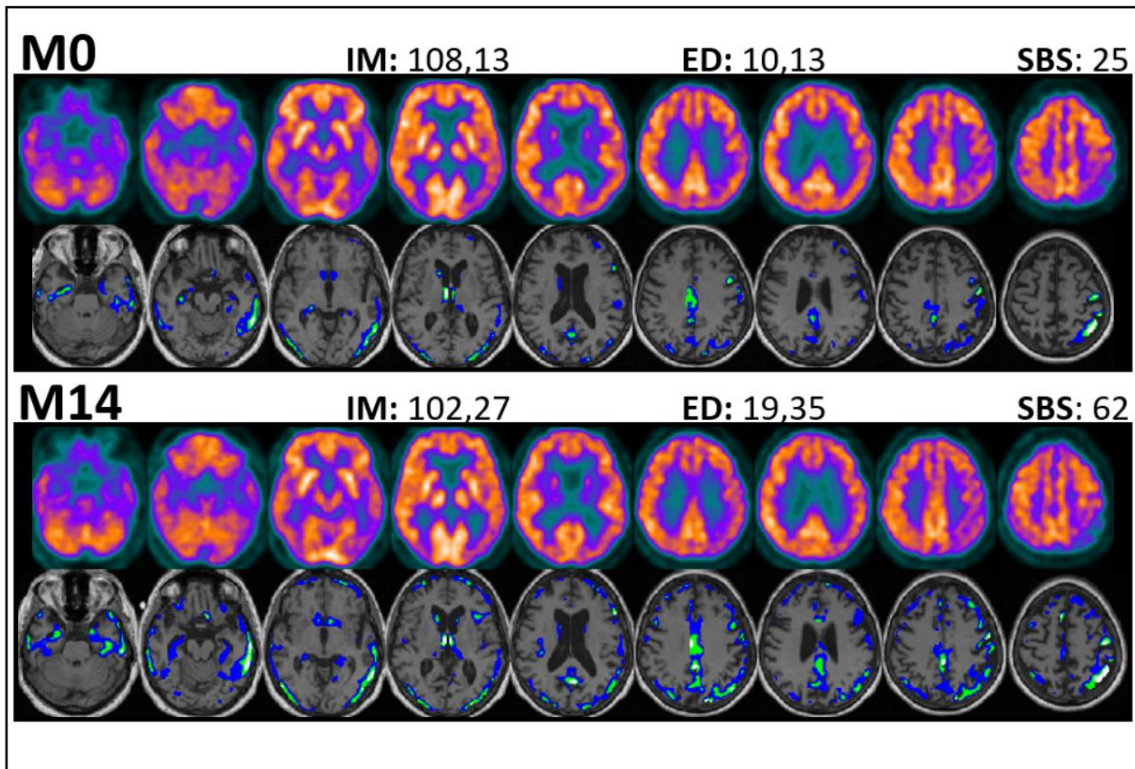


Figura 4.13. En el grupo superior de la imagen se muestra el PET-FDG normalizado con su RM y defecto en M0. En el siguiente grupo, se muestra el PET-FDG normalizado con su RM y defecto en M14. En la parte superior de las imágenes PET-FDG se muestran los valores para los 3 biomarcadores creados y estudiados que resumen la intensidad metabólica global (IM), extensión de defecto metabólico global (ED) y severidad de defecto global (SBS).

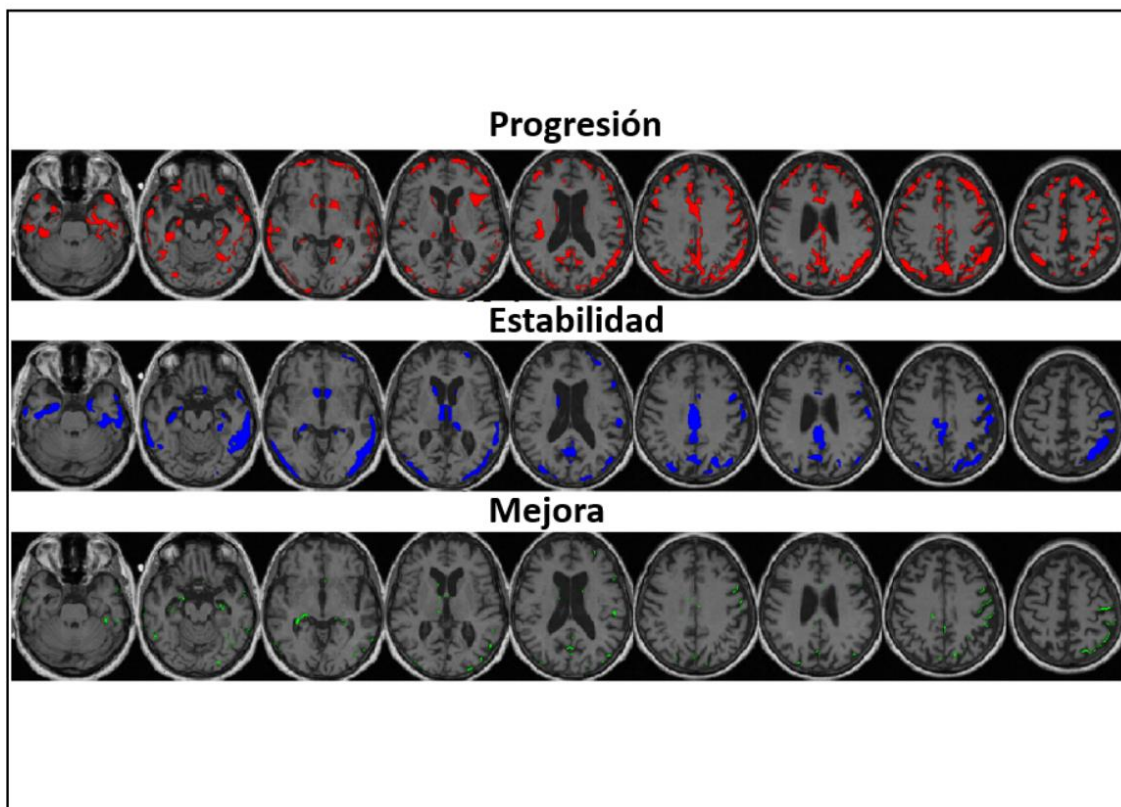


Figura 4.14. Acompañando a las imágenes originales, se muestran por separado las imágenes paramétricas correspondientes al cambio metabólico entre los dos puntos temporales del PET-FDG entre M0 y M14, superpuestos en la RM normalizada. En la fila superior, vemos aquellos vóxeles con progresión de metabolismo (Progresión), en la fila intermedia vemos aquellos vóxeles que han permanecido estables (Estabilidad) y finalmente en la última fila aquellos vóxeles que han mejorado el metabolismo (Mejora).

Las imágenes paramétricas **Progresión, Estabilidad y Mejora**, se calcularon a partir de la imagen defecto individual de cada paciente y se compararon los valores de la máscara inicial y final. Las imágenes se calcularon de la siguiente manera:

Progresión: Se consideró que un vóxel empeoraba cuando se da una de las 2 condiciones siguientes:

- Un vóxel antes no era defecto en M0 y pasa a ser defecto en M14 (en M0 el valor de metabolismo estaba dentro de los límites de normalidad y en M14 ya no lo está).
- Un vóxel que era defecto en M0 y sigue siéndolo en M14 y la diferencia de valores de su Z-score ($Z\text{-score}_{M0} - Z\text{-score}_{M14}$) ha empeorado más de 0.5.

Estabilidad: Se considera que un vóxel permanece estable en el defecto cuando la intensidad de metabolismo cumple las siguientes dos condiciones:

- Un vóxel antes era defecto en M0 y sigue siendo defecto en M14 (en M0 el valor de metabolismo estaba fuera de los límites de normalidad y en M14 lo sigue estando).
- La diferencia de valores de su Z-score ($Z\text{-score}_{M0} - Z\text{-score}_{M14}$) es menor de 0.5 en valor absoluto.

Mejora: Se considera que un vóxel ha mejorado cuando se da una de las 2 condiciones siguientes:

- Un vóxel antes era defecto en M0 y en M14 ya no lo es (en M14 el valor de metabolismo está dentro de los límites de normalidad, aunque en M0 era defecto).
- Un vóxel que era defecto en M0 y sigue siéndolo en M14 y la diferencia de valores de su Z-score ($Z\text{-score}_{M0} - Z\text{-score}_{M14}$) ha mejorado más de 0.5.

4.5.4 Variables analizadas

Las variables principales del estudio están relacionadas con la intensidad metabólica, la extensión de defecto y la severidad de defecto. Todas ellas se estudiaron a nivel de región cerebral, a nivel de lóbulo y hemisferio y a nivel global, tal y como se muestra en la Figura 7.12.

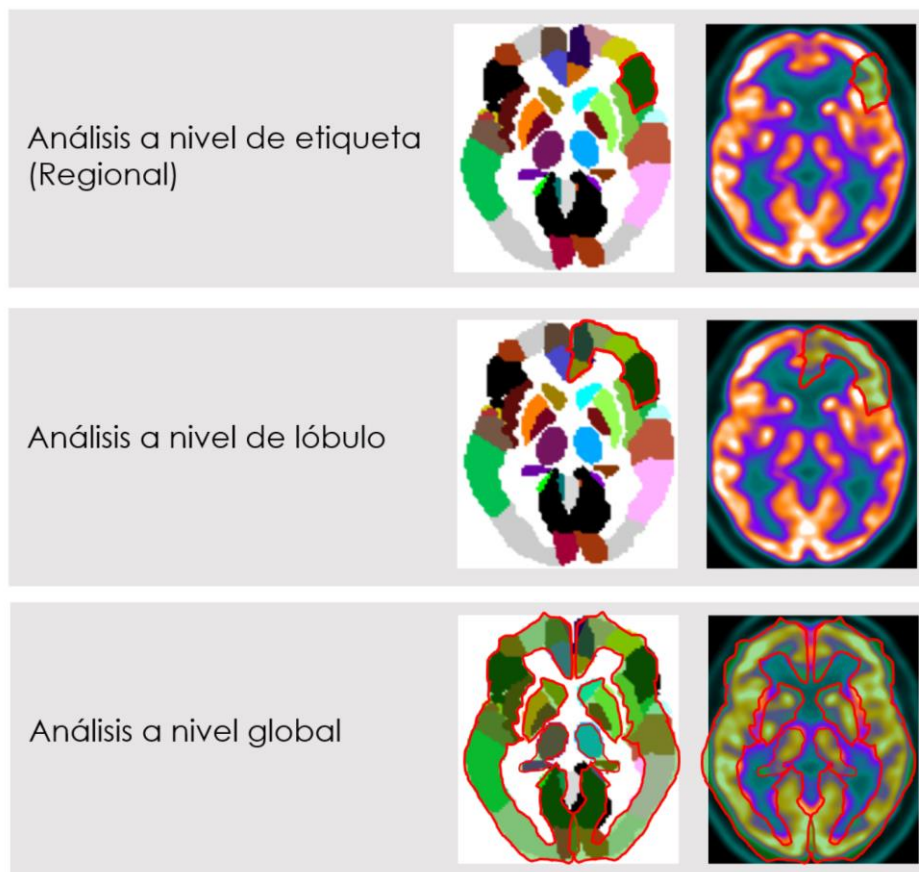


Figura 4.15. Esquema de las diferencias entre el análisis a nivel regional, de lóbulo y global.

4.5.4.1 A nivel de región cerebral (análisis regional)

Una vez creadas las imágenes paramétricas se procedió a extraer las estadísticas de cada una de las regiones cerebrales del atlas AAL [87], en sus 116 regiones cerebrales. A continuación, se listan ordenadas por lóbulo cerebral:

- **Frontal (28 regiones):** Precentral_L, Precentral_R, Frontal_Sup_L, Frontal_Sup_R, Frontal_Sup_Orb_L, Frontal_Sup_Orb_R, Frontal_Mid_L, Frontal_Mid_R, Frontal_Mid_Orb_L, Frontal_Mid_Orb_R, Frontal_Inf_Oper_L, Frontal_Inf_Oper_R, Frontal_Inf_Tri_L, Frontal_Inf_Tri_R, Frontal_Inf_Orb_L, Frontal_Inf_Orb_R, Rolandic_Oper_L, Rolandic_Oper_R, Supp_Motor_Area_L, Supp_Motor_Area_R, Olfactory_L, Olfactory_R, Frontal_Sup_Medial_L, Frontal_Sup_Medial_R, Frontal_Mid_Orb_L, Frontal_Mid_Orb_R, Rectus_L, Rectus_R
- **Insula (2 regiones):** Insula_L, Insula_R
- **Parietal (14 regiones):** Postcentral_L, Postcentral_R, Parietal_Sup_L, Parietal_Sup_R, Parietal_Inf_L, Parietal_Inf_R, SupraMarginal_L, SupraMarginal_R, Angular_L, Angular_R, Precuneus_L, Precuneus_R, Paracentral_Lobule_L, Paracentral_Lobule_R
- **Temporal (12 regiones):** Heschl_L, Heschl_R, Temporal_Sup_L, Temporal_Sup_R, Temporal_Pole_Sup_L, Temporal_Pole_Sup_R, Temporal_Mid_L, Temporal_Mid_R, Temporal_Pole_Mid_L, Temporal_Pole_Mid_R, Temporal_Inf_L, Temporal_Inf_R
- **Occipital (14 regiones):** Calcarine_L, Calcarine_R, Cuneus_L, Cuneus_R, Lingual_L, Lingual_R, Occipital_Sup_L, Occipital_Sup_R, Occipital_Mid_L, Occipital_Mid_R, Occipital_Inf_L, Occipital_Inf_R, Fusiform_L, Fusiform_R
- **Estructuras límbicas (12 regiones):** Cingulum_Ant_L, Cingulum_Ant_R, Cingulum_Mid_L, Cingulum_Mid_R, Cingulum_Post_L, Cingulum_Post_R, Hippocampus_L, Hippocampus_R, ParaHippocampal_L, ParaHippocampal_R, Amygdala_L, Amygdala_R
- **Ganglios basales (8 regiones):** Caudate_L, Caudate_R, Putamen_L, Putamen_R, Pallidum_L, Pallidum_R, Thalamus_L, Thalamus_R
- **Cerebelo (26 regiones):** Cerebelum_Crus1_L, Cerebelum_Crus1_R, Cerebelum_Crus2_L, Cerebelum_Crus2_R, Cerebelum_3_L, Cerebelum_3_R, Cerebelum_4_5_L, Cerebelum_4_5_R, Cerebelum_6_L, Cerebelum_6_R, Cerebelum_7b_L, Cerebelum_7b_R, Cerebelum_8_L, Cerebelum_8_R, Cerebelum_9_L, Cerebelum_9_R, Cerebelum_10_L, Cerebelum_10_R, Vermis_1_2, Vermis_3, Vermis_4_5, Vermis_6, Vermis_7, Vermis_8, Vermis_9, Vermis_10

Para cada una de estas etiquetas (que representan las distintas particiones de los lóbulos cerebrales por hemisferio) se extrajeron las variables que se describen a continuación (en primer lugar, para el grupo de sujetos sanos y en segundo lugar para el grupo de pacientes):

-Intensidad de Metabolismo (IM_{region}): Se calculó el cociente relativo de metabolismo de la glucosa cerebral como el valor promedio del metabolismo dentro de la etiqueta, cuando la imagen de PET-FDG ha sido previamente normalizada en intensidad (como se describe en el apartado 4.4.1.3).

Si consideramos defecto todas aquellos vóxeles que se encuentran a más de 2 desviaciones estándar de la base de datos de normalidad, podemos crear una máscara de defecto que nos permite, además del metabolismo normalizado, obtener la siguiente variable:

-Extensión de defecto ($ED_{\text{región}}$): Porcentaje (%) de vóxeles afectados, siendo el 100% el número de vóxeles de cada etiqueta del atlas coincidente con la sustancia gris del propio paciente.

Con los datos de estas variables para el grupo de sujetos sanos, se determinó el valor promedio y desviación estándar (DE) de Intensidad de Metabolismo ($IM_{\text{región/NORMAL}}$). Con estos valores se calculó una nueva variable que pondera el grado de afectación de cada una de las etiquetas en relación con el valor normal. Así pues, para cada paciente se calcularon el número de desviaciones estándar a la normalidad de cada una de las etiquetas y se determinó también la variable:

-Grado de alteración ($GA_{\text{región}}$): Se ponderó esta variable en función de la desviación a la normalidad en función del número de DE a la normalidad ($IM_{\text{región/NORMAL}}$) de la siguiente manera:

- 0, si: el valor promedio de $IM_{\text{región/paciente}} < 2 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}})$
- 1, si: $2 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}}) < IM_{\text{región/paciente}} < 3 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}})$
- 2, si: $3 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}}) < IM_{\text{región/paciente}} < 4 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}})$
- 3, si: $IM_{\text{región/paciente}} > 3 \text{ DE } (IM_{\text{región/NORMAL}})$

Para cada una de las 116 etiquetas, esta variable podía tomar valores entre 0 y 3, en función del valor $IM_{\text{región/paciente}}$ (promedio de intensidad de metabolismo del paciente) y del valor esperado en la misma etiqueta para la población

Así, si el promedio de intensidad de una etiqueta o región está dentro de la normalidad, puntuará 0, si tiene un leve hipometabolismo (comprendido entre 2 y 3 DE de la normalidad) puntuará 1, si tiene un hipometabolismo moderado (comprendido entre 3 y 4 DE de la normalidad) puntuará 2 y finalmente si tiene un hipometabolismo severo (con más de 4 DE a la normalidad) puntuará 3.

4.5.4.2 A nivel de lóbulo cerebral

Para cada lóbulo cerebral (considerando las etiquetas anteriormente mencionadas) y hemisferio, se calcularon las siguientes variables:

- **Intensidad de Metabolismo ($IM_{\text{lóbulo}}$):** Se calculó como el valor promedio de $IM_{\text{región}}$ entre todas las regiones comprendidas dentro del lóbulo, por hemisferio.
- **Extensión de defecto ($ED_{\text{lóbulo}}$):** Se calculó el porcentaje (%) de vóxeles afectados, siendo el 100% el número de vóxeles de cada etiqueta de los atlas coincidentes con la sustancia gris del propio paciente, dentro de las regiones comprendidas dentro del lóbulo, por hemisferio.
- **Severity Brain Score ($SBS_{\text{lóbulo}}$):** Se calculó el sumatorio de $GA_{\text{región}}$ para todas las etiquetas comprendidas en el lóbulo. Así, para un paciente con afectación entre 2 y 3 DE a la normalidad en todas las regiones de lóbulo parietal (7 regiones en cada hemisferio), esta variable $SBS_{\text{Parietal Derecho}}$ tendría valor 7.

4.5.4.3 A nivel global

Finalmente, las variables principales del estudio son las que se describen a continuación.

Para determinar las variables globales, que són las que se analizan en todo el trabajo, se promediaron los valores anteriores a nivel global.

- **Intensidad de Metabolismo (IM: IM_{global}), en valor absoluto:** Se calculó como el valor promedio de $IM_{región}$ de todos los lóbulos.
- **Extensión de defecto (ED: ED_{global}), en %:** Se calculó el porcentaje (%) de vóxeles afectados, siendo el 100% el número de vóxeles de todas las etiquetas coincidentes con la sustancia gris del propio paciente.

Esta variable representa la extensión de territorios con un metabolismo alterado, independientemente de la severidad (es decir, computa cualquier territorio que tenga como mínimo una alteración metabólica de 2 DE a la normalidad).

- **Severity Brain Score (SBS: SBS_{global}):** Se calculó el sumatorio de $GA_{región}$ para todas las etiquetas del cerebro, es decir el valor acumulado de alteraciones de cada una de las etiquetas.

Esta variable refleja la severidad de los territorios alterados, ya que acumula las alteraciones individuales de cada una de las etiquetas de todo el cerebro, considerando que el promedio de cada una de las etiquetas que ponderan está como mínimo por debajo de 2 DE a la normalidad.

La figura 4.16 presenta de forma esquemática como se obtienen las tres variables principales del estudio.

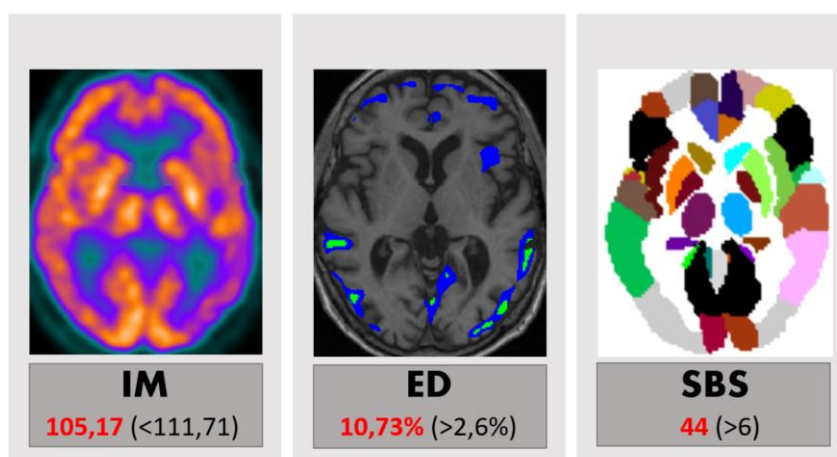


Figura 4.16. Esquema que representa gráficamente las tres variables principales del estudio. En la fila superior se podemos encontrar un corte axial de un PET-FDG normalizado. En la segunda fila, y segunda columna se encuentra superpuesta al corte axial de la RM, la imagen defecto resultante de comparar el PET-FDG con la base de datos de normalidad. A su derecha, el corte axial correspondiente al atlas AAL. En la última fila se pueden observar los valores de IM, ED y SBS para este paciente (en rojo) y dentro del paréntesis, los valores hallados como umbral.

4.5.5 Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics v.25 y SAS (*Statistical Analysis System*), en su versión 9.2.

Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas.

Análisis descriptivo de las variables: Las variables cuantitativas se resumieron con la media junto a la desviación estándar o mediana y percentiles 25 y 75, las variables categóricas se mostraron en valores absolutos y frecuencias relativas. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de la *t de Student* para las variables continuas con distribución normal o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Análisis bivalente: Las comparaciones transversales de las variables entre los distintos grupos independientes y para las variables continuas se han realizado utilizando la prueba de la *t de Student* y el procedimiento ANOVA (en función del número de grupos). En el caso de las comparaciones longitudinales dentro de un mismo grupo se ha empleado la prueba de la *t de Student* para datos apareados. Para todas las comparaciones se ha considerado un nivel de significación estadística de 0,05 bilateral.

Se evaluó la capacidad de discriminación de los biomarcadores creados mediante el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) junto a su intervalo de confianza del 95%. Se estableció el punto de corte para la determinación de anormalidad mediante el índice de Youden. Con este punto de corte se estimaron los parámetros de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) junto a los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada una de las variables globales calculadas.

Finalmente se calculó el coeficiente de correlación de Spearman y la representación del correspondiente gráfico de dispersión entre las variables principales del estudio con la puntuación del test MMSE

4.6 ImEdS: Análisis estadístico de las imágenes

4.6.1 Patrón con imágenes paramétricas

Para determinar tanto el patrón de defecto como el patrón de evolución se calculó la imagen promedio entre todas las imágenes paramétricas de todos los pacientes (tanto para el patrón defecto en M0 y en M14 como el patrón de evolución de mejora de metabolismo (*Mejora*), estabilidad de la enfermedad (*Estabilidad*) y pérdida de metabolismo (*Progresión*)). La figura 4.17 muestra estas imágenes paramétricas para un sujeto concreto en un punto temporal concreto.

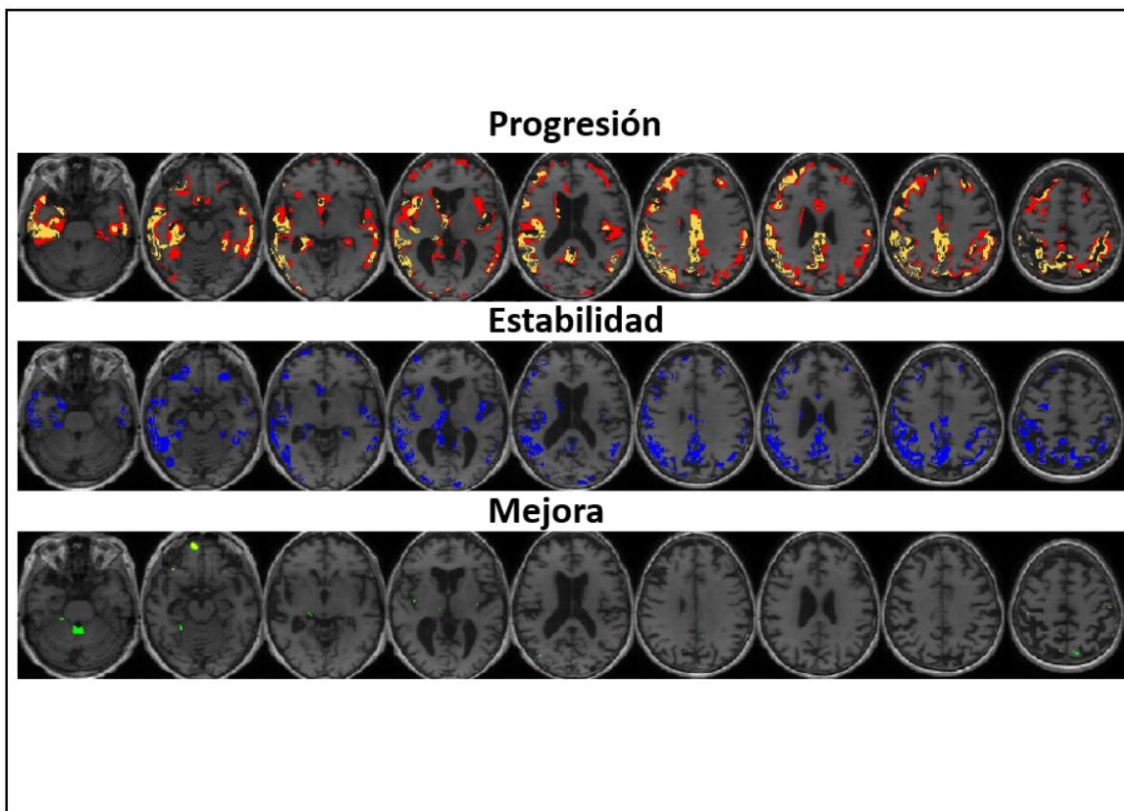


Figura 4.17. Imagen paramétrica individual para un sujeto, que muestra los cambios de metabolismo entre los dos puntos temporales, desde el inicio del tratamiento al final. En la fila superior, vemos aquellos vóxeles con progresión de metabolismo (Progresión), en la fila intermedia vemos aquellos vóxeles que han permanecido estables (Estabilidad) y finalmente en la última fila aquellos vóxeles que han mejorado el metabolismo (Mejora).

4.7 Análisis Statistical Parametric Mapping, SPM (PET)

Para comparar los resultados hallados con el método creado se realizó un análisis basado en vóxeles con SPM, que es el método más utilizado en la bibliografía. Para ello, se ejecutaron diversos análisis estadísticos de las imágenes normalizadas. Fueron considerados estadísticamente significativos los resultados con valores de $p < 0,001$ sin corregir, y con una extensión mínima de vóxeles agrupados (para asegurar que no son resultados aleatorios, por comparaciones múltiples) de $k=50$ (*k-extent*). Para presentar los resultados correspondientes a las diferencias estadísticas detectadas con SPM, se enmascararon las imágenes con una máscara de materia gris. Se presentaron los resultados sobre la plantilla “ch2better”, y en 12 cortes axiales.

Los resultados cuantitativos resultantes de los análisis de las imágenes PET se localizaron en la herramienta para SPM *WFU_PickAtlas*.

4.7.1 Análisis transversal

El análisis transversal se realizó mediante un análisis ANOVA t-test. En el análisis transversal se incluyeron las adquisiciones PET normalizadas agrupadas en tratamientos y sesiones, para comprobar los cambios que existían entre los grupos de tratamiento en los dos puntos

temporales. Se aplicó un umbral significación estadística de $p < 0,001$ sin corregir, por comparaciones múltiples y un mínimo de 50 vóxels por clúster.

4.7.2 Análisis longitudinal

El análisis longitudinal se realizó mediante un modelo apareado paired t-test en el que se introdujo en el diseño las dos imágenes PET para cada sujeto del grupo, correspondientes a las dos sesiones a comparar.

También se subdividieron los análisis agrupando a los pacientes según el deterioro cognitivo fuera leve (MMSE de 22-26) o moderado (MMSE de 18-21), obteniendo así modelos apareados de evolución temporal para constatar diferentes cambios longitudinales dependiendo del tratamiento y la ponderación del deterioro cognitivo.

Los contrastes que se definieron permitieron comparar aquellas regiones del cerebro donde el metabolismo ha cambiado de forma significativa (positiva, de aumento y negativa, de pérdida). En estos análisis longitudinales se aplicó un umbral de significación estadística de $p < 0,001$ sin corregir y un mínimo de 50 vóxels por clúster.

A partir de estos resultados, se obtuvieron las extensiones de pérdida de metabolismo entre la primera sesión (M0) y la última (M14).

5 Resultados

5.1 Base de datos de referencia normal

En este apartado se presentan los resultados del proceso de construcción de la base de datos de referencia a partir de la cual se crearon las distintas imágenes paramétricas que permiten detectar las alteraciones metabólicas del grupo de sujetos a estudiar, así como la creación de las tres variables globales utilizadas para caracterizar y estudiar la evolución temporal del metabolismo cerebral del PET-FDG.

El objetivo de este capítulo es describir el metabolismo cerebral de la población de sujetos sanos (población de referencia) para cada una de las variables definidas, a nivel de lóbulo y a nivel global y determinar los umbrales de normalidad.

5.1.1 Contribución de la sustancia gris

En primer lugar, es necesario mencionar que cada una de las 116 etiquetas que conforman el atlas AAL utilizado para la cuantificación del metabolismo cerebral, está sobredimensionado, es decir engloba muchos más píxeles que la sustancia gris (SG) cerebral.

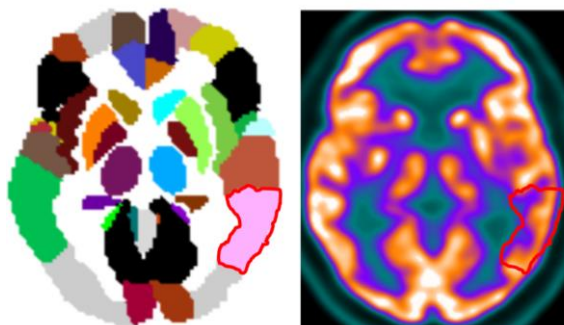


Figura 5.1. Correspondencia entre la etiqueta en el atlas digital AAL (a la izquierda de la imagen) y encima del PET-FDG normalizado.

Esto tiene ventajas e inconvenientes. El proceso de normalización se realiza con el fin de que todos los cerebros a cuantificar encajen en el mismo espacio anatómico. Dependiendo del filtro de reconstrucción y posterior suavizado aplicado a las imágenes de PET-FDG, el grosor del córtex captante es más o menos ancho y por lo tanto el hecho que las VOI estén sobredimensionadas permiten asegurar incluir todo ese grosor cortical del PET-FDG. El inconveniente es que a la vez estamos incluyendo áreas correspondientes a sustancia blanca y que por lo tanto no tienen consumo de glucosa, repercutiendo en una disminución del valor promedio de esa VOI.

Para conseguir unos resultados totalmente personalizados, y por lo tanto más precisos (tal y como está explicado en el apartado de metodología), se segmentó una máscara de la sustancia gris propia de cada uno de los sujetos a partir de su RM. La figura 5.2 muestra la segmentación de SG superpuesta encima de la propia RM.

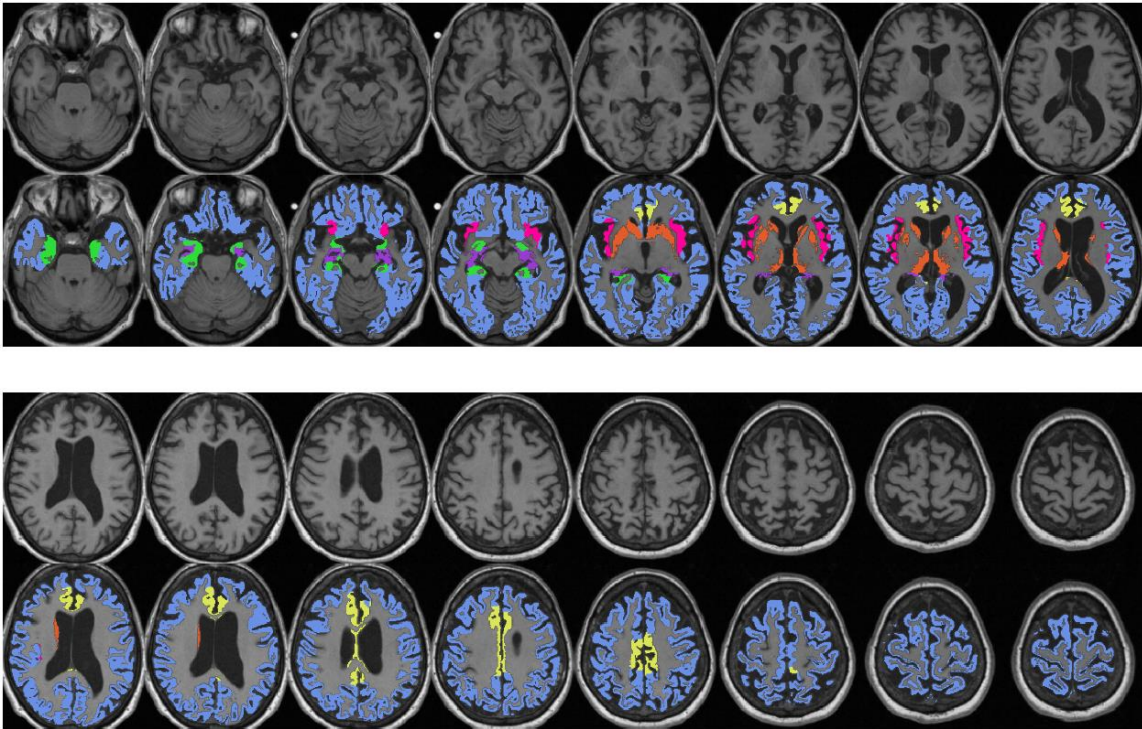


Figura 5.2. Cortes axiales de RM. En la segunda fila se superpone la sustancia gris cortical y subcortical resultante del proceso de segmentación.

El siguiente paso fue enmascarar cada una de las VOIs solo con los vóxeles correspondientes a SG. Esto permite obtener unos resultados más precisos teniendo en cuenta el grado de atrofia de cada uno de los sujetos analizados.

La figura 5.3 muestra uno de los cortes del atlas AAL, con una de las VOI seleccionadas (A) y el enmascaramiento de esta sólo con la contribución de aquellos vóxeles correspondientes a sustancia gris (B).

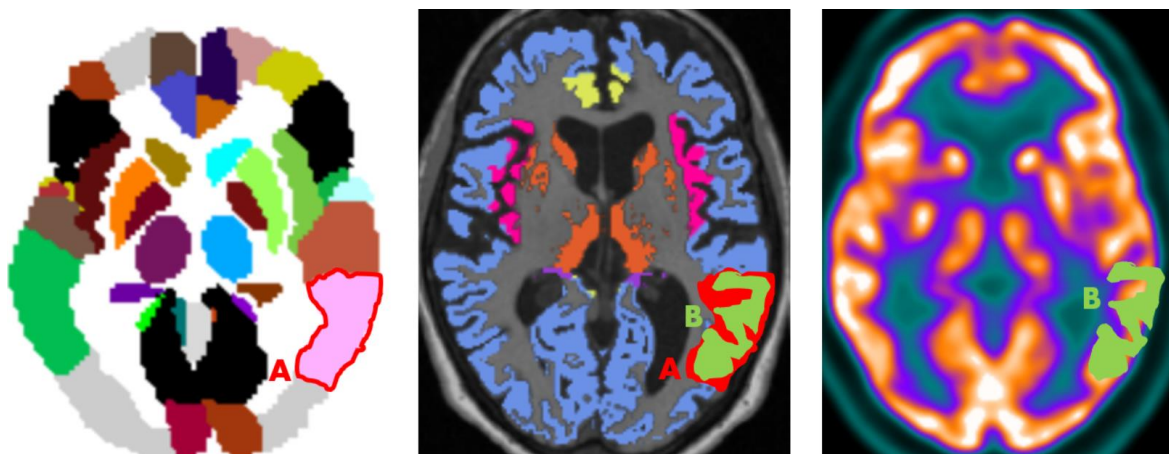


Figura 5.3. Representación gráfica de la diferencia entre la etiqueta extraída directamente del atlas (A) y la etiqueta ponderada con la segmentación de sustancia gris (B).

Aplicando esta metodología se encontró que la diferencia en % de vóxeles usados para promediar cada una de las áreas, entre utilizar las VOIs del Atlas AAL y utilizar las VOIs del Atlas

personalizado (AAL multiplicado por la máscara de sustancia gris del propio sujeto), se redujo en un 25%. Esto supone una mejor delimitación de los píxeles a promediar, optimizando el valor promedio del VOI a estudiar con la contribución del metabolismo de aquella etiqueta sólo de los vóxeles correspondientes a SG y evitando a aquellos que corresponden a sustancia blanca o líquido cefaloraquídeo.

La contribución relativa de cada uno de los lóbulos en relación con el total de SG estudiada se muestra en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Contribución relativa de cada uno de los lóbulos cerebrales del atlas digital en relación con la sustancia gris total.

% Volumen vs SG Total			
Lóbulos cerebrales	Izquierdo	Derecho	Total
Frontal	14,03	14,35	28,38
Ínsula	1,13	1,08	2,21
Parietal	7,86	7,80	15,66
Temporal	7,52	8,04	15,56
Occipital	8,09	7,32	15,41
Estructuras límbicas	3,45	3,80	7,25
Ganglios basales	1,36	1,51	2,87
Cerebelo	5,99	5,85	11,84
Vermis	1,12		1,12

5.1.2 Descriptivo por lóbulos

5.1.2.1 Intensidad metabólica por lóbulos ($IM_{\text{lóbulo}}$)

El primer paso para la creación de los valores de referencia fue extraer el promedio para cada una de las 116 etiquetas del atlas, y a continuación, promediar el valor de todas las etiquetas correspondientes a cada lóbulo, consiguiendo el valor promedio por lóbulo y hemisferio, valores mostrados en la tabla 5.2.

Tabla 5.2. Valores promedios de intensidad metabólica por lóbulo y hemisferio para la población de referencia.

Intensidad metabólica por lóbulos (población referencia)	
Variable	Todos los sujetos (N:48)
Áreas cerebrales	m (DE)
Frontal Izquierdo	132,32 (11,32)
Frontal Derecho	123,98 (10,15)
Parietal Izquierdo	133,82 (10,37)
Parietal Derecho	134,96 (11,04)
Temporal Izquierdo	116,34 (9,11)
Temporal Derecho	119,50 (9,08)
Occipital Izquierdo	137,73 (10,18)
Occipital Derecho	139,29 (10,66)
Estructuras Límbicas Izquierdas	112,04 (8,13)
Estructuras Límbicas Derechas	112,36 (7,82)
Ganglios Basales Izquierdo	123,37 (12,23)
Ganglios Basales Derecho	121,54 (11,21)
Cerebelo Izquierdo	94,92 (1,74)
Cerebelo Derecho	96,81 (1,87)
Vermis	95,88 (4,55)

La normalización en intensidad consigue escalar los valores de todos los sujetos, evitando la variabilidad en intensidad y consiguiendo que las imágenes sean comparables entre sí. Dado que el valor de referencia al que se normalizó al 100% fue al valor promedio del cerebelo (una estructura que se mantiene estable en el curso de la enfermedad), en la tabla 5.2 se observan valores por encima de 100, correspondientes a aquellos lóbulos con una intensidad metabólica superior a la del cerebelo.

Se observa que el lóbulo con mayor captación es el lóbulo occipital, seguido del lóbulo parietal, lóbulo frontal, ganglios basales, temporal, estructuras límbicas y finalmente cerebelo.

Es conocido que el grado de metabolismo puede variar a lo largo de los años por varios factores, en función de la edad, sexo o reserva cognitiva. Es por este motivo que a continuación se analizan las comparaciones de metabolismo en función del género, nivel educacional y edad.

En primer lugar, se compararon los valores obtenidos en función del sexo (33 mujeres vs 15 hombres). A pesar de que existen un gran número de estudios en relación con las diferencias de género en el metabolismo cerebral, no se han encontrado con la muestra disponible del estudio (48).

A continuación, se compararon los valores en función de la edad. Dado el tamaño de la muestra, se dividió la misma sólo en dos grupos de edad. La edad promedio del grupo con sujetos normales era de 65 años. Por otro lado, aquellos pacientes que presentan síntomas antes de los 65 años se diagnostican con EA de inicio precoz. Por estos dos motivos se seleccionó el punto de corte en 65 años (aunque la disminución de metabolismo es progresiva a lo largo de los años).

La tabla 5.3 muestra los resultados de la intensidad metabólica promedio en cada uno de los lóbulos y hemisferios en función de la edad, dividiendo la muestra entre aquellos sujetos menores o mayores de 65 años.

Tabla 5.3. Valores promedios de intensidad metabólica por lóbulo y hemisferio por franja de edad (menores o mayores de 65 años) en la población de referencia

Intensidad metabólica por lóbulos, en función de la edad (Población referencia)			
Variable	Menores de 65 años (N:20)	Mayores de 65 años (N:28)	p-valor
Áreas cerebrales	m (DE)	m (DE)	
Frontal Izquierdo	137,02 (12,36)	128,97 (9,35)	0,019
Frontal Derecho	128,42 (11,10)	120,81 (8,22)	0,014
Parietal Izquierdo	137,10 (12,11)	131,47 (8,39)	NS
Parietal Derecho	138,22 (12,87)	132,63 (9,07)	NS
Temporal Izquierdo	121,83 (8,69)	112,42 (7,30)	<0,001
Temporal Derecho	125,01 (7,73)	115,56 (7,92)	<0,001
Occipital Izquierdo	138,57 (11,54)	137,13 (9,26)	NS
Occipital Derecho	140,25 (11,78)	138,61 (9,94)	NS
Estructuras Límbicas Izquierdas	115,60 (7,56)	109,49 (7,66)	0,009
Estructuras Límbicas Derechas	115,86 (7,21)	109,87 (7,38)	0,007
Ganglios Basales Izquierdo	126,98 (11,33)	120,79 (12,39)	NS
Ganglios Basales Derecho	124,15 (9,70)	119,68 (11,98)	NS
Cerebelo Izquierdo	94,66 (1,60)	95,11 (1,84)	NS
Cerebelo Derecho	96,57 (1,23)	96,98 (2,22)	NS
Vermis	94,72 (3,99)	96,71 (4,81)	NS

Se puede observar que entre ambos grupos de edad se encontraron diferencias en las regiones frontales, temporales y estructuras límbicas.

Para determinar cuál de las áreas estaba más directamente relacionadas con la disminución de metabolismo se realizó una correlación de Pearson entre las 116 áreas cerebrales y la edad.

Los resultados mostraron en todos ellos una **correlación negativa** baja (valores que van de -0,295 a -0,386) aunque estadísticamente significativa **en regiones frontales** (*Frontal_Sup_L*, *Frontal_Sup_R*, *Frontal_Inf_Oper_L*, *Frontal_Inf_Oper_R*, *Olfactory_L*, *Olfactory_R*, *Frontal_Med_Orb_R*, *Rectus_L*, *Rectus_R*), **ínsula** (*Insula_L*, *Insula_R*), **áreas anteriores límbicas** (*Cingulum_Ant_L*, *Cingulum_Ant_R*) **y temporales** (*Heschl_L*, *Heschl_R*, *Temporal_Sup_L*, *Temporal_Pole_Mid_R*, *Temporal_Inf_R*).

5.1.2.2 Extensión de Defecto por lóbulos (ED lóbulo)

A continuación, se calculó la variable extensión de defecto, por etiqueta, luego por lóbulos, siendo esta una variable que representa el volumen real de defecto metabólico en % respecto al total de sustancia gris del cerebro. Esta variable muestra la extensión de vóxeles dentro de cada una de las áreas que muestran una intensidad por debajo de 2 DE en relación con el

template de normalidad, representando la extensión de territorios con un metabolismo alterado, independientemente de la severidad. La tabla 5.4 muestra los valores promedio y de DE para cada lóbulo.

Tabla 5.4. Valores promedios de extensión de defecto por lóbulo y hemisferio para la población de referencia.

Extensión de Defecto por lóbulos (en %)	
Variable	Todos los sujetos (N:48)
Áreas cerebrales	m (DE)
Frontal Izquierdo	0,64 (1,34)
Frontal Derecho	0,51 (1,16)
Parietal Izquierdo	0,28 (0,87)
Parietal Derecho	0,45 (1,29)
Temporal Izquierdo	1,15 (3,51)
Temporal Derecho	1,09 (3,39)
Occipital Izquierdo	0,49 (0,80)
Occipital Derecho	0,37 (0,58)
Estructuras Límbicas Izquierdas	1,86 (4,80)
Estructuras Límbicas Derechas	1,92 (4,77)
Ganglios Basales Izquierdo	0,87 (4,13)
Ganglios Basales Derecho	1,04 (3,71)
Cerebelo Izquierdo	1,45 (1,99)
Cerebelo Derecho	2,06 (3,24)
Vermis	1,12 (2,85)

Se analizaron las diferencias de esta variable por lóbulos en relación con el sexo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las áreas ni en ninguno de los lóbulos.

A continuación, se analizaron las diferencias con relación a los dos grupos de edad. Los resultados se muestran en la tabla 5.5.

Tabla 5.5. Valores promedios de extensión de defecto por lóbulo y hemisferio por franja de edad (menores o mayores de 65 años) en la población de referencia.

Extensión de defecto por lóbulos, en función de la edad (Población referencia) (en %)			
Variable	Menores de 65 años (N:20)	Mayores de 65 años (N:28)	p-valor
Áreas cerebrales	m (DE)	m (DE)	
Frontal Izquierdo	0,28 (0,60)	0,91 (1,65)	NS
Frontal Derecho	0,16 (0,44)	0,76 (1,43)	0,044
Parietal Izquierdo	0,02 (0,10)	0,46 (1,11)	0,048
Parietal Derecho	0,08 (0,30)	0,71 (1,64)	NS
Temporal Izquierdo	0,19 (0,59)	1,83 (4,48)	NS
Temporal Derecho	0,20 (0,45)	1,72 (4,35)	NS
Occipital Izquierdo	0,28 (0,48)	0,65 (0,94)	NS
Occipital Derecho	0,27 (0,58)	0,44 (0,59)	NS
Estructuras Límbicas izquierdas	0,23 (0,59)	3,03 (6,04)	0,022
Estructuras Límbicas Derechas	0,26 (0,84)	3,10 (5,97)	0,019
Ganglios Basales Izquierdo	0,00 (0,00)	1,50 (5,36)	NS
Ganglios Basales Derecho	0,96 (4,31)	1,09 (3,31)	NS
Cerebelo Izquierdo	1,25 (2,16)	1,59 (1,90)	NS
Cerebelo Derecho	1,89 (3,61)	2,18 (3,00)	NS
Vermis	0,91 (2,47)	1,27 (3,13)	NS

Se encontraron diferencias en lóbulo frontal, parietal y estructuras límbicas, resultados lógicos siendo una variable que depende de la intensidad metabólica. Así pues, para determinar umbrales de normalidad para esta variable, sería también necesario tener en cuenta que los valores cambian significativamente con la edad.

5.1.2.3 Severity Brain Score por lóbulos (SBS lóbulo)

Esta es otra variable que depende directamente de la intensidad metabólica y sus umbrales de normalidad. Es por este motivo que para calcularla se tuvieron en cuenta los resultados encontrados en el apartado de la intensidad metabólica: para los sujetos menores de 65 años, se tomó como umbral los valores para este rango de edad y lo mismo para los mayores de 65 años. Así pues, esta variable ya contiene los valores ponderados según su rango de edad. Los resultados se muestran en la tabla 5.6.

Tabla 5.6. Valores promedios de SBS por lóbulo y hemisferio para la población de referencia.

SBS por lóbulo y hemisferio (Población de referencia)	
Variable	Todos los sujetos (N:48)
Áreas cerebrales	m (DE)
Frontal Izquierdo	0,10 (0,47)
Frontal Derecho	0,02 (0,14)
Parietal Izquierdo	0,02 (0,14)
Parietal Derecho	0,06 (0,24)
Temporal Izquierdo	0,13 (0,39)
Temporal Derecho	0,10 (0,37)
Occipital Izquierdo	0,00 (0,00)
Occipital Derecho	0,00 (0,00)
Estructuras Límbicas Izquierdas	0,02 (0,14)
Estructuras Límbicas Derechas	0,02 (0,14)
Ganglios Basales Izquierdo	0,02 (0,14)
Ganglios Basales Derecho	0,04 (0,20)
Cerebelo Izquierdo	0,19 (0,57)
Cerebelo Derecho	0,17 (0,48)
Vermis	0,21 (0,46)

Se analizaron las diferencias de esta variable por lóbulos en relación con el sexo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las áreas ni en ninguno de los lóbulos.

A continuación, se analizaron las diferencias en relación con los dos grupos de edad. Los resultados se muestran en la tabla 5.7.

Tabla 5.7. Valores promedios (y DE) de SBS por lóbulo y hemisferio por franja de edad (menores o mayores de 65 años) en la población de referencia.

SBS por lóbulos, en función de la edad (Población referencia)			
Variable	Menores de 65 años (N:20)	Mayores de 65 años (N:28)	p-valor
Áreas cerebrales	m (DE)	m (DE)	
Frontal Izquierdo	0,00 (0,00)	0,18 (0,61)	NS
Frontal Derecho	0,00 (0,00)	0,14 (0,52)	NS
Parietal Izquierdo	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	NS
Parietal Derecho	0,00 (0,00)	0,07 (0,26)	NS
Temporal Izquierdo	0,05 (0,22)	0,21 (0,57)	NS
Temporal Derecho	0,05 (0,22)	0,14 (0,59)	NS
Occipital Izquierdo	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	NS
Occipital Derecho	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	NS
Estructuras Límbicas izquierdas	0,00 (0,00)	0,14 (0,45)	NS
Estructuras Límbicas Derechas	0,00 (0,00)	0,11 (0,31)	NS
Ganglios Basales Izquierdo	0,00 (0,00)	0,07 (0,26)	NS
Ganglios Basales Derecho	0,05 (0,22)	0,11 (0,31)	NS

Cerebelo Izquierdo	0,15 (0,49)	0,25 (0,65)	NS
Cerebelo Derecho	0,20 (0,52)	0,18 (0,55)	NS
Vermis	0,25 (0,44)	0,21 (0,79)	NS

Finalmente, con los valores promedios para cada una de las áreas, y para cada uno de los lóbulos, se calcularon los umbrales de normalidad de la población de referencia (para cada etiqueta y lóbulo) tomando en cuenta estos dos rangos de edad (menor y mayor a 65 años) considerando como umbral inferior de IM el valor promedio menos 2 DE y como umbral superior de ED y SBS el valor promedio más 2 DE.

5.1.3 Umbrales de normalidad

5.1.3.1 Población global

En la tabla 5.8, se presentan los umbrales de normalidad por lóbulos cerebrales para toda la población de referencia.

Tabla 5.8. Umbrales de normalidad para cada variable y lóbulo cerebral.

Variable		Umbrales de normalidad global					
Lóbulo cerebral	IM		ED		SBS		
	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	
Frontal	109,68	103,68	3,33	2,82	1,05	0,31	
Parietal	113,07	112,88	2,01	3,04	0,31	0,55	
Temporal	98,11	101,35	8,17	7,87	0,91	0,85	
Occipital	117,37	117,97	2,09	1,54	0,00	0,00	
Estructuras límbicas	95,78	96,72	11,47	11,46	0,45	0,45	
Ganglios basales	98,90	99,13	9,14	8,46	0,31	0,45	
Cerebelo	91,44	93,08	5,44	8,54	1,33	0,00	
Vermis	86,78		6,82		0,00		

En las siguientes tablas se presentan estos valores en función de la edad.

En la tabla 5.9 se presentan los umbrales de normalidad para los sujetos menores de 65 años.

Tabla 5.9. Umbrales de normalidad para menores de 65 años para cada variable y lóbulo cerebral.

Variable		Umbrales de normalidad menores de 65 años					
Lóbulo cerebral	IM		ED		SBS		
	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	
Frontal	112,29	106,22	1,47	1,05	0,00	0,00	
Parietal	112,87	112,49	0,22	0,69	0,00	0,00	
Temporal	104,45	109,54	1,37	1,11	0,50	0,50	
Occipital	115,49	116,68	1,25	1,43	0,00	0,00	
Estructuras límbicas	100,48	101,44	1,41	1,95	0,00	0,00	

Ganglios basales	104,33	104,74	0,00	9,58	0,00	0,50
Cerebelo	91,45	94,12	5,57	9,12	1,13	0,00
Vermis	86,74		5,84		0,00	

Y para los sujetos mayores de 65 años, se muestran en la tabla 5.10 los umbrales de normalidad:

Tabla 5.10. Umbrales de normalidad para mayores de 65 años para cada variable y lóbulo cerebral.

Variable	Umbrales de normalidad mayores de 65 años					
	IM		ED		SBS	
	lq.	Der.	lq.	Der.	lq.	Der.
Lóbulo cerebral						
Frontal	110,26	104,37	4,21	3,61	1,40	0,41
Parietal	114,69	114,50	2,67	3,99	0,41	0,74
Temporal	97,82	99,72	10,79	10,41	1,13	1,04
Occipital	118,61	118,72	2,53	1,62	0,00	0,00
Estructuras límbicas	94,17	95,12	15,12	15,04	0,60	0,60
Ganglios basales	96,00	95,71	12,22	7,70	0,41	0,41
Cerebelo	91,43	92,54	5,39	8,19	1,47	0,00
Vermis	87,09		7,54		0,00	

5.1.4 Descriptivo variables globales IM, ED, SBS

Finalmente, una vez aplicados los umbrales de normalidad definitivos, se obtuvieron los valores para las variables globales, variables principales del estudio, que permiten resumir en un único valor la IM, ED y SBS (tabla 5.11).

Tabla 5.11. Valores promedios (y DE) de las variables globales para la población de referencia.

Variables globales (Población referencia)	
	Normales
	m (DE)
IM Global	119,66 (7,05)
ED Global (en %)	1,02 (1,71)
SBS Global	1,10 (1,67)

Se observa que el valor global de IM de la población de referencia se sitúa alrededor de 120 puntos. Esto significa que la mayor parte de los vóxeles corticales de los sujetos de la población de referencia muestra un metabolismo mayor que en el cerebelo.

En relación con la variable ED, se observa que el porcentaje de defecto se sitúa al 1%, valor cercano al 0, resultado esperado dado que, al ser población de referencia, el metabolismo de estos debería ser normal. Lo mismo ocurre en la variable SBS, que obtiene una puntuación de 1,1 hecho que significa que los sujetos normales tienen de promedio 1 de las 116 etiquetas con el metabolismo por debajo el umbral de normalidad.

La figura 5.4, muestra de forma esquemática, los valores promedios de la población de referencia de las tres variables principales.

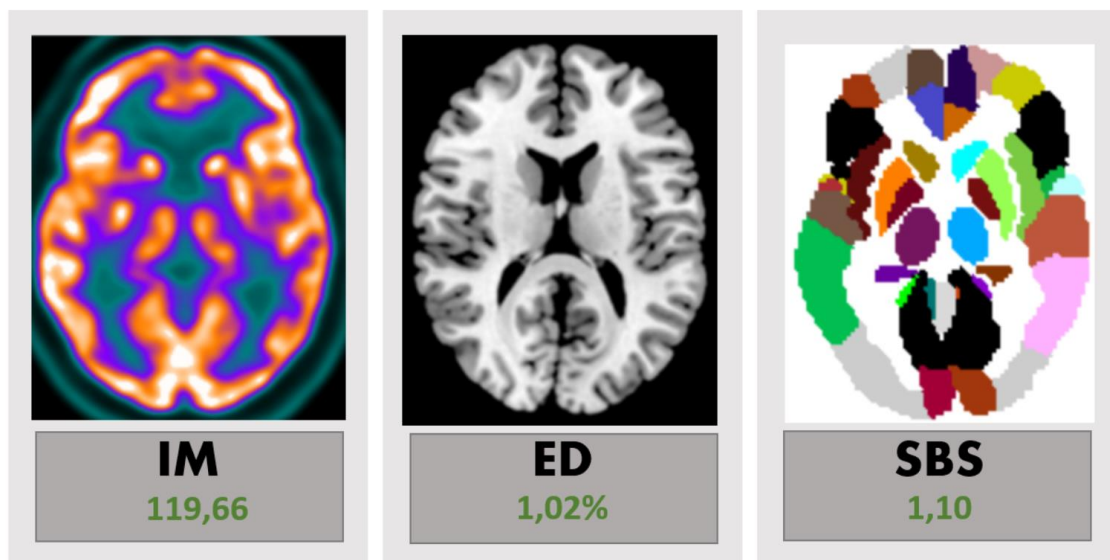


Figura 5.4. Representación de las variables principales del estudio. En verde se muestran los valores promedios de cada una de las variables en la población de referencia normal. .

5.1.5 Resumen del capítulo

Se realizó el análisis descriptivo de las tres variables principales a nivel regional, de lóbulo y global para la población de referencia.

Se calcularon las variables **Intensidad de Metabolismo (IM lóbulo)**, **Extensión de Defecto (ED lóbulo)** y **Severity Brain Score (SBS lóbulo)** a nivel de lóbulo. Se presentan en este capítulo los descriptivos (media y desviación estándar) para cada una de ellas.

Se analizaron las diferencias de IM lóbulo con el género y edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el género, pero sí entre dos grupos de edad (menores y mayores de 65 años) en regiones principalmente anteriores (frontal y cingulado anterior).

La variable ED lóbulo mostró diferencias estadísticamente con relación a los dos grupos de edad (menores y mayores de 65 años). Estas diferencias significativas se localizaron en regiones frontal y áreas anteriores límbicas principalmente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación al género.

Con relación a la variable de defecto acumulado a nivel de lóbulo, SBS lóbulo, no mostró diferencias significativas en los rangos de edad en ninguno de los lóbulos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación al género.

Se presentan los umbrales de normalidad para las variables IM lóbulo, ED lóbulo y SBS lóbulo a nivel de lóbulo, para cada rango de edad.

Se ha obtenido el valor promedio de las variables principales del estudio (IM, ED y SBS) que comprenden el valor global de toda la imagen, para la población de referencia.

5.2 Análisis transversal: Normales vs Pacientes

En el capítulo anterior se han descrito las distintas variables a nivel de lóbulo y a nivel global para la población de referencia.

En base a estos valores, en este capítulo se analizan las mismas variables en la población de estudio y se comparan cada una de las variables definidas, a nivel de lóbulo y a nivel global. El objetivo de este capítulo es determinar si la utilización de estas variables permite detectar las alteraciones metabólicas asociadas a la aparición de la EA, y también en base a distintos estadios clínicos.

En primer lugar, se analizaron las diferencias de edad entre la población de referencia normal y la población de estudio, pacientes con EA leve a moderada. La población de referencia normal tenía un promedio de $65,57 \pm 6,59$ (media \pm DE) años y los pacientes estudiados de $69,40 \pm 7,62$ años. Se realizó una prueba de comparación de medias para muestras independientes y se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de las dos poblaciones. Estos resultados confirman que ambos grupos están ajustados por edad.

5.2.1 Análisis regional

La población de pacientes estudiada presentó diferencias significativas respecto a la población de referencia especialmente en las cortezas parietotemporales y en las cortezas posterior cingulado-precuneus.

Se analizaron el % de pacientes que presentaban alteraciones en cada una de las etiquetas las 116 regiones del atlas considerando como región alterada aquellas etiquetas en las que el grado de alteración de la región es mayor a 1 (lo que representa que la IM promedio está como mínimo a 2 DE del umbral de normalidad) y como región preservada (es decir, con metabolismo normal) cuando el grado de alteración de la región es 0.

Más de un 75% de los pacientes presentaron alteración metabólica (el valor promedio de IM en la región estaba como mínimo a 2 DE del umbral de normalidad) significativa en regiones temporales (Temporal_Mid_L), parietales (Angular_L, Angular_R) y cingulado posterior (Cingulum_Post_L), y entre un 65-75% de los pacientes en regiones temporales (Temporal_Mid_R, Temporal_Sup_L), regiones parietales (Parietal_Inf_L, SupraMarginal_L, Precuneus_L, Parietal_Inf_R) y cingulado posterior (Cingulum_Post_R).

Las regiones más preservadas fueron las del cerebelo y ganglios basales (menos del 10% de los pacientes presentaron alteración en alguna de estas regiones).

5.2.2 Descriptivo por lóbulos

En primer lugar, se seleccionaron todos los sujetos normales y todo el grupo de pacientes y se analizaron las distintas áreas cerebrales, y a continuación se agruparon los resultados en lóbulos.

5.2.2.1 Intensidad metabólica por lóbulos ($IM_{\text{lóbulo}}$)

La tabla 5.12 presenta los resultados promedios y desviación estándar de la variable $IM_{\text{lóbulo}}$ para cada uno de los lóbulos cerebrales para la población de referencia normal, así como el grupo de pacientes a estudiar.

Tabla 5.12. Comparación de la intensidad metabólica entre poblaciones de sujetos normales (o referencia) y pacientes (población de estudio) expresado mediante m (DE) para la variable IM y lóbulo cerebral.

Variable	Comparación poblaciones $IM_{\text{lóbulo}}$			
	Lóbulo cerebral	Normales (N: 48)	Pacientes (N:309)	p-valor
Frontal Izquierdo		132,32 (11,32)	110,50 (8,46)	<0,001
Frontal Derecho		123,98 (10,15)	112,54 (8,56)	<0,001
Parietal Izquierdo		133,82 (10,37)	108,93 (11,10)	<0,001
Parietal Derecho		134,96 (11,04)	110,46 (11,98)	<0,001
Temporal Izquierdo		116,34 (9,11)	95,96 (7,70)	<0,001
Temporal Derecho		119,50 (9,08)	99,75 (7,92)	<0,001
Occipital Izquierdo		137,73 (10,18)	115,13 (9,87)	<0,001
Occipital Derecho		139,29 (10,66)	116,66 (10,48)	<0,001
Estructuras Límbicas izquierdas		112,04 (8,13)	96,71 (6,53)	<0,001
Estructuras Límbicas Derechas		112,36 (7,82)	97,87 (6,78)	<0,001
Ganglios Basales Izquierdo		123,37 (12,23)	105,20 (9,34)	<0,001
Ganglios Basales Derecho		121,54 (11,21)	105,56 (9,20)	<0,001
Cerebelo Izquierdo		94,92 (1,74)	95,31 (2,41)	NS
Cerebelo Derecho		96,81 (1,87)	97,38 (2,36)	NS
Vermis		95,88 (4,55)	99,99 (5,24)	<0,001

La misma información en formato gráfico y agrupando los dos hemisferios se muestra en la figura 5.5.

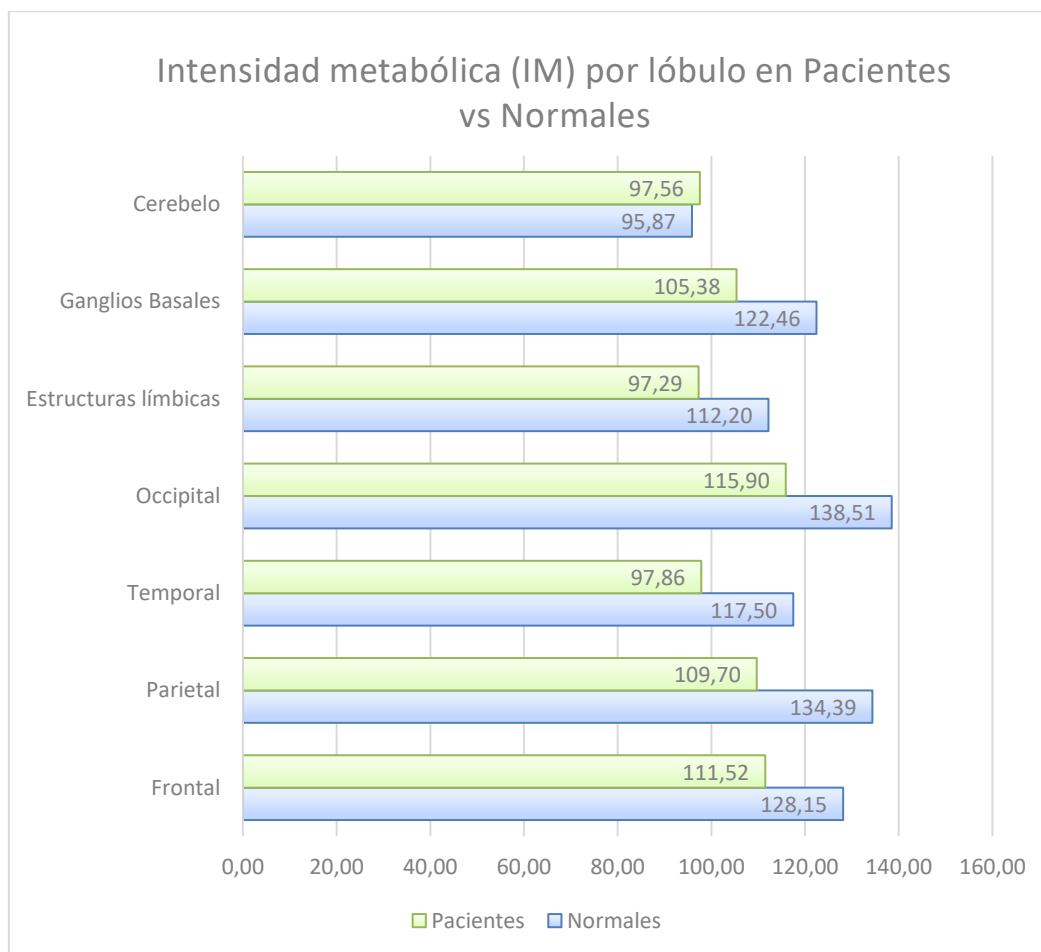


Figura 5.5. Comparación de la intensidad metabólica entre poblaciones Normal (o referencia) y Pacientes (población de estudio) expresado mediante promedio de la variable IM y lóbulo cerebral.

Se observa que el valor promedio de metabolismo en todos los lóbulos es inferior a los de la población de referencia. Analizando estas diferencias entre ambas poblaciones se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en todos los lóbulos del cerebro exceptuando en el cerebelo.

5.2.2.2 Extensión de Defecto por lóbulos ($ED_{lóbulo}$)

A continuación, en la tabla 5.13, se presentan las medias (DE) para cada uno de los lóbulos cerebrales, para la variable ED de la población de estudio (pacientes) en relación con la población normal.

Tabla 5.13. Comparación de la extensión de defecto metabólico entre poblaciones Normal (o referencia) y Pacientes (población de estudio) expresado mediante m (DE) para la variable ED y lóbulo cerebral.

Variable	Comparación poblaciones ED lóbulo (en %)		
Lóbulo cerebral	Normales (%)	Pacientes (%)	p-valor
Frontal Izquierdo	0,64 (1,34)	17,49 (13,61)	<0,001
Frontal Derecho	0,51 (1,16)	13,02 (12,03)	<0,001
Parietal Izquierdo	0,28 (0,87)	21,08 (17,42)	<0,001
Parietal Derecho	0,45 (1,29)	18,23 (17,64)	<0,001
Temporal Izquierdo	1,15 (3,51)	22,25 (16,35)	<0,001
Temporal Derecho	1,09 (3,39)	18,70 (15,52)	<0,001
Occipital Izquierdo	0,49 (0,80)	17,02 (14,78)	<0,001
Occipital Derecho	0,37 (0,58)	16,17 (15,68)	<0,001
Estructuras Límbicas izquierdas	1,86 (4,80)	18,02 (12,21)	<0,001
Estructuras Límbicas Derechas	1,92 (4,77)	17,09 (11,57)	<0,001
Ganglios Basales Izquierdo	0,87 (4,13)	11,84 (15,94)	<0,001
Ganglios Basales Derecho	1,04 (3,71)	12,11 (15,80)	<0,001
Cerebelo Izquierdo	1,45 (1,99)	2,79 (2,59)	NS
Cerebelo Derecho	2,06 (3,24)	2,29 (2,92)	NS
Vermis	1,12 (2,85)	1,12 (3,62)	NS

La misma información en formato gráfico y agrupando los dos hemisferios se muestra en la figura 5.6, mediante la distribución de los valores medios de cada lóbulo para cada población.

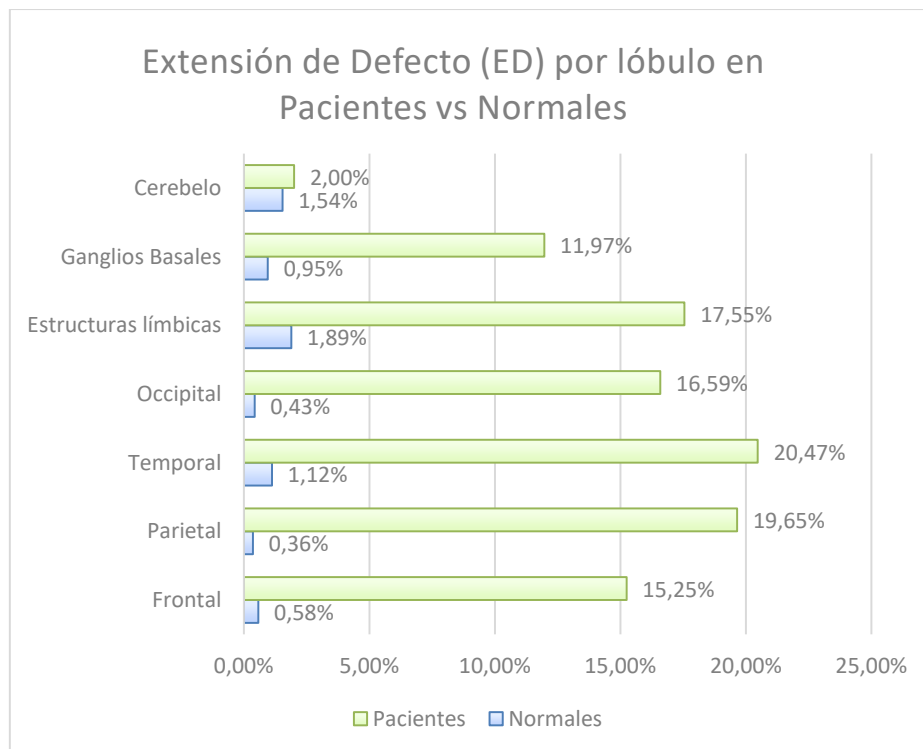


Figura 5.6. Comparación de la extensión de defecto metabólico entre poblaciones Normal (o referencia) y Pacientes (población de estudio) expresado mediante promedio de la variable ED y lóbulo cerebral.

Se observa que el valor promedio de extensión de defecto en todos los lóbulos es superior a los de la población de referencia. Analizando estas diferencias, se observó que eran estadísticamente significativas en todos los lóbulos del cerebro exceptuando en el cerebelo. Esto, confirma que la población con demencia tiene alteradas en más o menos grado los distintos lóbulos cerebrales, y el área más conservada es el cerebelo que no se ve afectado por la enfermedad.

También se puede observar que los lóbulos con afectación más extensa son el temporal, parietal y estructuras límbicas y en menor grado el frontal, lóbulo occipital y ganglios basales.

5.2.2.3 Severity Brain Score por lóbulos (SBS lóbulo)

En la tabla 5.14, se presentan las medias (Desviación estándar) para cada uno de los lóbulos cerebrales, para la variable SBS.

Tabla 5.14. Comparación de la severidad de defecto metabólico entre poblaciones Normal (o referencia) y Pacientes (población de estudio) expresado mediante m (DE) para la variable SBS y lóbulo cerebral.

Variable	Comparación poblaciones SBS lóbulo		
	Normales (N: 48)	Pacientes (N:309)	<i>p</i> -valor
Lóbulo cerebral			
Frontal Izquierdo	0,10 (0,47)	7,59 (6,76)	<0,001
Frontal Derecho	0,02 (0,14)	9,57 (6,50)	<0,001
Parietal Izquierdo	0,02 (0,14)	6,64 (4,82)	<0,001
Parietal Derecho	0,06 (0,24)	5,28 (4,64)	<0,001
Temporal Izquierdo	0,13 (0,39)	5,10 (3,52)	<0,001
Temporal Derecho	0,10 (0,37)	4,47 (3,84)	<0,001
Occipital Izquierdo	0,00 (0,00)	4,96 (4,41)	<0,001
Occipital Derecho	0,00 (0,00)	4,34 (4,38)	<0,001
Estructuras Límbicas izquierdas	0,04 (0,20)	3,10 (2,34)	<0,001
Estructuras Límbicas Derechas	0,04 (0,20)	3,01 (2,46)	<0,001
Ganglios Basales Izquierdo	0,02 (0,14)	0,77 (1,28)	<0,001
Ganglios Basales Derecho	0,04 (0,20)	0,90 (1,46)	<0,001
Cerebelo Izquierdo	0,19 (0,57)	0,58 (1,13)	NS
Cerebelo Derecho	0,17 (0,48)	0,37 (0,78)	NS
Vermis	0,21 (0,46)	0,20 (0,66)	NS

La figura 5.7 muestra la distribución de los valores medios de cada lóbulo para cada población.

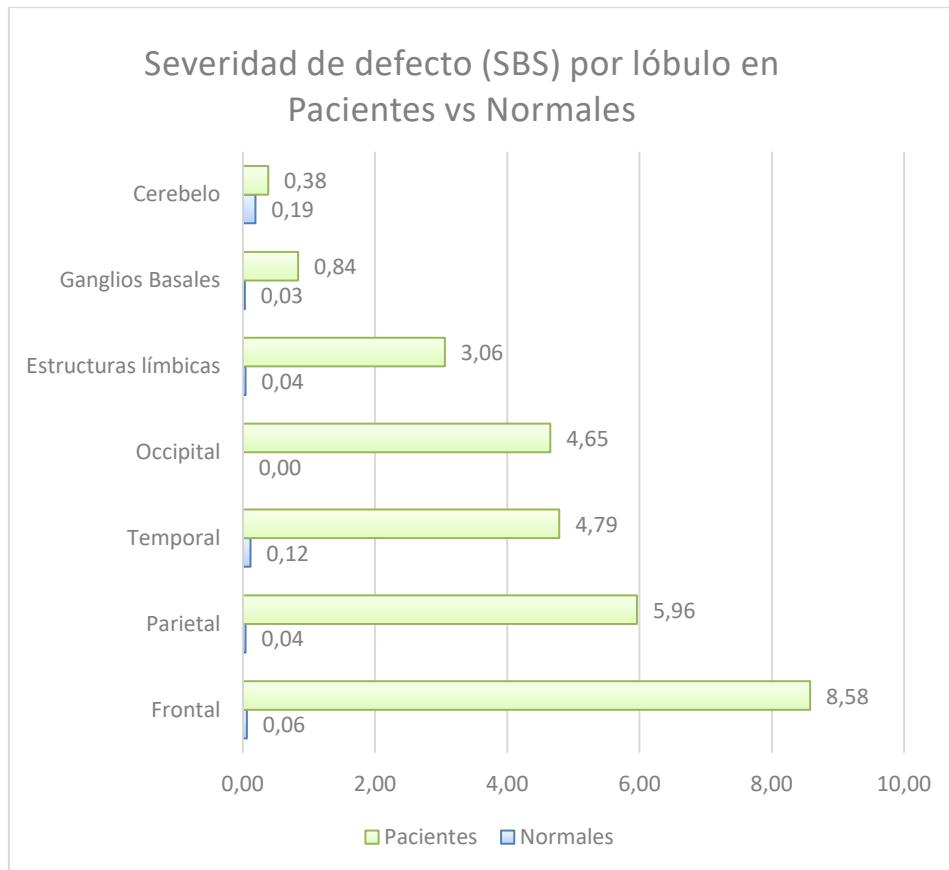


Figura 5.7. Comparación de la severidad de defecto metabólico entre poblaciones Normal (o referencia) y Pacientes (población de estudio) expresado mediante promedio de la variable SBS y lóbulo cerebral.

Se observa que el valor promedio de SBS en todos los lóbulos es superior a los de la población de referencia. El valor más alto lo alcanza el lóbulo frontal. La justificación de ello está directamente relacionada con el peso que tiene cada lóbulo con relación al número de áreas que lo componen. El valor de SBS está directamente relacionado con el número de áreas que forman cada uno de los lóbulos. En el lóbulo frontal, se están sumando todas aquellas áreas afectadas, con un total de 14 áreas por hemisferio; en el lóbulo parietal, se están sumando todas aquellas áreas afectadas con un total de 7 áreas; en el lóbulo temporal, se están sumando todas aquellas áreas afectadas con un total de 6 áreas; en el lóbulo occipital, se están sumando todas aquellas áreas afectadas con un total de 7 áreas; en las estructuras límbicas, se están sumando todas aquellas áreas afectadas con un total de 6 áreas. Por este motivo este valor no se puede comparar con los otros lóbulos cerebrales, ya que está sumando distinta cantidad de áreas cerebrales. En esta variable se observó que existen diferencias estadísticamente significativas en todos los lóbulos del cerebro exceptuando en el cerebelo.

El motivo por el que se eligió analizar el valor acumulado de defectos y no el valor promedio de defectos fue para poder discriminar mejor la gravedad de la alteración metabólica. A continuación, se muestra la diferencia entre el valor acumulado y el valor promedio de todas las áreas en todas las áreas que conforman cada lóbulo, para la población de pacientes.

Tabla 5.15. Comparación entre el valor acumulado de DE respecto a la normalidad (SBS) y el valor promedio.

Variable	Comparación población estudio SBS lóbulo		
	Lóbulo cerebral	Acumulado (SBS lóbulo)	Valor promedio
Frontal Izquierdo		7,59 (6,76)	0,54 (0,48)
Frontal Derecho		6,57 (6,50)	0,47 (0,46)
Parietal Izquierdo		6,64 (4,82)	0,95 (0,69)
Parietal Derecho		5,28 (4,64)	0,75 (0,66)
Temporal Izquierdo		5,10 (3,52)	0,85 (0,59)
Temporal Derecho		4,47 (3,84)	0,75 (0,64)
Occipital Izquierdo		4,96 (4,41)	0,71 (0,63)
Occipital Derecho		4,34 (4,38)	0,62 (0,63)
Estructuras Límbicas izquierdas		3,10 (2,34)	0,52 (0,39)
Estructuras Límbicas Derechas		3,01 (2,46)	0,50 (0,41)
Ganglios Basales Izquierdo		0,77 (1,28)	0,19 (0,32)
Ganglios Basales Derecho		0,90 (1,46)	0,22 (0,37)
Cerebelo Izquierdo		0,58 (1,13)	0,06 (0,13)
Cerebelo Derecho		0,37 (0,78)	0,04 (0,09)
Vermis		0,20 (0,66)	0,03 (0,08)

Como se puede observar el valor promedio no permite reflejar el daño acumulado global.

5.2.3 Descriptivo variables globales IM, ED, SBS

A continuación, en la tabla 5.16, se presentan los valores para las variables globales (un único valor para todo el cerebro) para IM, ED y SBS, para los grupos normales y pacientes patológicos y la significación estadística entre ambos.

Tabla 5.16. Valor promedio (y DE) de cada una de las variables principales de estudio para la población de referencia (Normales) y la población de estudio (Pacientes).

Variable	Grupos		
	Normales	Pacientes	p-valor
	m (DE)	m (DE)	
IM _{Global}	119,66 (7,05)	104,53 (5,28)	<0,001
ED _{Global} (en %)	1,02 (1,71)	13,95 (8,80)	<0,001
SBS _{Global}	1,10 (1,67)	54,41 (34,82)	<0,001

La figura 5.8 muestra de forma esquemática el valor promedio para cada una de las poblaciones para las tres variables.

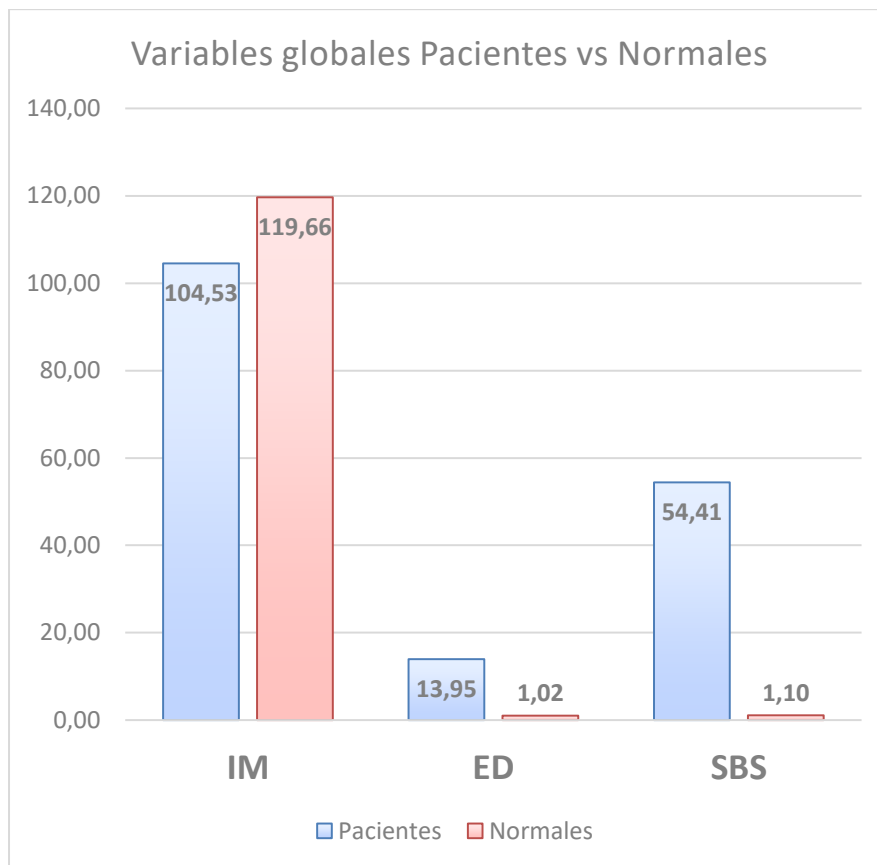


Figura 5.8. Representación gráfica del valor promedio de cada una de las variables principales de estudio para la población de referencia (Normales) y la población de estudio (Pacientes).

Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las tres variables.

Las diferencias entre población normal y pacientes con EA se resumen a continuación:

- Existe una diferencia de 15 puntos en la variable IM
- Existe una diferencia de 12,93% en la variable ED
- Existe una diferencia de 53,31 puntos acumulados en la variable SBS

5.2.4 Descriptivo variables globales IM, ED, SBS por estadio clínico

Dado que el valor de las variables puede variar significativamente en función del estadio clínico inicial, se analizaron las diferencias entre normales y pacientes, subdividiendo los resultados en función de su estado cognitivo (basado en puntuación MMSE) clasificándose como *EAI* o *EAm*.

Se analizan a continuación las variables globales para determinar las diferencias entre grupos Normal, *EAI* y *EAm*.

5.2.4.1 Intensidad de Metabolismo (IM)

Para la variable Intensidad de metabolismo se observaron los valores mostrados en la tabla 5.17.

Tabla 5.17. Valor promedio de la variable IM (y DE) para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm). La última columna muestra la significación estadística de la comparación de medias entre grupos ($\neq p < 0,001$ vs EAI, $*$ $p < 0,001$ vs Normales, Ω $p < 0,001$ vs Normales).

IM				
	Normales	EAI	EAm	p-valor
	m (DE)	m (DE)	m (DE)	
IM	119,66 (7,05)	105,75 (5,41) *	103,31 (4,87) ^{¥Ω}	<0,001

Se realizó un análisis de varianza post-hoc con corrección por Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos y se observó que existían diferencias entre todas las comparaciones.

Las diferencias de promedio para la variable IM entre población normal, EAI y EAm fue la siguiente:

- Existe una diferencia de 13,91% entre normales y EAI
- Existe una diferencia de 2,44% entre EAI y EAm
- Existe una diferencia de 16,35% entre normales y EAm

La figura 5.9, muestra, en un diagrama de cajas, la distribución de la intensidad para cada subgrupo clínico en relación con la distribución de valores de la población normal.

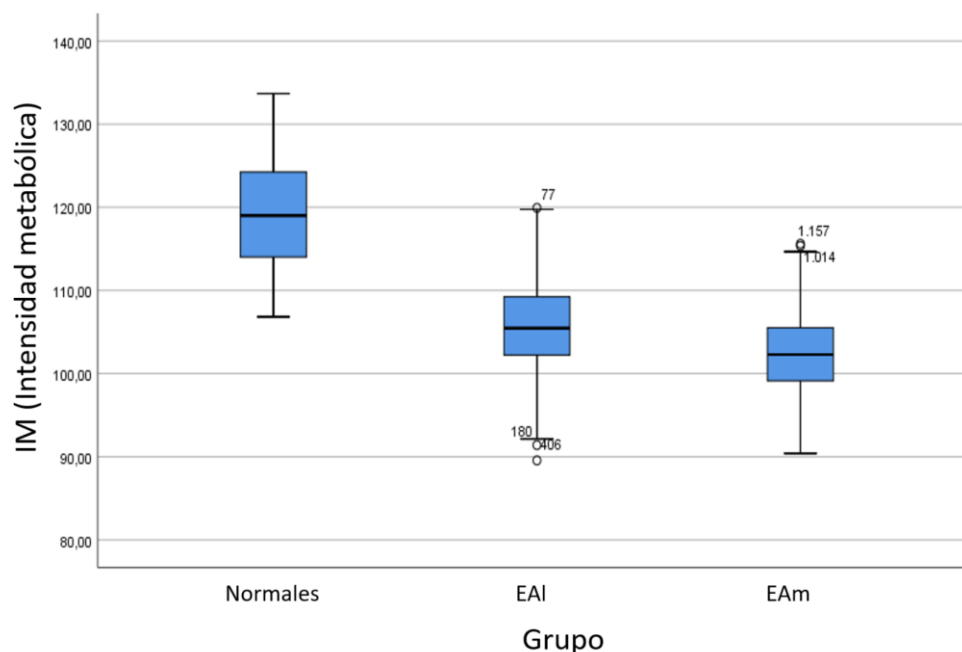


Figura 5.9. Representación gráfica en diagrama de cajas de la distribución de la variable variable IM para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm).

5.2.4.2 Extensión de Defecto (ED)

Para la variable extensión de defecto global se observaron los siguientes valores, mostrados en la tabla 5.18.

Tabla 5.18. Valor promedio de la variable ED (y DE) para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm). La última columna muestra la significación estadística de la comparación de medias entre grupos (¥ $p < 0,001$ vs EAI, * $p < 0,001$ vs Normales, Ω $p < 0,001$ vs Normales).

ED (en %)				
	Normales	EAI	EAm	p-valor
	m (DE)	m (DE)	m (DE)	
ED	1,02 (1,71)	11,21 (7,98) *	16,67 (8,75) ¥ Ω	<0,001

Se realizó un análisis de varianza post-hoc con corrección por Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos y se observó que existían diferencias entre todas las comparaciones.

Las diferencias de promedio para la variable ED entre población normal, EAI y EAm fue la siguiente:

- Existe una diferencia de 10,19% entre normales y EAI
- Existe una diferencia de 5,46% entre EAI y EAm
- Existe una diferencia de 15,65% entre normales y EAm

La figura 5.10, muestra, en un diagrama de cajas, la distribución de la ED para cada subgrupo clínico en relación con la distribución de valores de la población normal.

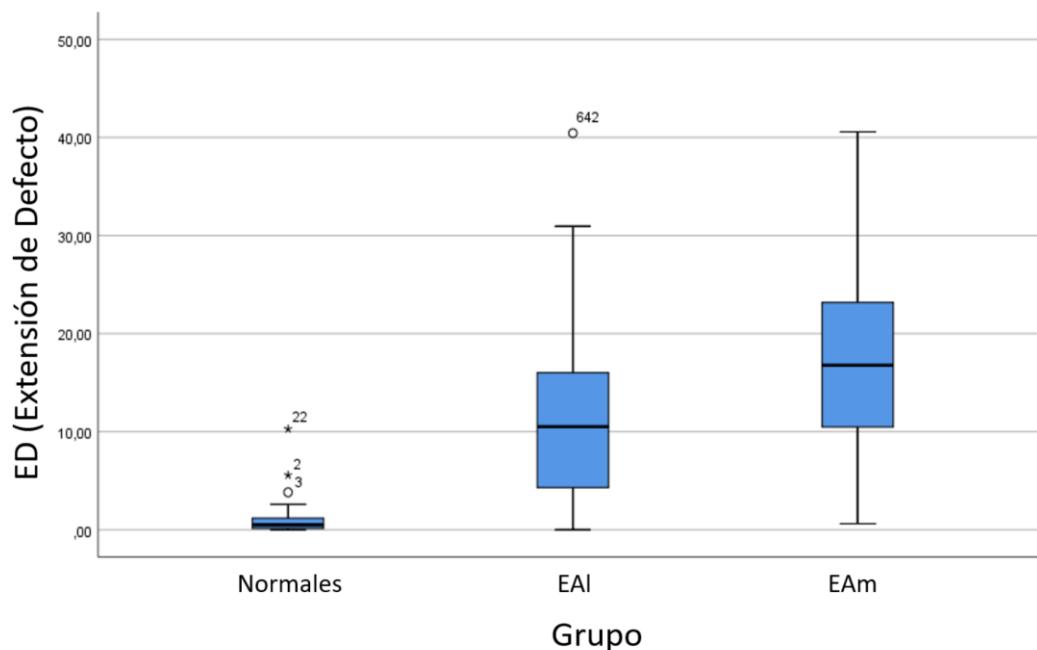


Figura 5.10. Representación gráfica en diagrama de cajas de la distribución de la variable variable ED para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm).

5.2.4.3 Severity Brain Score (SBS)

Finalmente, para la variable de severidad, SBS, se observaron los resultados presentados en la tabla 5.19.

Tabla 5.19. Valor promedio de la variable SBS (y DE) para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm). La última columna muestra la significación estadística de la comparación de medias entre grupos (¥ $p < 0,001$ vs EAI, * $p < 0,001$ vs Normales, Ω $p < 0,001$ vs Normales).

SBS				p-valor
Normales	EAI	EAm		
m (DE)	m (DE)	m (DE)		
SBS	1,10 (1,67)	45,48 (31,90) *	63,29 (35,43) ¥ Ω	<0,001

Se realizó un análisis de varianza post-hoc con corrección por Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos y se observó que existían diferencias entre todas las comparaciones.

Las diferencias de promedio para la variable SBS entre población normal, EAI y EAm fue la siguiente:

- Existe una diferencia de 44,38 puntos entre normales y EAI
- Existe una diferencia de 17,81 puntos entre EAI y EAm
- Existe una diferencia de 62,19 puntos entre normales y EAm

La figura 5.11, muestra, en un diagrama de cajas, la distribución de la extensión de defecto para cada subgrupo clínico con relación a la distribución de valores de la población normal.

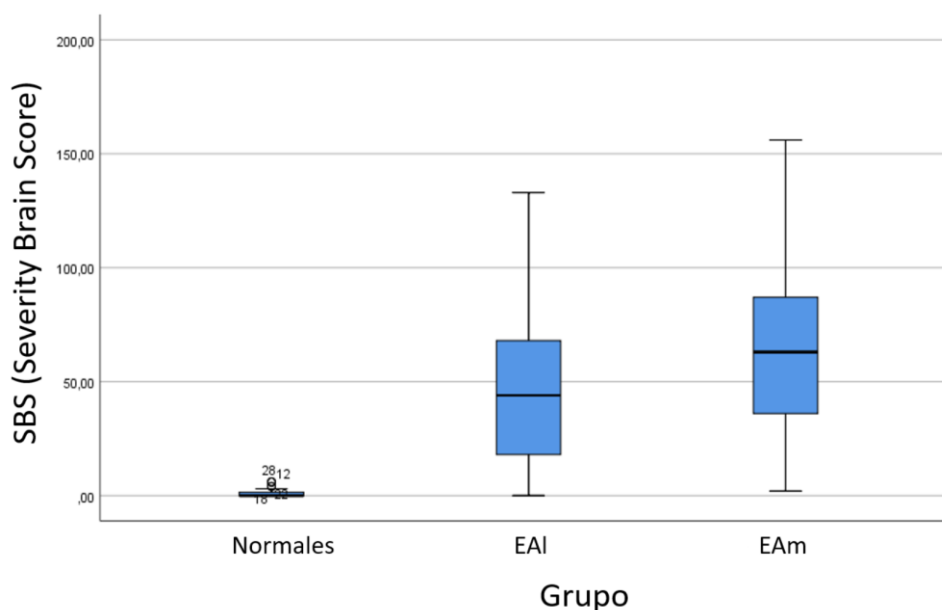


Figura 5.11. Representación gráfica en diagrama de cajas de la distribución de la variable variable SBS para la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm).

Cabe destacar que esta variable global representa el valor acumulado de áreas alteradas (en base al número de desviaciones estándar del valor promedio de la etiqueta vs la población de referencia).

La figura 5.12 muestra, a modo resumen, con el valor promedio de cada variable para cada uno de los grupos estudiados en este apartado.

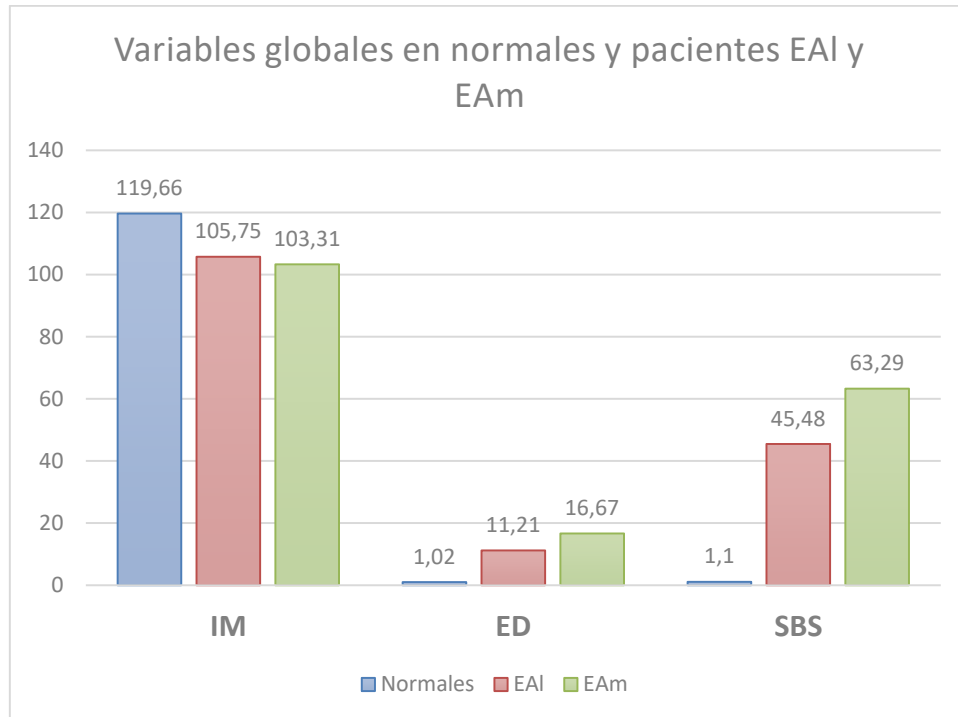


Figura 5.12. Representación gráfica del valor promedio de cada una de las variables principales de estudio para la población de referencia (Normales) y la población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial, leve (EAI) o moderado (EAm).

A pesar de que las tres variables globales presentan diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones, parece que esta diferencia es más evidente en las variables ED y la variable SBS. Esto nos hace presuponer que esta variable puede jugar un papel importante a la hora de clasificar un paciente como positivo o negativo de demencia.

Por este motivo, en el siguiente apartado se analiza el rendimiento diagnóstico de estas dos variables a la hora de clasificar un PET-FDG con deterioro cognitivo como normal o patológico.

5.2.5 Interpretación visual

Un observador experimentado analizó los 309 sujetos del grupo de estudio y los 48 sujetos del grupo de referencia, en el que se puntuaron por separado la región temporal, occipital, frontal y parietal según si estos territorios mostraban alteración metabólica en uno o dos hemisferios.

Tabla 5.20. Resultados de la interpretación visual en el que se determinaron los territorios que mostraban alteración metabólica en uno o dos hemisferios.

	Población de referencia (BD Normalidad)			Población de estudio (pacientes con EA, EAI y EAm)		
	Normal	Afectación unilateral	Afectación bilateral	Normal	Afectación unilateral	Afectación bilateral
Temporal	48	0	0	54	41	214
Parietal	48	0	0	105	62	142
Frontal	48	0	0	166	46	97
Occipital	48	0	0	302	2	5
Total	48	0		52	257	

La interpretación visual de los resultados determinó que todos los sujetos de la población de referencia fueron clasificados como negativos.

De la población de estudio (pacientes con EA, EAI y EAm), 52 pacientes del grupo de estudio no presentaban alteración en ninguno de los territorios anteriormente mencionados y por lo tanto se informaron como estudios sin alteraciones metabólicas. El resto, 257, presentó mayoritariamente alteraciones bilaterales en lóbulo temporal y parietal. Aproximadamente un tercio de los casos presentaron alteraciones bilaterales en lóbulo frontal y finalmente el lóbulo menos afectado fue el occipital.

5.2.6 Validación de las variables globales IM, ED y SBS

5.2.6.1 Curva ROC

Para la validación del método, se seleccionó toda la muestra de pacientes (incluyendo los EAI) como criterio de positividad, dados los resultados del apartado anterior donde se muestran unos resultados para las variables globales significativamente distintas en relación con el grupo normal.

Con el fin de determinar el rendimiento diagnóstico de las 3 variables globales, se procedió a calcular la curva ROC de todas las variables, tomando como referencia la población de referencia, el grupo de Normales, sin alteraciones cognitivas.

Se realiza a continuación la curva ROC para cada una de las variables por separado.

En primer lugar, se realizó la de la variable global de intensidad, IM (ver figura 5.13).

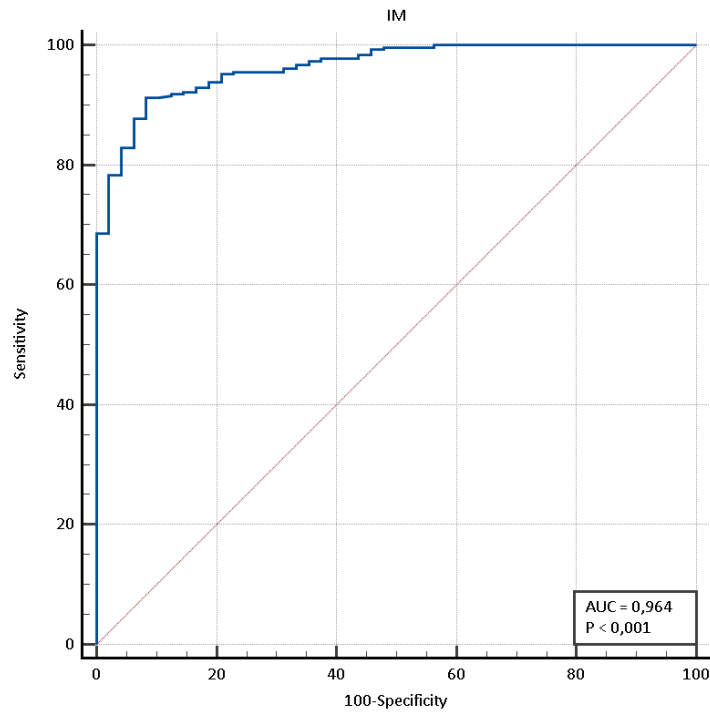


Figura 5.13. Curva ROC para la variable IM.

A continuación, se realizó la curva ROC del resto de variables, ED y SBS, representadas en la figura 5.14.

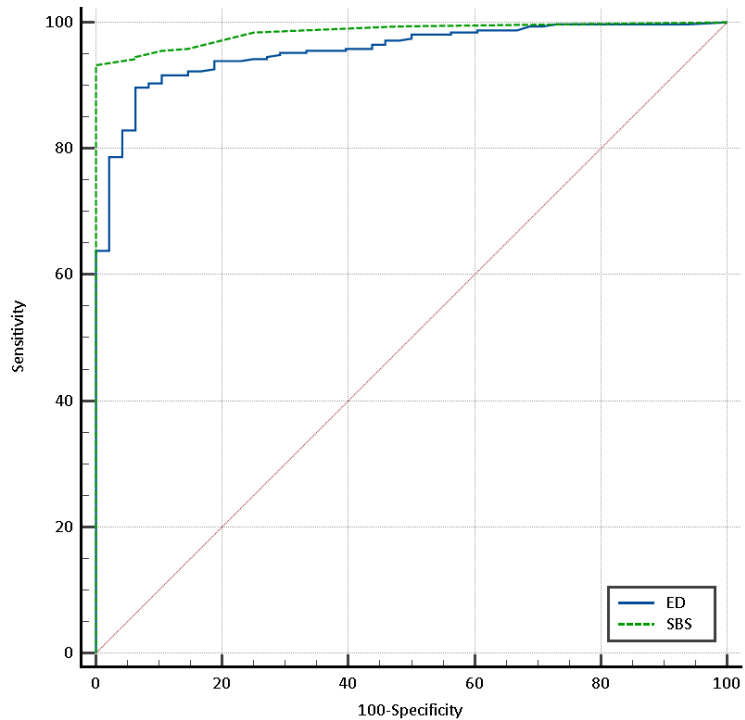


Figura 5.14. Curva ROC para las variables ED y SBS.

El área bajo la curva para la variable IM fue de 0,964 (IC del 95%: 0,939-0,981), para ED fue de 0,955 (IC del 95%: 0,928-0,974) y finalmente para la variable SBS fue de 0,985 (IC del 95%: 0,966-0,995).

A continuación, se determinó el **Índice de Youden** y el criterio asociado que permite seleccionar el valor de corte óptimo en base a todos los puntos de una curva ROC.

Tabla 5.21. Índice de Youden que permite seleccionar el corte óptimo para la variable IM.

IM	
Youden index J	0,8293
Associated criterion	<111,71
Sensitivity	91,26
Specificity	91,67

Tabla 5.22. Índice de Youden que permite seleccionar el corte óptimo para la variable ED.

ED (en %)	
Youden index J	0,834
Associated criterion	>2,6
Sensitivity	89,640
Specificity	93,750

Tabla 5.23. Índice de Youden que permite seleccionar el corte óptimo para la variable SBS.

SBS	
Youden index J	0,932
Associated criterion	>6
Sensitivity	93,200
Specificity	100,000

Así pues, el valor óptimo que maximiza la sensibilidad y la especificidad para la variable SBS es de 6 (valor en el cual el método es un **93,200% sensible y 100% específico**), de 2,6 % para la variable ED (valor en el cual el método alcanza una sensibilidad del 89,640% y una especificidad del 93,750%) y finalmente para la variable IM de 111,71 (valor en el cual el método alcanza una sensibilidad del 91,26% y una especificidad del 91,67%).

De las tres variables, la que consigue un área bajo la curva mayor, es la de la variable SBS.

Considerando estos valores como los cortes óptimos entre la clasificación de positivo/negativo, y, por lo tanto, de umbral de normalidad, la figura siguiente representa de forma esquemática cómo se obtienen las tres variables globales, y los valores reales para cada una de estas de un sujeto con alteraciones metabólicas moderadas y entre paréntesis los valores de corte.

5.2.6.2 Rendimiento diagnóstico

Con la finalidad de determinar la fiabilidad del método presentado en este trabajo se procedió a calcular el rendimiento diagnóstico para cada una de las variables globales como variables de clasificación del PET-FDG.

Para cada una de las variables se calcularon los Verdaderos Positivos, los Falsos Positivos, los Falsos Negativos y los Verdaderos Negativos. Con estos datos se calculó la Validez, que se calcula como:

$$\text{Validez} = ((VP + VN)) / \text{Total} = ((VP + VN)) / ((a + b + c + d))$$

Finalmente se determinó el Valor Predictivo Positivo (VPP) y el Valor Predictivo Negativo (VPN):

$$VPP = VP / ((Pruebaspositivas)) = VP / ((a + b))$$

$$VPN = VN / ((Pruebanegativas)) = VN / ((c + d))$$

La tabla 5.24 presenta los resultados obtenidos de este análisis.

Tabla 5.24. Parámetros relacionados con el uso de pruebas diagnósticas para la validación de las variables IM, ED y SBS como clasificadoras.

	IM	ED	SBS
Verdaderos Positivos (VP)	282	276	288
Verdaderos Negativos (VN)	44	45	48
Falsos Positivos (FP)	4	3	0
Falsos Negativos (FN)	27	33	21
Validez diagnóstica	0,913	0,899	0,941
Valor Predictivo Positivo	0,986	0,989	1
Valor Predictivo Negativo	0,619	0,576	0,690

Parece claro que, de las tres variables globales, el parámetro que presenta una mayor fiabilidad, con la mejor validez diagnóstica y VPN y VPP, es la variable SBS, a pesar de que las tres muestran unos resultados excelentes (con valores bajo la curva ROC superiores al 0,950) como variables de clasificación para este tipo de población.

Analizando sólo la población de estudio y comparando los resultados con el análisis visual, de los sujetos de estudio (pacientes) se obtienen los resultados presentados en la tabla 5.25.

Tabla 5.25. Comparación de los resultados de clasificación mediante análisis visual o clasificación según variable global (IM, ED y SBS).

	Análisis cualitativo		Análisis cuantitativo		
	Visual	IM	ED	SBS	
FN	52	27	33	21	
VP	257	282	276	288	
Sensibilidad (%)	83,17	91,26	89,32	93,20	

Los resultados muestran que el análisis cuantitativo mejora la sensibilidad para la población de estudio.

La curva ROC de la figura 5.15 muestra las comparaciones entre el análisis visual y el análisis cuantitativo (mediante las variables globales ED y SBS).

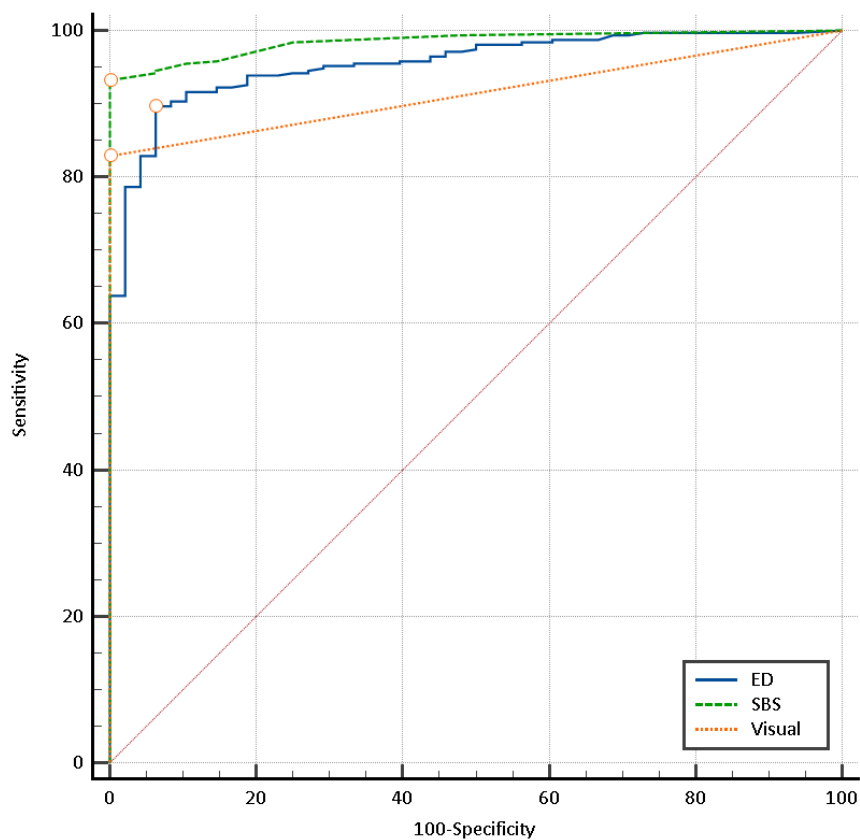


Figura 5.15. Curva ROC comparativa del análisis visual con el análisis cuantitativo mediante las variables ED y SBS.

5.2.7 Clasificación de los pacientes con SBS

5.2.7.1 Análisis global

Hemos visto que clasificando la población entre normales y pacientes, podemos clasificar el 100% de los Sujetos normales como negativos, y un 93,20% de los pacientes como positivos.

Tabla 5.26. Clasificación de los sujetos de la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) mediante variable global SBS.

Clasificación mediante variable SBS				
	Normales (N:48)		Pacientes (N:309)	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
Áreas diana	0 0,00%	48 100,00%	288 93,20 %	21 6,80%

De la tabla anterior se observa que 21 pacientes (con EA confirmada) fueron clasificados como negativos.

5.2.7.2 Análisis por estado clínico inicial

Aun así, a pesar de tener un diagnóstico por EA, en los pacientes con alteraciones cognitivas leves, no siempre presentan un patrón metabólico alterado. Es por este motivo, que a continuación se analizaron los positivos y negativos en función del subgrupo clínico, analizando por separado los pacientes *EAI* (154 pacientes) y los pacientes *EAm* (155 pacientes). Los resultados se presentan en la tabla 5.27.

Tabla 5.27. Clasificación de los sujetos de la población de referencia (Normales) y población de estudio (Pacientes) según estadio clínico inicial leve (*EAI*) o moderado (*EAm*) mediante variable global SBS.

Clasificación mediante variable SBS						
	Normales (N:48)		<i>EAI</i> (N:154)		<i>EAm</i> (N:155)	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
Global	0 0,00%	48 100,00%	138 89,61%	16 10,39%	150 96,77%	5 3,23%

En esta tabla, se observa que en el grupo de pacientes *EAm*, un 96,77% de los pacientes se clasifica como positivo (un 3,23% son clasificados como negativos) y que este porcentaje baja a un 89,61% en el grupo de los *EAI* (un 10,39% se clasifica como negativo). Esto podría deberse a dos motivos: o bien que la variable clasificadora no sea suficientemente exacta o bien que

alguno de los pacientes no presenta alteraciones metabólicas en el PET (con más probabilidades en el grupo *EAI* que en el grupo *EAm*).

Para explorar las distintas variables para los pacientes clasificados como positivos o negativos se analizaron las variables de estas clasificaciones (ver tabla 5.28).

Tabla 5.28. Valores promedio (y DE) para las variables SBS y ED en la población de referencia (Normales) y población de estudio según estadio clínico inicial leve (*EAI*) o moderado y en función de la clasificación según umbral de estas variables (positivo o negativo).

Descriptivos globales					
	Normales (N:48)	<i>EAI</i> (N:154)		<i>EAm</i> (N:155)	
	Negativos (48)	Positivos (138)	Negativos (16)	Positivos (150)	Negativos (5)
SBS	1,10 (1,67) <i>(Umbral=6)</i>	50,49 (29,87)	2,25 (1,61)	65,26 (34,30)	4,20 (2,05)
ED	1,02 (1,71) <i>(Umbral=2,6)</i>	12,39 (7,57)	1,00 (1,19)	17,16 (8,46)	1,90 (1,95)

El valor de intensidad de defecto SBS así como la extensión de defecto global ED en los *EAm* es en todos los casos superior a los *EAI*.

Observando los pacientes clasificados como negativos vemos que el promedio de SBS para *EAI* es de 2,25 y de 4,20 para los pacientes *EAm*. La interpretación de estos resultados significa que en los *EAI* tienen un promedio de 2 áreas de las 116 afectadas y en los *EAm* un promedio de 4. Teniendo en cuenta que la población normal presenta valores promedios de SBS de $1,10 \pm 1,67$, en algunos casos estos valores estarían dentro del límite de la normalidad.

Lo mismo pasa con la variable ED, que presenta un promedio de defecto del 1% en los *EAI* y un promedio de 1,90% de defecto en los *EAm*, ya que el valor promedio de esta variable para la población normal es de $1,02 \pm 1,71$ y por lo tanto, también en este caso algunos de los valores estarían dentro del límite de la normalidad.

Los valores mostrados en el apartado anterior, a pesar de mostrar buenos resultados de clasificación, y al ser variables que arrastran tantos promedios pueden enmascarar una clasificación como positivo de los pacientes con alteraciones leves.

5.2.7.2.1 *EAI* clasificados como negativos

En la tabla 5.29 se muestran los valores de las variables globales para los pacientes *EAI* clasificados como negativos.

Tabla 5.29. Listado de valores de MMSE, IM, ED y SBS para los pacientes *EAI* clasificados como negativos.

Casos EAI clasificados negativos				
Paciente	MMSE	IM	ED (en %)	SBS
1	22	117,41	0,16	4,00
2	24	117,51	0,00	0,00
3	23	118,20	0,19	2,00
4	22	115,55	1,13	2,00
5	23	119,93	0,54	1,00
6	24	117,67	0,19	4,00
7	24	115,16	0,80	2,00
8	25	108,93	4,95	6,00
9	25	117,91	0,81	0,00
10	22	111,55	0,26	2,00
11	25	116,69	0,49	2,00
12	23	113,00	2,08	2,00
13	23	115,22	1,39	1,00
14	25	111,55	1,34	1,00
15	23	111,84	1,01	4,00
16	23	109,16	0,64	3,00

A pesar de que la variable de clasificación fue SBS, y teniendo en cuenta el umbral de normalidad determinado por curva ROC para las otras dos variables se calcularon el número de casos con criterio de normalidad para las 3 variables. Se observó que 12 de los 16 casos clasificados como negativos, cumplen criterios de normalidad para las 3 variables.

Según estos resultados la interpretación más probable de los pacientes clasificados como falsos negativos en el grupo EAI podría deberse a que son pacientes sin alteraciones metabólicas o con alteraciones muy leves, por lo que sugiere que los falsos negativos no estarían directamente relacionados con la técnica de cuantificación y serían más atribuibles a falsos negativos de la propia técnica PET-FDG o que alguno de estos pacientes, a pesar de presentar alteraciones cognitivas, no presenten alteraciones metabólicas.

5.2.7.2.2 Listado de EAm negativos

Igual que en el apartado anterior, se muestra en la tabla 5.30 los valores de los distintos casos de pacientes EAm, y sus variables globales.

Tabla 5.30. Listado de valores de MMSE, IM, ED y SBS para los pacientes EAm clasificados como negativos.

Casos EAm clasificados negativos				
Paciente	MMSE	IM	ED (en %)	SBS
1	21	113,63	1,41	2,00
2	21	114,58	0,62	6,00
3	21	115,35	1,15	6,00
4	18	111,36	0,98	2,00
5	18	112,42	5,36	5,00

Igual que en el caso anterior, se aplicaron los umbrales de normalidad para las tres variables globales. El número de casos que cumplían criterios de normalidad para las 3 variables globales, fueron 3. La mayoría de los casos estarían dentro de los valores de normalidad para las 3 variables globales.

De nuevo, como en el apartado anterior la interpretación más probable de los pacientes clasificados como falsos negativos en el grupo EAm podría deberse a que son pacientes sin alteraciones metabólicas o podría deberse a que son pacientes tan avanzados que muestran un hipometabolismo global en todo el cerebro y por lo tanto al ser un método que trabaja con valores relativos, no permite discriminarlos.

5.2.8 Correlación con la clínica

A continuación, se procedió a calcular el coeficiente de correlación de Spearman y el gráfico de dispersión simple entre las variables globales y el MMSE de todos los pacientes.

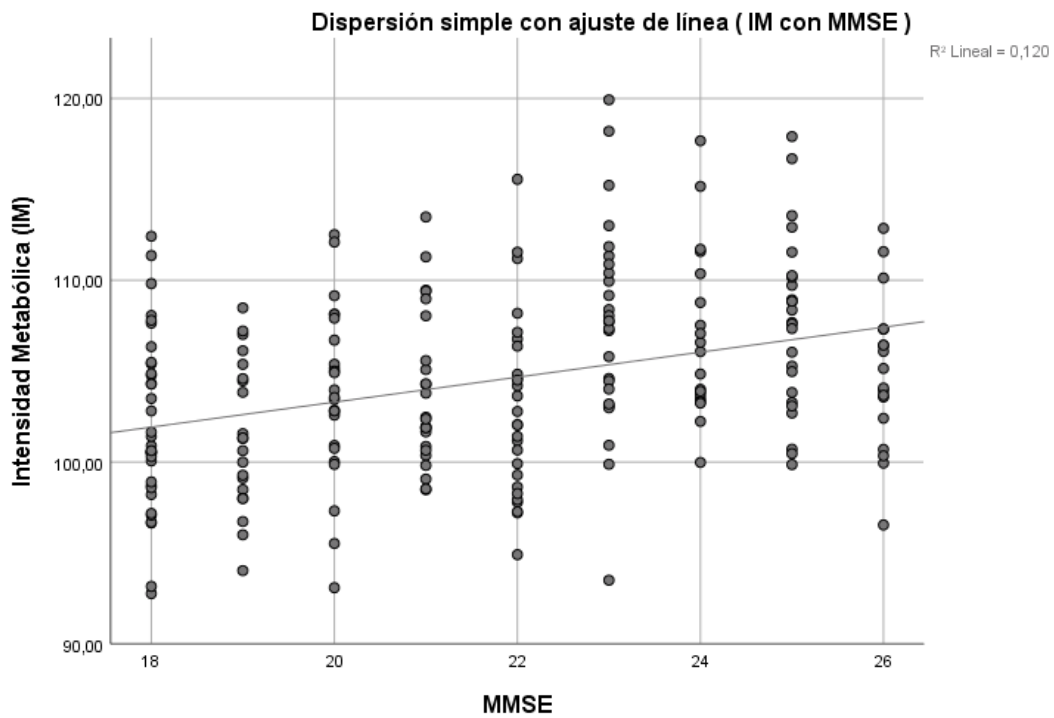


Figura 5.16. Diagrama de dispersión en el que se muestra la relación entre la variable IM y MMSE.

Para la variable IM se obtuvo una correlación de *Spearman* de 0,343 positiva ($p < 0,001$). Esto significa que, a mayor intensidad de metabolismo, mayor puntuación de MMSE.

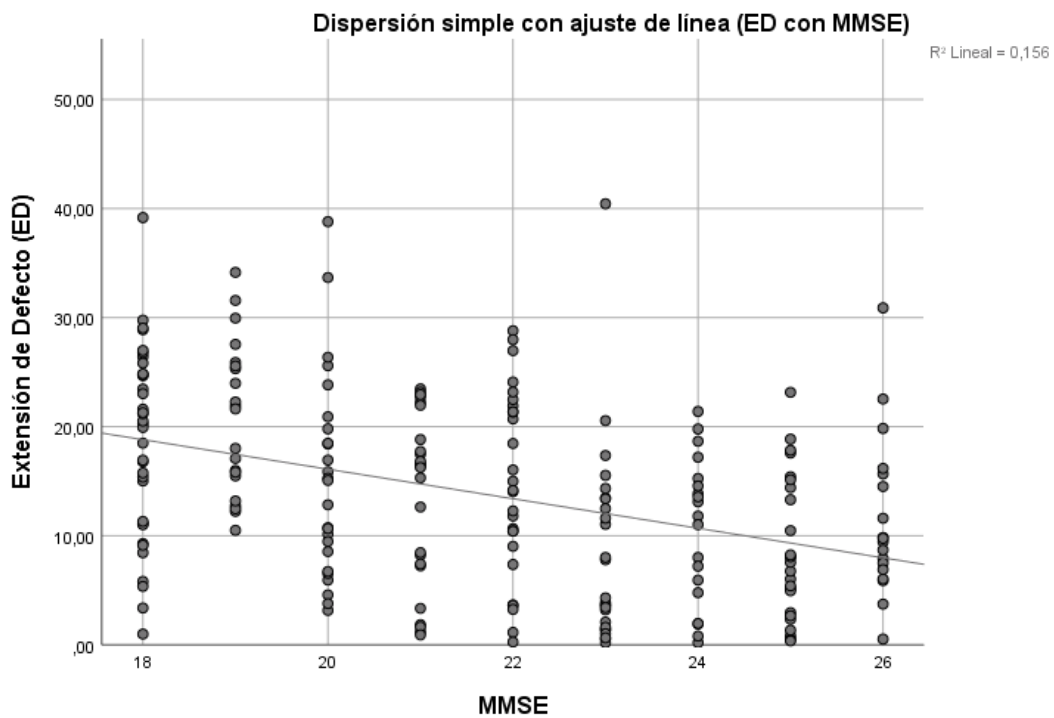


Figura 5.17. Diagrama de dispersión en el que se muestra la relación entre la variable ED y MMSE.

En la variable Extensión de defecto global (ED) se obtuvo una correlación de *Spearman* negativa de -0,405 que resultó ser significativa ($p < 0,001$). Esto significa que existe una tendencia negativa en la que a mayor defecto (mayor ED) menor MMSE (es decir, peor estado cognitivo).

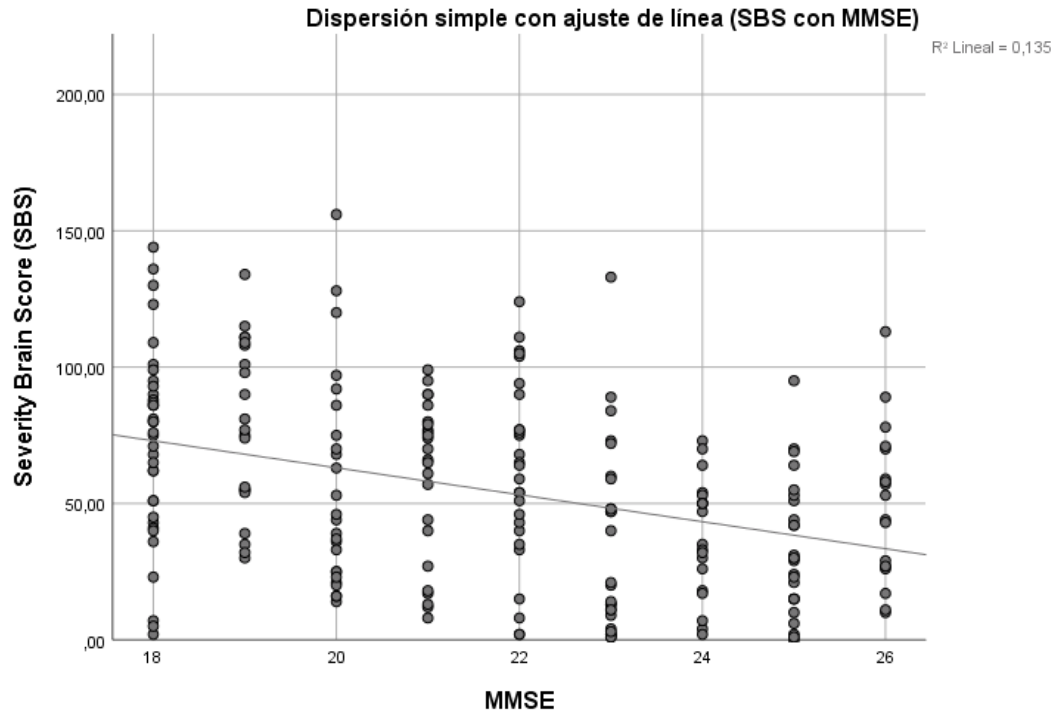


Figura 5.18. Diagrama de dispersión en el que se muestra la relación entre la variable SBS y MMSE.

En la variable SBS se obtuvo una correlación de *Spearman* negativa de $-0,369$ que resultó ser significativa ($p < 0,001$). Esto significa que existe una tendencia negativa en la que a mayor intensidad de defecto (mayor SBS) menor MMSE (es decir, peor estado clínico).

A pesar de obtener correlaciones moderadas, todas ellas fueron significativas con lo que parece claro que el método presentado presenta una relación directa entre las alteraciones metabólicas asociadas a la aparición de la EA con el estadio clínico medido con la prueba MMSE.

5.2.9 Resumen del capítulo

Se describen los valores para las variables globales de IM, ED y SBS, para población de referencia y grupo de pacientes.

Existe una diferencia significativa en las tres variables entre normales y patológicos. Las diferencias entre normales y patológicos fueron de **15 puntos** en la variable **IM**, **12,93%** en la variable **ED** y de **53,31 puntos** ponderados en la variable **SBS**.

Repitiendo el análisis subdividiendo los pacientes entre *EAI* y *EAm*, se observan igualmente diferencias estadísticamente significativas entre todas las comparaciones en todas las variables globales. El subgrupo de pacientes *EAm* presenta alteraciones mayores que el subgrupo de pacientes *EAI* y a la vez, éste, presenta alteraciones mayores que el grupo de referencia o normal. Las diferencias entre grupos són:

- Para la variable **IM** existe una diferencia de **13,91 puntos** entre **normales y EAI**, **2,44 puntos** entre **EAI y EAm** y **16,35 puntos** entre **normales y EAm**.

- Para la variable **ED**, existe una diferencia de **10,19%** entre **normales y EAI**, **5,46%** entre **EAI y EAm** y **15,65%** entre **normales y EAm**.

- Para la variable **SBS** existe una diferencia de **44,38 puntos** entre **normales y EAI**, **17,81 puntos** entre **EAI y EAm** y **62,19 puntos** entre **normales y EAm**.

De las tres variables globales, la que presenta una mayor fiabilidad con la mejor validez diagnóstica y VPN y VPP, es la variable SBS, a pesar de que las tres muestran unos resultados excelentes (con valores bajo la curva ROC superiores al 0,950).

Utilizando como variable de clasificación el umbral de SBS hallado en la curva ROC, se observó que el **89,61%** de los pacientes *EAI* y el **96,77%** de los *EAm*, se clasificaban como positivos.

Se analizaron los casos clasificados como negativos y se observó que **12/16 casos EAI negativos** y **3/5 casos EAm negativos** cumplían criterios de normalidad para las 3 variables globales. Estos hallazgos sugieren que estos pacientes, a pesar de presentar alteraciones cognitivas, no presentaron un patrón de alteración de metabolismo que pueda considerarse anormal, por lo que sugiere que los falsos negativos no estarían directamente relacionados con la técnica de cuantificación.

Existe una **correlación negativa significativa** entre las variables globales ED (-0,405) y SBS (-0,369) y **correlación positiva significativa** para la variable IM (0,343) con el estado clínico de los pacientes (mediante MMSE).

5.3 Análisis longitudinal

De los 309 pacientes analizados en el apartado anterior, se aleatorizaron en 4 grupos de tratamiento (un grupo control y tres grupos de tratamiento) pero sólo un total de 210 pacientes completaron las sesiones de neuroimagen y fueron analizados cuantitativamente. La distribución y características de los pacientes analizados en este apartado se adjuntan en la tabla 5.31.

Tabla 5.31. Características de los pacientes analizados en el análisis longitudinal.

	N	Edad	MMSE M0	MMSE M14
Control	57	68,21 (8,22)	21,79 (2,34)	20,46 (5,57)
Tratamiento A	50	69,06 (7,36)	21,29 (2,55)	19,06 (5,41)
Tratamiento B	54	69,09 (6,54)	22,30 (2,65)	20,50 (5,54)
Tratamiento C	49	68,72 (7,94)	21,15 (2,66)	20,38 (6,64)

5.3.1 Comparativa grupos con seguimiento vs grupo pérdida de seguimiento

Para asegurar que no había diferencias entre el grupo con pérdida de seguimiento y el grupo que finalmente tuvo todo el seguimiento temporal, se analizaron las variables globales y se miraron las diferencias entre grupos.

Tabla 5.32. Comparación de los valores basales de las variables principales de estudio entre los pacientes con pérdida de seguimiento en relación con los pacientes con seguimiento.

Variable	Grupos		
	Pérdida seguimiento	Con seguimiento temporal	p-valor
	m (DE)	m (DE)	
IM	104,69 (5,63)	104,47 (5,14)	0,961
ED (en %)	14,32 (8,65)	13,80 (8,87)	0,514
SBS	53,75 (35,02)	54,68 (34,82)	0,997

Como se puede observar en la tabla 5.32, no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos, por lo que podemos asegurar que no existe un sesgo asociado a la pérdida de pacientes.

5.3.2 Grupo Control

En este apartado el objetivo fue describir la evolución temporal (a 14 meses) del metabolismo cerebral de la población de pacientes del grupo control (que no recibió ningún tratamiento y por lo tanto la evolución temporal refleja la evolución natural de la EA).

En primer lugar, de los 57 pacientes del grupo control y tomando como variable discriminadora la variable SBS (la que presentó mayor rendimiento diagnóstico), se clasificaron 53 pacientes como positivos, es decir, con alteración metabólica (representando un 93% del total).

En los siguientes apartados se describen los valores para cada una de las variables globales definidas, al inicio del estudio (M0) y al fin del tratamiento (M14), con una diferencia temporal de 14 meses, así como la diferencia de puntuación entre ambos puntos temporales.

5.3.2.1 Descriptivo variables globales IM, ED, SBS

En la tabla 5.33, se describen los parámetros de la puntuación en el punto basal y el punto post intervención para las tres puntuaciones globales.

Tabla 5.33. Parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) para el grupo de pacientes del grupo control en el momento basal, post intervención y las diferencias entre ambos puntos (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	Basal	Post Intervención	Diferencias post intervención vs basal
	N:57	N:57	N:57
IM	104,62 (5,94)	103,70 (5,68)*	-0,92 [-1,73 a -0,11]
ED (en %)	14,50 (9,42)	16,90 (9,60)*	2,40 [1,40 a 3,40]
SBS	55,72 (37,99)	62,26 (39,43)*	6,54 [1,85 a 11,24]

Se observa que la intensidad metabólica global disminuye 0,92 puntos, diferencia estadísticamente significativa. La extensión de defecto pasa del 14,5% al 16,90%, una diferencia estadísticamente significativa de 2,40% entre ambos puntos temporales. Finalmente, la puntuación de score global SBS, aumenta 6,54 puntos, una diferencia estadísticamente significativa.

Estos cambios representan una pérdida promedio de metabolismo global del 0,44%, un aumento de área con defecto hipometabólico del 7,64% y un aumento de la severidad del 5,54%.

Para establecer la correspondencia entre los cambios clínicos y de la diferencia de puntuación en cada una de las variables globales se presenta a continuación la tabla 5.34.

Tabla 5.34. Correspondencia de estado clínico y variables de estudio inicial (M0) y final (M14) y diferencia entre los dos puntos temporales (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	M0	M14	Diferencia M0-M14
MMSE	21,79 (2,34)	20,46 (5,57)	-1,32 [0,15 a 2,50]*
IM	104,62 (5,94)	103,70 (5,68)	-0,92 [-1,73 a -0,11]*
ED (en %)	14,50 (9,42)	16,90 (9,60)	2,40 [1,40 a 3,40]*
SBS	55,72 (37,99)	62,26 (39,43)	6,54 [1,85 a 11,24]*

Según estos resultados, la progresión de la EA en 14 meses en el grupo de pacientes estudiado se traduce en un deterioro cognitivo de 1,32 puntos medidos en la escala MMSE, una pérdida

metabólica global de 0,92 puntos, un aumento de 2,40% de defecto metabólico y un aumento de 6,54 puntos de severidad.

5.3.2.2 Descriptivo variables globales IM, ED, SBS por estadio clínico

Desglosando los resultados en función del estado clínico inicial observamos la siguiente distribución de valores de las variables globales.

Tabla 5.35. Correspondencia de las variables de estudio inicial (M0) y final (M14) y diferencia entre los dos puntos temporales, en los subgrupos de pacientes con EA leve (EAI) y EA moderada (EAm) (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

		Basal	Post Intervención	Diferencias post intervención vs basal
		N:57	N:57	N:57
IM	EAI	105,85 (6,43)	105,30 (6,19)	-0,55 [-1,67 a 0,57]
	EAm	102,79 (4,67)	101,33 (3,86)*	-1,46 [-2,66 a -0,25]
ED (en %)	EAI	11,91 (9,10)	13,52 (9,62)*	1,61 [0,34 a 2,89]
	EAm	18,34 (8,71)	21,90 (7,18)*	3,57 [1,95 a 5,18]
SBS	EAI	46,53 (36,01)	49,76 (38,42)	3,24 [-2,72 a 9,19]
	EAm	69,30 (37,50)	80,74 (33,84)*	11,43 [3,72 a 19,15]

Estos cambios representan una pérdida promedio de metabolismo global del 0,26%, un aumento de área con defecto hipometabólico del 6,33% y un aumento de la severidad del 3,35%.

Estos cambios representan una pérdida promedio de metabolismo global del 0,71%, un aumento de área con defecto hipometabólico del 8,84% y un aumento de la severidad del 7,62%.

5.3.2.3 Conversión EAI a EAm

De los 57 pacientes del grupo control (pacientes placebo), 34 pertenecían al grupo EAI y el resto, 23, al grupo EAm.

En este apartado se estudió la conversión de EAI a EAm de estos 34 pacientes EAI. De estos 34 pacientes, se observó que 11 de estos pacientes, un 32,35% del total de EAI del grupo control, convirtieron a EAm después de 14 meses de seguimiento.

El grupo de pacientes conversores, presentaba un MMSE promedio de 22,91 al inicio del estudio, y el grupo de pacientes no conversores, de 23,70. A pesar de que el grupo conversor presentaba una puntuación de MMSE levemente menor, con una diferencia de 0,79 puntos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,14$) entre ambos grupos.

A continuación, se analizaron las diferencias entre los conversores y los no conversores. La tabla 5.36 muestra los valores de la escala MMSE, así como las distintas variables globales IM, ED y SBS en M0 y en M14 y las diferencias entre ambos puntos temporales.

Tabla 5.36. Características de los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada (EAm) al inicio del estudio (M0).

	EAI (M0)		
	Conversores (N:11)	No conversores (N:23)	p-valor
MMSE	22,91 (1,30)	23,70 (1,49)	0,144
IM (M0)	103,97 (6,70)	106,75 (6,24)	0,244
ED (M0) (en %)	16,84 (8,25)	9,55 (8,68)	0,027
SBS (M0)	66,36 (39,94)	37,04 (30,48)	0,024

Tabla 5.37. Características de los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada (EAm) al final del estudio, a los 14 meses (M14).

	EAI M14	
	Conversores (N:11)	No conversores (N:23)
IM (M14)	102,75 (6,00)	106,52 (6,02)
ED (M14) (en %)	19,75 (8,40)	10,55 (8,84)
SBS (M14)	72,00 (43,49)	39,13 (31,44)

Tabla 5.38. Cambios en las puntuaciones de las variables principales de los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada (EAm) al final del estudio, a los 14 meses (M14).

	Diferencias de puntuación EAI (M14-M0)	
	Conversores (N:11)	No conversores (N:23)
IM (M14)	-1,22 (3,07) [-3,28 a 0,84]	-0,23 (3,29) [-1,65 a 1,19]
ED (M14) (en %)	2,91 (3,61) [0,48 a 5,33]	0,99 (3,59) [-0,56 a 2,54]
SBS (M14)	5,64 (16,63) [-5,53 a 16,81]	2,09 (17,51) [-5,48 a 9,66]

Se observa que la progresión de los pacientes conversores es más rápida que los no conversores, a pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las pérdidas (calculadas como la diferencia para cada una de las variables pre-post) en ninguna de las variables globales.

Los siguientes diagramas muestran los valores medios de las tres variables globales para grupo de pacientes conversores y del grupo de pacientes no conversores en M0 y en M14.

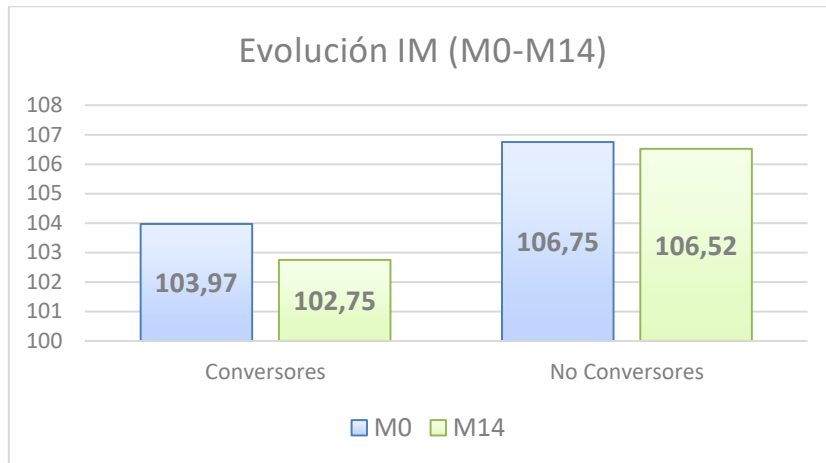


Figura 5.19. Gráfico de barras con los valores promedios en M0 y M14 de la variable IM para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada.

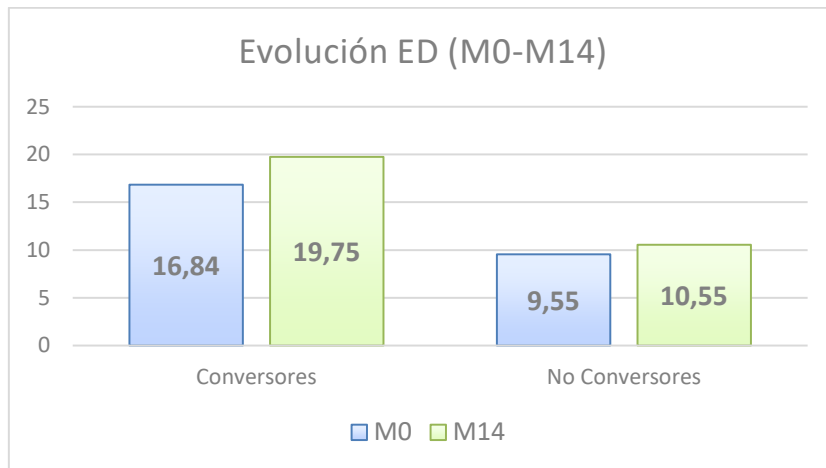


Figura 5.20. Gráfico de barras con los valores promedios en M0 y M14 de la variable ED para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada.

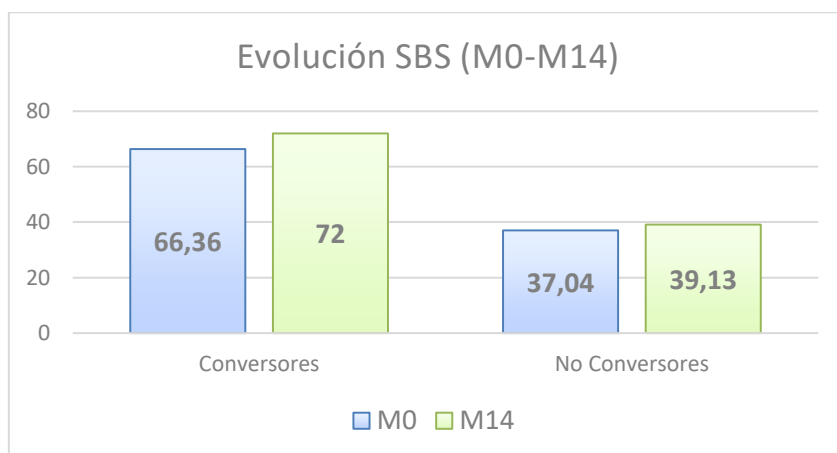


Figura 5.21. Gráfico de barras con los valores promedios en M0 y M14 de la variable SBS para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada.

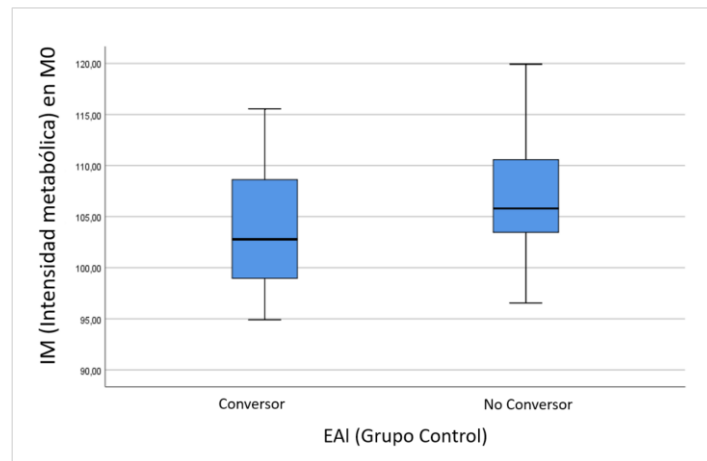


Figura 5.22. Gráfico boxplot con los valores promedios en M0 y M14 de la variable IM para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada.

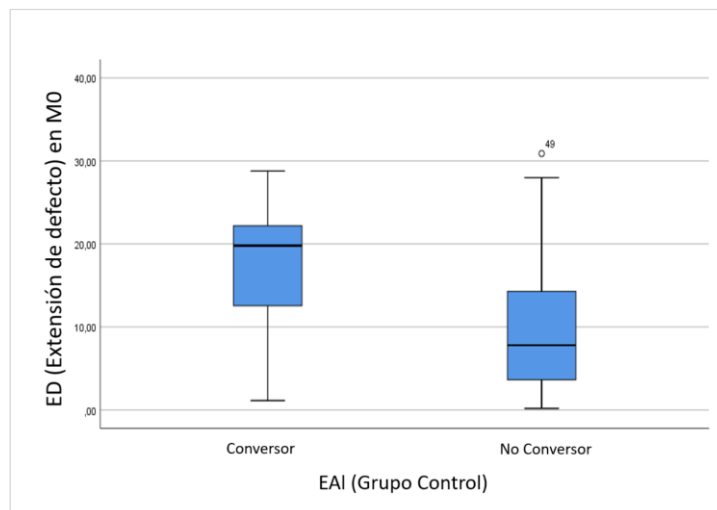


Figura 5.23. Gráfico boxplot con los valores promedios en M0 y M14 de la variable ED para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada.

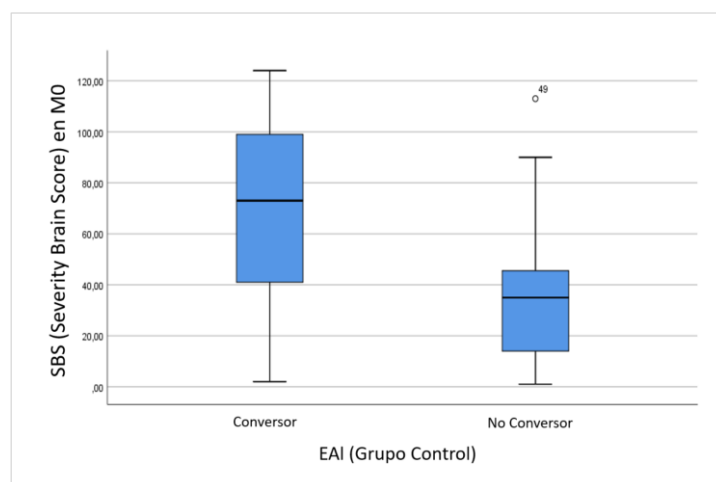


Figura 5.24. Gráfico boxplot con los valores promedios en M0 y M14 de la variable SBS para los pacientes con EA leve del grupo control, en función a si convirtieron a EA moderada

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las variables globales basales entre el grupo de conversores y no conversores en ED y en SBS, pero no en IM. Esto sugiere que los valores basales de estas variables (ED y SBS) podrían ser usados potencialmente para predecir la conversión de los pacientes con EA de leve a moderado.

Con los datos obtenidos anteriormente, se buscó el umbral de conversión de las variables ED y SBS, siendo este valor de 11,04 para la variable ED y de 48 para la variable SBS. Este valor, permite predecir la conversión de pacientes EAl a EAm mediante el valor inicial de la variable SBS entre los pacientes que convierten y los que no convierten.

5.3.3 Grupo intervención

En este apartado se describe la evolución temporal (a 14 meses) del metabolismo cerebral de la población de pacientes del grupo intervención comparando los valores del grupo control.

Para empezar, repetimos el mismo procedimiento que en el grupo control para clasificar los positivos y negativos de cada uno de los grupos, a través de la variable SBS (umbral >6). De los 50 pacientes del grupo Tratamiento A, se clasificaron 46 pacientes como positivos, es decir, con alteración metabólica (representando un 92,00 % del total). De los 54 pacientes del grupo Tratamiento B, se clasificaron 50 pacientes como positivos, es decir, con alteración metabólica (representando un 92,59 % del total). Finalmente, de los 49 pacientes del grupo Tratamiento C, se clasificaron 45 pacientes como positivos, es decir, con alteración metabólica (representando un 91,83 % del total).

5.3.3.1 Descriptivo global

En primer lugar, se tomaron todas las imágenes defecto (obtenida de la comparación de cada uno de los PET-FDG comparado con el patrón de metabolismo normal) de cada uno de los pacientes, y se calculó la imagen promedio para cada uno de los grupos (ver figura 5.25), para extraer el patrón de defecto de cada grupo estudiado (grupo control vs los tres grupos de tratamiento).

Comparación en M0

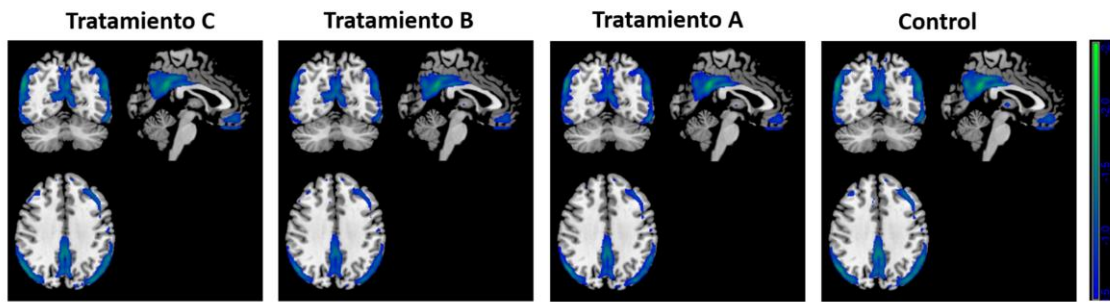


Figura 5.25. Triangulación con la imagen defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0.

En esta primera comparación se puede ver que el patrón en los cuatro grupos es similar, mostrando defectos en cíngulo posterior, ambos parietales, temporales (ligeramente más extenso en hemisferio izquierdo) y leve extensión a frontal, que corresponde al patrón habitual de la EA. Esto evidencia que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Para determinar las áreas que presentaban mayor afectación en la población estudiada se realizó un análisis regional determinando las frecuencias que presentaban alteración en cada una de las regiones cerebrales. En el Anexo I se puede ver el detalle de las áreas que presentaban alteración de forma más frecuente. Mas de un 75% de los pacientes presentaron alteración metabólica (más de 2 DE de la normalidad) en lóbulo temporal (Temporal_Mid_L), en lóbulo parietal (Angular_L, Angular_R) y en estructuras límbicas (Cingulum_Post_L), y entre un 65% y 75% de los pacientes presentaron además alteraciones en otras regiones del lóbulo temporal (Temporal_Mid_R, Temporal_Sup_L), otras del lóbulo parietal (Parietal_Inf_L, SupraMarginal_L, Precuneus_L, Parietal_Inf_R), en estructuras límbicas (Cingulum_Post_R) y en lóbulo occipital (Occipital_Mid_L).

En la figura 5.26 se observa el patrón de defecto metabólico post tratamiento, en M14:

Comparación en M14

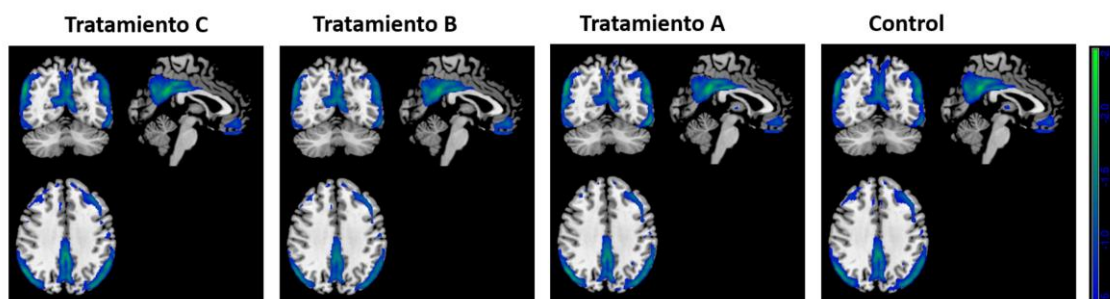


Figura 5.26. Triangulación con la imagen defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M14.

A pesar de que las imágenes son muy similares al patrón inicial, la intensidad y extensión del defecto es mayor en todos los grupos estudiados.

En los siguientes apartados se describen los valores para cada una de las variables globales definidas, al inicio del estudio (M0) y al final del tratamiento (M14), con una diferencia temporal de 14 meses, así como la diferencia de puntuación de cada una de las variables entre ambos puntos temporales.

A continuación, en la tabla 5.39, se muestran las variables principales según grupo.

Tabla 5.39. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) en el momento basal, post intervención (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	Puntuación Basal (M0)		Puntuación Post intervención (M14)	
	Grupo Control	Grupo Intervención	Grupo Control	Grupo Intervención
	N:57	N:153	N:57	N:153
IM	104,62 (5,94)	104,48 (4,92)	103,70 (5,68)*	103,89 (5,24)*
ED (en%)	14,50 (9,42)	13,43 (8,79)	16,90 (9,60)*	15,84 (10,18)*
SBS	55,72 (37,99)	53,92 (34,27)	62,26 (39,43)*	59,48 (38,04)*

Los valores de puntuación para las variables IM, ED, SBS en el punto basal (M0) entre ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Esto confirma, juntamente con la imagen patrón presentado anteriormente, que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Las tres variables globales presentaron cambios significativos de pérdida entre M0 y M14, tanto el grupo control como los grupos con algún tipo de tratamiento.

Tabla 5.40. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C).

Diferencias post intervención vs basal			
	Control	Tratamiento	p-valor
	N:57	N:153	
IM	-0,92 (3,05) [-1,73 a -0,11]	-0,59 (3,05) [-1,08 a -0,10]	0,493
ED (en%)	2,40 (3,78) [1,40 a 3,40]	2,41 (4,13) [1,75 a 3,07]	0,985
SBS	6,54 (17,69) [1,85 a 11,24]	5,56 (19,05) [2,52 a 8,60]	0,735

De las dos tablas anteriores (5.39 y 5.40) se observa que los cambios en IM son estadísticamente significativos entre los dos puntos temporales tanto en el grupo control como en el grupo intervención, pero no existen diferencias estadísticamente significativas de la pérdida metabólica entre ambos grupos.

En cuanto a la ED, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos puntos temporales tanto en el grupo control como en el grupo intervención, pero no existen diferencias estadísticamente significativas del aumento de extensión de defecto entre ambos grupos (grupo control vs grupo intervención).

Finalmente, la puntuación de score global SBS, muestra diferencias estadísticamente significativas entre los dos puntos temporales tanto en el grupo control como en el grupo intervención, pero no existen diferencias estadísticamente significativas del aumento de la severidad entre ambos grupos (grupo control vs grupo intervención).

A continuación, en la tabla 5.41, se muestran las variables principales, desglosando grupo intervención por grupo de tratamiento.

Tabla 5.41. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento en el momento basal (M0).

Puntuación Basal				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:57	N:50	N:54	N:49
IM	104,62 (5,94)	104,41 (4,84)	105,14 (5,14)	103,83 (4,77)
ED (en%)	14,50 (9,42)	14,66 (8,02)	12,13 (8,62)	13,62 (9,65)
SBS	55,72 (37,99)	56,20 (30,09)	48,89 (33,30)	57,14 (39,07)

Tabla 5.42. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento a final de tratamiento (M14) (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Puntuación Post intervención				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:57	N:50	N:54	N:49
IM	103,70 (5,68)*	103,91 (5,17)	104,20 (5,25)	103,54 (5,37)
ED (en%)	16,90 (9,60)*	17,20 (9,63)*	14,52 (10,33)*	15,92 (10,58)*
SBS	62,26 (39,43)*	62,68 (34,32)*	54,15 (39,13)	62,10 (40,49)

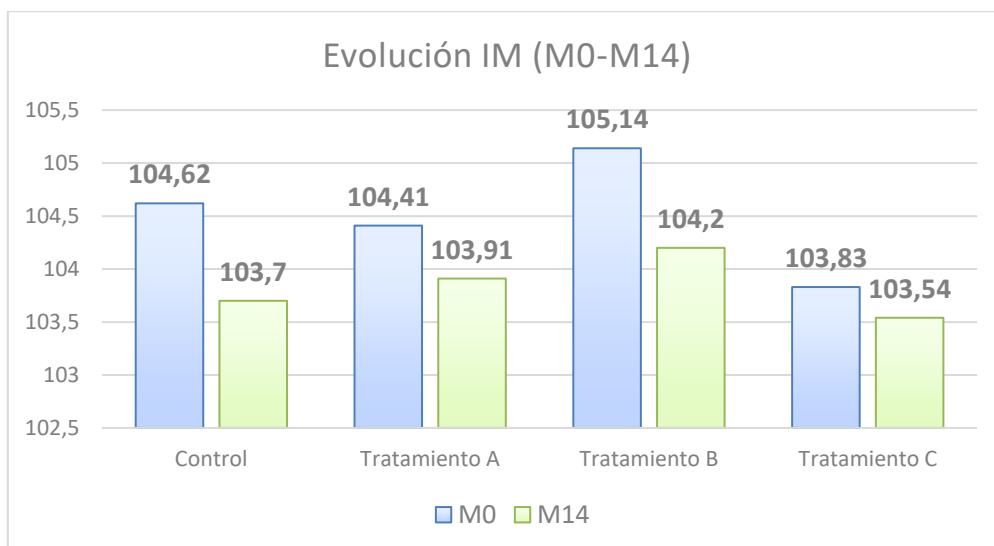


Figura 5.27. Gráfico de barras de los valores promedios en M0 y M14 de la variable IM para cada uno de los grupos de tratamiento.

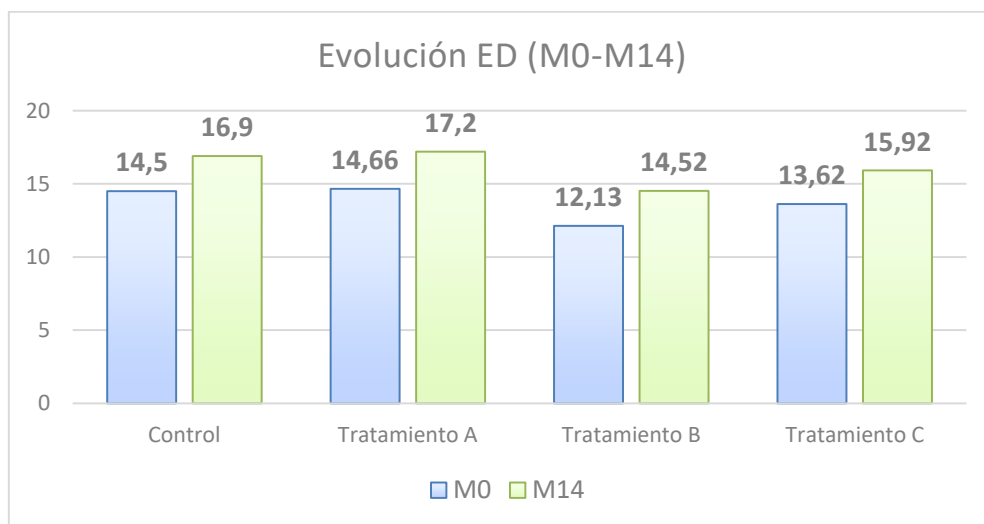


Figura 5.28. Gráfico de barras de los valores promedios en M0 y M14 de la variable ED para cada uno de los grupos de tratamiento.

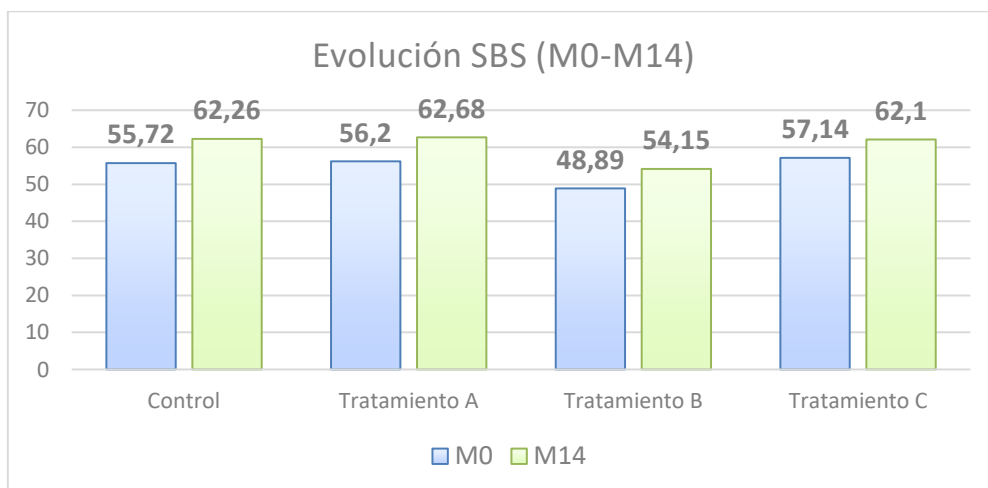


Figura 5.29. Gráfico de barras de los valores promedios en M0 y M14 de la variable SBS para cada uno de los grupos de tratamiento.

Los valores de puntuación para las variables IM, ED, SBS entre grupos de tratamiento no presentaron diferencias estadísticamente significativas, en M0, a pesar de que el grupo de tratamiento B presenta valores ligeramente inferiores que el resto de los grupos. Esto confirma, juntamente con la imagen patrón presentada anteriormente, que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Analizando los valores de las mismas variables globales (IM, ED, SBS) entre grupos de tratamiento en M14, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Analizando los cambios longitudinales se observó que la variable global IM, sólo presentó cambios significativos entre M0 y M14, en el grupo control. La variable global ED presentó cambios significativos entre M0 y M14, en todos los grupos de tratamiento. La variable SBS sólo presentó cambios estadísticamente significativos en el grupo Control y Tratamiento A.

Así pues, resumiendo, el grupo control es el único grupo que muestra progresión significativa en las tres variables. Ninguno de los grupos tratados presentó pérdida significativa de metabolismo a diferencia del grupo Control, y dos de los grupos tratados no mostraron incremento significativo de severidad (B y C).

A pesar de que no existen diferencias significativas de las diferencias pre-post, se observa que dentro del grupo intervención, el Tratamiento C muestra una tendencia de menor pérdida con relación a los otros dos grupos de tratamiento y también con el grupo Control.

Tabla 5.43. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre los distintos grupos de tratamiento.

Diferencias post intervención vs basal				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:57	N:50	N:54	N:49
IM	-0,92 (3,05) [-1,73 a -0,11]	-0,50 (2,68) [-1,26 a 0,26]	-0,94 (3,58) [-1,92 a 0,04]	-0,29 (2,79) [-1,10 a 0,51]
ED (en%)	2,40 (3,78) [1,40 a 3,40]	2,54 (3,96) [1,42 a 3,67]	2,39 (4,23) [1,23 a 3,54]	2,31 (4,25) [1,09 a 3,53]
SBS	6,54 (17,69) [1,85 a 11,24]	6,48 (17,66) [1,46 a 11,50]	5,26 (20,86) [-0,43 a 10,95]	4,96 (18,67) [-0,40 a 10,32]

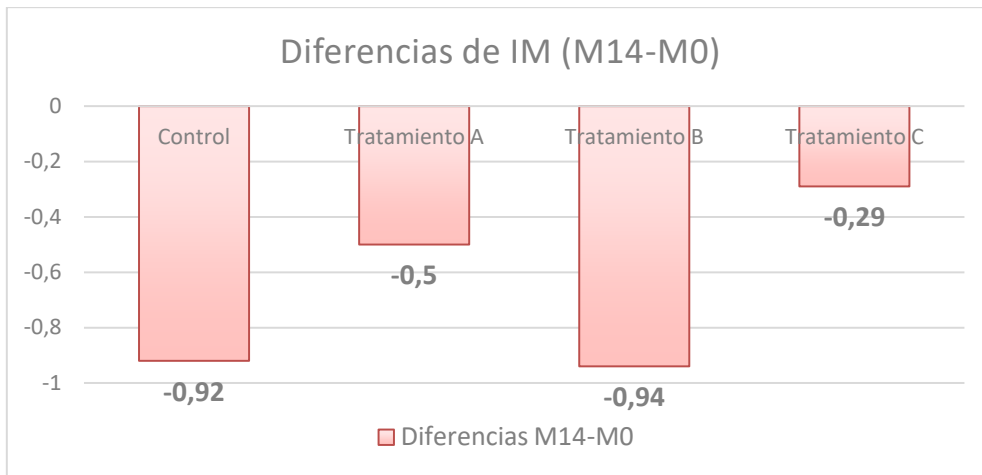


Figura 5.30. Gráfico de barras de los valores promedios de las diferencias entre M0 y M14 de la variable IM para cada uno de los grupos de tratamiento.

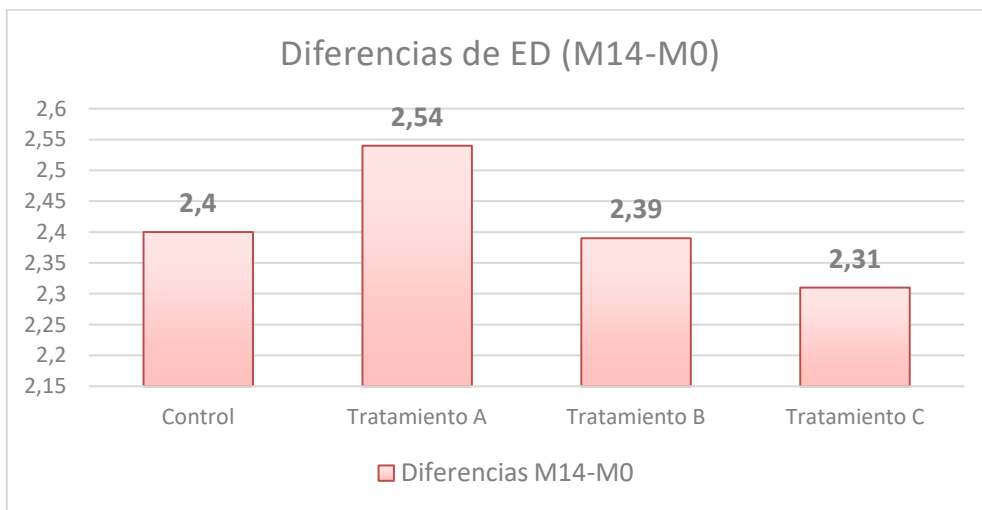


Figura 5.31. Gráfico de barras de los valores promedios de las diferencias entre M0 y M14 de la variable ED para cada uno de los grupos de tratamiento.

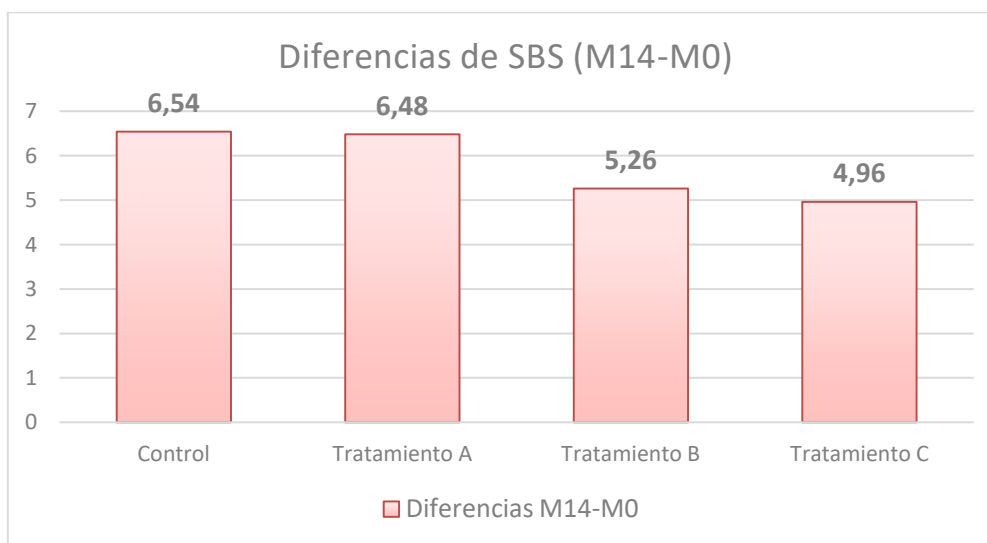


Figura 5.32. Gráfico de barras de los valores promedios de las diferencias entre M0 y M14 de la variable SBS para cada uno de los grupos de tratamiento.

En 14 meses, de promedio entre todos los grupos, la intensidad global cerebral pierde 0,67% (el mínimo se presenta en el grupo Tratamiento C, con una pérdida de 0,29% de pérdida de intensidad metabólica, y el máximo, el grupo Tratamiento B, con una pérdida de 0,94% de pérdida metabólica).

En cuanto la extensión de defecto, que se mide mediante las áreas con hipometabolismo significativo, mediante la variable ED, de promedio entre todos los grupos, crecen un 2,41% (el mínimo lo presenta en el grupo Tratamiento C, con un aumento de 2,31% de las áreas de defecto, y el máximo, el grupo Tratamiento A, con un aumento de 2,54% de las áreas de defecto).

Finalmente, la ponderación de defecto SBS crece, de promedio entre todos los grupos, en 6 puntos, hecho de lo cual significa que 6 de las 116 áreas cerebrales han disminuido 1 DE de promedio. El mínimo lo presenta el grupo Tratamiento C, con un aumento de puntuación de 4,96, y el máximo lo presenta el grupo Control, con un aumento de puntuación de 6,54.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las diferencias entre ninguno de los grupos, aunque existe una tendencia de reducción de la gravedad cerebral en uno de los grupos de tratamiento, el Tratamiento C. Esto sugiere que, dentro del grupo intervención, el Tratamiento C muestra una tendencia de disminución menor en relación con los otros dos grupos de tratamiento y también con relación al grupo control. Esto podría indicar que es el tratamiento que muestra mayor eficacia de los 3 grupos de tratamiento siendo el grupo que presenta los índices relacionados con el avance de la enfermedad menores entre los 3 grupos tratados y también en relación con el grupo control.

5.3.3.2 *Descriptivo por estado clínico inicial*

A continuación, se repitieron los cálculos mostrados en el apartado anterior, pero subclasificando el análisis agrupando por estado clínico inicial.

5.3.3.2.1 *Pacientes EAI*

Empezando por el subgrupo de pacientes *EAI*, se repitió el análisis del apartado anterior, donde se muestra el patrón de todas las imágenes defecto del subgrupo de pacientes *EAI* (obtenida de la comparación de cada uno de los PET-FDG comparado con el patrón de metabolismo normal) de cada uno de los pacientes de este subgrupo, y se calculó la imagen promedio (ver figura 5.33) para cada uno de los grupos de tratamiento, para extraer el patrón de defecto de cada grupo estudiado (grupo control vs los tres grupos de tratamiento).

Comparación en M0 en pacientes EAI

Patrón de defecto

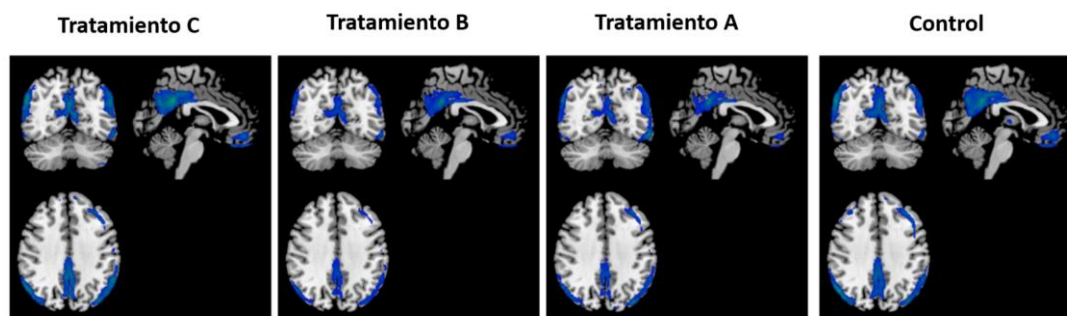


Figura 5.33. Triangulación con la imagen defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0, para el subgrupo de pacientes EAI.

En esta comparación se puede ver que el patrón en los cuatro grupos es similar, mostrando defectos en cíngulo posterior, ambos parietales, temporales (ligeramente más extenso en hemisferio izquierdo), que corresponde al patrón habitual de la EA. Esto evidencia que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Para determinar las áreas que presentaban mayor afectación en la población con EAI se realizó un análisis regional determinando las frecuencias que presentaban alteración en cada una de las regiones cerebrales. En el Anexo I se puede ver el detalle de las áreas que presentaban alteración de forma más frecuente. Entre un 65% y un 75% de los pacientes presentaron alteración metabólica (más de 2 DE de la normalidad) en lóbulo temporal (Temporal_Mid_L), en lóbulo parietal (Angular_L, Angular_R) y estructura límbicas (Cingulum_Post_L)

En la tabla 5.44, se muestran las variables principales según grupo.

Tabla 5.44. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) en el momento basal y post intervención en el subgrupo de pacientes EAI (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	Basal (EAI)		Post intervención (EAI)	
	Grupo Control	Grupo Intervención	Grupo Control	Grupo Intervención
	N:34	N:75	N:34	N:75
IM	105,85 (6,43)	106,28 (4,69)	105,30 (6,19)	106,10 (4,80)
ED (en%)	11,91 (9,10)	10,03 (7,56)	13,52 (9,62)*	11,18 (8,20)*
SBS	46,53 (36,01)	41,08 (29,23)	49,76 (38,42)	42,17 (30,69)

Los valores de IM, ED, SBS en el punto basal (M0) entre ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Esto confirma, juntamente con la imagen patron presentada anteriormente, que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Sólo la variable extensión de defecto, ED, presentó cambios significativos de pérdida entre M0 y M14, tanto en el grupo Control como en el grupo intervención.

Tabla 5.45. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) en el subgrupo de pacientes EAI.

Diferencias post intervención vs basal (EAI)			
	Grupo Control	Grupo Intervención	p-valor
	N:34	N:75	
IM	-0,55 [-1,67 a 0,57]	-0,18 [-1,01 a 0,65]	0,609
ED (en%)	1,61 [0,34 a 2,89]	1,15 [0,22 a 2,08]	0,573
SBS	3,24 [-2,72 a 9,19]	1,09 [-3,60 a 5,79]	0,595

De las dos tablas anteriores se observa que la intensidad metabólica global del Grupo control disminuye 0,55 puntos mientras que esta diferencia en el grupo intervención es de 0,18. Estos cambios no son estadísticamente significativos entre los dos puntos temporales ni en el grupo control ni en el grupo intervención; tampoco existen diferencias estadísticamente significativas de los cambios entre ambos grupos.

La extensión de defecto del grupo control aumenta 1,61% mientras que esta puntuación crece 1,15% en el grupo intervención. El cambio entre los dos puntos temporales es estadísticamente significativo, pero si analizamos la variable diferencias (pre-post) entre el grupo control y el grupo intervención no se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

Finalmente, la puntuación de score global SBS, aumenta 3,24 puntos mientras que el grupo intervención aumenta un 1,09. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre los dos puntos temporales ni en el grupo control ni en el grupo intervención; tampoco existen diferencias estadísticamente significativas de los cambios entre ambos grupos (grupo control vs grupo intervención).

De promedio, los pacientes EAI empeoran su extensión de defecto en 1,38% y su puntuación de defecto (SBS) en 2,16 puntos.

Analizando el subgrupo de pacientes EAI por grupo de tratamiento, se los resultados presentados en la tabla 5.46 y 5.47.

Tabla 5.46. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento en el momento basal (M0) para el subgrupo de pacientes EAI.

Puntuación Basal (EAI)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:34	N:19	N:34	N:22
IM	105,85 (6,43)	106,74 (5,58)	106,82 (4,34)	105,06 (4,36)
ED (en%)	11,91 (9,10)	10,12 (7,88)	9,19 (6,21)	11,26 (9,20)
SBS	46,53 (36,01)	41,00 (33,11)	37,09 (24,50)	47,32 (32,58)

Tabla 5.47. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento a final de intervención (M14) para el subgrupo de pacientes EAI (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Puntuación Post intervención (EAI)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:34	N:19	N:34	N:22
IM	105,30 (6,19)	106,72 (5,76)	106,27 (3,97)	105,32 (5,20)
ED (en%)	13,52 (9,62)*	11,18 (9,24)	10,26 (6,45)	12,61 (9,74)
SBS	49,76 (38,42)	42,53 (35,39)	37,35 (25,79)	49,32 (33,31)

Analizando los grupos por separado, de forma apareada, vemos que sólo existen cambios (pre-post intervención) estadísticamente significativos en el grupo control en la variable extensión de defecto (ED).

No existen diferencias entre grupos en M14, aunque se observa una leve diferencia entre las puntuaciones del grupo control y los grupos de tratamiento (especialmente en la variable ED).

Tabla 5.48. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre los distintos grupos de tratamiento para el subgrupo de pacientes EAI.

Diferencias post intervención vs basal (EAI)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:34	N:19	N:34	N:22
IM	-0,55 (3,21) [-1,67 a 0,57]	-0,02 (3,10) [-1,52 a 1,47]	-0,55 (4,22) [-2,03 a 0,92]	0,26 (3,02) [-1,08 a 1,59]
ED (en%)	1,61 (3,65) [0,34 a 2,89]	1,06 (4,29) [-1,01 a 3,13]	1,07 (4,12) [-0,37 a 2,51]	1,35 (3,94) [-0,40 a 3,10]
SBS	3,24 (17,06) [-2,72 a 9,19]	1,53 (18,71) [-7,49 a 10,55]	0,26 (22,48) [-7,58 a 8,11]	2,00 (19,25) [-6,53 a 10,53]

En 14 meses, de promedio entre todos los grupos, la intensidad global cerebral pierde un porcentaje por debajo de 1 punto. El valor mínimo se presenta en el grupo Tratamiento C, con un aumento global de 0,26 puntos de intensidad metabólica, y el máximo, el grupo Tratamiento B y grupo Control, con una pérdida de 0,55 puntos de pérdida metabólica).

En cuanto a la variable ED de promedio entre todos los grupos, crecen un 1,55% (el mínimo lo presenta en el grupo Tratamiento A, con un aumento de 1,06% de las áreas de defecto, y el máximo, el grupo control, con un aumento de 1,61% de las áreas de defecto). La interpretación de este resultado es que el defecto metabólico para este subgrupo de pacientes no crece en extensión.

Finalmente, la ponderación de defecto SBS crece, de promedio entre todos los grupos, en 1,75 puntos. El mínimo lo presenta el grupo Tratamiento B, con un aumento de puntuación de 0,26, y el máximo lo presenta el grupo Control, con un aumento de puntuación de 3,24. Esto evidencia

que la intensidad de defecto crece levemente (por debajo de los 4 puntos en todos los grupos) para este subgrupo de pacientes.

No existían diferencias estadísticamente significativas de las diferencias entre ninguno de los grupos y, a pesar de que son cambios muy parecidos, existe una tendencia de mayor progresión de la gravedad cerebral en el grupo control, y por lo tanto los resultados muestran discretamente los efectos positivos del recambio plasmático (con y sin IgIV).

5.3.3.2.2 Pacientes EAm

Por último lugar, se analizó el subgrupo de pacientes *EAm*, se repitió el análisis de los apartados anteriores, donde se muestra el patrón de todas las imágenes defecto del subgrupo de pacientes *EAm* (obtenida de la comparación de cada uno de los PET-FDG comparado con el patrón de metabolismo normal) de cada uno de los pacientes de este subgrupo, y se calculó la imagen promedio (ver figura 5.34) para cada uno de los grupos de tratamiento, para extraer el patrón de defecto de cada grupo estudiado (grupo control vs los tres grupos de tratamiento).

Comparación en M0 en pacientes EAm

Patrón de defecto

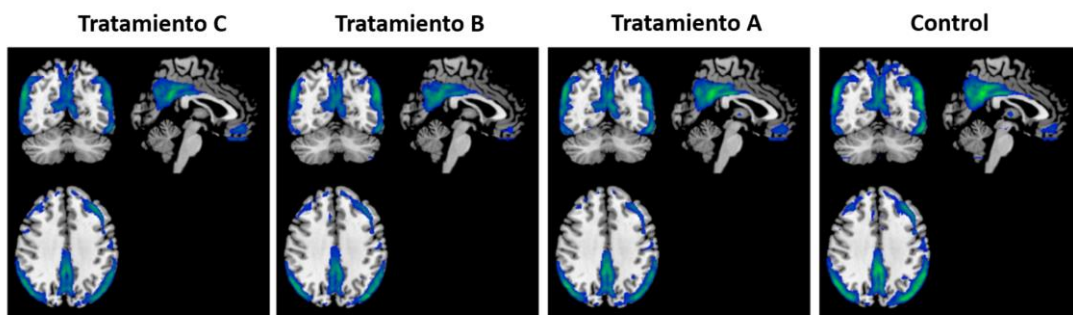


Figura 5.34. Triangulación con la imagen defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0, para el subgrupo de pacientes *EAm*.

En la comparación gráfica anterior se observa, de nuevo, que el patrón en los cuatro grupos es similar, mostrando defectos en cíngulo posterior, ambos parietales, temporales (ligeramente más extenso en hemisferio izquierdo) y leve extensión a frontal, que corresponde al patrón habitual de la EA. Coincide en las áreas mostradas en el subanálisis de patrón de los pacientes *EAI*, aunque abarca una mayor extensión de territorios y muestra valores más intensos del defecto, en los 4 grupos. En la figura 5.35, se puede observar en una única imagen la comparación entre grupos de intervención y subgrupos de estudio:

Comparación en M0

Patrón de defecto

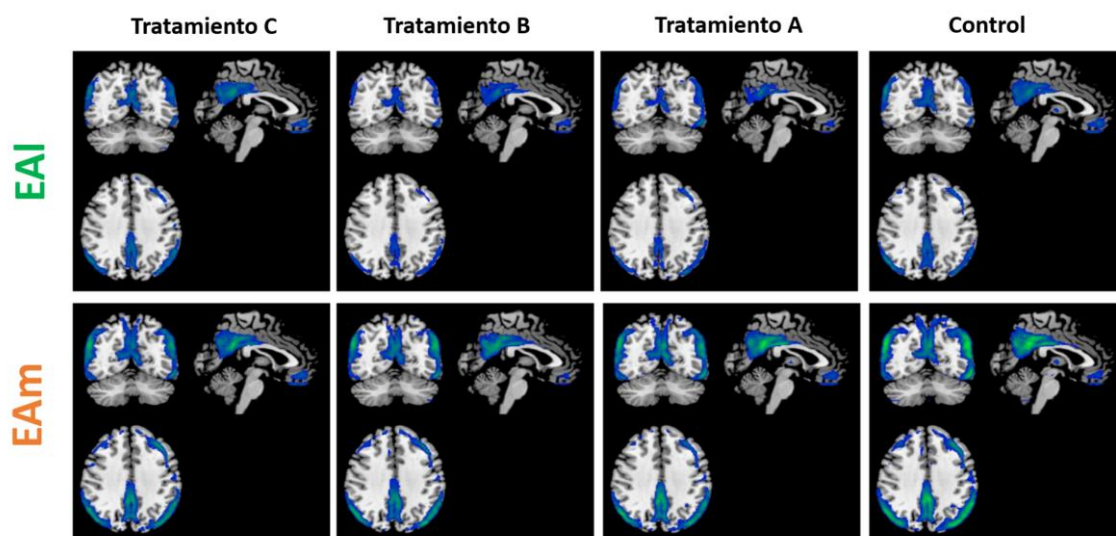


Figura 5.35. Comparación del defecto promedio entre el subgrupo de pacientes EAI y el subgrupo de pacientes EAm mostrado en una triangulación con la imagen paramétrica de defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0.

Esto confirma que los pacientes más avanzados clínicamente también presentan un patrón igual pero una reducción de metabolismo mayor y evidencia, como en las comparaciones anteriores, que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Para determinar las áreas que presentaban mayor afectación en la población con EAm se realizó un análisis regional determinando las frecuencias que presentaban alteración en cada una de las regiones cerebrales. En el Anexo I se puede ver el detalle de las áreas que presentaban alteración de forma más frecuente. Mas de un 75% de los pacientes presentaron alteración metabólica (más de 2 DE de la normalidad) en lóbulo Temporal (Temporal_Mid_L, Temporal_Mid_R), en lóbulo Parietal (Angular_L, Angular_R, Precuneus_L, Parietal_Inf_L, Parietal_Inf_R, SupraMarginal_L), en estructuras límbicas (Cingulum_Post_L, Cingulum_Post_R, Cingulum_Mid_R) y lóbulo Occipital (Occipital_Mid_L) y entre un 65% y 75% de los pacientes presentaron además alteraciones en otras regiones del lóbulo temporal (Temporal_Sup_L), del lóbulo parietal (Precuneus_R), en estructuras límbicas (Cingulum_Mid_L), en lóbulo Occipital (Cuneus_L, Occipital_Mid_R, Fusiform_L) y lóbulo Frontal (Frontal_Mid_L, Frontal_Mid_R, Frontal_Inf_Oper_L, Frontal_Inf_Oper_R).

En la tabla 5.49 se muestran los valores basales y post intervención de las variables globales para los distintos grupos de tratamiento.

Tabla 5.49. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) en el momento basal y post intervención en el subgrupo de pacientes EAm (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	Basal (EAm)		Post intervención (EAm)	
	Grupo Control	Grupo Intervención	Grupo Control	Grupo Intervención
	N:23	N:78	N:23	N:78
IM	102,79 (4,67)	102,75 (4,53)	101,33 (3,86)*	101,77 (4,76)*
ED (en%)	18,34 (8,71)	16,70 (8,68)	21,90 (7,18)*	20,33 (9,93)*
SBS	69,30 (37,50)	66,27 (34,39)	80,74 (33,84)*	76,13 (37,13)*

Los valores de IM, ED, SBS en el punto basal (M0) entre ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Esto confirma, juntamente con la imagen patron presentada anteriormente, que la muestra seleccionada en cada uno de los grupos no presenta ningún sesgo de selección en cuanto a patrón metabólico.

Todas las variables presentaron cambios estadísticamente significativos de pérdida entre M0 y M14, tanto en el grupo control como en el grupo intervención.

Tabla 5.50. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre el grupo de pacientes del grupo control y el grupo de pacientes con intervención (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C) en el subgrupo de pacientes EAm.

Diferencias post intervención vs basal (EAm)			
	Grupo Control	Grupo Intervención	p-valor
	N:23	N:78	
IM	-1,46 [-2,66 a -0,25]	-0,98 [-1,52 a -0,45]	0,422
ED (en%)	3,57 [1,95 a 5,18]	3,62 [2,76 a 4,49]	0,949
SBS	11,43 [3,72 a 19,15]	9,86 [6,10 a 13,62]	0,696

A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas de las diferencias entre los dos puntos temporales en ninguna de las variables, existe una progresión en todas las variables tanto en el grupo control como en el grupo intervención. De promedio entre ambos grupos, en 14 meses, los pacientes EAm empeoraron su actividad metabólica global en un 1,22%, la extensión de defecto en un 3,59% y aumentó su puntuación de defecto (SBS) en 10,6 puntos.

Tabla 5.51. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento en el momento basal (M0) para el subgrupo de pacientes EAm.

Puntuación Basal (EAm)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:23	N:31	N:20	N:27
IM	102,79 (4,67)	102,98 (3,74)	102,30 (5,23)	102,83 (4,94)
ED (en%)	18,34 (8,71)	17,44 (6,85)	17,14 (9,93)	15,54 (9,75)
SBS	69,30 (37,50)	65,52 (24,19)	68,95 (37,13)	65,15 (42,57)

Tabla 5.52. Comparación de los parámetros de puntuación en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) entre los distintos grupos de tratamiento a final de intervención (M14) para el subgrupo de pacientes EAm (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Puntuación Post intervención (EAm)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:23	N:31	N:20	N:27
IM	101,33 (3,86)*	102,19 (3,97)	100,70 (5,39)*	102,08 (5,15)
ED (en%)	21,90 (7,18)*	20,89 (7,96)*	21,76 (11,74)*	18,62 (10,64)*
SBS	80,74 (33,84)*	75,03 (27,53)*	82,70 (41,87)*	72,52 (43,36)*

Analizando las diferencias pre-post intervención por grupos, se observan cambios estadísticamente significativos en todos los grupos en la extensión de defecto (ED) y en ponderación de defecto (SBS). En la variable de intensidad metabólica global, sólo se observan cambios significativos en grupo control y en el grupo de tratamiento B.

A pesar de que no existen diferencias significativas entre ninguno de los grupos en M14, se observa una clara diferencia entre el grupo control y el grupo Tratamiento C (3,28% de diferencia en ED y 8,22 puntos de diferencia en SBS).

Tabla 5.53. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre los distintos grupos de tratamiento para el subgrupo de pacientes EAm.

Diferencias post intervención vs basal (EAm)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:23	N:31	N:20	N:27
IM	-1,46 (2,79) [-2,66 a -0,25]	-0,80 (2,39) [-1,67 a 0,08]	-1,60 (2,05) [-2,56 a -0,64]	-0,74 (2,56) [-1,76 a 0,27]
ED (en%)	3,57 (3,74) [1,95 a 5,18]	3,45 (3,51) [2,16 a 4,73]	4,62 (3,49) [2,99 a 6,26]	3,09 (4,41) [1,34 a 4,83]
SBS	11,43 (17,84) [3,72 a 19,15]	9,52 (16,55) [3,44 a 15,59]	13,75 (14,69) [6,88 a 20,62]	7,37 (18,20) [0,17 a 14,57]

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas de las diferencias longitudinales en las distintas variables entre grupos, se observa una clara diferencia entre el grupo control y el grupo Tratamiento C (4,06 puntos de diferencia en SBS).

En 14 meses, de promedio entre todos los grupos, la intensidad global cerebral pierde 1,15 puntos de actividad metabólica (el mínimo se presenta en el grupo Tratamiento C, con una pérdida de 0,74% de pérdida de intensidad metabólica, y el máximo, el grupo Tratamiento B, con una pérdida de 1,60% de pérdida metabólica).

En cuanto la ED, crece un 3,68% de promedio entre todos los grupos (el mínimo lo presenta en el grupo Tratamiento C, con un aumento de 3,09% de las áreas de defecto, y el máximo, el grupo Tratamiento B, con un aumento de 4,62% de las áreas de defecto). La interpretación de este resultado es que el defecto metabólico para este subgrupo de pacientes crece entre un 3,09% y 4,62% en extensión, es decir el número de áreas cerebrales afectadas es mayor. Estos porcentajes también son superiores a los mostrados por el subgrupo de pacientes *EAI*.

Finalmente, la ponderación de defecto SBS crece, de promedio entre todos los grupos, en 10,51 puntos, hecho de lo cual significa que alrededor de 11 de las 116 áreas cerebrales han disminuido 1 DE de promedio. El mínimo lo presenta el grupo Tratamiento C, con un aumento de puntuación de 7,37 y el máximo lo presenta el grupo Tratamiento B, con un aumento de puntuación de 13,75. Esto significa que las áreas identificadas como áreas de defecto, han empeorado de forma significativa.

No existían diferencias estadísticamente significativas de los cambios pre-post entre ninguno de los grupos, aunque existe, de nuevo, una tendencia de enlentecimiento del avance de la gravedad cerebral en uno de los grupos de tratamiento, el Tratamiento C. Esto sugiere que, dentro del grupo intervención, el Tratamiento C muestra una tendencia de disminución menor con relación a los otros dos grupos de tratamiento y también en relación con el grupo control.

Comparando la progresión individual en función del estadio clínico inicial, la figura 5.36 muestra la diferencia entre la progresión de un paciente *EAI* en relación con un paciente *EAm*.

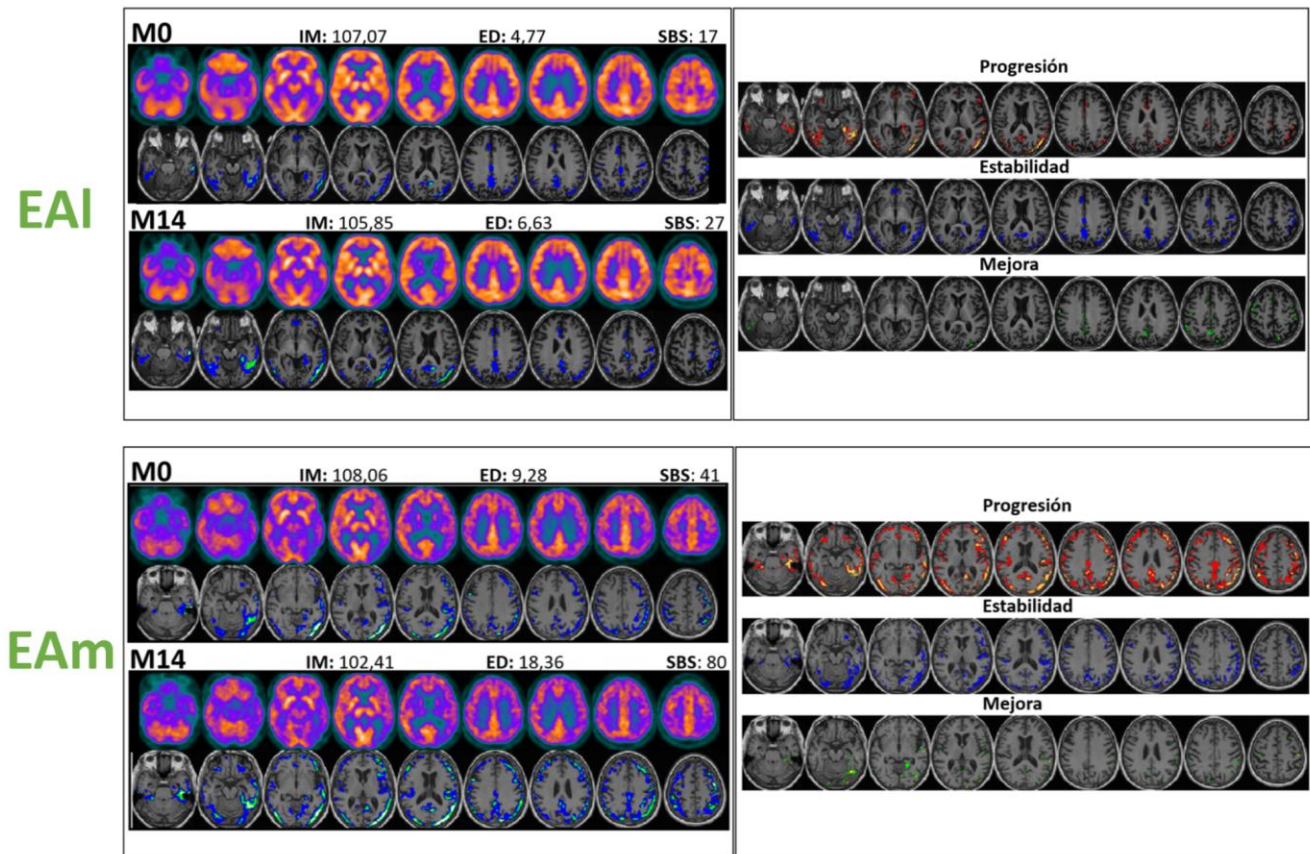


Figura 5.36. Imágenes paramétricas de afectación y evolución para un paciente EAI y un paciente EAm.

En la figura anterior puede apreciarse que mientras el paciente con EAI, se mantiene relativamente estable durante el periodo M0-M14, y muestra progresión sólo en la región parietal izquierda principalmente (unilateral), el paciente con EAm, progresa mucho más rápido, empeorando el grado y extensión del defecto inicial, afectando en gravedad a los territorios posteriores (bilateral) y extendiéndose a territorios anteriores.

Comparando la progresión individual en función del grupo de tratamiento, las figuras 5.37 y 5.38 muestran las imágenes paramétricas de afectación y evolución de dos pacientes con EAI. La primera figura representa los resultados de un paciente del grupo Control, y la siguiente representa los resultados de un paciente del grupo Tratamiento C.

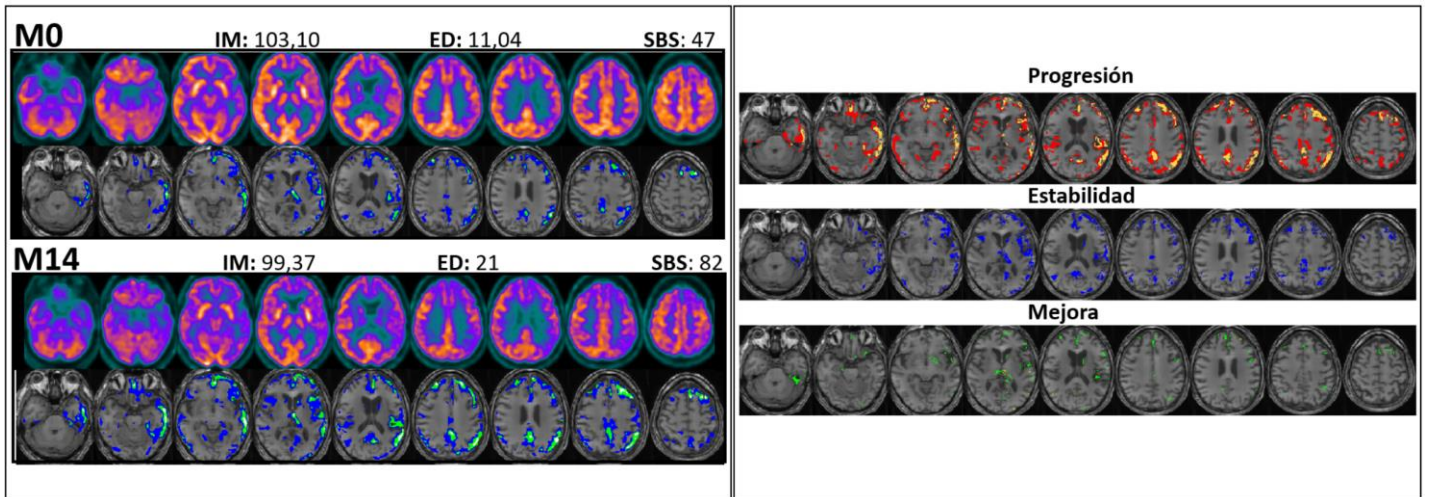


Figura 5.37. Imágenes paramétricas de evolución correspondientes a un paciente EAI del grupo Control.

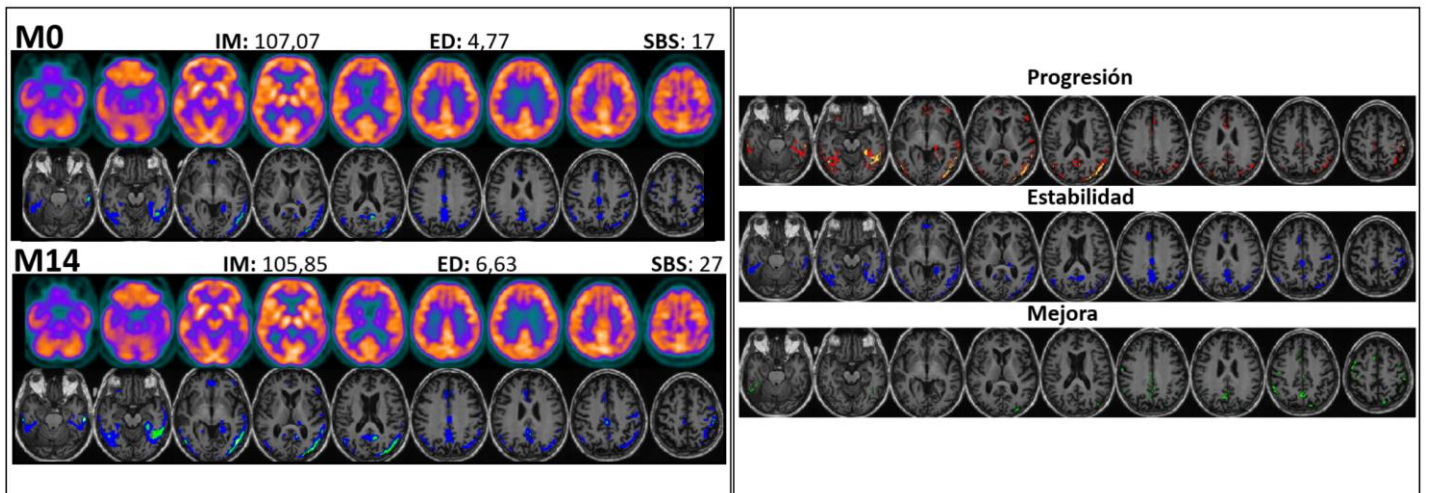


Figura 5.38. Imágenes paramétricas de evolución correspondientes a un paciente EAI del grupo Tratamiento C.

En las imágenes se puede observar que, a pesar de ser dos pacientes con EA leve, el paciente del grupo control tiene una mayor progresión en territorios posteriores con extensión de la afectación a territorios anteriores a diferencia del paciente del grupo Tratamiento C, que se mantiene relativamente estable con ligera progresión en las regiones posteriores previamente afectadas.

5.3.3.3 Análisis regional

Dado que el análisis global muestra una tendencia de diferencias entre grupos, se realizó también el análisis descriptivo regional para comprobar si este permitía encontrar diferencias más sutiles en la comparación entre grupos a nivel de etiquetas del atlas, al estar menos promediadas.

La tabla 5.54 muestra el resumen de regiones alteradas (N) por subgrupo de estudio, es decir, analizando la población global o por estadio clínico inicial.

Tabla 5.54. Número de regiones con pérdida significativa (N) por lóbulo/estructura cerebral (y % que representa respecto al número total de regiones analizadas en cada lóbulo/estructura cerebral) para la población global y por estadio clínico inicial (EAI y EAm).

Numero de áreas alteradas por grupo de estudio					
Lóbulo /Estructura cerebral	Subgrupo	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Lóbulo Frontal	Global	3 (10,71 %)	6 (21,43 %)	12 (42,86 %)	0 (0,00 %)
	EAI	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	EAm	8 (28,57 %)	3 (10,71 %)	15 (53,57 %)	2 (7,14 %)
Lóbulo Parietal	Global	5 (35,71 %)	2 (14,29 %)	5 (35,71 %)	2 (14,29 %)
	EAI	2 (14,29 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	EAm	6 (42,86 %)	3 (21,43 %)	5 (35,71 %)	6 (42,86 %)
Lóbulo Temporal	Global	9 (75,00 %)	7 (58,33 %)	9 (75,00 %)	5 (41,67 %)
	EAI	5 (41,67 %)	1 (8,33 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	EAm	7 (58,33 %)	5 (41,67 %)	10 (83,33 %)	5 (41,67 %)
Estructuras límbicas	Global	6 (50,00 %)	7 (58,33 %)	5 (41,67 %)	2 (16,67 %)
	EAI	2 (16,67 %)	1 (8,33 %)	1 (8,33 %)	0 (0,00 %)
	EAm	6 (50,00 %)	6 (50,00 %)	8 (66,67 %)	2 (16,67 %)

En el apartado de Anexos, en el punto 10.4 se puede encontrar el detalle con todas aquellas regiones que mostraron cambios significativos.

El análisis regional global mostró pérdida significativa especialmente en lóbulo parietal (Angular y Precuneus bilateral fueron las regiones con mayor pérdida), temporal (Temporal_Mid bilateral fue la región con mayor pérdida) y estructuras límbicas (Cingulado posterior fue la región con mayor pérdida), con progresión a lóbulo frontal (Frontal_Inf_Oper derecha y Frontal_Mid derecha fueron las regiones con mayor pérdida). El grupo que mostró mayor número de áreas con pérdida metabólica significativa fue el grupo Control y el que mostró menor número de áreas con pérdida metabólica significativa fue el grupo Tratamiento C.

En los pacientes EAI, el análisis regional mostró pérdidas significativas en muy pocas áreas del cerebro. Aun así, el grupo Control presentó cambios significativos de pérdida metabólica que no presentaban ninguno de los otros grupos tratados con recambio plasmático, en estructuras límbicas (cingulo posterior bilateral, parietal (Angular bilateral) y áreas temporales (temporal superior izquierdo y temporal medial bilateral).

En los pacientes EAm, el análisis regional mostró cambios en la mayoría de las áreas previamente afectadas en todos los grupos, es decir lóbulo parietal y temporal y cingulado posterior. Por lo contrario, los grupos de Tratamiento A y Tratamiento C no mostraron cambios significativos en la mayoría de las áreas frontales a diferencia del grupo control y el grupo de Tratamiento B. Finalmente sólo el grupo de Tratamiento C se mostró estable en las áreas límbicas anteriores (cingulado medial y anterior) y parahipocampo.

Las figuras 5.39 y 5.40 muestran las imágenes originales y paramétricas para un paciente del grupo EAI y justo debajo un paciente del grupo EAm.

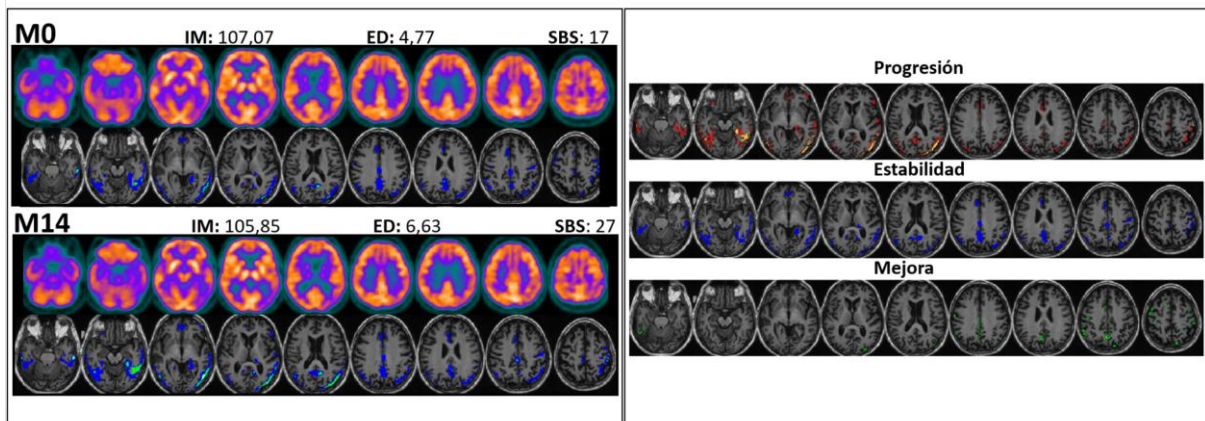


Figura 5.39. Imágenes paramétricas de evolución correspondientes a un paciente EAI.

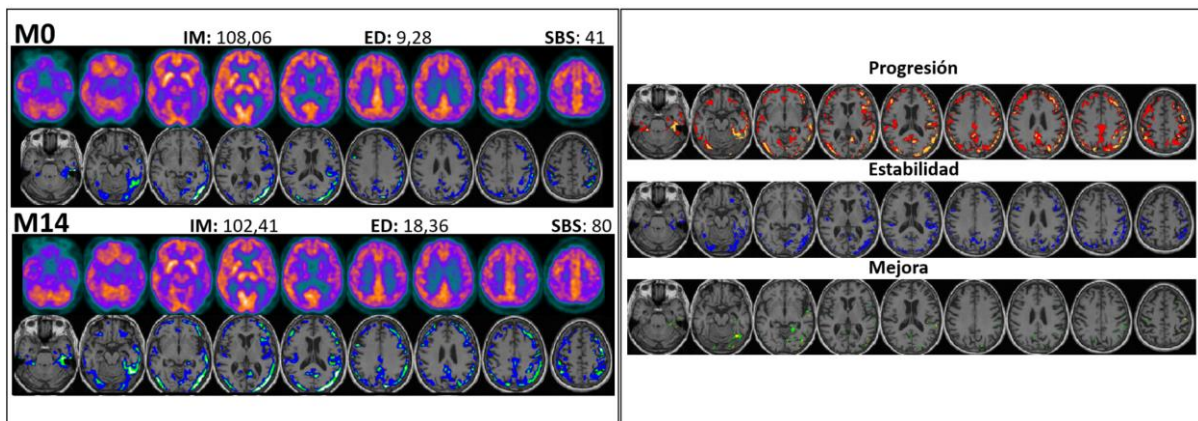


Figura 5.40. Imágenes paramétricas de evolución correspondientes a un paciente EAm.

En estas figuras se puede observar que mientras el paciente con EAI se mantiene relativamente estable, con una ligera progresión de las regiones previamente afectadas en la región posterior (temporo-parietal), el paciente con EAm progresa de forma significativa agravándose en las regiones posteriores y extendiéndose a nuevos territorios frontales.

5.3.3.4 Comparación de variables entre grupos de estudio vs grupos de intervención

A continuación, se agruparon todas las variables, para todos los grupos de intervención, comparando el resultado con toda la población y también en los subgrupos de estudio, agrupados según estadio clínico inicial (EAI y EAm).

Para evaluar el porcentaje de pérdida respecto al valor inicial se calculó también el porcentaje de cambio de estos valores según la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de cambio} = 100 \times (\text{Valor inicial} - \text{Valor final}) / \text{Valor inicial}$$

Este valor puede encontrarse en la tabla 5.55, junto con el promedio de las diferencias absolutas de cada variable, su DE y el IC.

Tabla 5.55. Comparativa de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre los distintos grupos de tratamiento para todos los subgrupos estudiados (global, EAI y EAm). En la última fila de subgrupo y variable se puede encontrar, en color verde, el porcentaje de cambio.

Comparativa de las diferencias post intervención vs basal						
		Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Promedio grupos
IM	Todos	-0,92 (3,05) [-1,73 a -0,11] 0,88%	-0,50 (2,68) [-1,26 a 0,26] 0,48%	-0,94 (3,58) [-1,92 a 0,04] 0,89%	-0,29 (2,79) [-1,10 a 0,51] 0,28%	-0,66
	EAI	-0,55 (3,21) [-1,67 a 0,57] 0,52%	-0,02 (3,10) [-1,52 a 1,47] 0,02%	-0,55 (4,22) [-2,03 a 0,92] 0,51%	0,26 (3,02) [-1,08 a 1,59] -0,25%	-0,34
	EAm	-1,46 (2,79) [-2,66 a -0,25] 1,42%	-0,80 (2,39) [-1,67 a 0,08] 0,77%	-1,60 (2,05) [-2,56 a -0,64] 1,56%	-0,74 (2,56) [-1,76 a 0,27] 0,73%	-1,15
ED (en%)	Todos	2,40 (3,78) [1,40 a 3,40] -16,56%	2,54 (3,96) [1,42 a 3,67] -17,33%	2,39 (4,23) [1,23 a 3,54] -19,70%	2,31 (4,25) [1,09 a 3,53] -16,88%	2,41
	EAI	1,61 (3,65) [0,34 a 2,89] -13,52%	1,06 (4,29) [-1,01 a 3,13] -10,47%	1,07 (4,12) [-0,37 a 2,51] -11,64%	1,35 (3,94) [-0,40 a 3,10] -11,99%	1,27
	EAm	3,57 (3,74) [1,95 a 5,18] -19,41%	3,45 (3,51) [2,16 a 4,73] -19,78%	4,62 (3,49) [2,99 a 6,26] -26,95%	3,09 (4,41) [1,34 a 4,83] -19,82%	3,68
SBS	Todos	6,54 (17,69) [1,85 a 11,24] -11,74%	6,48 (17,66) [1,46 a 11,50] -11,53%	5,26 (20,86) [-0,43 a 10,95] -10,76%	4,96 (18,67) [-0,40 a 10,32] -8,68%	5,81
	EAI	3,24 (17,06) [-2,72 a 9,19] -6,94%	1,53 (18,71) [-7,49 a 10,55] -3,73%	0,26 (22,48) [-7,58 a 8,11] -0,70%	2,00 (19,25) [-6,53 a 10,53] -4,23%	1,75
	EAm	11,43 (17,84) [3,72 a 19,15] -16,51%	9,52 (16,55) [3,44 a 15,59] -14,51%	13,75 (14,69) [6,88 a 20,62] -19,94%	7,37 (18,20) [0,17 a 14,57] -11,31%	10,51

5.3.3.4.1 Intensidad de metabolismo (IM)

La figura 5.41 muestra los valores medios de IM para cada subgrupo de pacientes (*EAI* y *EAm*) para cada uno de los puntos temporales (M0 y M14).

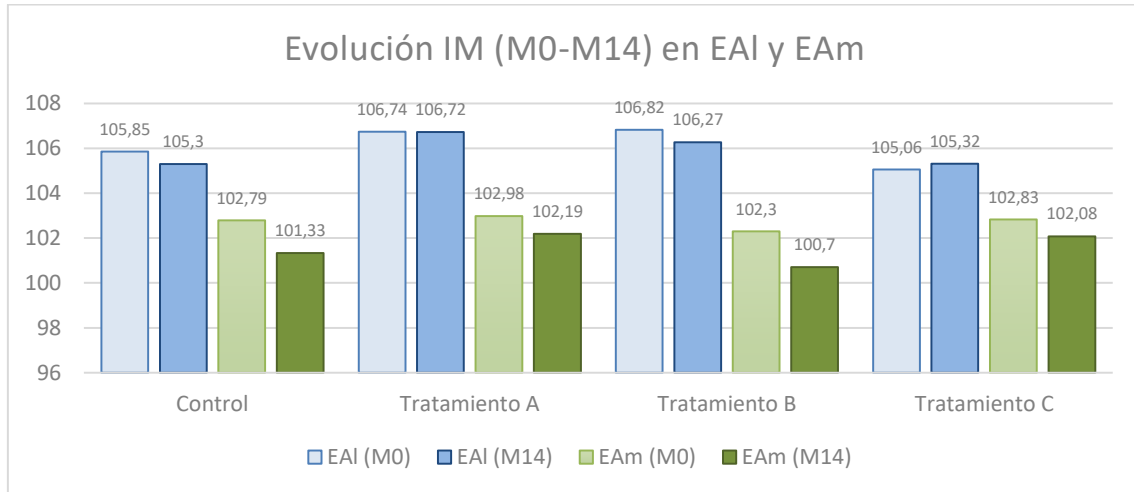


Figura 5.41. Gráfico de barras de los valores promedio de la variable IM en M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo EAI y EAm.

Se puede observar que en todos los casos los pacientes *EAm* presentan una pérdida de metabolismo mayor que en el grupo de pacientes *EAI*.

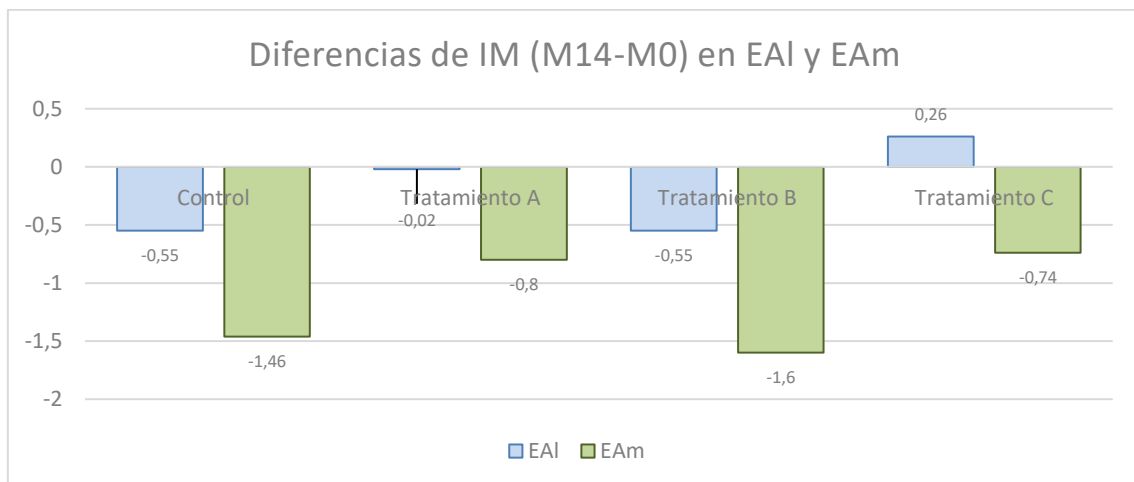


Figura 5.42. Gráfico de barras de los valores promedio de las diferencias entre M0 y M14 de la variable IM para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo EAI y EAm.

De promedio, se puede observar que la diferencia de pérdida metabólica en 14 meses es de 0,66% para todo el grupo, de 0,34% para pacientes *EAI* y de 1,15% para el grupo de pacientes *EAm*. Así, se observa que la diferencia entre pacientes *EAI* y pacientes *EAm* está por debajo del 1% (alrededor de 0,93%).

Tanto en la comparación global como en el subanálisis de pacientes *EAI* y *EAm*, se observa que el grupo que presenta menos pérdidas metabólicas es el grupo Tratamiento C.

5.3.3.4.2 Extensión de defecto (ED)

La figura 5.43 muestra los valores medios de ED para cada subgrupo de pacientes (*EAI* y *EAm*) para cada uno de los puntos temporales (M0 y M14).

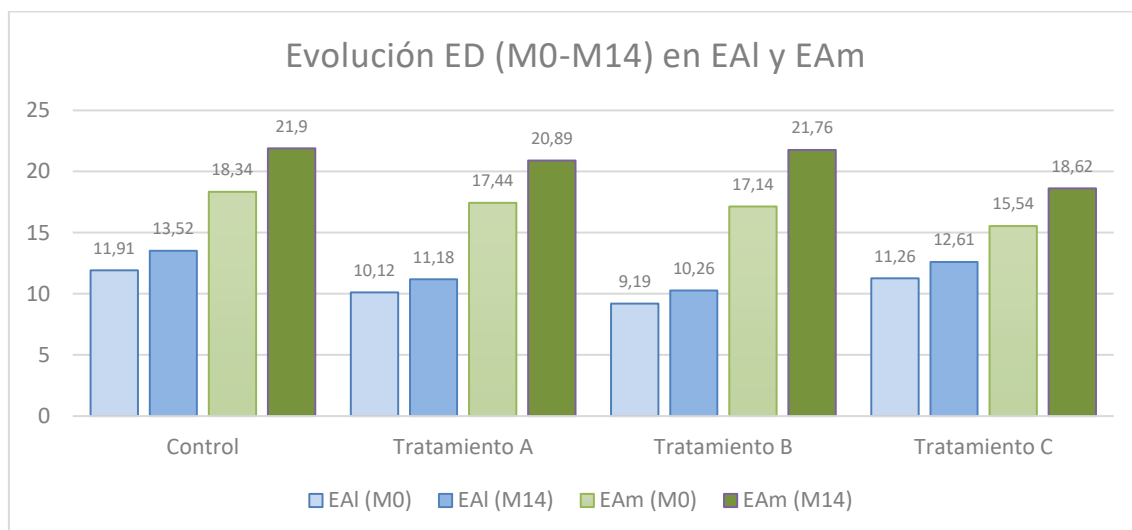


Figura 5.43. Gráfico de barras de los valores promedios de la variable ED en M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo *EAI* y *EAm*.

Analizando la variable ED, en función de los grupos estudiados, se observa que en todos los casos los pacientes *EAm* presentan mayor crecimiento de defecto que los pacientes *EAI* (que se mantienen con un crecimiento de extensión de defecto alrededor del 1%).

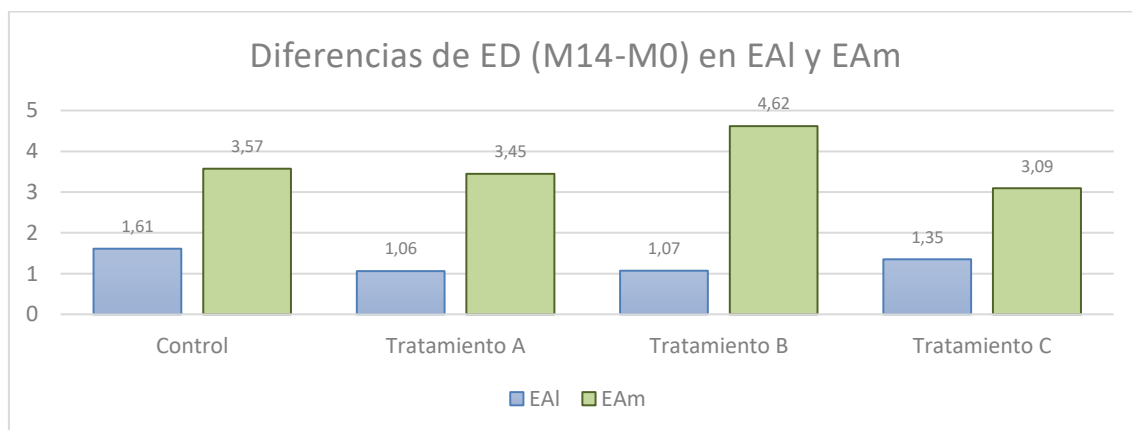


Figura 5.44. Gráfico de barras de los valores promedios de las diferencias entre M0 y M14 de la variable ED para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo *EAI* y *EAm*.

De promedio, se puede observar que la diferencia de crecimiento de defecto metabólico en 14 meses es de 2,41% para todo el grupo, de 1,27% para pacientes *EAI* y de 3,68% para el grupo de

pacientes *EAm*. Así, se observa que la diferencia entre pacientes *EAI* y pacientes *EAm* está alrededor de 2,41%.

Tanto en el análisis de todo el grupo de pacientes como en el de grupo de pacientes *EAm*, se observa que el grupo de intervención que menos evoluciona es el grupo Tratamiento C.

5.3.3.4.3 Severity Brain Score (SBS)

La figura 5.45 muestra los valores medios de IM para cada subgrupo de pacientes (*EAI* y *EAm*) para cada uno de los puntos temporales (M0 y M14).

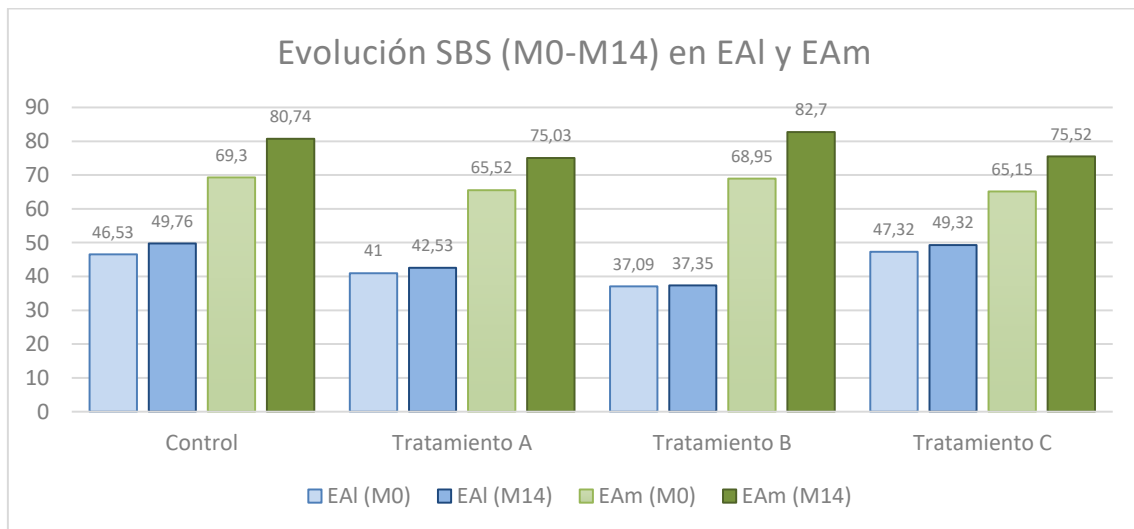


Figura 5.45. Gráfico de barras de los valores promedios de la variable ED en M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo *EAI* y *EAm*.

Finalmente, analizando la variable SBS, se observa que, en todos los grupos de tratamiento, los pacientes *EAm* presentan mayor crecimiento la puntuación de SBS que los pacientes *EAI*. De promedio, se puede observar que la diferencia de crecimiento de severidad en 14 meses es de 5,81 para todo el grupo, de 1,75 para pacientes *EAI* y de 10,51 para el grupo de pacientes *EAm*.

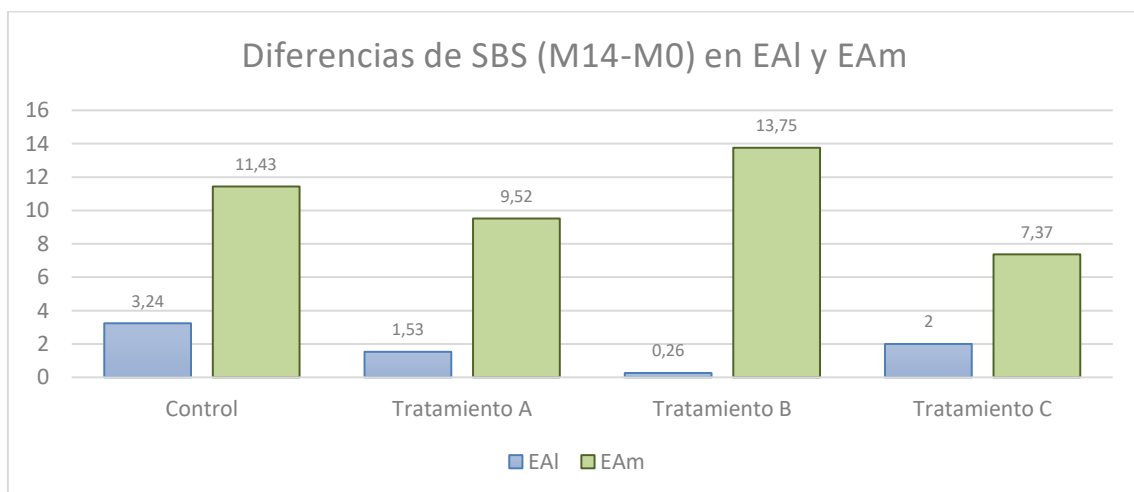


Figura 5.46. Gráfico de barras de los valores promedios de las diferencias entre M0 y M14 de la variable SBS para cada uno de los grupos de tratamiento y en función del subgrupo *EAI* y *EAm*.

Así, se observa que el valor promedio de la diferencia de las diferencias pre-post intervención entre pacientes *EAI* y pacientes *EAm* está alrededor de 8,76.

De todas las variables analizadas, ésta (SBS) es la que muestra una mayor diferencia entre pacientes *EAI* y *EAm*.

En todos los subgrupos de pacientes (tanto en el análisis de todo el grupo de pacientes, como en el subanálisis entre pacientes *EAI* y pacientes *EAm*), se observa que el grupo de intervención que muestra una menor progresión es el grupo Tratamiento C. Esto se ve potenciado en el subgrupo de pacientes *EAm* en el que el grupo Tratamiento C que presenta un crecimiento de puntuación de defecto de aproximadamente la mitad (7,37) que el grupo que presenta los mayores cambios (13,75).

Las siguientes figuras resumen los cambios entre los dos puntos temporales para cada una de las variables (se muestra el valor promedio para cada uno de los grupos de tratamiento y por grupo de análisis).

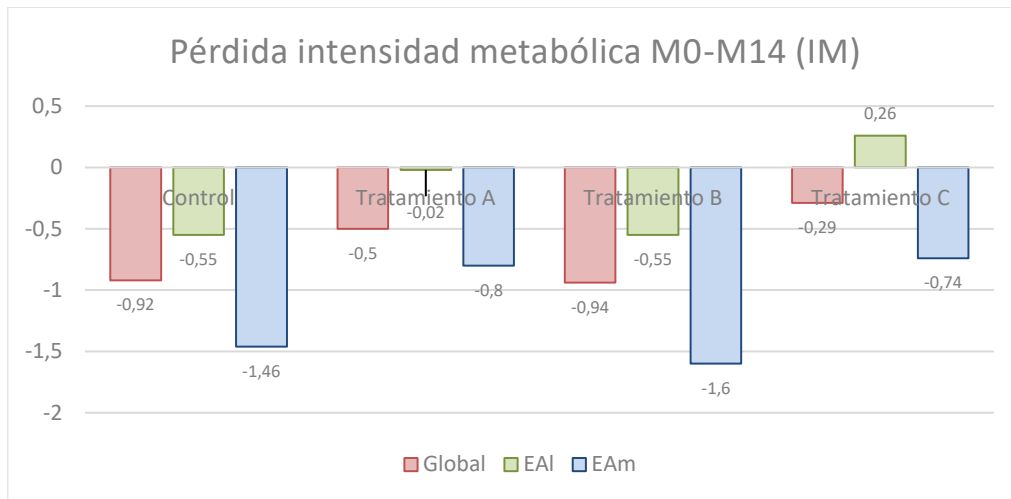


Figura 5.47. Gráfico de barras de los valores promedio de las diferencias entre M0 y M14 de la variable IM para cada uno de los grupos de tratamiento y en función de todos los subgrupos estudiados, global, EAI y EAm.

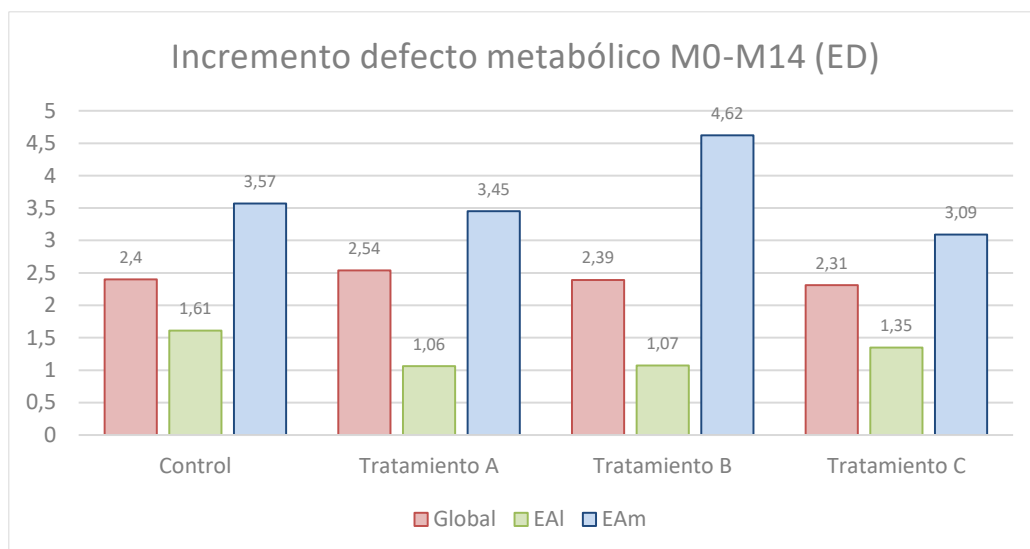


Figura 5.48. Gráfico de barras de los valores promedio de las diferencias entre M0 y M14 de la variable ED para cada uno de los grupos de tratamiento y en función de todos los subgrupos estudiados, global, EAI y EAm.

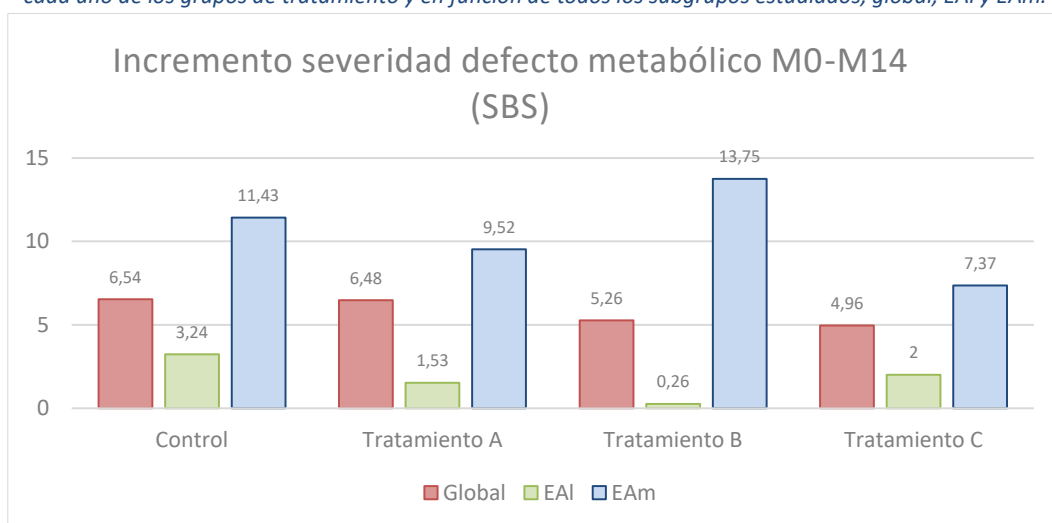


Figura 5.49. Gráfico de barras de los valores promedio de las diferencias entre M0 y M14 de la variable SBS para cada uno de los grupos de tratamiento y en función de todos los subgrupos estudiados, global, EAI y EAm.

La figura 5.50 muestra el patrón de territorios con pérdida de metabolismo (calculada como imagen promedio de la imagen de pérdida de metabolismo generada por el algoritmo) para cada grupo de tratamiento y para cada subgrupo clínico.

Patrón de pérdida metabólica entre M0 y M14

Pacientes EAI

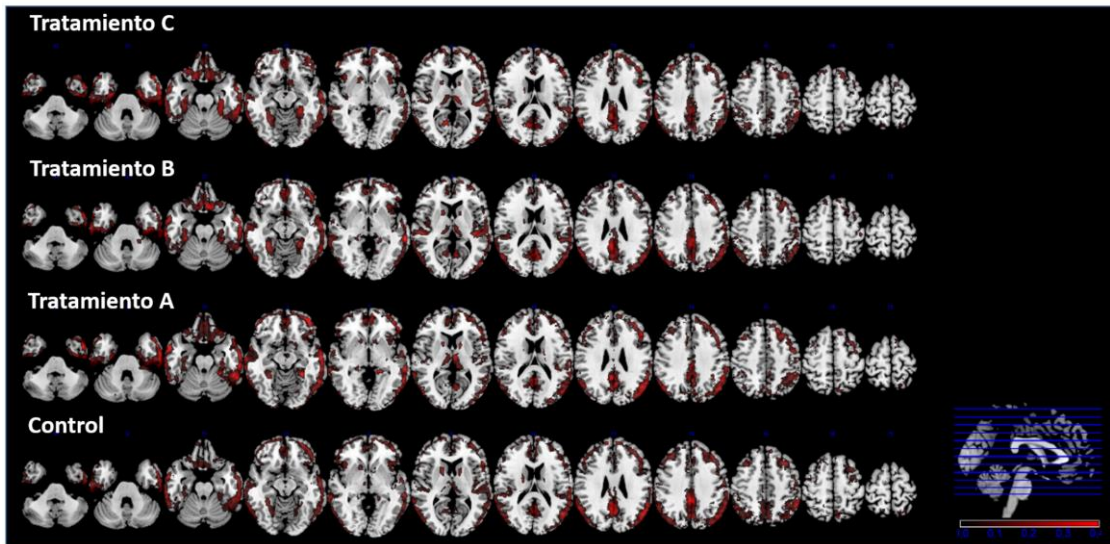


Figura 5.50. Patrón de pérdida metabólica entre M0 y M14 por grupo en pacientes EAI (promedio de la máscara de pérdida para todos los pacientes de cada grupo).

Patrón de pérdida metabólica entre M0 y M14

Pacientes EAm

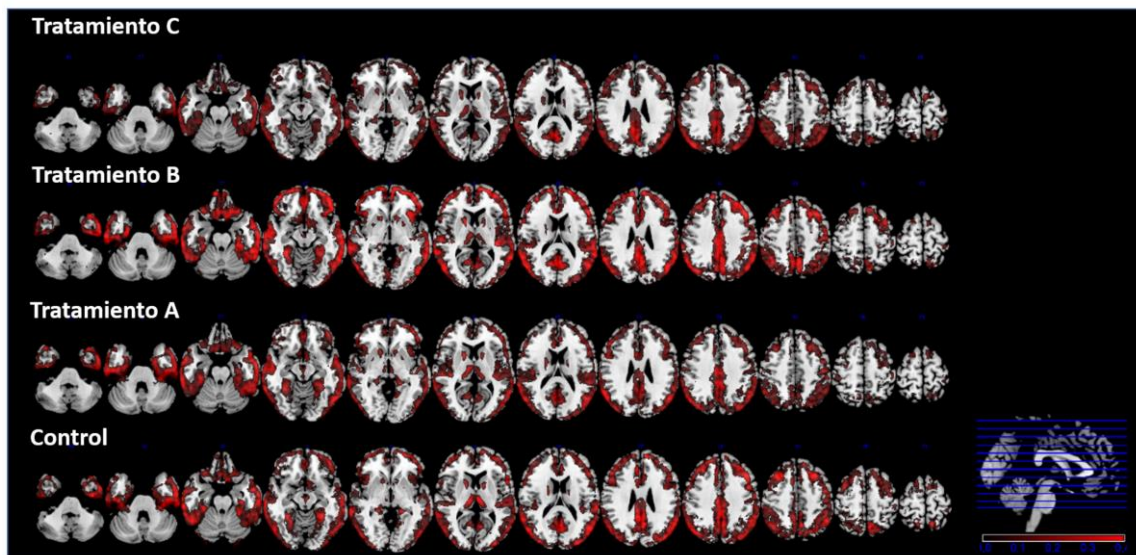


Figura 5.51. Patrón de pérdida metabólica entre M0 y M14 por grupo en pacientes EAm (promedio de la máscara de pérdida para todos los pacientes de cada grupo).

Patrón de pérdida metabólica entre M0 y M14

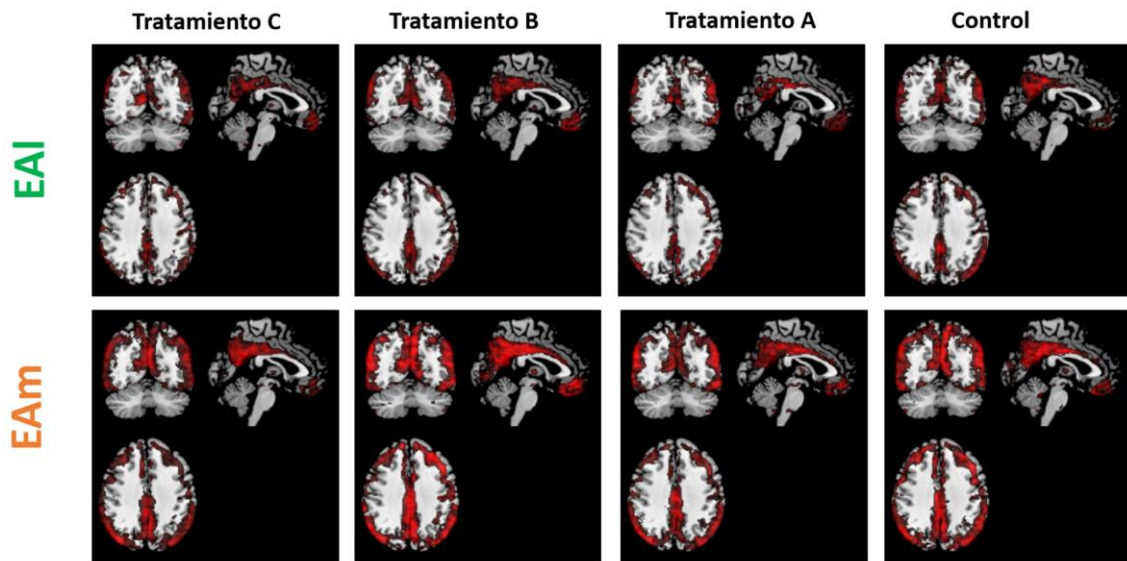


Figura 5.52. Comparación de pérdida metabólica entre el subgrupo de pacientes EAI (primera imagen) y el subgrupo de pacientes EAm (segunda imagen) entre M0 y M14 mostrado en una superposición de cortes axiales de la imagen paramétrica promedio de pérdida sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0. Finalmente, la tercera imagen muestra la triangulación con la imagen paramétrica de defecto promedio superpuesta sobre una RM genérica para cada uno de los grupos de tratamiento en M0.

Esta imagen respalda los hallazgos anteriores en los que se evidencia que en los pacientes EAm (que són el subgrupo de pacientes con un estadio clínico más avanzado) el defecto metabólico se extiende en más regiones (mostrada como las áreas superpuestas de color rojo) y aumentan la severidad metabólica (mostrada con la intensidad de rojo en la imagen) comparado con los pacientes considerados EAI, en el mismo período de tiempo.

5.3.4 Correlación con la clínica

A continuación (ver tabla 5.56) se analizaron los cambios clínicos, valorados con la puntuación de la prueba MMSE, para cada uno de los grupos, entre el punto basal (M0) y a final de tratamiento (M14).

Tabla 5.56. Valores promedios del estado cognitivo de la población estudiada mediante test MMSE en M0, M14 y diferencia de puntuación entre ambos puntos (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

	MMSE M0	MMSE M14	Diferencia MMSE
Control	21,79 (2,34)	20,46 (5,57)	1,33 (4,39) [0,15 a 2,50]*
Tratamiento A	21,29 (2,55)	19,06 (5,41)	2,22 (3,86) [1,11 a 3,33]*
Tratamiento B	22,30 (2,65)	20,50 (5,54)	1,80 (4,05) [0,69 a 2,90]*
Tratamiento C	21,15 (2,66)	20,38 (6,64)	0,77 (5,71) [-0,89 a 2,43]

La puntuación de MMSE disminuyó en todos los grupos tratados. Los cambios en 14 meses disminuyeron de forma significativa en grupo Control, Tratamiento A, Tratamiento B. No existieron cambios estadísticamente significativos en la puntuación de MMSE en grupo de Tratamiento C.

En la tabla 5.57 se muestra de nuevo las diferencias de puntuaciones en las distintas variables globales de los apartados anteriores.

Tabla 5.57. Comparación de las diferencias de puntuación entre M0 y M14 en las variables de estudio mediante el promedio (y DE) [intervalo de confianza] entre los distintos grupos de tratamiento.

	Diferencias (M14-M0)		
	IM	ED (en%)	SBS
Control	-0,92 (3,05) [-1,73 a -0,11]	2,40 (3,78) [1,40 a 3,40]	6,54 (17,69) [1,85 a 11,24]
Tratamiento A	-0,50 (2,68) [-1,26 a 0,26]	2,54 (3,96) [1,42 a 3,67]	6,48 (17,66) [1,46 a 11,50]
Tratamiento B	-0,94 (3,58) [-1,92 a 0,04]	2,39 (4,23) [1,23 a 3,54]	5,26 (20,86) [-0,43 a 10,95]
Tratamiento C	-0,29 (2,79) [-1,10 a 0,51]	2,31 (4,25) [1,09 a 3,53]	4,96 (18,67) [-0,40 a 10,32]

Se calculó el coeficiente de correlación de *Spearman* entre las diferencias entre los dos puntos temporales de las puntuaciones de ED y SBS. Se obtuvo una correlación de 0,238 ($p < 0,001$) para ED, y de 0,170 ($p = 0,012$) para SBS.

5.3.5 Resumen del capítulo

Los pacientes estudiados del grupo control permitió determinar la progresión de la EA en 14 meses que se traduce en un deterioro cognitivo de 1,32 puntos medidos en la escala MMSE, una pérdida metabólica global de 0,92 puntos, un incremento de 2,40% de defecto metabólico y un incremento de 6,54 puntos de severidad de defecto metabólico.

Variables globales: En 14 meses, de promedio, la intensidad global cerebral pierde 0,67%. Las áreas con defecto metabólico (ED) crecen un 2,41% y el grado de severidad medido con SBS crece en 6 puntos. En los pacientes *EAm*, el defecto (ED) crece de promedio un 3,68% y la severidad de defecto (SBS) crece en 10,51 puntos, mientras que en los pacientes *EAI*, el defecto (ED) crece un 1,27% y la severidad de defecto (SBS) crece en 1,75 puntos. Esto confirma que la enfermedad progresa mucho más rápido en los pacientes más evolucionados.

Cambios temporales: De promedio, los pacientes con un estado clínico inicial *EAm* mantienen el área de defecto un 4,5% más que los pacientes *EAI*. Así mismo, los pacientes con un estado clínico inicial *EAm* empeoran el metabolismo cerebral un 5,22% más que los pacientes *EAI*.

Conversion de los *EAI* a *EAm*: La tasa de conversión (en 14 meses) de los pacientes *EAI* del grupo control (34) fue del 32,35%. Los valores basales del subgrupo de pacientes conversores evidencian unas alteraciones metabólicas mayores que en el subgrupo de pacientes no conversores. Esto sugiere que los valores basales de estas variables (ED y SBS) podrían ser usados potencialmente para predecir la conversión de los pacientes *EAI* a *EAm*. Se encontró los valores de *cut-off* para estas variables y fueron de 11,04 (ED) y 48 (SBS).

El análisis creado con imágenes paramétricas permite analizar la evolución individual de cada paciente.

Análisis por grupos de tratamiento: El grupo Control es el único grupo que muestra progresión significativa en las tres variables y dos de los grupos tratados no mostraron incremento significativo de severidad (B y C). El análisis regional global mostró pérdida significativa especialmente en lóbulo parietal, temporal y estructuras límbicas, con progresión a lóbulo frontal. El grupo que mostró mayor número de áreas con pérdida metabólica significativa fue el grupo Control y el que mostró menor número de áreas con pérdida metabólica significativa fue el grupo Tratamiento C.

En el subgrupo de pacientes *EAI*, las 3 variables estudiadas presentan cambios por debajo del 2%, lo que sugiere que la enfermedad evoluciona de una forma lenta y parecida en cada uno de los grupos. Aun así, ninguno de los grupos tratados aumenta la extensión de defecto global de forma significativa a diferencia del grupo control. El análisis regional mostró pérdidas significativas en muy pocas áreas del cerebro. El grupo control presentó cambios significativos de pérdida metabólica que no presentaban ninguno de los grupos tratados con recambio plasmático, en cíngulo posterior, parietal (Angular) y áreas temporales (temporal superior izquierdo y temporal medial bilateral).

En cambio, en el subgrupo de pacientes *EAm* las diferencias de las variables muestran cambios temporales estadísticamente significativos en todos los grupos de intervención, lo que señala que la enfermedad progresa más rápido en los pacientes más evolucionados. El análisis regional

mostró cambios en la mayoría de las áreas previamente afectadas en todos los grupos (lóbulo parietal y temporal y cíngulo posterior). Por lo contrario, los grupos de Tratamiento A y Tratamiento C no mostraron cambios significativos en la mayoría de las áreas frontales a diferencia del grupo control y el grupo de Tratamiento B.

Sólo el grupo de Tratamiento C se mostró estable en las áreas límbicas anteriores (cíngulo medial y anterior) y parahipocampo.

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos tratados y grupo control en ninguna de las variables, existe una tendencia repetitiva en todas las variables y en todos los análisis, en el grupo de Tratamiento C. Este es el grupo que muestra una menor progresión entre los dos puntos temporales, comparando con el grupo control y también comparando con los otros dos grupos de tratamiento. Estas diferencias se hacen más evidentes en los pacientes *EAm*.

Correlación con la clínica: Existe una correlación positiva (baja) pero significativa entre la pérdida metabólica de las variables globales ED (0,238) y SBS (0,170) y la pérdida de puntuación de MMSE.

5.4 Comparativa con SPM

En este capítulo se repitió el análisis para comparar la interpretación de los resultados obtenidos con la metodología propuesta, en relación con el análisis de patrones basado en vóxel con *Statistical Parametric Mapping (SPM)*, el método más estandarizado para analizar patrones de cambios entre grupos de poblaciones y entre distintos puntos temporales.

Para llevar a cabo el análisis con SPM, se debe construir la matriz de análisis estadístico y decidir los parámetros de significación estadística y el valor de vóxeles agrupados (k) que se va a considerar.

5.4.1 Análisis transversal

5.4.1.1 Análisis basal (M0)

Después de construir la matriz de análisis estadístico con SPM, y tomando como parámetros una p significativa sin corregir a 0,001 y una k de 50, se realizaron todos los contrastes necesarios para comparar las diferencias positivas y negativas entre grupos de tratamiento. La imagen siguiente muestra que se obtienen las comparaciones los mapas estadísticos que se obtienen entre las distintas comparaciones entre grupos en el punto temporal M0.

Comparaciones entre grupos en M0

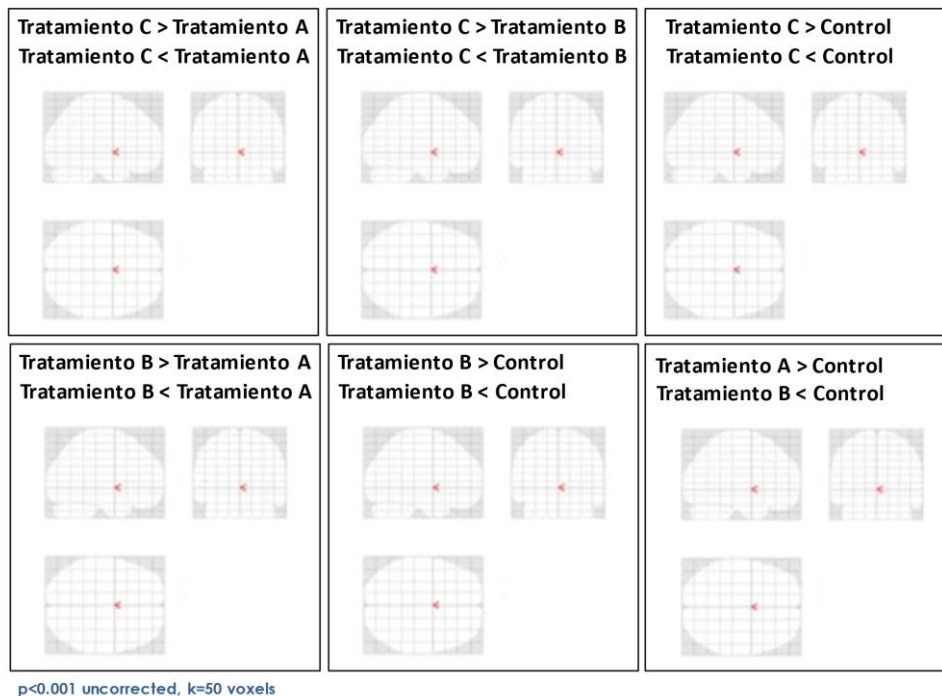


Figura 5.53. Comparaciones mediante técnica SPM para analizar posibles diferencias en M0 entre grupos de tratamiento (tomando como umbrales $p<0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles).

El resultado de todas las comparaciones fue que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (con los criterios anteriormente mencionados) entre grupos en ninguna región cerebral.

5.4.1.2 Análisis post-tratamiento (M14)

Del mismo modo que se realizó en el momento basal, y tomando los mismos parámetros de significación estadística (p sin corregir a 0,001 y una k de 50), se realizaron todos los contrastes necesarios para comparar las diferencias positivas y negativas entre grupos de tratamiento para las imágenes post-tratamiento adquiridas (en M14).

Comparaciones entre grupos post tratamiento (en M14)

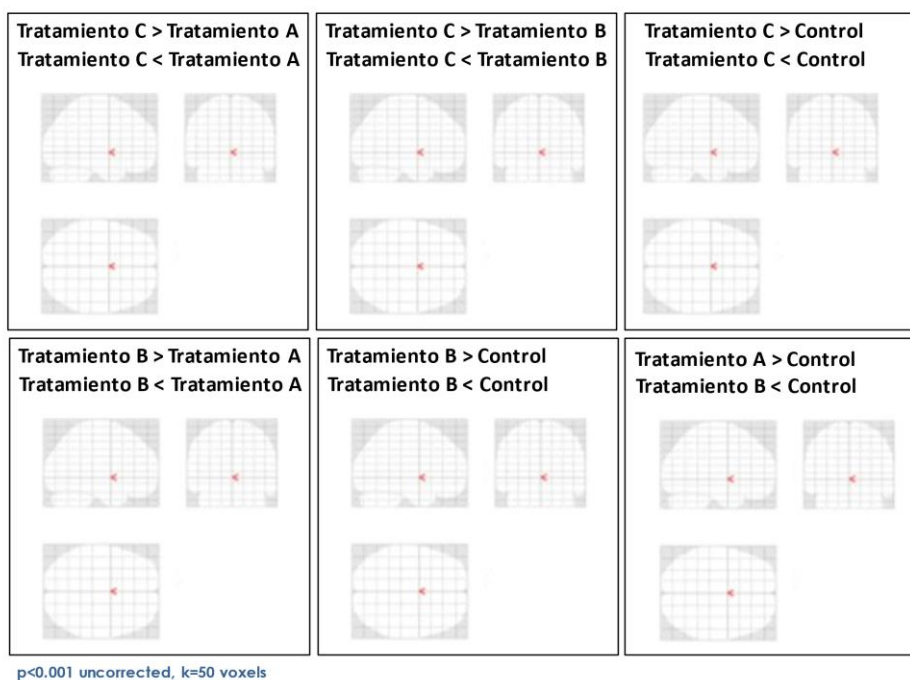


Figura 5.54. Comparaciones mediante técnica SPM para analizar posibles diferencias en M14 entre grupos de tratamiento (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles).

El resultado de todas las comparaciones fue que no existían vóxeles con diferencias estadísticamente significativas (con los criterios anteriormente mencionados) entre grupos en ninguna región cerebral.

5.4.2 Análisis longitudinal

5.4.2.1 Análisis patrones (extensión de defecto)

A continuación, se construyó un modelo longitudinal apareado t-test para las imágenes basales y finales de los pacientes de todos los grupos.

En los siguientes apartados se presentan los resultados del análisis longitudinal con modelos *paired t-test*. Todas las comparaciones se realizaron respecto al momento basal (M0). En ellos

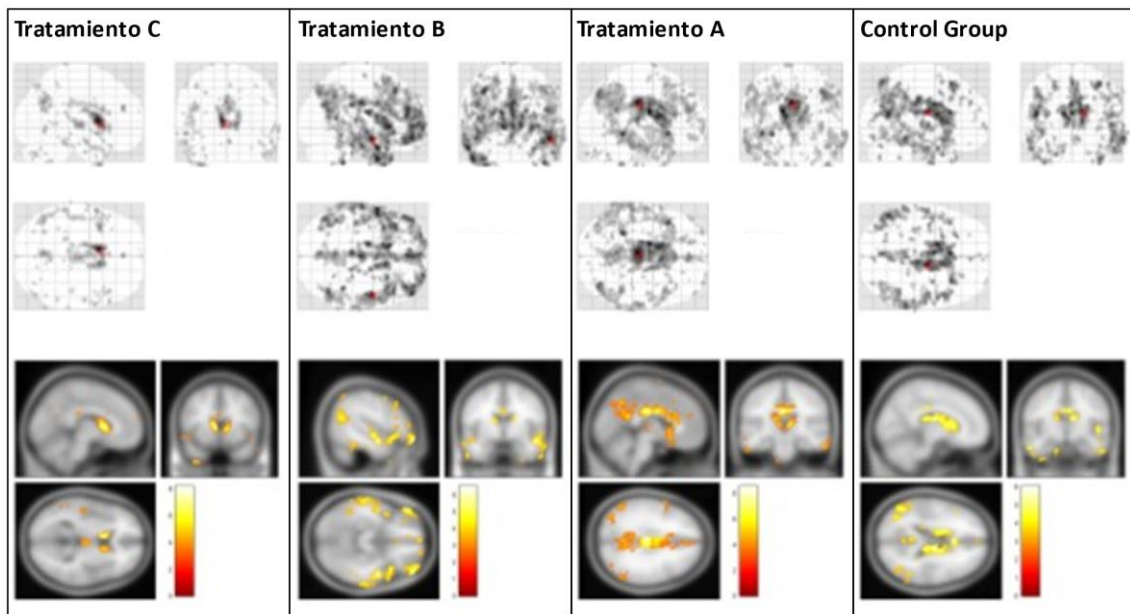
se presentan todos aquellos vóxeles cerebrales que tienen una pérdida significativa de metabolismo entre los puntos temporales comparados.

Las comparaciones de aumento de metabolismo entre los distintos puntos temporales, no se presentan dado que no mostraron cambios estadísticamente significativos.

En las figuras 5.55 y 5.56 se muestran los mapas estadísticos resultantes para los cambios significativos de reducción metabólica.

Cambios longitudinales (M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

Paired t-tests



$p < 0.001$ uncorrected, $k = 50$ voxels

Figura 5.55. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en todo el grupo de pacientes entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Vista MIP y triangulación.

Cambios longitudinales (M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

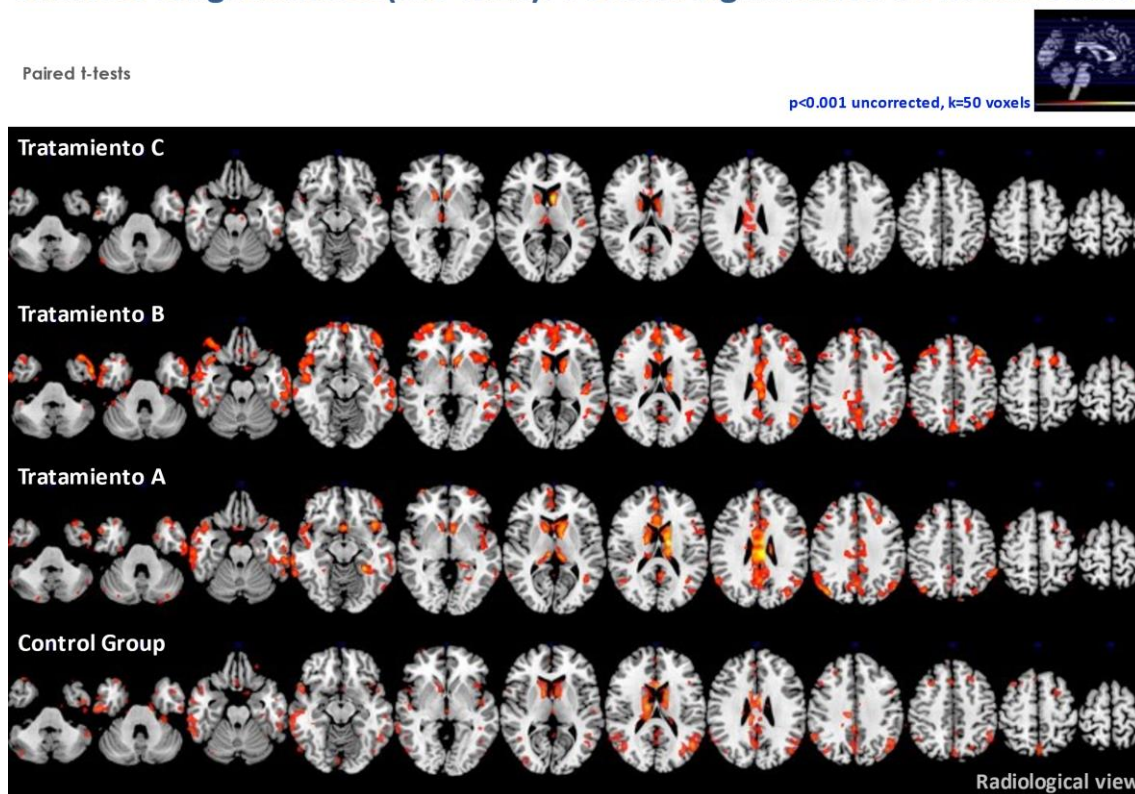


Figura 5.56. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en todo el grupo de pacientes entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Comparaciones superpuestas en RM single subject para cada grupo de tratamiento.

El mapa MIP con las comparaciones entre ambos puntos de tiempo, se pueden medir en volumen como el número de vóxeles que han presentado cambios estadísticamente significativos (con la significación seleccionada), conocida como *k-extent*. En la tabla 5.58, se muestra el tamaño (en vóxeles) de cada una de las máscaras de cada una de las comparaciones con SPM:

Tabla 5.58. Tamaño de las máscaras en vóxeles (*k-extent*) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en todo el grupo de pacientes entre M0 y M14 por grupo de tratamiento (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo)	
Grupo tratamiento	vóxeles
Tratamiento C	30.822
Tratamiento B	143.269
Tratamiento A	118.074
Control	83.998

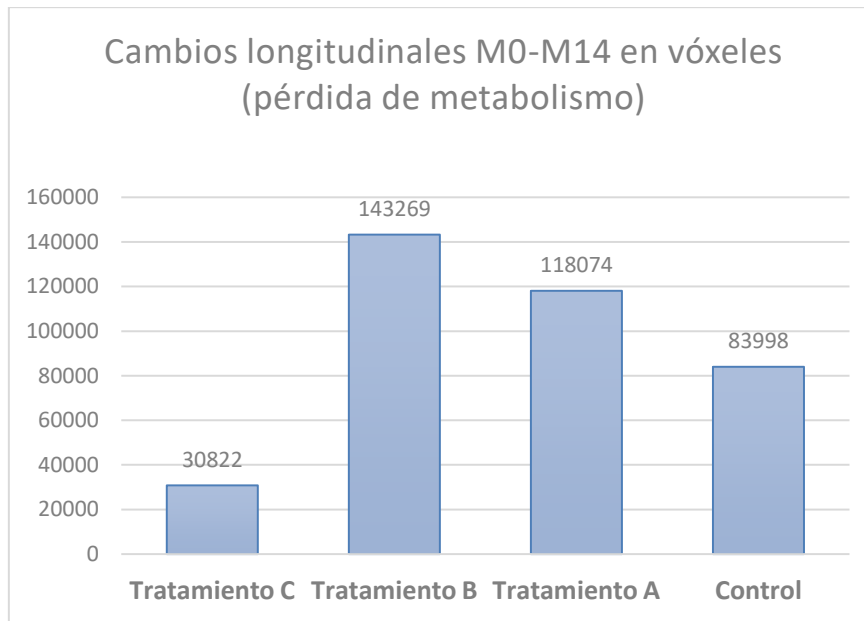


Figura 5.57. Gráfico de barras representando el número de vóxeles de las máscaras (k-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en todo el grupo de pacientes entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles).

Desglosando la extensión por regiones cerebrales obtenemos los siguientes datos.

Tabla 5.59. Tamaño de las máscaras en vóxeles (k-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en todo el grupo de pacientes entre M0 y M14 por grupo de tratamiento y región cerebral (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo)				
Localización	Tratamiento C	Tratamiento B	Tratamiento A	Control
	k-extent [% respecto SG]	k-extent [% respecto SG]	k-extent [% respecto SG]	k-extent [% respecto SG]
Lóbulo Temporal	4.542 [0,392%]	32.759 [2,827%]	22.029 [1,901%]	24.577 [2,121%]
Lóbulo Parietal	1.876 [0,162%]	11.166 [0,964%]	13.694 [1,182%]	8.929 [0,771%]
Lóbulo Frontal	1.179 [0,102%]	50.027 [4,317%]	15.632 [1,349%]	6.759 [0,583%]
Lóbulo Occipital	216 [0,019%]	765 [0,066%]	1.014 [0,088%]	2.487 [0,215%]
Región límbica	3.885 [0,335%]	13.937 [1,203%]	23.750 [2,050%]	11.307 [0,976%]
Sub-lobar	10.290 [0,888%]	12.396 [1,070%]	26.190 [2,260%]	20.387 [1,759%]
Midbrain	143 [0,012%]	7 [0,001%]	3 [0,000%]	23 [0,002%]
Cerebelo	907 [0,078%]	1.062 [0,092%]	2.016 [0,174%]	830 [0,072%]
Otros	7.784	21.150	13.746	8.699

	[0,672%]	[1,825%]	[1,186%]	[0,751%]
TOTAL	30.822 [2,660%]	143.269 [12,364%]	118.074 [10,190%]	83.998 [7,249%]

El análisis longitudinal de la comparación de M0 vs M14 muestra un patrón de pérdida metabólica que coincide en los cuatro grupos en la región posterior (cingulado posterior y región parietal). El promedio de esta pérdida entre los 4 grupos es de 7,48% del total de la máscara de SG. Esta pérdida se muestra más extensa e intensa en el grupo control y en los grupos tratamiento A y tratamiento B. El grupo tratamiento C es el grupo que presenta una pérdida menos extensa a nivel global.

Se observa también, en todos los grupos, una disminución de la actividad metabólica preferentemente concentrada en las regiones periventriculares. Estas áreas pueden considerarse un artefacto debido a un error de registro en el mapeo y que se asocia al aumento del volumen ventricular/atrofia parenquimatosa de gran parte de los pacientes. No se pueden considerar como cambios asociados a la enfermedad estudiada.

También se observan cambios en territorios anteriores en grupos Tratamiento A, B y Control.

A continuación, se presentan los resultados analizando por separado el grupo de pacientes *EAI* del grupo de pacientes *EAm*.

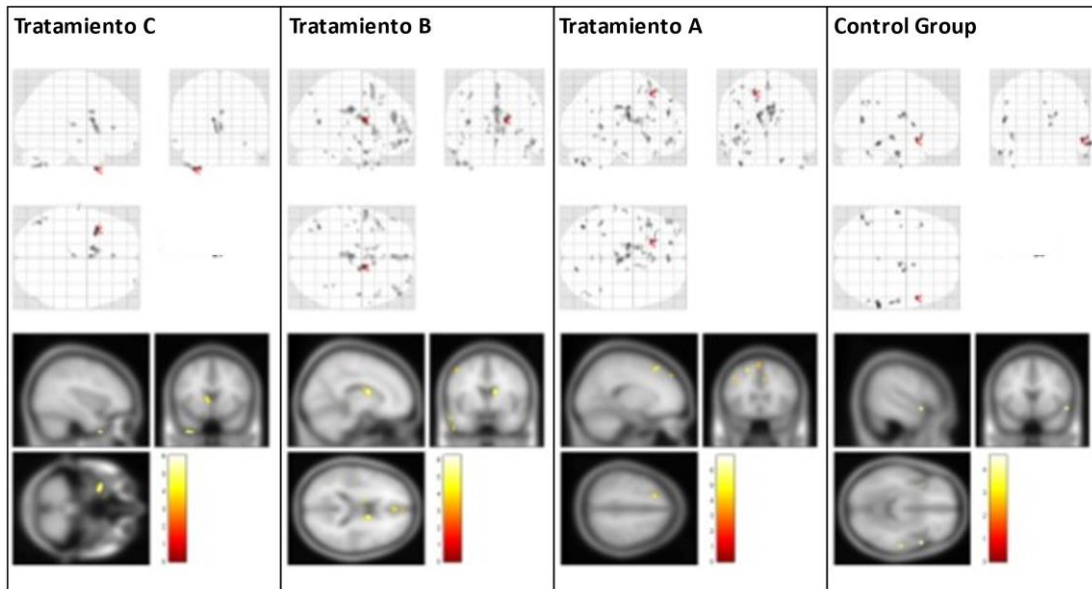
5.4.2.1.1 *Pacientes EAI*

A continuación, se repitió el análisis anterior pero sólo con el subgrupo de pacientes *EAI*. La figura 5.58 muestra los resultados del patrón de pérdida metabólica.

Cambios longitudinales(M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

Pacientes EAI

Paired t-tests



$p < 0.001$ uncorrected, $k=50$ voxels

Figura 5.58. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAI entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Vista MIP y triangulación.

Cambios longitudinales(M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

Pacientes EAI

Paired t-tests

$p < 0.001$ uncorrected, $k=50$ voxels

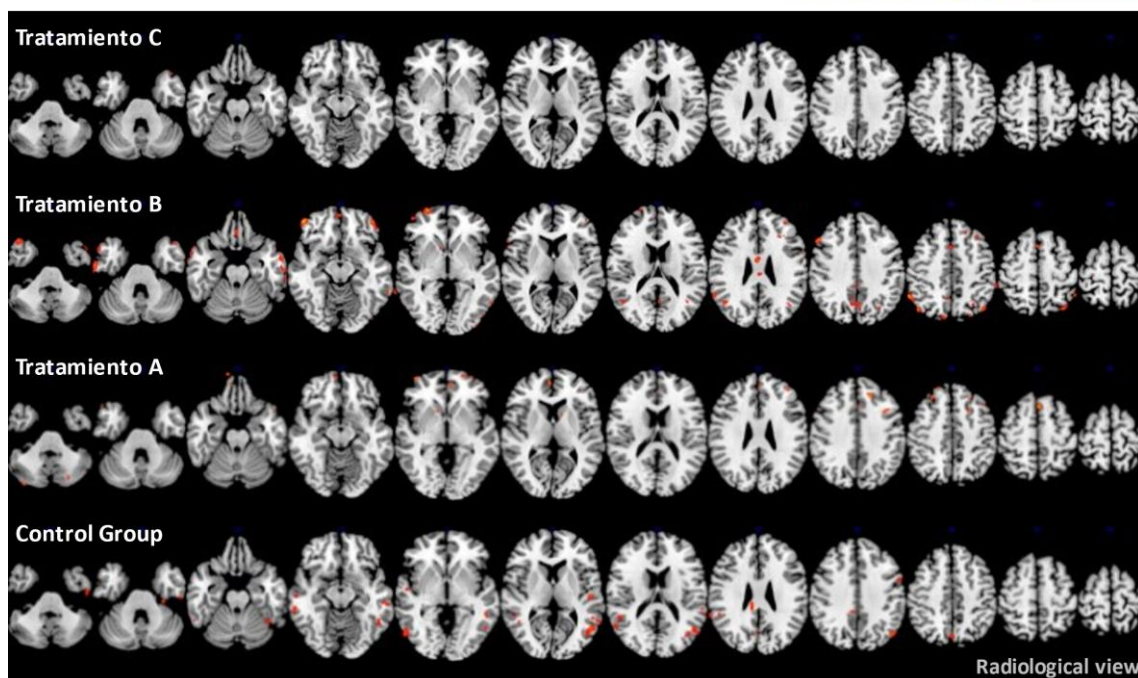
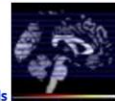


Figura 5.59. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAI entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Comparaciones superpuestas en RM single subject para cada grupo de tratamiento.

La tabla 5.60 muestra el tamaño (en vóxeles) de cada una de las máscaras de cada una de las comparaciones con SPM, que representa las áreas con disminución significativa de metabolismo en el subgrupo de pacientes EAI.

Tabla 5.60. Tamaño de las máscaras en vóxeles (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAI entre M0 y M14 por grupo de tratamiento (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo)	
Pacientes EAI	
Grupo tratamiento	vóxeles
Tratamiento C	293
Tratamiento B	9.494
Tratamiento A	8.050
Control	2.560

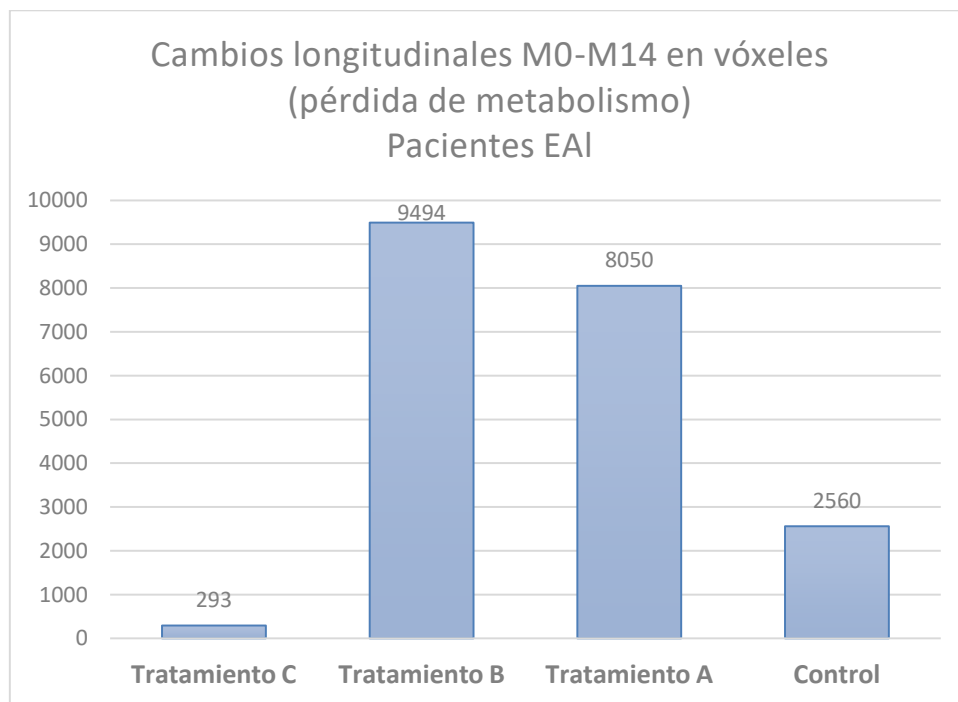


Figura 5.60. Gráfico de barras representando el tamaño de las máscaras (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAI entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Tabla 5.61. Tamaño de las máscaras en vóxeles (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAI entre M0 y M14 por grupo de tratamiento y región cerebral (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo). Pacientes EAI				
Localización	Tratamiento C	Tratamiento B	Tratamiento A	Control
	k-extent	k-extent	k-extent	k-extent
Lóbulo Temporal	25 [0,002%]	940 [0,081%]	960 [0,083%]	1.137 [0,098%]
Lóbulo Parietal	0 [0,000%]	99 [0,009%]	83 [0,007%]	237 [0,020%]
Lóbulo Frontal	0 [0,000%]	2.105 [0,182%]	2.311 [0,199%]	206 [0,018%]
Lóbulo Occipital	29 [0,003%]	105 [0,009%]	0 [0,000%]	29 [0,003%]
Región límbica	0 [0,000%]	1.234 [0,106%]	1.393 [0,120%]	58 [0,005%]
Sub-lobar	0 [0,000%]	2.201 [0,190%]	1.934 [0,167%]	559 [0,048%]
Midbrain	0 [0,000%]	0 [0,000%]	0 [0,000%]	0 [0,000%]
Cerebelo	29 [0,003%]	117 [0,010%]	150 [0,013%]	119 [0,010%]
Otros	210 [0,018%]	2.693 [0,232%]	1.219 [0,105%]	215 [0,019%]
TOTAL	293 [0,025%]	9.494 [0,819%]	8.050 [0,695%]	2.560 [0,221%]

Analizando los pacientes EAI, entre la M0 y la M14 el análisis SPM, muestra una pérdida metabólica muy puntual en regiones frontales, parietales y temporales.

De todos los grupos el que presenta menos cambios es el grupo tratamiento C, que no presentó cambios en las regiones esperadas (parietal o cingulado posterior) a diferencia del resto de grupos (aunque con una extensión muy ínfima). Existe una ínfima diferencia de este grupo, con el grupo control de 0,2%.

El promedio de esta pérdida entre los 4 grupos es de 0,43% del total de la máscara de sustancia gris, por lo que la interpretación de estos resultados sería que en este subgrupo de pacientes la pérdida de metabolismo evoluciona de una forma lenta y parecida en cada uno de los grupos.

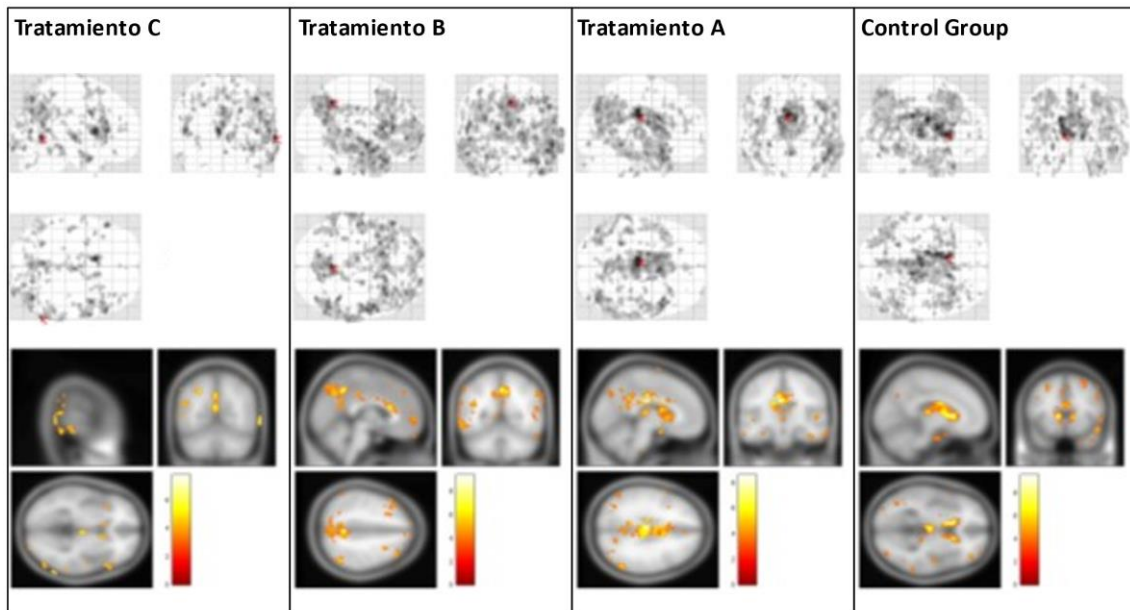
5.4.2.1.2 Pacientes EAm

Finalmente, se repitió el análisis anterior pero sólo con el subgrupo de pacientes EAm. La figura 5.61 muestra los resultados del patrón de pérdida metabólica.

Cambios longitudinales (M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

Pacientes EAm

Paired t-tests



$p < 0.001$ uncorrected, $k = 50$ voxels

Figura 5.61. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAm entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Vista MIP y triangulación.

Cambios longitudinales (M0-M14): Pérdida significativa de metabolismo

Pacientes EAm

Paired t-tests

$p < 0.001$ uncorrected, $k = 50$ voxels

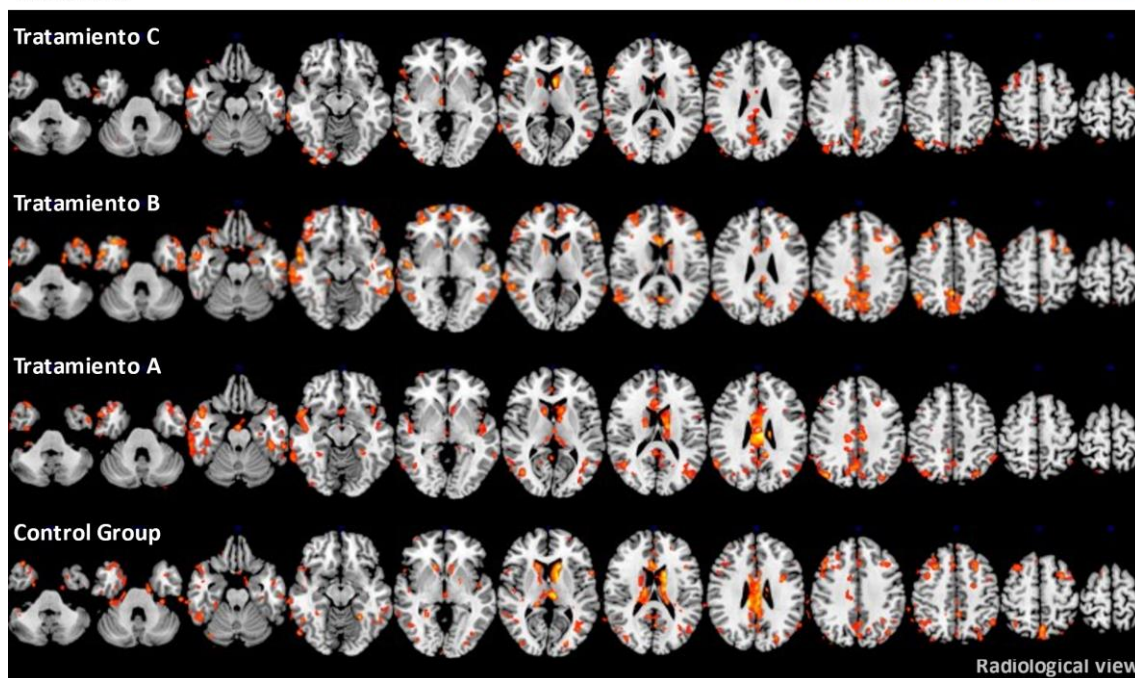


Figura 5.62. Análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAm entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una k de 50 vóxeles). Comparaciones superpuestas en RM single subject para cada grupo de tratamiento.

La tabla 5.62 muestra el tamaño (en vóxeles) de cada una de las máscaras de cada una de las comparaciones con SPM, que representa las áreas con disminución significativa de metabolismo en el subgrupo de pacientes EAm.

Tabla 5.62. Tamaño de las máscaras en vóxeles (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAm entre M0 y M14 por grupo de tratamiento (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo)	
Pacientes EAm	
Grupo tratamiento	k-extent
Tratamiento C	49.706
Tratamiento B	104.177
Tratamiento A	91.978
Control	101.251

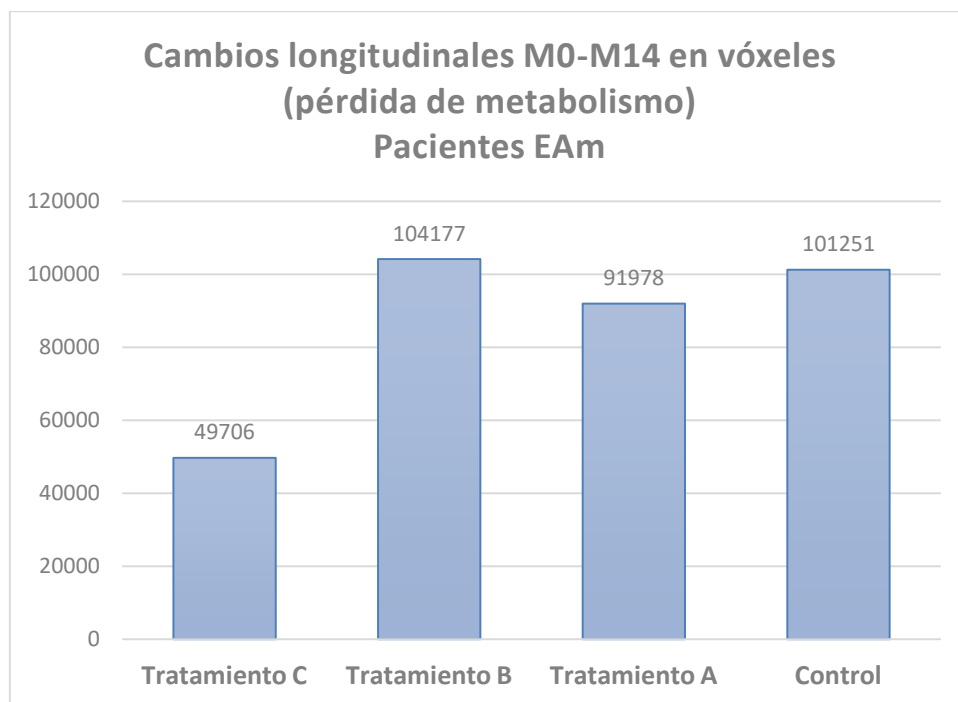


Figura 5.63. Gráfico de barras representando el tamaño de las máscaras (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAm entre M0 y M14 (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Tabla 5.63. Tamaño de las máscaras en vóxeles (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en subgrupo de pacientes EAm entre M0 y M14 por grupo de tratamiento y región cerebral (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo). Pacientes EAm.				
Localización	Tratamiento C	Tratamiento B	Tratamiento A	Control
	k-extent	k-extent	k-extent	k-extent
Lóbulo Temporal	6.190 [0,534%]	28.622 [2,470%]	24.695 [2,131%]	14.915 [1,287%]
Lóbulo Parietal	6.185 [0,534%]	14.711 [1,270%]	11.492 [0,992%]	9.034 [0,780%]
Lóbulo Frontal	8.414 [0,726%]	30.636 [2,644%]	6.032 [0,521%]	16.551 [1,428%]
Lóbulo Occipital	4.697 [0,405%]	689 [0,059%]	2.226 [0,192%]	4.492 [0,388%]
Región límbica	3.059 [0,264%]	9.827 [0,848%]	18.916 [1,632%]	16.960 [1,464%]
Sub-lobar	4.443 [0,383%]	6.150 [0,531%]	16.997 [1,467%]	24.444 [2,109%]
Midbrain	194 [0,017%]	0 [0,000%]	310 [0,027%]	53 [0,005%]
Cerebelo	508 [0,044%]	896 [0,077%]	489 [0,042%]	493 [0,043%]
Otros	16.016 [1,382%]	12.646 [1,091%]	10.821 [0,934%]	14.309 [1,235%]
TOTAL	49.706 [4,290%]	104.177 [8,990%]	91.978 [7,938%]	101.251 [8,738%]

A diferencia de los pacientes EAI, los pacientes que iniciaron el tratamiento en el estado EAm, presentaron un patrón de cambios significativos mucho más extensos y significativos, aunque en las mismas regiones: parietal, cíngulo posterior, temporal con extensión a frontal (especialmente el grupo tratamiento B). La pérdida a nivel temporal aparece en los grupos tratamiento A, B y grupo control.

El promedio de esta pérdida entre los 4 grupos es de 0,43% del total de la máscara de sustancia gris.

Cabe destacar que las regiones de pérdida significativa que aparecen en las regiones periventriculares son un falso positivo y por lo tanto no deben valorarse. Estos cambios aparecen debido al aumento de los ventrículos de algunos de los pacientes. Con el aumento de la atrofia cerebral a lo largo del tiempo, los ventrículos aumentan. Estos no muestran captación de metabolismo y al realizar la comparación estadística de los vóxeles de estas regiones, con pacientes que presentan este aumento ventricular y pacientes que no, el sistema detecta cambios significativos de señal que no necesariamente son cambios metabólicos de sustancia gris.

A continuación (ver tabla 5.64), se calculó el porcentaje relativo de estos resultados al volumen total de la máscara de sustancia gris (tomando como valor total de la máscara el valor promedio de la máscara de sustancia gris en la población normal), para valorar el grado de extensión que suponen estos cambios y se hallaron los siguientes resultados.

Tabla 5.64. Comparativa del tamaño de las máscaras en vóxeles (*k*-extent) resultantes del análisis longitudinal mediante técnica SPM de pérdida metabólica en población global y subgrupo de pacientes EAI y EAm entre M0 y M14 por grupo de tratamiento (tomando como umbrales $p < 0,001$ no corregida y una *k* de 50 vóxeles).

Cambios longitudinales M0-M14 (pérdida de metabolismo)			
Grupo tratamiento	k-extent (%)	k-extent EAI (%)	k-extent EAm (%)
Tratamiento C	2,66	0,03	4,29
Tratamiento B	12,36	0,82	8,99
Tratamiento A	10,19	0,69	7,94
Control	7,25	0,22	8,74

Así pues, se observó que analizando la población global se puede concluir que:

- El grupo control, mostró que la pérdida significativa de metabolismo de la EA en 14 meses se extiende en un 7,25% de la sustancia gris total. El defecto de los pacientes EAI crece por debajo del 1% mientras que en los pacientes EAm este se extiende alrededor del 9%.
- La variable *k*-extent, analizada en este apartado, nos permite determinar cuál es la extensión de la pérdida significativa entre los distintos puntos temporales. En la comparación M0-M14 vemos que la extensión de pérdida metabólica menor se presenta en el grupo Tratamiento C que se podría interpretar como el grupo que tiene una menor progresión metabólica ya que se extiende un 2,66% (aproximadamente menos de la mitad que el grupo control, y mucho menos que los otros dos grupos de tratamiento).

5.4.2.2 Análisis patrones (intensidad de defecto)

La máscara longitudinal de pérdida de metabolismo entre las M0 vs M14 del grupo Control, nos permite identificar qué regiones del cerebro son aquellas relacionadas con la evolución natural de la EA. A esta máscara la denominaremos *MáscaraEA* (*Máscara de Enfermedad Alzheimer*).

Por otro lado, los patrones generados en SPM y por lo consecuente, cada uno de los MIPs (que pueden ser guardadas como máscaras) permiten identificar aquellos vóxeles que presentan cambios estadísticamente significativos con unas características predefinidas (en este caso, con una $p < 0,001$), pero no el grado de intensidad de esta pérdida.

Por este motivo, se aplicó la máscara *MáscaraEA* a cada una de las imágenes normalizadas, en cada uno de los grupos (grupo Control, Tratamiento A, Tratamiento B y finalmente Tratamiento C), y para cada uno de los puntos temporales (M0, M14) para extraer el promedio de metabolismo en toda esta máscara.

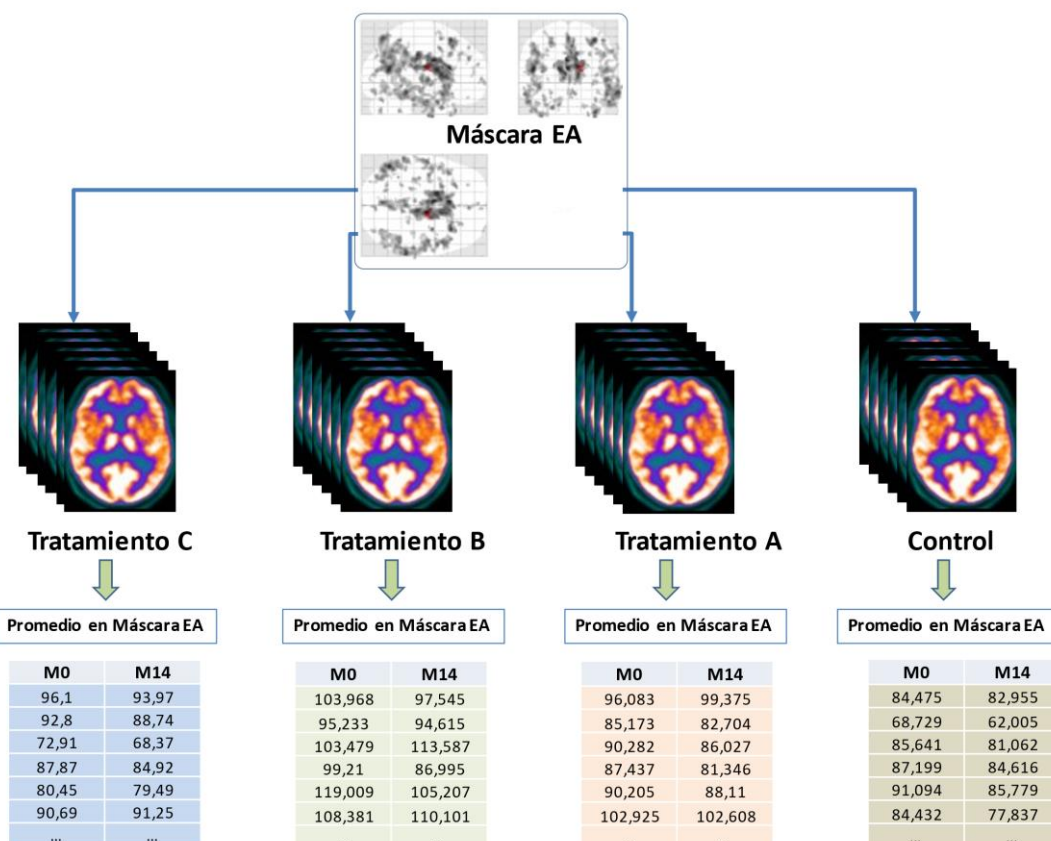


Figura 5.64. Esquema del procedimiento de extracción del valor promedio de metabolismo en M0 y M14 para paciente de cada grupo de tratamiento en MáscaraEA.

Los valores promedios para cada grupo y punto temporal se presentan en la tabla 5.65.

Tabla 5.65. Valor promedio (y DE) de metabolismo en M0 y M14 y diferencia para cada grupo de tratamiento en MáscaraEA (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Intensidad metabolismo en MáscaraEA				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:60	N:53	N:51	N:49
M0	92,22 (11,46)	91,22 (9,12)	96,14 (10,74)	92,81 (10,35)
M14	88,42 (12,55)*	88,27 (10,09)*	92,77 (11,57)*	90,17 (11,84)*
Diferencia	3,80 (3,89) [2,79 a 4,80]	2,95 (3,23) [2,06 a 3,84]	3,37 (4,74) [2,03 a 4,70]	2,63 (5,13) [1,16 a 4,11]

Analizando los valores promedios en MáscaraEA en cada uno de los grupos para M0 y M14, se observa que existe una pérdida de metabolismo significativo en todos los grupos. La pérdida de metabolismo promedia entre los grupos es de aproximadamente de 3,18 puntos y aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos, existe una tendencia de pérdida menor en el grupo Tratamiento C (1,17 puntos menos de pérdida que el grupo control).

Para evaluar el porcentaje de pérdida respecto al valor inicial se calculó también el porcentaje de cambio de estos valores según la fórmula descrita en el apartado 5.3.3.4.

A continuación, en la tabla 5.66, se presentan los valores promedios de este porcentaje de cambio para cada uno de los grupos.

Tabla 5.66. Porcentaje de pérdida metabólica entre M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento.

Global	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
Pérdida metabólica en MáscaraEA (%)	-4,25%	-3,31%	-3,55%	-2,91%

5.4.2.2.1 Pacientes EAI

Si analizamos la población EAI, los valores promedios para cada grupo y punto temporal se presentan en la tabla 5.67.

Tabla 5.67. Valor promedio (y DE) de metabolismo en M0 y M14 y diferencia para cada grupo de tratamiento en MáscaraEA en subgrupo de pacientes EAI (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Intensidad metabolismo en MáscaraEA (Pacientes EAI)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:35	N:18	N:33	N:22
M0	96,21 (11,84)	97,11 (9,21)	99,30 (7,84)	95,23 (10,46)
M14	93,30 (12,88)*	95,04 (10,32)*	96,54 (8,06)*	94,21 (11,63)
Diferencia	2,91 (4,14) [1,48 a 4,33]	2,07 (3,35) [0,41 a 3,74]	2,77 (5,45) [0,84 a 4,70]	1,01 (3,82) [-0,68 a 2,71]

Analizando los valores promedios en **MáscaraEA** en el grupo de pacientes EAI para los 4 grupos de tratamiento, en M0 y M14, se observa que existe una pérdida significativa de metabolismo en todos los grupos, excepto en el grupo de tratamiento C. La pérdida de metabolismo promedia entre los grupos es de aproximadamente de 2,19 puntos, y aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos, se mantiene la misma tendencia que el análisis de todo el grupo, con una pérdida menor en el grupo tratamiento C (1,9 puntos menos de pérdida que en el grupo control).

En la tabla 5.68, se presentan los valores promedios de este porcentaje de cambio para cada uno de los grupos, en la población con EA leve.

Tabla 5.68. Porcentaje de pérdida metabólica entre M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento en subgrupo de pacientes EAI.

EAI	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
Pérdida metabólica en MáscaraEA (%)	-1,62%	-2,09%	-2,85%	-0,92%

5.4.2.2.2 Pacientes EAm

El análisis de la población EAm, con los valores promedios para cada grupo y punto temporal, se presenta en la tabla 5.69.

Tabla 5.69. Valor promedio (y DE) de metabolismo en M0 y M14 y diferencia para cada grupo de tratamiento en MáscaraEA en subgrupo de pacientes EAm (*p-valor<0,05 respecto a la puntuación basal).

Intensidad metabolismo en MáscaraEA (Pacientes EAm)				
	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
	N:25	N:35	N:18	N:27
M0	86,63 (8,28)	88,20 (7,56)	90,33 (12,99)	90,84 (10,03)
M14	81,58 (8,29)*	84,80 (8,11)*	85,87 (13,89)*	86,88 (11,17)*
Diferencia	5,05 (3,19) [3,73 a 6,36]	3,40 (3,11) [2,33 a 4,47]	4,46 (2,89) [3,03 a 5,90]	3,95 (5,73) [1,69 a 6,22]

El mismo análisis en el grupo de pacientes EAm, mostró una pérdida significativa de metabolismo en todos los grupos. A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos, el grupo control es el que tiene una pérdida de puntuación mayor.

Finalmente, en la tabla 5.70, se presentan los valores promedios de este porcentaje de cambio para cada uno de los grupos, en la población con EA moderada.

Tabla 5.70. Porcentaje de pérdida metabólica entre M0 y M14 para cada uno de los grupos de tratamiento en subgrupo de pacientes EAm.

EAm	Control	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
Pérdida metabólica en MáscaraEA (%)	-6,56%	-3,63%	-4,29%	-4,15%

Este análisis nos ha permitido determinar el porcentaje de pérdida metabólica al final del estudio en relación con el metabolismo basal de forma individual (parámetro asociado a la intensidad de pérdida) en las áreas encontradas en el análisis longitudinal como patrón de pérdida metabólica significativa del grupo Control y, por lo tanto, las áreas típicas de pérdida de metabolismo por la EA. La pérdida de metabolismo entre los grupos se encuentra entre 2,91% y

4,25%. Este porcentaje de pérdida es mucho menor en pacientes con EAI y mucho mayor en pacientes con EAm.

5.4.3 Resumen del capítulo

Análisis patrones con SPM: El análisis longitudinal con SPM mostró una evolución promedio del defecto metabólico de los pacientes del 8,11%. Comparando entre grupos, el que mostró una menor progresión fue el grupo Tratamiento C. La diferencia del número de vóxeles significativos del grupo C en relación con el grupo control fue de 4,58 %.

Analizando el grupo de pacientes *EAI*, la evolución promedio del defecto metabólico fue del 0,43%, mientras que en el grupo de pacientes *EAm*, fue del 7,48%. De nuevo, comparando entre grupos, el que mostró una menor progresión fue el grupo Tratamiento C. La diferencia de volumen del grupo C en relación con el grupo control fue de 4,44% en los *EAm* y de 0,2% en los *EAI*.

Análisis individual a partir de la máscara de SPM: Se analizaron los valores promedios en la máscara de pérdida metabólica en el grupo control obtenida mediante SPM. Se observó que la pérdida de metabolismo promedio de todos los grupos fue del 3,18% (2,19% para los pacientes *EAI* y de 4,21% en los pacientes *EAm*). El grupo que presentó menos pérdida de intensidad metabólica fue el grupo Tratamiento C (1,17% menos que el grupo control cuando se analizaron todos los pacientes, un 1,9% menos en el grupo de pacientes *EAI* y finalmente un 1,1% menos en el grupo de pacientes *EAm*).

6 Discusión

El diagnóstico y la progresión de la EA se basan actualmente en la observación clínica, mediante diversas evaluaciones de la función cognitiva y marcadores bioquímicos sustitutos (23). Sin embargo, a lo largo de los años, ha aumentado el interés en la utilidad diagnóstica de la neuroimagen.

Entre las distintas técnicas de neuroimagen de medicina nuclear, los biomarcadores de imagen PET más significativos para el diagnóstico de la EA son el PET-FDG, que mide la disminución del metabolismo cortical de glucosa (y por lo tanto la neurodegeneración) y el PET-Amiloide, que mide el depósito de proteína β -amiloide[22], [42].

Los estudios de PET-FDG cerebral, son de gran utilidad para el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas al ser este radiotrazador un biomarcador del metabolismo cerebral local de glucosa que es indicativa de actividad sináptica en el cerebro [45]. Este radiotrazador muestra la captación de glucosa, una fuente de energía de todas las células del cuerpo, que en el cerebro se muestra con gran actividad en la corteza cerebral y muy baja proporción en los otros tejidos cerebrales. Las anomalías en la captación de ^{18}F -FDG son resultado de múltiples procesos implicados en la fisiopatología de la enfermedad y reflejan disfunción neuronal, pérdida de sinapsis. Éstas se pueden observar incluso antes de que se produzcan la atrofia y muerte celular, hecho que permite el diagnóstico en etapas muy incipientes de la enfermedad [20], [108], [109]. Una gran cantidad de literatura ha proporcionado pruebas claras de patrones específicos de PET-FDG relacionados con la enfermedad [32], [108], [110], que son significativamente precisos y útiles para el diagnóstico diferencial. Concretamente el patrón característico de la EA se manifiesta con un hipometabolismo parietotemporal cuando se compara con la distribución de glucosa en una población de referencia, con afectación temprana del cíngulo posterior.

El PET-FDG cerebral es el biomarcador de neurodegeneración, que junto al PET-Amiloide, se incluyen en los criterios de diagnóstico más recientes para la EA y otras afecciones de demencia. La evaluación correcta tanto del metabolismo de la glucosa cerebral (como de la carga de β -amiloide) es fundamental para el diagnóstico incipiente y diferencial de la demencia. La capacidad de detectar la evolución de la enfermedad incluso antes de la aparición de manifestaciones clínicas, junto con la capacidad de discriminar entre diferentes patologías neurodegenerativas, tiene enormes implicaciones para el diagnóstico por imagen en la investigación, los ensayos clínicos y los enfoques terapéuticos futuros.

Si bien es cierto que la PET-FDG tiene un buen rendimiento diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas corticales, el uso de la cuantificación de las imágenes añade un valor adicional que resulta especialmente necesario en ensayos clínicos. El análisis cuantitativo describe, dimensiona y localiza topográficamente las alteraciones metabólicas, contribuye a la caracterización de la enfermedad, puede medir la respuesta a un tratamiento e incluso podría identificar pacientes que tengan comportamientos distintos dentro del grupo y que sean mejores candidatos a beneficiarse de la terapia personalizadas y de precisión, adaptadas al perfil específico de cada paciente (en el caso del presente estudio, para reducir la progresión de la EA) mediante parámetros objetivos, elemento fundamental para medir la eficacia de las intervenciones en las mediciones longitudinales de biomarcadores.

6.1 Métodos de cuantificación

La literatura contiene una gran variedad de tipologías de métodos de análisis de imágenes de la PET-FDG [111], que van desde la interpretación visual hasta el modelado de la farmacocinética del trazador. El primer parámetro que se obtiene de la cuantificación de un estudio PET-FDG consiste en obtener los valores de las cuentas absolutas. Estos valores absolutos dependen de factores como la dosis inyectada de radio trazador, el tiempo transcurrido desde la inyección al tiempo medio de adquisición, el peso del sujeto, la dosis inyectada, la fracción de esta dosis que se acumula en el órgano de interés o el nivel de glucemia en sangre en el momento del estudio. Por ello, la cuantificación absoluta es poco informativa por la variabilidad intra e intersujeto, permitiendo tan sólo una interpretación visual de la distribución de la captación. Para intentar eliminar la influencia de estos factores y obtener un valor cuantitativo se utilizan frecuentemente las unidades SUV o *Standard Uptake Value*, que, mediante el peso del sujeto, la dosis administrada de FDG, el tiempo transcurrido desde la inyección al tiempo medio de adquisición y la actividad en el tejido de interés, permite obtener una medida estandarizada del grado de captación de FDG en el tejido. Aunque este parámetro consigue eliminar el efecto de la dosis inyectada y el peso del paciente, presenta una serie de problemas [112], [113]. Es posible obtener medidas más fiables que el SUV mediante la modelización de la farmacocinética del trazador, pero este requiere de un proceso complejo con un tiempo de adquisición dinámica prolongado y un procedimiento invasivo lo que difícilmente se pueden implementar y, aún menos, en la práctica clínica. Es por este motivo que la gran mayoría de estudios publicados en la literatura utilizan métodos semicuantitativos que corrigen la variabilidad de las cuentas inter e intrasujeto mediante la normalización de los valores de cuentas al valor medio del cerebro (captación global) o a una región de interés. En este caso, los valores resultan siempre relativos a la región de referencia, lo que proporciona valores comparables entre sujetos.

A pesar de que las imágenes de PET-FDG se evalúan, en la práctica clínica, mayoritariamente de forma visual [114], el análisis de imágenes semicuantitativo tiene un papel cada vez más importante como una herramienta de ayuda al diagnóstico al médico nuclear [95], [115], para identificar o mejorar la diferenciación entre patrones topográficos [116], para evaluar los cambios en los estudios de seguimiento [29], [109], [117], [118], y para la detección de variaciones sutiles de la captación de glucosa cerebral en otras patologías diferentes a las enfermedades neurodegenerativas [119], [120], entre otros. De esta manera, el análisis cuantitativo de estos estudios de neuroimagen identifica, describe y dimensiona las alteraciones, establece los patrones correspondientes y, por lo tanto, contribuye a la caracterización de la enfermedad y puede medir de forma objetiva la respuesta a un tratamiento o la evolución temporal de los pacientes. La evidencia existente sobre las ventajas del uso de la semicuantificación propició que la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) incluyera una recomendación de realizar semicuantificación en sus guías clínicas más recientes para imágenes de PET cerebral [114].

Los métodos de cuantificación del PET del cerebro generalmente se basan en el análisis regional donde se comparan las estadísticas extraídas de ROI/VOI o en el análisis de vóxeles entre la o las imágenes del PET del o de los pacientes y/o las bases de datos de imágenes de PET (idealmente de la misma edad) obtenidas de sujetos sanos o sin patología.

Existe una gran variedad de métodos de cuantificación en el mercado, y su uso ha aumentado de manera importante en los últimos años [115]. Algunos de ellos disponen de certificado CE, principalmente los que vienen integrados en las estaciones de trabajo de los equipos comerciales. Los que no la tienen, se recomienda usarlos únicamente con finalidades de investigación. Para ello, es importante validar el método y correlacionar sus resultados con datos clínicos y otros biomarcadores para contextualizar las posibles interpretaciones.

Por otro lado, la semicuantificación requiere la aplicación de varios pasos complejos de preprocesamiento, a menudo objeto de discusión, antes de que puedan ser aplicados en la clínica. La falta de estandarización de estos procedimientos entre los paquetes de *software* de investigación y comerciales también ha sido reconocida como un inconveniente importante para su aplicación en la práctica clínica [115].

Del mismo modo que es importante revisar el correcto alineamiento de las imágenes anatómicas (es decir, TC o RM) con las funcionales, antes de aplicar la corrección de atenuación para evitar amplificaciones artificiales del metabolismo, es igual de importante analizar con detalle las imágenes paramétricas para una correcta interpretación de estas. Si bien cada vez estos sistemas de cuantificación intentan integrarse en las estaciones de trabajo de los equipos, y presentan unas interfaces más amigables, todos los métodos requieren de la interpretación de los resultados. La mayoría de los programas comerciales dan como resultado múltiples parámetros numéricos que, sin una buena interpretación de estos, pueden llevar a un diagnóstico erróneo. Es por esto por lo que el análisis de los resultados debe ser realizado por personal entrenado y especializado en llevar a cabo e interpretar estos procedimientos. Todo ello, hace cada vez más evidente que en los centros asistenciales se hace más necesario la creación de equipos multidisciplinares que se complementen en tareas más especializadas.

Una revisión reciente realizada por la EANM [115] y la EAN (European Academy of Neurology) [121] realizó una revisión sistemática para llegar a un consenso sobre si la semicuantificación automática del cerebro con PET-FDG resultaba útil en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. Se concluyó que el uso de las herramientas para la evaluación semicuantitativa era recomendable como apoyo al médico especialista a pesar de que era necesario conocer en profundidad las herramientas para evitar malas interpretaciones.

El método de análisis basado en vóxeles más conocido es SPM, herramienta ampliamente extendida en el campo de la investigación en neuroimagen, y concretamente en el campo de las enfermedades neurodegenerativas [38], [52], [93], [122], [123]. Esta técnica se ha utilizado uniformemente en la investigación basada en PET-FDG (entre otros trazadores y modalidades de neuroimagen) para proporcionar una validación estandarizada, objetiva y cuantitativa de las alteraciones y/o cambios metabólicos en patologías con alteraciones neurológicas. La principal ventaja del método de SPM es que no existen limitaciones para las regiones de interés predefinidas (ROI) a estudiar; esto permite detectar anomalías metabólicas en todo el cerebro, y por lo tanto no es necesario predefinir ninguna región a priori. A pesar de ser muy útil para la identificación de cambios longitudinales entre poblaciones o identificar patrones de alteraciones metabólicas, tiene limitaciones. SPM y otras herramientas basadas en vóxeles, no corrigen la atrofia generando así artefactos, especialmente en estudios de enfermedades neurodegenerativas, mostrando mapas de hipometabolismo significativos. El análisis con SPM en pacientes con enfermedades neurodegenerativas puede identificar cambios hipometabólicos significativos adyacentes a la sustancia gris en la interfase sustancia gris-sustancia blanca que

pueden corresponder a áreas de atrofia o de aumento/dilatación de las cavidades ventriculares. Este es un artefacto debido a que en los algoritmos matemáticos encargados de registrar las imágenes la reducción del volumen cerebral puede simular el hipometabolismo. Ello da lugar a artefactos en el mapeo paramétrico estadístico (SPM). En el presente trabajo se observaron cambios significativos en las regiones de la ínsula y áreas adyacentes a los ventrículos, que se consideraron un artefacto asociado al aumento del volumen ventricular/atrofia parenquimatosa de gran parte de los pacientes, y fue más evidente en el subgrupo de pacientes avanzado.

Cabe destacar que SPM es una herramienta matemática que aplicada a imágenes de PET-FDG tiene la capacidad de detectar cambios en el consumo de glucosa cerebral en general, independientemente de la patología. Estos cambios significativos pueden darse entre vóxeles que sigan estando dentro de los umbrales de la normalidad y, a pesar de ello, el sistema identifica el cambio. Es una herramienta muy útil para identificar topográficamente las regiones cerebrales involucradas en la patología estudiada y proporciona una visión general del grupo estudiado sin tener en cuenta las variabilidades individuales de los pacientes. En el caso del estudio del efecto de una intervención o tratamiento, se hace necesario identificar también pacientes que tengan comportamientos distintos dentro del grupo y que sean mejores o peores candidatos para beneficiarse de la terapia en estudio. Por otro lado, para utilizar esta técnica hay una gran cantidad de parámetros a seleccionar, entre ellos, el umbral estadístico, lo que puede producir resultados diferentes para el mismo estudio. Todos los pasos deben conocerse y manejarse con cuidado y requieren del conocimiento básico del *software* y de las reglas estadísticas, lo cual no es obvio [115].

Varios grupos han desarrollado técnicas automatizadas de análisis de datos para caracterizar el patrón de hipometabolismo de pacientes con EA en una sola medición, con métodos propios. En la literatura reciente se encuentran varios trabajos donde se analiza la utilidad de los índices globales de hipometabolismo relacionados con la EA y basados en el análisis a nivel de vóxel: NEUROSTAT-based índices [74], PMOD (PMOD Technologies) *Alzheimer discrimination analysis tool* (PALZ) [75], [124], *meta-ROI-based MetaROI* [125], *hypometabolic convergence index* (HCI) [76], *independent component analysis* [50] y *AD-PET index* [77] son algunas de las técnicas disponibles. Sin embargo, todos los métodos presentados presentan un nivel de complejidad importante y ningún índice global puede definirse como mejor.

El presente trabajo presenta, valida y aplica un nuevo método de semicuantificación basado en la combinación de análisis basado en vóxeles y regiones (mediante VOIs), y pretende ser una herramienta de fácil uso, con potencial para ser aplicada en la práctica clínica. Para ello, se crearon 3 biomarcadores globales que pretenden caracterizar las alteraciones metabólicas con PET-FDG, con la finalidad de resumir la complejidad de la interpretación de resultados resultantes de los métodos de cuantificación tradicionales y permitir la comparación de los resultados con la técnica más ampliamente usada en la comunidad científica, SPM. La creación de estos biomarcadores está inspirada en las variables *Summed Rest Score* (SRS) y *Summed Stress Score* (SSS) [126] para la detección de región isquémica o infarto en cardiología nuclear, que utiliza estos parámetros para la caracterización de pacientes con cardiopatía isquémica mediante valores globales como resumen de las imágenes de perfusión miocárdica obtenidas mediante *gated-SPECT*. También se asemeja a otras variables globales que se utilizan en otros ámbitos de la medicina nuclear, como, por ejemplo, la monitorización de la carga tumoral en oncología o incluso en otras especialidades como la evaluación deterioro cognitivo leve mediante la prueba MMSE, todos usados para la práctica clínica habitual.

El objetivo principal de esta tesis doctoral trata de caracterizar y monitorizar (mediante el uso de técnicas semicuantitativas) la actividad metabólica del PET-FDG de la población del ensayo clínico AMBAR, en pacientes diagnosticados con EA leve-moderada, los cuales se aleatorizaron en 4 grupos de tratamiento: tres grupos con distintas dosis de tratamiento (Tratamiento A, Tratamiento B y Tratamiento C), y otro con tratamiento simulado que fue el grupo placebo o Grupo Control. A estos pacientes se les practicaron exploraciones de PET-FDG (y RM) durante el transcurso de 14 meses y se compararon entre sí las exploraciones realizadas al inicio del estudio y al finalizar el tratamiento. También se compararon a una población de referencia cognitivamente normal.

6.2 Base de datos de referencia

El escalado de los valores de intensidad dentro de las imágenes es un paso necesario para eliminar las diferencias debidas a variaciones interindividuales en la tasa metabólica de la glucosa cerebral. La selección de una región de referencia apropiada para escalar se ha discutido ampliamente en la literatura: algunos autores muestran que escalar a una media global general (*proportional scaling*) puede conducir a amplificaciones artificiales del metabolismo en regiones no afectadas [127]–[129] y, por lo tanto, a la subestimación de áreas hipometabólicas en imágenes de pacientes con demencia [130]. En el presente trabajo se utilizó como región de normalización el promedio de intensidad en el cerebelo, ya que esta es una de las regiones menos afectadas en la enfermedad de Alzheimer. En el estudio publicado por Dukart [78] se comparaban los dos métodos de normalización más utilizados para la detección y diferenciación de los síndromes de demencia, tomando como valores de normalización la tasa metabólica cerebral y cerebelosa de la glucosa. Los resultados mostraron que la normalización cerebelosa fue superior en la identificación de pacientes con demencia en comparación con los sujetos de control, mientras que la normalización cerebral mostró mejores resultados para el diagnóstico diferencial entre tipos de demencia. Otro estudio reciente, de López-González [81], analizó distintas áreas de referencia para la normalización de la intensidad basada en métodos de regiones de referencia, entre las que se encontraba el cerebelo, y métodos basados en datos, como el escalado proporcional, el método basado en histogramas y versiones iterativas de ambos métodos. A pesar de que según su estudio recomiendan el uso de métodos de normalización de intensidad basados en histogramas, el rendimiento de los métodos basados en la normalización de intensidad en regiones de referencia fue equivalente a los métodos basados en datos solo cuando la región de referencia seleccionada es grande y estable, siendo uno de ellos la normalización a cerebelo.

Una publicación reciente de Verger et al. [131], compara la normalización en intensidad en distintas áreas cerebrales; a pesar de que en el trabajo se informa que la normalización de la intensidad en la protuberancia exhibió los mejores resultados después de los análisis de SPM, los autores consideran que tanto la protuberancia como el cerebelo son las regiones más adecuadas para la normalización de la intensidad de las exploraciones PET con 18FDG del cerebro, ya que se sabe que estas dos regiones se ven poco afectadas por los cambios metabólicos asociados a la edad. En el estudio publicado por Borghammer [84] se informa que el pequeño tamaño de la protuberancia podría hacerlo vulnerable al ruido aleatorio y, por lo tanto, podría ser impreciso como referencia de normalización.

Así pues, se decidió utilizar el valor promedio en el cerebelo como región de referencia para la normalización de la intensidad ya que su uso es ampliamente extendido en la literatura para enfermedades neurodegenerativas [78], [79], [82], [84], [132] [80], [81].

Además de la normalización de la intensidad, la selección de una muestra de control adecuada también es obligatoria, dado que su tamaño y los criterios aplicados para establecer el umbral de normalidad pueden afectar los resultados de los parámetros del PET-FDG.

Los investigadores obtienen estas bases de datos a través de paquetes comerciales que incorporan su propia base de datos de sujetos sanos como por ejemplo 3D-SSP, Neurostat® [74] o PALZ [75] del *software* PMOD® y syngo.PET Neuro DataBase Comparison®, o han sido implementados por fabricantes de escáneres y están incluidos en las estaciones de trabajo PET. En otros casos, la base de datos puede construirse mediante proyectos de investigación que comparten públicamente grandes conjuntos de imágenes de pacientes sanos, como la Iniciativa de neuroimagen de la EA (ADNI, <http://adni.loni.usc.edu/>) o de estudios de investigación especialmente diseñados que incluyen un grupo control con sujetos cognitivamente sanos.

Aunque es conocido que la actividad cerebral disminuye por el avance de la edad, esta no lo hace de la misma manera en las distintas áreas cerebrales [133]. Esta disminución de la actividad cerebral conduce al deterioro cognitivo en personas de edad avanzada en comparación con individuos jóvenes [134], [135]. Los efectos sobre el envejecimiento en la actividad cerebral son esencial para comprender el progreso de la EA (y otras enfermedades neurodegenerativas) así cómo cuantificar ese progreso. Por este motivo, disponer de una base de datos de referencia con PET-FDG es un factor clave para la evaluación de pacientes con demencia para determinar si el metabolismo regional de la glucosa en sujetos individuales es anormal, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad.

La definición de umbrales para los parámetros obtenidos a través del análisis cuantitativo de las imágenes sigue siendo un tema de investigación activa y depende del tipo de imagen, el método de adquisición, su uso previsto y el requisito relativo de maximizar la sensibilidad o la especificidad [136], [137]. Una estrategia de aplicación frecuente para marcadores cuantitativos implica seleccionar los percentiles 10 (p10) o 90 (p90) de una población de referencia normal (en el que se elige el p10) o de una cohorte de demencia tipo EA (en el que se elige el p90). Alternativamente, los umbrales pueden basarse en una separación óptima de sujetos cognitivamente normales de los pacientes con demencia [136].

En el caso concreto del presente trabajo los umbrales de normalidad se determinaron mediante la creación de una base de datos de referencia con sujetos cognitivamente sanos. El análisis descriptivo de la distribución de metabolismo cerebral regional y global, mostró una captación uniforme y homogénea en todo el córtex cerebral y estructuras subcorticales. Las regiones con mayor y menor metabolismo fueron el córtex occipital y el cerebelo, respectivamente. Las regiones con mayor desviación estándar fueron las estructuras subcorticales, probablemente debido a pequeños defectos en el ajuste del registro de las imágenes al patrón. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en regiones principalmente anteriores (frontal y cíngulo anterior) entre los dos grupos de edad (menores y mayores de 65 años). Estos resultados se tuvieron en cuenta para establecer los umbrales de normalidad de las variables globales, para ajustar los umbrales de normalidad a la edad y coincidieron con los de estudios

transversales anteriores de PET con 18F-FDG que investigaron la asociación entre la actividad cerebral y los efectos del envejecimiento en personas jóvenes y mayores [38], [138]–[142]. Aunque las regiones que muestran los mayores efectos del envejecimiento difieren ligeramente entre estos estudios debido a diferencias en su metodología y características de la muestra [33], los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis del llamado envejecimiento frontal de que las regiones anteriores del cerebro son más vulnerables al envejecimiento [135]. En particular, estos estudios han demostrado que la parte medial de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior exhibe disminuciones altamente significativas asociadas con la edad en la captación de 18F-FDG [38], [138], [140], [141], [143].

6.3 Validación del método

Antes de estudiar los biomarcadores creados en la población de pacientes del ensayo clínico AMBAR, se validó el método mediante el cálculo de la validez diagnóstica de los 3 biomarcadores estudiados. Se obtuvieron valores superiores al 89% (con una Sensibilidad >89% y una Especificidad >91% para las tres variables). Los resultados demuestran que el uso de los biomarcadores como clasificadores de positividad obtenidos a través de la cuantificación de la imagen mejoraba la Sensibilidad (91,26% para IM, 89,32% para ED y 93,20% para SBS) respecto al análisis visual (83,17%) realizado por un médico especialista sénior, con el consiguiente aumento de la capacidad diagnóstica y coinciden con la literatura existente [95], [115], [144], en los que se concluyó que los métodos cuantitativos facilitan el correcto diagnóstico.

En este sentido, la relevancia de los métodos automatizados de clasificación, basados en las imágenes, en la rutina clínica aumenta si el método implementado supera la precisión del 90%. Los tres biomarcadores presentados en este trabajo obtienen o superan este valor (91,3% para IM, 89,9% para ED, 94,1% para SBS) en la discriminación de los pacientes con EA de leve a moderada respecto a la población de referencia con una área bajo la curva ROC superiores al 95% (en los tres casos) que es similar a otros trabajos que utilizan técnicas similares basadas en parámetros globales y que reportan sensibilidad y especificidad entre el 93% [75] y el 98% [58]. Estos resultados demuestran que los puntos de corte encontrados para los 3 biomarcadores pueden ser usados potencialmente para clasificar a pacientes con enfermedades neurodegenerativas, especialmente en aquellos casos incipientes donde la cuantificación pueda ser de valor añadido para la interpretación visual.

6.4 Resultados con el método ImEdS

Las variables globales calculadas en los PET-FDG basales de los pacientes del estudio AMBAR mostraron valores indicativos de alteración hipometabólica. Los valores presentaban una disminución de la captación global de 18F-FDG (IM) y un incremento de la extensión de defecto (incremento del área con defecto, ED) y de la intensidad de defecto (incremento de la severidad, SBS) en comparación a la población de referencia discriminando eficazmente los pacientes con EA, así como entre pacientes leves y moderados entre sí. Los valores en el grupo de pacientes con EA leve evidenciaron que el hipometabolismo era menos intenso y extenso en relación con el grupo de pacientes con EA moderada.

El análisis regional observó reducciones de metabolismo que fueron más prominentes en el cingulado posterior, córtex parietotemporal y que se extendían y acentuaban a las áreas frontales en pacientes con EA moderado, mientras que las áreas motoras y visuales primarias

presentaban menos afectación y el cerebelo y los ganglios basales estaban relativamente preservados. Este patrón es característico en la población con EA y coincide con la evidencia científica existente [32], [49].

El análisis cuantitativo longitudinal de los todos los grupos obtenidos con la metodología propuesta permitió realizar el seguimiento de los cambios metabólicos en diferentes etapas de la EA que se correlacionaban significativamente con los cambios cognitivos. El grado de correlación entre la afectación cognitiva y los biomarcadores de imagen no es muy alto. Lógicamente existen múltiples factores que hacen que el daño histológico cerebral no sea paralelo a la repercusión cognitiva en los pacientes. Entre ellas podemos citar la variación en la reserva cognitiva de los pacientes como función compensadora para mantener la capacidad cognitiva [145], [146] los mecanismos de adaptación y degradación influidos por el contexto social y económico.

El análisis longitudinal del grupo control permitió reflejar los cambios asociados a la progresión natural de la EA al ser un grupo con una intervención simulada (grupo placebo). Este análisis mostró reducciones del metabolismo cerebral global, en las áreas inicialmente afectadas (agravando especialmente regiones parietales y temporales) y extendiéndose en áreas frontales. Esta progresión se observó de forma más acentuada en los pacientes con EA moderado a diferencia de los pacientes con EA leve que no mostraron cambios significativos, cosa que sugiere que en algún momento de la enfermedad la progresión de pérdida metabólica cambia de tendencia o deja de ser lineal y que, por lo tanto, la pérdida es más rápida en los pacientes más evolucionados. Se cuantificó este momento en términos de severidad, mediante un análisis predictivo de la variable SBS, en el que se analizaron los pacientes leves del grupo control, que a igual estado cognitivo (el grupo EA leve conversor y el grupo EA leve no conversor) presentaron afectación metabólica muy distinta a través de los valores de SBS. Se determinó el punto de corte para el cual los pacientes leves evolucionaron a EA moderado. Estas conclusiones coinciden con las del estudio publicado recientemente por Gordon et al. [109] en el que se examinan las trayectorias temporales longitudinales y los patrones espaciales de la patología de Alzheimer mediante neuroimagen y en el que se concluye que la acumulación de patología varía en todo el cerebro en términos del tiempo de aparición inicial y las tasas de cambio longitudinal, por lo que las primeras regiones que se afectan pierden más rápido que las últimas en ser afectadas. En nuestro grupo de pacientes se observó que, a pesar de que el defecto metabólico crece en extensión y severidad en todos los grupos, parece que predomina el aumento de severidad de aquellas áreas con defecto preexistente. La utilidad de la PET con 18F-FDG para monitorizar la progresión de la enfermedad se ha encontrado de manera consistente en estudios previos recientes [29], [109], [117], [118], [147], [148] en los que se han abordado los cambios longitudinales en la distribución de 18F-FDG y en los que se ha reportado una mayor progresión en las áreas previamente afectadas (corteza parietotemporal y cíngulo posterior) y pérdidas similares de metabolismo cerebral global.

Los cambios metabólicos longitudinales estudiados pre-post intervención muestran una progresión de la enfermedad global que se resume en pérdida metabólica (IM), un aumento de la extensión de las áreas afectadas (ED) y un aumento de la severidad (SBS). Esto representa un deterioro metabólico progresivo global en todos los grupos de pacientes con EA con mayor o menor severidad en función de los grupos de tratamiento principalmente agravándose especialmente, como se ha comentado anteriormente, en cíngulo posterior y las cortezas parietotemporal y extendiéndose a córtex frontal. Después del tratamiento, se mantuvieron las

áreas de afectación metabólica con un incremento en la intensidad y la extensión del defecto, especialmente avanzando en territorios frontales.

Las pérdidas metabólicas globales en los pacientes con EA leve (EAl) no son significativas ni presentan diferencias entre grupos. El análisis regional mostró pérdidas significativas en pocas áreas del cerebro. Aun así, se encontraron pérdidas de metabolismo significativo en el grupo control que no se presentaron en ninguno de los grupos tratados con recambio plasmático en regiones previamente afectadas (cingulado posterior, parietal y áreas temporales). Esto sugiere que, en estadios leves, la enfermedad evoluciona de una forma más estable y lenta.

En cambio, para los pacientes con EA moderada (EAm), se observaron pérdidas globales estadísticamente significativas en todos los grupos de intervención. El análisis regional mostró cambios en la mayoría de las áreas previamente afectadas en todos los grupos. Las áreas estables que se diferenciaron respecto a las pérdidas significativas del grupo control fueron las frontales y áreas límbicas anteriores, especialmente en el grupo de Tratamiento C. Ello parece indicar que la enfermedad progresa mucho más rápido en los pacientes más evolucionados y, a pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la pérdida metabólica entre los distintos grupos, existe una tendencia clara y repetitiva en todas las variables que sugiere que el grupo de intervención que progresa en menos territorios y de forma más lenta es el grupo de Tratamiento C.

6.5 Resultados con SPM

Los resultados con el método propio y su interpretación, coinciden con los encontrados con el análisis con SPM, que permitió encontrar patrones distintos para cada uno de los grupos de tratamiento, identificando los vóxels con cambios estadísticamente significativos, así como la intensidad de esta significación. Este análisis mostró que el grupo de Tratamiento C presentaba cambios menos intensos y en menos territorios que en los otros grupos de tratamiento (A y B) y a la vez, que el grupo de placebo o control. Los otros dos grupos de tratamiento (A y B), presentaron un patrón de cambio similar al del placebo o control. Los cambios se observaron principalmente en las regiones cerebrales más afectadas por la EA (lóbulo cingulado posterior, precuneus y córtex parieto-temporal). Estos datos se obtuvieron tanto en el análisis global como en el subgrupo de pacientes con EA moderada, a diferencia, nuevamente, del grupo con EA leve, que presenta cambios mínimos entre los dos puntos temporales. Esto sugiere que la población con EA leve es más estable con el tiempo, independientemente del grupo de tratamiento.

Se observó que los grupos A y B, presentaban patrones de defecto y de extensión similares a los del placebo. Por otro lado, el grupo de Tratamiento C tuvo un comportamiento distinto, mostrando menos progresión.

Fue necesario un análisis adicional a SPM para determinar los cambios individuales que cuantificaban el porcentaje de pérdida metabólica. Para ello se analizó el comportamiento de pérdida metabólica en la máscara obtenida del análisis con SPM del grupo control hecho que focaliza el análisis a las áreas con pérdida típica en la EA. El porcentaje de cambio fue mayor que el encontrado con la variable global IM dado que el análisis de la pérdida se focalizó en las regiones con cambios significativos evitando así la interferencia estadística de aquellos vóxeles sin pérdida significativa que permanecieron estables. Los resultados confirmaron de nuevo los hallazgos encontrados con el método presentado, en que los grupos tratados con recambio

plasmático presentaban menos intensidad de cambios que el grupo control (especialmente en el grupo de pacientes con EAm), siendo el grupo Tratamiento C el grupo que presentaba menor progresión metabólica.

El análisis de SPM no presentó diferencias en cuanto a la interpretación de resultados con respecto al método presentado. Varios artículos publicados [122], [149], [150] utilizan técnicas similares en las que comparan distintos métodos de cuantificación y en las que no se revelan diferencias importantes entre SPM y estos métodos en cuanto a la identificación de los patrones.

6.6 Relación con los resultados clínicos

Los resultados de los estudios previos publicados del estudio piloto y de fase 2 muestran los efectos clínicos positivos del recambio plasmático en pacientes con EA [27], [28] y se correlacionan con datos positivos de neuroimagen [27], [29]. En un paso más, en este estudio de fase 2b / 3 se evaluó la separación de dosis y poblaciones en función del estadio clínico inicial (EA leve a moderada).

Los hallazgos del presente trabajo confirman, mediante los biomarcadores de imagen utilizados, los resultados del ensayo clínico recientemente publicados [29], [100], [151] en los que se presentaron datos concordantes pero valorados en términos del estado cognitivo, conductual y neuropsicológicos de los mismos pacientes.

Los resultados clínicos mostraron que los pacientes con EA leve tratados con recambio plasmático (Tratamiento A, B y C) obtuvieron mejores resultados en las pruebas de memoria verbal y fluidez del lenguaje, particularmente en la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT), fluidez verbal semántica (Semantic Verbal Fluency, SVF), y fluidez verbal fonética (Phonetic Verbal Fluency, PVF)[151]. Esto coincidiría con los hallazgos del análisis de neuroimagen del presente trabajo en el que se observó en este subgrupo de pacientes (EAl), que el grupo control mostró pérdidas estadísticamente significativas en algunas pocas áreas a diferencia del resto de grupos (tratados con recambio plasmático) en los que el metabolismo cerebral se mantuvo estable. Estas áreas, se localizaban en cíngulo posterior, lóbulo parietal (Angular) y temporal (superior y medial), y pueden estar relacionadas con funciones lingüísticas (interpretación, comprensión o memoria de tipo verbal) y se encuentran especialmente afectadas en pacientes con EA con déficit del lenguaje [152], [153]. Además, se ha demostrado que la captación de 18F-FDG en el cíngulo posterior y precuneus o en áreas de Brodmann relacionadas con el lenguaje correlaciona los principales índices de RAVLT en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) [154] y en EA [155]. Estos resultados son importantes, porque el recambio plasmático podría estabilizar la pérdida metabólica en las etapas leves de la enfermedad [155].

A pesar de la evidente progresión de la enfermedad en todos los grupos de pacientes con EAm, especialmente en las regiones previamente afectadas, se observó que los pacientes tratados con recambio plasmático (particularmente el grupo con Tratamiento C) presentaron estabilidad metabólica en la mayoría de las áreas frontales y cíngulo anterior y medial a diferencia del grupo control. Estas regiones están relacionadas con el control cognitivo y de la conducta [156]–[159]. Esto sugiere que el grupo de pacientes que este grupo (C), presentaba un circuito

frontolímbico menos deteriorado, lo que podría explicar los resultados clínicos que, en los pacientes EAm, los efectos positivos cognitivos y conductuales parecían ser más pronunciados en los pacientes tratados con recambio plasmático [30].

6.7 Aportaciones del método estudiado

Este trabajo confirma y refuerza no solo el valor del análisis del PET-FDG como una técnica de imagen valiosa en el proceso de diagnóstico de la EA, sino también la capacidad de los biomarcadores generados a través de la cuantificación de la PET-FDG para la caracterización y monitorización de la enfermedad en distintas etapas de la EA.

ImEdS no presentó diferencias de interpretación respecto al método más ampliamente utilizado en la literatura, SPM. Como valor añadido, ImEdS aportó información cuantitativa individual sobre la carga de enfermedad global para cada estudio PET-FDG, con 3 medidas simples y de fácil interpretación. Estas, se validaron para la discriminación entre pacientes con EA (de leve a moderada) del grupo referencia mediante variables globales. Se caracterizó y monitorizó la carga metabólica lesional discriminando eficazmente los pacientes con EA de la población de referencia, así como entre pacientes leves y moderados entre sí y cuantificar su progresión a lo largo del tiempo. A pesar de observar tendencias de comportamientos entre grupos, no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas de las variables globales entre ellos, pero el análisis regional identificó diferencias significativas en las áreas de afectación y de progresión para cada subgrupo.

El método proporciona información individual de los cambios de metabolismo, permitiendo utilizar esta información para correlacionar con otras variables clínicas o terapéuticas que permitan disponer de la información sobre el estado y la progresión individual de cada uno de los pacientes y, que junto con otras variables clínicas, podría permitir identificar aquellos factores relacionados con la respuesta al tratamiento e identificar pacientes con comportamientos distintos dentro de los grupos que puedan ser mejores candidatos al tratamiento en estudio.

Además de la utilidad para estudios de investigación el método presentado método es una herramienta con un alto potencial de aplicabilidad clínica especialmente para profesionales menos especializados, para pacientes con alteraciones incipientes y en pacientes con seguimiento longitudinal.

6.8 Relación con el tratamiento

Relacionando los hallazgos con las distintas dosis de los tratamientos, observamos que los grupos A y B, contenían dosis bajas de albúmina (con y sin IgIV), y se diferencian del grupo de Tratamiento C, que contenía dosis alta de albúmina alta + IgIV. Esto sugiere que la dosis más alta de albúmina era necesaria para lograr un posible efecto neuroprotector y que el análisis cuantitativo de neuroimagen pudo discriminar las diferencias de evolución entre los grupos de tratamiento.

Existen en la actualidad más de 130 ensayos clínicos activos destinados a tratar la EA. Hasta el momento los tratamientos disponibles y aprobados por las agencias reguladoras españolas (y europeas) sólo permiten ayudar a controlar o retrasar sus síntomas durante algún tiempo. No existe ningún tratamiento, por ahora, que haya demostrado ser efectivo en prevenir o retrasar el deterioro cognitivo provocado por esta enfermedad. El pasado año, junio de 2021, la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos americana (FDA) aprobó la comercialización del aducanumab (nombre comercial Adulhem, desarrollado y comercializado por Biogen). Según datos de la compañía, este fármaco permitiría ralentizar el curso de la enfermedad en personas con deterioro cognitivo leve, gracias a la reducción de las placas de amiloide lo que podría reducir la progresión clínica debida a la enfermedad de Alzheimer. Este procedimiento de aprobación ha generado mucha expectación, pero especialmente controversia (en múltiples colectivos sanitarios y científicos) dado que su eficacia ha sido puesta en duda por muchos científicos expertos. Una de las principales críticas que ha recibido la aprobación de aducanumab es el hecho de que esta decisión se ha tomado sin que los ensayos clínicos hayan demostrado suficiente beneficio clínico de esta molécula frente a la EA por múltiples y complejos motivos. De hecho, en abril de este año, 2022, Biogen ha retirado la solicitud de comercialización de este fármaco alentado por la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que indicó que los datos proporcionados hasta el momento no eran suficientes para respaldar una opinión positiva sobre la autorización de comercialización de aducanumab.

Todos estos argumentos reafirman la necesidad de seguir investigando para generar evidencia y mejorar la detección de la enfermedad en su fase preclínica, mediante el desarrollo de más y mejores estrategias de diagnóstico precoz y certero.

Así pues, a pesar de que la progresión de la EA no se puede detener ni revertir, los resultados del presente estudio son prometedores y demuestran que el recambio plasmático puede jugar algún papel en la ralentización del curso de la enfermedad en personas con EA a pesar de que son necesarias investigaciones adicionales.

6.9 Limitaciones del estudio

Uno de los puntos débiles de este estudio es la pérdida de muestra analizable de imágenes de PET-FDG. Nos referimos a pérdida de muestra analizable como aquellas imágenes de PET-FDG en las que la aplicación de los algoritmos diseñados no era posible o daba unos resultados no óptimos para su análisis o interpretación debido a la calidad de la adquisición. Esto generalmente estuvo asociado con el estado clínico de algunos de los pacientes que no toleraba mantenerse completamente en reposo durante la adquisición. Como se ha comentado en el apartado de metodología, las imágenes eran recibidas y evaluadas en un margen temporal de 72 h desde la realización de esta, pero en algunos de los casos, a pesar de que la calidad de imagen no era óptima para la cuantificación, sí que lo era para la evaluación cualitativa. Existieron 3 motivos principales por lo que se decidió no repetir las imágenes a estos pacientes: la distancia del domicilio al centro dónde se realizaban las exploraciones, el incremento de radiación al paciente y el coste económico.

El análisis presentado en el presente trabajo forma parte del ensayo clínico AMBAR y se realizó totalmente independiente al análisis clínico y totalmente a ciegas sin ninguna otra información que pudiera sesgar los resultados. De hecho, los únicos datos clínicos proporcionados por parte del promotor para el presente análisis fueron los obtenidos en la prueba MMSE, por lo que serán necesarios estudios adicionales que puedan relacionar los hallazgos del presente estudio con las distintas variables clínicas estudiadas en el marco del ensayo clínico. Los resultados del ensayo clínico se han presentado en múltiples congresos científicos especializados en Alzheimer en el último año y medio y parte de los resultados se han publicado recientemente [30]. Éstos, muestran los efectos positivos del protocolo AMBAR en la ralentización de la progresión cognitiva y funcional de pacientes con EA leve y moderada durante el periodo de tratamiento. Estos hallazgos indican que las terapias plasmáticas pueden tener un papel potencial en el tratamiento de la EA.

Otra posible limitación, es que a pesar de que se ha demostrado la utilidad del uso de variables globales para la caracterización y seguimiento de los estudios de PET-FDG, éstas son variables que resumen el daño cerebral en tres variables globales, lo que podría ocultar parte de la complejidad de la etiopatología de la EA.

También es importante destacar que no se dispone de seguimiento longitudinal en la población de referencia, hecho que limita la comparación de las pérdidas metabólicas utilizando los mismos biomarcadores. El artículo publicado por Mosconi [160] relató que la evidencia muestra que las reducciones progresivas de metabolismo cerebral y la atrofia en las regiones cerebrales afectadas por la EA están presentes en los ancianos años antes de que se produzca una disminución a DCL o EA [161]–[164]. Estas reducciones involucran significativamente las cortezas de asociación que normalmente se inspeccionan para diagnosticar la EA [161], [162], [164], [165]. Estos resultados plantean inquietudes acerca de la definición de normalidad y sugieren que una base de datos que comprenda sujetos cognitivamente normales sin seguimiento podría incluir exploraciones PET con ^{18}F -FDG con alteraciones preclínicas de metabolismo cerebral. Una base de datos de referencia de este tipo aumentaría la varianza y disminuiría la sensibilidad para detectar anomalías de metabolismo en pacientes clínicos en etapas leves de la enfermedad. En su estudio, Mosconi demostró que el uso de una base de datos PET de referencia con ^{18}F -FDG de sujetos cognitivamente sanos confirmados longitudinalmente

mejora la precisión en el diagnóstico de EA leve y DCL. Otro ejemplo de ello es el artículo publicado por Chen [76] en el que se utilizaron 47 controles sanos de la base de datos ADNI para la comparación, de los cuales cuatro convirtieron a DCL después de la exploración inicial, uno en el mes 6 (que presentó demencia por EA en el mes 36) y tres en el mes 24. Así pues, el tamaño de la base de datos puede hacer variar ligeramente los umbrales de normalidad al variar los valores promedios y las desviaciones estándar para las distintas regiones y consecuentemente a los biomarcadores globales. Estos cambios, pueden tener poca implicación clínica en sujetos con enfermedad moderada, pero pueden resultar esenciales en pacientes con alteraciones metabólicas muy leves y por lo tanto cambiar la clasificación de un paciente de normal a patológico o viceversa.

El tamaño de la base de datos de referencia también es un factor importante. En el estudio presentado por Mühlau et al. [166] mediante análisis paramétrico basado en vóxeles, demostró que la selección de grupos de control de diferentes tamaños (por ejemplo, $N = 33$ o $N = 99$) afectó a la sensibilidad, encontrando mapas estadísticos con menos vóxeles y menos significantes en los grupos de comparación de tamaño más pequeño, por lo que cuantos más sujetos se incluyan en la base de datos de referencia, más fiables serán los resultados obtenidos.

A pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad entre la población de referencia normal y la población de estudio (y por lo tanto la comparación de los sujetos de estudio era adecuada con los normales disponibles en esta tesis), sería interesante disponer de una muestra más amplia de sujetos normales para poder agruparlos por rangos de edad y mejorar la precisión al ser utilizado para la práctica clínica habitual. La comparación a una base de datos de referencia no ajustada por rango edad podría influir en los parámetros calculados con este método ya que son calculados en función de las desviaciones estándar a la población de referencia normal, y podría proporcionar un sesgo notable en el hipometabolismo detectado.

Finalmente, la metodología propuesta está diseñada para ser utilizada en un entorno de investigación, y, por lo tanto, sin marcaje CE. Algunas de las herramientas comerciales existentes con marcaje CE han surgido de la implementación académica, como por ejemplo, la puntuación PALZ [75] del *software* PMOD y syngo.PET Neuro DataBaseComparison®. Por estos motivos se deberá estudiar integrar la metodología usada, el uso de las variables globales, así como los puntos de corte encontrados, en un *software* comercial.

7 Conclusiones

1. Se ha **desarrollado un nuevo método de cuantificación** del metabolismo glucídico cerebral (ImEdS) que combina la información de imágenes de medicina nuclear y resonancia magnética, a partir del cual se generan imágenes paramétricas transversales y longitudinales que permiten complementar el análisis también de forma visual. Con este método se han creado 3 biomarcadores que describen el grado de alteración metabólica del PET-FDG, en términos de actividad metabólica global relativa (IM), extensión de defecto metabólico global (ED) y severidad de defecto global (SBS), pudiendo analizar además esta información a nivel regional. Para ello se ha **creado una base de datos de referencia normal**, descrito su metabolismo cerebral a nivel global y regional, y determinado los umbrales de normalidad para cada una de las variables. Se han encontrado los **puntos de corte** óptimos para las distintas variables y **validado el método**, mediante la cual se confirma la elevada precisión diagnóstica del mismo para discriminar el PET-FDG de sujetos con EA (leves y moderados) de sujetos normales, y la mejora del rendimiento diagnóstico respecto al análisis visual.
2. Se ha **cuantificado el grado de alteración metabólica** de la población del estudio AMBAR, que presenta hipometabolismo (estadísticamente significativo respecto a la población de referencia) principalmente en córtex parietotemporal y cíngulo posterior, que corresponde al patrón habitual de la EA. La extensión y severidad es mayor en la población con EA moderada.
3. Se ha **monitorizado la pérdida metabólica entre el inicio y el final del tratamiento** en el que se ha reportado una mayor progresión en las áreas previamente afectadas especialmente en las regiones posteriores y avance de la enfermedad a territorios frontales. Esta progresión es más extensa e intensa en el subgrupo de pacientes con EA moderada. Estos hallazgos sugieren que la pérdida metabólica evoluciona de una forma lenta en los primeros estadios de la enfermedad y progresa de forma más rápida en los pacientes más evolucionados.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas de las pérdidas pre-post entre grupos tratados a nivel global, existe una tendencia repetitiva en todos los análisis a favor del grupo de Tratamiento C que muestra menor progresión entre los dos puntos temporales, respecto al grupo control y también respecto a los otros grupos de intervención. Esto sugiere que este tratamiento es el que muestra una mayor eficacia, con un enlentecimiento de la pérdida de metabolismo en relación al patrón de evolución de la EA.

4. La **interpretación de resultados de ImEdS es equivalente a los obtenidos con SPM**, que es la técnica más usada en la bibliografía, con la ventaja de disponer de la información cuantitativa global y regional de forma individual.

5. El método presentado es una herramienta que no solo resulta de gran utilidad para los estudios de investigación, sino que tiene un **alto potencial de aplicabilidad clínica** como herramienta de soporte al diagnóstico especialmente para profesionales menos especializados, para pacientes con alteraciones incipientes y para evaluar pacientes con seguimiento longitudinal. También podría tener potencial para ser usado en la caracterización de otras patologías cerebrales con alteraciones metabólicas como herramienta para ayudar en el diagnóstico temprano y diferencial de las demencias no relacionadas con la EA.

8 Líneas futuras

Una de las principales ventajas del método presentado es la obtención de 3 variables que actúan como biomarcadores de la neurodegeneración con PET-FDG. Disponer de esta información metabólica para cada uno de los pacientes podría identificar distintos comportamientos dentro de los grupos de tratamiento que, combinados con el resto de las variables clínicas, estos biomarcadores podrían ser predictores de la evolución de la enfermedad, así como de identificar los mejores candidatos a beneficiarse de este tipo de tratamiento (o otros). Para ello, son necesarios análisis estadísticos adicionales que correlacionen los hallazgos del método presentado con el resto de las variables clínicas estudiadas en el marco del estudio AMBAR. Será necesario trabajar en modelos estadísticos más complejos destinados a entender los mecanismos de acción asociados al tratamiento de recambio plasmático y el papel de la albúmina en la EA, así como los posibles factores protectores. Probablemente todos los factores modificadores de la EA que se disponen en el marco del presente estudio se escapan de los análisis estadísticos tradicionales, por lo que serán necesarios modelos más complejos o incluso el uso de la inteligencia artificial para integrar los datos de neuroimagen con el resto de los parámetros clínicos.

Por otra parte, puede ser necesario un período de estudio de más de 14 meses para evaluar completamente si el tratamiento tiene un impacto significativo en el curso de la EA en estos pacientes. La determinación de la relación exacta entre los efectos del recambio plasmático en la estructura y función del cerebro (medida por PET-FDG y MRI) y los efectos cognitivos y conductuales requerirá una investigación adicional.

El método presentado podría tener un uso potencial en la práctica clínica habitual al ser un método a través del cual se obtienen medidas de fácil interpretación e indicadores indirectos sobre el daño neuronal, a partir de las cuales se puede caracterizar y monitorizar temporalmente estudios con PET-FDG de pacientes con EA. También podría ser de utilidad para ayudar en el diagnóstico temprano y diferencial de las demencias no relacionadas con la EA, o incluso otras patologías con afectación del metabolismo cerebral. Para ello sería necesario que el método estuviera integrado en un *software* con marcaje CE, ya que, sin el mismo, sólo se pueden utilizar este tipo de algoritmos con finalidades científicas. Por este motivo se explorará la posibilidad de integrar el uso de estas variables en un *software* comercial.

Finalmente, a pesar de no ser una línea de trabajo adicional, me gustaría plantear en este apartado la reflexión sobre la importancia de integrar en el sistema de salud y en los equipos de trabajo, nuevos roles profesionales que complementen a los médicos especialistas en el uso de este tipo de herramientas, debido al creciente uso de la tecnología y de algoritmos avanzados en este sector.

9 Bibliografía

- [1] B. Winblad *et al.*, “Defeating Alzheimer’s disease and other dementias: A priority for European science and society,” *The Lancet Neurology*, vol. 15, no. 5. Lancet Publishing Group, pp. 455–532, 01-Apr-2016.
- [2] Christina Patterson, “Informe mundial sobre el Alzheimer 2018. La investigación de vanguardia sobre la demencia: Nuevas fronteras. .”
- [3] B. S. Schoenberg, “Epidemiology of Alzheimer’s disease and other dementing illnesses,” *J. Chronic Dis.*, vol. 39, no. 12, pp. 1095–1104, 1986.
- [4] L. Fratiglioni *et al.*, “Prevalence of alzheimer’s disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education,” *Neurology*, vol. 41, no. 12, pp. 1886–1892, 1991.
- [5] “Registre de Demències de Girona | Memòria 2018,” 2018. [Online]. Available: <http://www.ias.cat/ca/contingut/iasgirona/591>. [Accessed: 13-Aug-2020].
- [6] C. P. Ferri *et al.*, “Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study,” *Lancet*, vol. 366, no. 9503, pp. 2112–2117, Dec. 2005.
- [7] H. H. Feldman *et al.*, “Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis,” *CMAJ*. 2008.
- [8] A. Gustavsson *et al.*, “Predictors of costs of care in Alzheimer’s disease: A multinational sample of 1222 patients,” *Alzheimer’s Dement.*, vol. 7, no. 3, pp. 318–327, May 2011.
- [9] A. Coduras *et al.*, “Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer’s disease type in Spain: The ECO study,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 19, no. 2, pp. 601–615, 2010.
- [10] Y. H. El-Hayek *et al.*, “Tip of the Iceberg: Assessing the Global Socioeconomic Costs of Alzheimer’s Disease and Related Dementias and Strategic Implications for Stakeholders,” *J. Alzheimers. Dis.*, vol. 70, no. 2, pp. 321–339, 2019.
- [11] X.-Y. Li *et al.*, “Midlife Modifiable Risk Factors for Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 34 Prospective Cohort Studies,” *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 16, no. 14, pp. 1254–1268, Jan. 2020.
- [12] K. Deckers, D. Cadar, M. P. J. Van Boxtel, F. R. J. Verhey, A. Steptoe, and S. Köhler, “Modifiable Risk Factors Explain Socioeconomic Inequalities in Dementia Risk: Evidence from a Population-Based Prospective Cohort Study,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 71, no. 2, pp. 549–557, 2019.
- [13] R. Peters, A. Booth, K. Rockwood, J. Peters, C. D’Este, and K. J. Anstey, “Combining modifiable risk factors and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 1. BMJ Publishing Group, p. e022846, 01-Jan-2019.
- [14] Y. Stern, “Cognitive reserve,” *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 10, pp. 2015–2028, Aug. 2009.
- [15] R. Andel, C. Vigen, W. J. Mack, L. J. Clark, and M. Gatz, “The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer’s patients,” *J. Int.*

- Neuropsychol. Soc.*, vol. 12, no. 1, pp. 147–152, Jan. 2006.
- [16] C. R. Jack *et al.*, “NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 14, no. 4. Elsevier Inc., pp. 535–562, 01-Apr-2018.
- [17] C. C. Rowe *et al.*, “Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging,” *Neurobiol. Aging*, vol. 31, no. 8, pp. 1275–1283, Aug. 2010.
- [18] F. Jessen *et al.*, “The characterisation of subjective cognitive decline,” *The Lancet Neurology*, vol. 19, no. 3. Lancet Publishing Group, pp. 271–278, 01-Mar-2020.
- [19] R. C. Petersen, “Mild cognitive impairment,” *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, vol. 22, no. 2, Dementia. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 404–418, 01-Apr-2016.
- [20] C. R. Jack *et al.*, “Tracking pathophysiological processes in Alzheimer’s disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers,” *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 2. Lancet Neurol, pp. 207–216, Feb-2013.
- [21] B. Dubois *et al.*, “Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria,” *Lancet Neurology*, vol. 6, no. 8. Lancet Neurol, pp. 734–746, Aug-2007.
- [22] M. S. Albert *et al.*, “The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s Dement*, vol. 7, no. 3, pp. 270–279, May 2011.
- [23] G. M. McKhann *et al.*, “The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s Dement.*, vol. 7, no. 3, pp. 263–269, 2011.
- [24] B. Dubois *et al.*, “Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: The IWG-2 criteria,” *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 6. Lancet Publishing Group, pp. 614–629, 2014.
- [25] Z. Arvanitakis, R. C. Shah, and D. A. Bennett, “Diagnosis and Management of Dementia: Review,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 322, no. 16, pp. 1589–1599, Oct. 2019.
- [26] J. Cummings, G. Lee, A. Ritter, M. Sabbagh, and K. Zhong, “Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2020,” *Alzheimer’s Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 6, no. 1, Jan. 2020.
- [27] M. Boada *et al.*, *Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer’s disease: Use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for abeta mobilization*, vol. 22, no. 6. Drug News Perspect, 2009, p. 325.
- [28] M. Boada *et al.*, “Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid- β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer’s Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 56, no. 1, pp. 129–143, Jan. 2017.
- [29] G. Cuberas-Borrós *et al.*, “Longitudinal Neuroimaging Analysis in Mild-Moderate Alzheimer’s Disease Patients Treated with Plasma Exchange with 5 Human Albumin,” *J.*

- Alzheimer's Dis.*, vol. 61, no. 1, pp. 321–332, 2018.
- [30] M. Boada *et al.*, *A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study*, vol. 16, no. 10. John Wiley and Sons Inc, 2020, pp. 1412–1425.
- [31] P. C. Tumeah *et al.*, “Structural and Functional Imaging Correlates for Age-Related Changes in the Brain,” *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 2. pp. 69–87, Mar-2007.
- [32] R. K. J. J. Brown, N. I. Bohnen, K. K. Wong, S. Minoshima, and K. A. Frey, “Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism,” *RadioGraphics*, vol. 34, no. 3, pp. 684–701, 2014.
- [33] M. C. Petit-Taboué, B. Landeau, J. F. Desson, B. Desgranges, and J. C. Baron, “Effects of healthy aging on the regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with statistical parametric mapping,” *Neuroimage*, vol. 7, no. 3, pp. 176–184, 1998.
- [34] M. W. Willis *et al.*, “Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults,” *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, vol. 114, no. 1, pp. 23–37, Feb. 2002.
- [35] D. Yanase *et al.*, “Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 32, no. 7, pp. 794–805, Jul. 2005.
- [36] G. Zuendorf, N. Kerrouche, K. Herholz, and J.-C. Baron, “Efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional imaging data sets as applied to FDG-PET and normal aging,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 18, no. 1, pp. 13–21, Jan. 2003.
- [37] T.-C. Hsieh *et al.*, “Sex- and age-related differences in brain FDG metabolism of healthy adults: an SPM analysis,” *J. Neuroimaging*, vol. 22, no. 1, pp. 21–7, Jan. 2012.
- [38] H. Yoshizawa *et al.*, “Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve,” *Psychiatry Res.*, vol. 221, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2014.
- [39] G. Kalpouzos *et al.*, “Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging,” *Neurobiol. Aging*, vol. 30, no. 1, pp. 112–24, Jan. 2009.
- [40] V. Berti, L. Mosconi, and A. Pupi, “Brain: normal variations and benign findings in fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography imaging,” *PET Clin.*, vol. 9, no. 2, pp. 129–40, Apr. 2014.
- [41] S. M. Grieve, C. R. Clark, L. M. Williams, A. J. Peduto, and E. Gordon, “Preservation of limbic and paralimbic structures in aging,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 25, no. 4, pp. 391–401, Aug. 2005.
- [42] D. S. Knopman *et al.*, “Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology,” *Neurology*, vol. 56, no. 9, pp. 1143–1153, May 2001.
- [43] D. H. S. Silverman *et al.*, “Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia,” *Jama*, vol. 286, no. 17, p. 2120, Nov. 2003.
- [44] M. B. Patwardhan, D. C. McCrory, D. B. Matchar, G. P. Samsa, and O. T. Rutschmann, “Alzheimer Disease: Operating Characteristics of PET - A Meta-Analysis,” *Radiology*, vol. 231, no. 1. pp. 73–80, Apr-2004.

- [45] M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff, and D. E. Kuhl, "Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method," *Ann. Neurol.*, vol. 6, no. 5, pp. 371–388, Nov. 1979.
- [46] L. Mosconi, *Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease*, vol. 32, no. 4. 2005, pp. 486–510.
- [47] D. A. Wolk, Z. Zhang, S. Boudhar, C. M. Clark, M. J. Pontecorvo, and S. E. Arnold, "Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 83, no. 9, pp. 923–926, Sep. 2012.
- [48] S. M. Landau *et al.*, "Amyloid- Imaging with Pittsburgh Compound B and Florbetapir: Comparing Radiotracers and Quantification Methods," *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. 1, pp. 70–77, Jan. 2013.
- [49] L. Rice and S. Bisdas, "The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease—A systematic review," *Eur. J. Radiol.*, vol. 94, pp. 16–24, Sep. 2017.
- [50] J. L. Shaffer *et al.*, "Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers," *Radiology*, vol. 266, no. 2, pp. 583–591, Feb. 2013.
- [51] M. Pagani *et al.*, "MCI Patients Declining and Not-Declining at Mid-Term Follow-Up: FDG-PET Findings," *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, no. 4, pp. 287–294, Apr. 2010.
- [52] S. Morbelli *et al.*, "18F-FDG PET diagnostic and prognostic patterns do not overlap in Alzheimer's disease (AD) patients at the mild cognitive impairment (MCI) stage," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2017.
- [53] G. B. Frisoni *et al.*, "Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers," *Lancet. Neurol.*, vol. 16, no. 8, pp. 661–676, 2017.
- [54] A. M. Sanford, "Mild Cognitive Impairment," *Clinics in Geriatric Medicine*, vol. 33, no. 3. W.B. Saunders, pp. 325–337, 01-Aug-2017.
- [55] H. J. Aizenstein *et al.*, "Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly," *Arch. Neurol.*, vol. 65, no. 11, p. 1509, Nov. 2008.
- [56] C. C. Rowe *et al.*, "Imaging -amyloid burden in aging and dementia," *Neurology*, vol. 68, no. 20, pp. 1718–1725, May 2007.
- [57] C. R. Jack *et al.*, "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 1, pp. 119–128, Jan. 2010.
- [58] L. Mosconi *et al.*, "Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias," *J Nucl Med*, vol. 49, no. 3, pp. 390–398, Mar. 2008.
- [59] C. Marcus, E. Mena, and R. M. Subramaniam, "Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease," *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 10. Lippincott Williams and Wilkins, pp. e413–e426, 01-Oct-2014.
- [60] L. Mosconi, R. D. Andrews, and D. C. Matthews, "Comparing brain amyloid deposition, glucose metabolism, and atrophy in mild cognitive impairment with and without a family history of dementia," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 35, no. 3, pp. 509–524, 2013.

- [61] N. Murayama *et al.*, "Detection of early amnesic mild cognitive impairment without significantly objective memory impairment: a case-controlled study.," *Psychogeriatrics*, vol. 10, no. 2, pp. 62–8, Jun. 2010.
- [62] S. M. Landau *et al.*, "Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment," *Neurology*, vol. 75, no. 3, pp. 230–238, Jul. 2010.
- [63] M. W. Weiner *et al.*, "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception," *Alzheimer's and Dementia*, vol. 9, no. 5. Sep-2013.
- [64] R. J. Perrin, A. M. Fagan, and D. M. Holtzman, "Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease," *Nature*, vol. 461, no. 7266. pp. 916–922, 15-Oct-2009.
- [65] G. B. Frisoni *et al.*, "Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how," *Neurology*, vol. 81, no. 5. Neurology, pp. 487–500, 30-Jul-2013.
- [66] V. T. Lehman *et al.*, "Visual Assessment Versus Quantitative Three-Dimensional Stereotactic Surface Projection Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease," *Clin. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 8, pp. 721–726, Aug. 2012.
- [67] J. H. Burdette, S. Minoshima, T. Vander Borght, D. D. Tran, and D. E. Kuhl, "Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections.," *Radiology*, vol. 198, no. 3, pp. 837–843, Mar. 1996.
- [68] K. Ishii *et al.*, "Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 33, no. 5, pp. 575–583, May 2006.
- [69] S. Ng *et al.*, "Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease.," *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 4, pp. 547–52, Apr. 2007.
- [70] E. M. Reiman, J. B. Langbaum, and P. N. Tariot, "Alzheimer's Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible," *Biomark. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 3–14, Feb. 2010.
- [71] E. M. Reiman *et al.*, "Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments.," *J. Alzheimers. Dis.*, vol. 26 Suppl 3, no. Suppl 3, pp. 321–9, 2011.
- [72] E. M. Reiman and W. J. Jagust, "Brain imaging in the study of Alzheimer's disease.," *Neuroimage*, vol. 61, no. 2, pp. 505–16, Jun. 2012.
- [73] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, and R. S. J. Frackowiak, "Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 2, no. 4, pp. 189–210, 1994.
- [74] S. Minoshima, K. A. Frey, R. A. Koeppe, N. L. Foster, and D. E. Kuhl, "A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 7, pp. 1238–1248, 1995.
- [75] K. Herholz *et al.*, "Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET," *Neuroimage*, vol. 17, no. 1, pp. 302–316, Sep. 2002.
- [76] K. Chen *et al.*, "Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index.," *Neuroimage*, vol. 56, no. 1, pp. 52–60, May 2011.

- [77] J. Arbizu *et al.*, "Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 40, no. 9, pp. 1394–1405, Sep. 2013.
- [78] J. Dukart *et al.*, "Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1490–1495, Jan. 2010.
- [79] I. Yakushev *et al.*, "SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging," *Neuroimage*, vol. 44, no. 1, pp. 43–50, Jan. 2009.
- [80] P. Borghammer, J. Aanerud, and A. Gjedde, "Data-driven intensity normalization of PET group comparison studies is superior to global mean normalization," *Neuroimage*, vol. 46, no. 4, pp. 981–988, Jul. 2009.
- [81] F. J. López-González *et al.*, "Intensity normalization methods in brain FDG-PET quantification," *Neuroimage*, vol. 222, Nov. 2020.
- [82] D. Soonawala *et al.*, "Statistical parametric mapping of (99m)Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake," *Neuroimage*, vol. 17, no. 3, pp. 1193–1202, 2002.
- [83] E. J. Kim *et al.*, "Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients," *Brain*, vol. 128, no. Pt 8, pp. 1790–1801, Aug. 2005.
- [84] P. Borghammer, "Perfusion and metabolism imaging studies in Parkinson's disease," *Dan. Med. J.*, vol. 59, no. 6, 2012.
- [85] K. Brodmann, "Comparative localization theory of the cerebral cortex represented in its principles on the basis of cell structure," *Leipzig: Johann Ambrosius Barth*, 1909. [Online]. Available: <https://wellcomecollection.org/works/vrnkkxtj>. [Accessed: 05-Mar-2021].
- [86] P. E. Roland *et al.*, "Cytoarchitectural maps of the human brain in standard anatomical space," in *Human Brain Mapping*, 1997, vol. 5, no. 4, pp. 222–227.
- [87] N. Tzourio-Mazoyer *et al.*, "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain," *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, 2002.
- [88] J. L. Lancaster *et al.*, "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 10, no. 3, pp. 120–31, Jul. 2000.
- [89] C. Martí-Climent, J. M. Prieto Azcárate, E. Faedda Sanz, E. Ribelles Segura, M.J. Vigil Díaz, "Digitalización, procesamiento y almacenamiento de imágenes," in *Medicina Nuclear en la práctica clínica*, 2012, pp. 29–37.
- [90] J. L. Andersson, "How to estimate global activity independent of changes in local activity.," *Neuroimage*, vol. 6, no. 4, pp. 237–44, Nov. 1997.
- [91] A. Niñerola-Baizán *et al.*, "Relevance of quantification in brain PET studies with 18F-FDG," *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.*, vol. 39, no. 3, pp. 184–192, May 2020.
- [92] M. Signorini *et al.*, "Rapid Assessment of Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Single Subjects with Quantitative and Nonquantitative [18F]FDG PET: A Clinical Validation of Statistical Parametric Mapping," *Neuroimage*, vol. 9, no. 1, pp. 63–80, Jan. 1999.

- [93] D. Perani *et al.*, "Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting.," *NeuroImage. Clin.*, vol. 6, pp. 445–54, 2014.
- [94] P. K. Panegyres, J. M. Rogers, M. McCarthy, A. Campbell, and J. S. Wu, "Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: A prospective, community-based study," *BMC Neurol.*, vol. 9, Aug. 2009.
- [95] T. Yamane *et al.*, "Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic alzheimer patterns in a multicenter study: Inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 35, no. 2, pp. 244–249, Feb. 2014.
- [96] J. Arbizu, G. García-Ribas, I. Carrió, P. Garrastachu, P. Martínez-Lage, and J. L. Molinuevo, "Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: Documento de consenso SEMNIM y SEN," *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.*, vol. 34, no. 5, pp. 303–313, Sep. 2015.
- [97] S. L. Risacher and A. J. Saykin, "Neuroimaging and Other Biomarkers for Alzheimer's Disease: The Changing Landscape of Early Detection," 2013.
- [98] E. M. Reiman *et al.*, "Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, no. 1, pp. 284–289, 2004.
- [99] M. F. Folstein, L. N. Robins, and J. E. Helzer, "The Mini-Mental State Examination," *Archives of General Psychiatry*, vol. 40, no. 7, p. 812, 1983.
- [100] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E. M. Stadlan, "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*, vol. 34, no. 7, pp. 939–44, Jul. 1984.
- [101] M. Boada *et al.*, "Plasma exchange for Alzheimer's disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial: Study design and progress," *Alzheimer's Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 5, pp. 61–69, 2019.
- [102] D. Selvaraj, "Mri Brain Image Segmentation Techniques - a Review," *Indian J. Comput. Sci. Eng.*, vol. 4, no. 5, pp. 364–381, 2013.
- [103] J. Ashburner and K. J. Friston, "Unified segmentation," *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 839–851, Jul. 2005.
- [104] K. Boesen *et al.*, "Quantitative comparison of four brain extraction algorithms," *Neuroimage*, vol. 22, no. 3, pp. 1255–1261, Jul. 2004.
- [105] K. Kazemi and N. Noorizadeh, "Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation.," *Journal of biomedical physics & engineering*, 2014. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25505764> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4258855>. [Accessed: 02-Oct-2021].
- [106] E. Imabayashi *et al.*, "Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of alzheimer's disease," *Brain Behav.*, vol. 3, no. 4, pp. 487–493, Jul. 2013.
- [107] H. W. Müller-Gärtner *et al.*, "Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume

- effects," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 12, no. 4, pp. 571–583, 1992.
- [108] L. K. Teune *et al.*, "Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases," *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 14, pp. 2395–2404, Oct. 2010.
- [109] B. A. Gordon *et al.*, "Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study," *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 3, pp. 241–250, Mar. 2018.
- [110] V. Berti, A. Pupi, and L. Mosconi, "PET/CT in diagnosis of dementia," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1228, no. 1, pp. 81–92, 2011.
- [111] J. D. Gispert, J. Pascau, and M. Desco, "Cuantificación en estudios PET: Métodos y aplicaciones," *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)*, vol. Vol. 96, p. N.os 1-2, pp 13–27, 2002.
- [112] Hamberg L M, Hunter G J, Alpert N M, Choi N C, Babich J W, and Fischman A J, "The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? - PubMed," *J Nucl Med* , vol. 35, no. 8, pp. 1308–12, 1994.
- [113] J. W. Keyes, "SUV: Standard uptake or silly useless value?," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1836–1839, 1995.
- [114] A. Varrone *et al.*, "EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, no. 12, pp. 2103–2110, Dec. 2009.
- [115] F. Nobili *et al.*, "Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, no. 9, pp. 1557–1566, Jul. 2018.
- [116] N. L. Foster *et al.*, "FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease," *Brain*, vol. 130, no. 10, pp. 2616–2635, 2007.
- [117] R. Ossenkoppele *et al.*, "Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDG and [18F]FDDNP," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 39, no. 6, pp. 990–1000, Jun. 2012.
- [118] S. Förster *et al.*, "Quantitative longitudinal interrelationships between brain metabolism and amyloid deposition during a 2-year follow-up in patients with early Alzheimer's disease," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 39, no. 12, pp. 1927–1936, Dec. 2012.
- [119] M. Mayoral *et al.*, "Epileptogenic Zone Localization With 18FDG PET Using a New Dynamic Parametric Analysis," *Front. Neurol.*, vol. 10, Apr. 2019.
- [120] Y. Zhu *et al.*, "Glucose metabolic profile by visual assessment combined with statistical parametric mapping analysis in peDiatric patients with epilepsy," *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 8, pp. 1293–1299, Aug. 2017.
- [121] F. Nobili *et al.*, "European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus," *Eur. J. Neurol.*, vol. 25, no. 10, pp. 1201–1217, Oct. 2018.
- [122] K. Hosaka *et al.*, "Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: Comparison of SPM and NEUROSTAT," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 32, no. 1, pp. 92–97, Jan. 2005.
- [123] K. Ishii *et al.*, "Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation

- of anatomic standardization for atrophied brains.," *J. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 4, pp. 548–57, 2001.
- [124] C. Haense, K. Herholz, W. J. Jagust, and W. D. Heiss, "Performance of FDG PET for detection of Alzheimer's disease in two independent multicentre samples (NEST-DD and ADNI)," *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 28, no. 3, pp. 259–266, Oct. 2009.
- [125] S. M. Landau *et al.*, "Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI.," *Neurobiol. Aging*, vol. 32, no. 7, pp. 1207–18, Jul. 2011.
- [126] R. Hachamovitch *et al.*, "Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia," *Am. J. Cardiol.*, vol. 80, no. 4, pp. 426–433, Aug. 1997.
- [127] S. J. Lee *et al.*, "Apparent relative hypermetabolism of selective brain areas in Huntington disease and importance of reference region for analysis," *Clin. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 7, pp. 663–668, Jul. 2012.
- [128] R. Buchert *et al.*, "Adjusted scaling of FDG positron emission tomography images for statistical evaluation in patients with suspected Alzheimer's Disease," *J. Neuroimaging*, vol. 15, no. 4, pp. 348–355, Oct. 2005.
- [129] P. Borghammer *et al.*, "Normalization in PET group comparison studies-The importance of a valid reference region," *Neuroimage*, vol. 40, no. 2, pp. 529–540, Apr. 2008.
- [130] I. Yakushev *et al.*, "Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18," *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, vol. 164, no. 2, pp. 143–153, Nov. 2008.
- [131] A. Verger, M. Doyen, J. Y. Campion, and E. Guedj, "The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain 18 FDG PET: application to metabolic changes related to ageing in conventional and digital control databases," *EJNMMI Res.*, vol. 11, no. 1, 2021.
- [132] E. J. Kim *et al.*, "Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: An SPM analysis of 120 patients," *Brain*, vol. 128, no. 8, 2005.
- [133] S. Nugent *et al.*, "Brain glucose and acetoacetate metabolism: a comparison of young and older adults," *Neurobiol. Aging*, vol. 35, no. 6, pp. 1386–1395, Jun. 2014.
- [134] A. M. Piccinin *et al.*, "Coordinated analysis of age, sex, and education effects on change in MMSE scores Coordinated Analysis of Age, Sex, and Education Effects on Change in MMSE Scores," *Journals Gerontol. Ser. B Psychol. Sci. Soc. Sci.*, vol. 68, no. 3, pp. 374–390, 2013.
- [135] D. J. Tisserand and J. Jolles, "On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing," *Cortex*, vol. 39, no. 4–5, pp. 1107–1128, Jan. 2003.
- [136] C. R. Jack *et al.*, "Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease," *Alzheimer's Dement.*, vol. 13, no. 3, pp. 205–216, Mar. 2017.
- [137] J. W. Bartlett *et al.*, "Determining cut-points for Alzheimers disease biomarkers: Statistical issues, methods and challenges," *Biomark. Med.*, vol. 6, no. 4, pp. 391–400, Aug. 2012.
- [138] A. Kakimoto *et al.*, "Age-Related Sex-Specific Changes in Brain Metabolism and Morphology," *J. Nucl. Med.*, vol. 57, no. 2, pp. 221–225, Feb. 2016.

- [139] E. Iseki *et al.*, "Construction of a 18F-FDG PET normative database of Japanese healthy elderly subjects and its application to demented and mild cognitive impairment patients," *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 25, no. 4, pp. 352–361, Apr. 2010.
- [140] T. Fujimoto *et al.*, "Changes in glucose metabolism due to aging and gender-related differences in the healthy human brain," *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, vol. 164, no. 1, pp. 58–72, Oct. 2008.
- [141] J. V. Pardo *et al.*, "Where the brain grows old: Decline in anterior cingulate and medial prefrontal function with normal aging," *Neuroimage*, vol. 35, no. 3, pp. 1231–1237, Apr. 2007.
- [142] D. E. Kuhl, E. J. Metter, W. H. Riege, and M. E. Phelps, "Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 2, no. 2, pp. 163–171, 1982.
- [143] M. Malpetti, T. Ballarini, L. Presotto, V. Garibotto, M. Tettamanti, and D. Perani, "Gender differences in healthy aging and Alzheimer's Dementia: A 18F-FDG-PET study of brain and cognitive reserve," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 8, pp. 4212–4227, Aug. 2017.
- [144] T. Grimmer *et al.*, "Visual versus fully automated analyses of 18F-FDG and amyloid PET for prediction of dementia due to Alzheimer disease in mild cognitive impairment," *J. Nucl. Med.*, vol. 57, no. 2, pp. 204–207, Feb. 2016.
- [145] M. Ewers, P. S. Insel, Y. Stern, and M. W. Weiner, "Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease," *Neurology*, vol. 80, no. 13, pp. 1194–1201, Mar. 2013.
- [146] S. Morbelli and F. Nobili, "Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: evidence and implications for brain PET imaging," *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 4, no. 3, pp. 239–47, 2014.
- [147] S. Shokouhi *et al.*, "Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. 9, pp. 1564–1569, Sep. 2013.
- [148] A. Drzezga *et al.*, "Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into alzheimer's disease: A PET follow-up study," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 30, no. 8, pp. 1104–1113, Aug. 2003.
- [149] H. G. Buchholz *et al.*, "Construction and comparative evaluation of different activity detection methods in brain FDG-PET," *Biomed. Eng. Online*, vol. 14, no. 1, Aug. 2015.
- [150] F. Wenzel *et al.*, "B-spline-based stereotactical normalization of brain FDG PET scans in suspected neurodegenerative disease: Impact on voxel-based statistical single-subject analysis," *Neuroimage*, vol. 50, no. 3, pp. 994–1003, Apr. 2010.
- [151] M. Boada *et al.*, "Neuropsychological, neuropsychiatric and quality of life assessments in Alzheimer's disease patients treated with plasma exchange with albumin replacement from the AMBAR Study," *Alzheimers. Dement.*, 2021.
- [152] M. Lehmann *et al.*, "Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical alzheimer's disease," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 20, no. 2, pp. 587–598, 2010.
- [153] M. Rosselli, A. Ardila, and B. Bernal, "Angular gyrus connectivity model for language: A functional neuroimaging meta-analysis," *Rev. Neurol.*, vol. 60, no. 11, pp. 495–503, 2015.

- [154] A. Brugnolo *et al.*, “Metabolic correlates of rey auditory verbal learning test in elderly subjects with memory complaints,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 39, no. 1, pp. 103–113, 2014.
- [155] A. Chiaravalloti, M. Ricci, D. Di Biagio, L. Filippi, A. Martorana, and O. Schillaci, “The brain metabolic correlates of the main indices of neuropsychological assessment in Alzheimer’s disease,” *J. Pers. Med.*, vol. 10, no. 2, Jun. 2020.
- [156] W. Guzmán-Ramírez, L. Ríos-Muñoz, A. Abundis-Gutierrez, A. Vázquez-Moreno, and T. Villaseñor-Cabrera, “Corteza del cíngulo anterior: Un área imprescindible para el control cognitivo y emocional,” *Neuroplasticidad Cerebral Normal y Patológica*, 2018. .
- [157] A. Gazzaley, T. Lee, M. D’Esposito, Edited by Bruce L. Miller, and Jeffrey L. Cummings, “The frontal lobes and cognitive control ,” *The Human Frontal Lobes Functions and Disorders*, 2018. [Online]. Available: <https://www.guilford.com/books/The-Human-Frontal-Lobes/Miller-Cummings/9781462531837/contents>. [Accessed: 18-Aug-2021].
- [158] M. Inzlicht, B. D. Bartholow, and J. B. Hirsh, “Emotional foundations of cognitive control,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 19, no. 3, pp. 126–132, 2015.
- [159] E. Kalbe *et al.*, “Frontal FDG-PET activity correlates with cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson disease,” *Neurology*, vol. 72, no. 1, pp. 42–49, Jan. 2009.
- [160] L. Mosconi *et al.*, “18F-FDG PET database of longitudinally confirmed healthy elderly individuals improves detection of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease,” *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 7, pp. 1129–1134, Jul. 2007.
- [161] M. J. De Leon *et al.*, “Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET),” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 19, pp. 10966–10971, Sep. 2001.
- [162] W. Jagust, A. Gitcho, F. Sun, B. Kuczynski, D. Mungas, and M. Haan, “Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer’s disease in normal aging,” *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 4, pp. 673–681, Apr. 2006.
- [163] H. Rusinek *et al.*, “Regional Brain Atrophy Rate Predicts Future Cognitive Decline: 6-Year Longitudinal MR Imaging Study of Normal Aging,” *Radiology*, vol. 229, no. 3, pp. 691–696, Dec. 2003.
- [164] L. Mosconi *et al.*, “Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging,” *Neurobiol. Aging*, vol. 29, no. 5, pp. 676–692, May 2008.
- [165] K. Ishibashi, A. Onishi, Y. Fujiwara, K. Oda, K. Ishiwata, and K. Ishii, “Longitudinal effects of aging on 18F-FDG distribution in cognitively normal elderly individuals,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018.
- [166] M. Mühlau *et al.*, “Voxel-based morphometry in individual patients: A pilot study in early Huntington disease,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 30, no. 3, pp. 539–543, Mar. 2009.

10 Anexos

10.1 Informe de aprobación del CEIm



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 40 10
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF036

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 27 de mayo de 2011 la propuesta del promotor:

Institut Grifols, S.A.

para que sea realizado en este Centro, el ensayo clínico código IG1002 / EudraCTnº: 2011-001598-25, titulado:

A multicenter, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of short-term plasma exchange followed by long-term plasmapheresis with infusion of human albumin combined with intravenous immunoglobulin in patients with mild-moderate alzheimer's disease.

Y que tras emitir un Informe favorable condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe con las siguientes versiones:

Protocolo Versión Final (1.4, Junio 2011)
HIP/CI Versión Final (1.4, Junio 2011)
HIP/CI al familiar allegado Versión Final (1.4, Junio 2011)

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado por la Dra. Mercè Boada Rovira como investigadora principal.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de



BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
 Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico

Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química

Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico
 Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
 Catalán Ramos, Arantxa. Farmacéutica de Atención Primaria
 Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
 Latorre Arteche, Francisco. Médico
 De Torres Ramírez, Inés M. Médico
 Ferreira González, Ignacio. Médico
 Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
 Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
 Guardia Massó, Jaume. Médico
 Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
 Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
 Miró Muixi, Isabel. Médico
 Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
 Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
 Segarra Sarries, Joan. Abogado
 Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
 Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

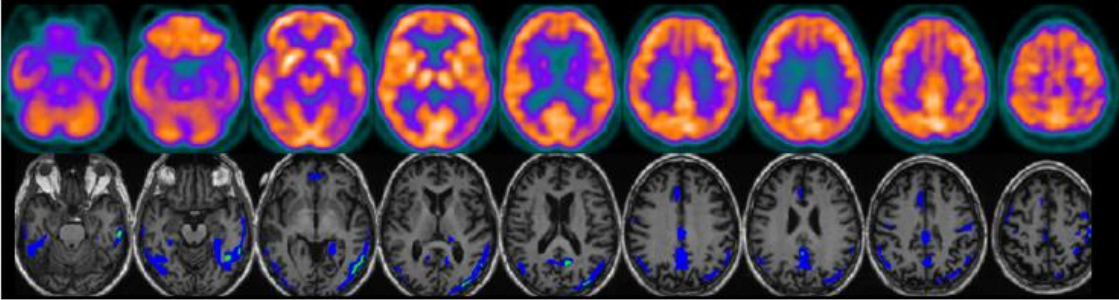
Lo firmo en Barcelona, a 6 de junio de 2011.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
 CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
 serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Fecha: 2011.06.06 13:52:41 +02'00'

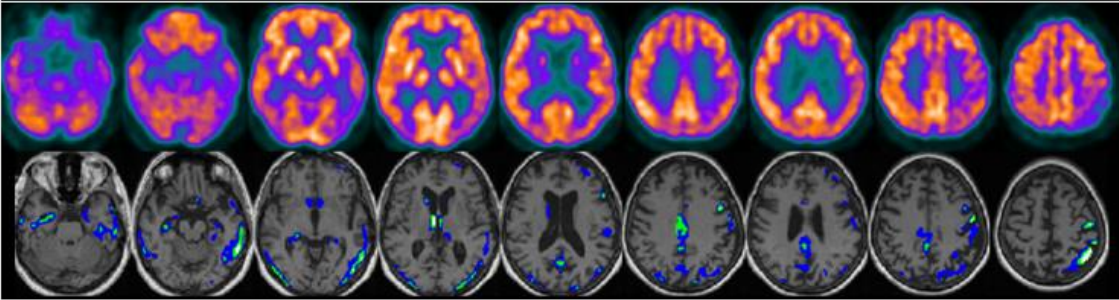
Firmado: Sra. Mireia Navarro
 Secretaria del CEIC

10.2 Atlas de imágenes

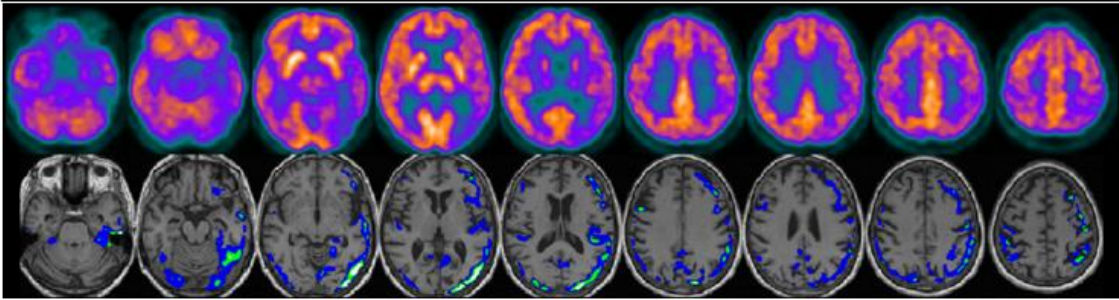
ED: 4% SBS: 17



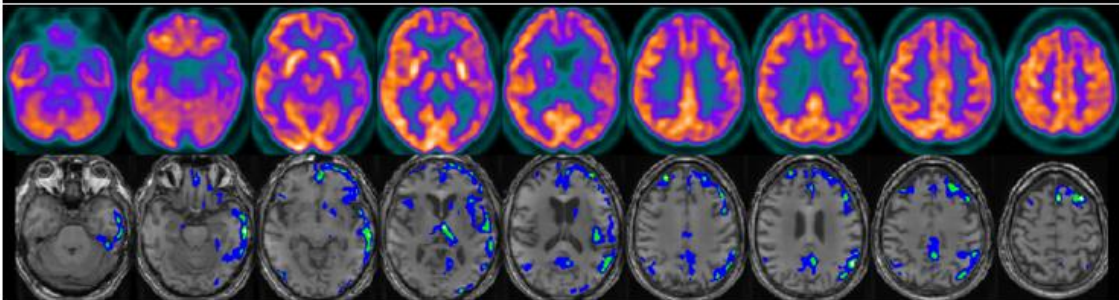
ED: 10% SBS: 25



ED: 9% SBS: 41



ED: 11% SBS: 47



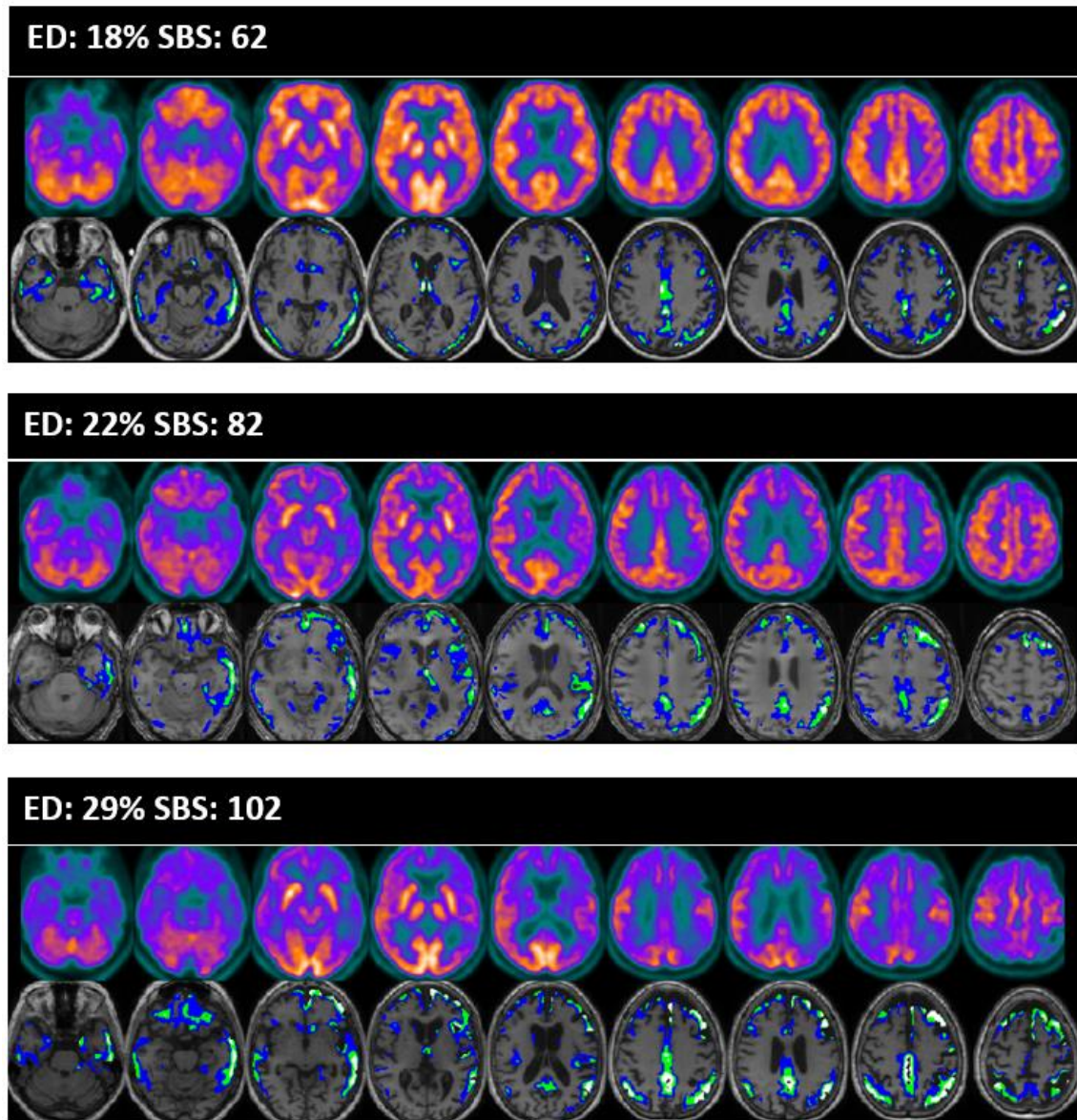


Figura 10.2. Atlas de imágenes ordenados de forma creciente por SBS, con las puntuaciones de los biomarcadores ED y SBS. En cada uno de los grupos mostrados, se encuentra el PET-FDG normalizado en la primera fila, y la RM normalizada con el defecto superpuesto encima.

10.3 Análisis regional basal

Tabla 10.1. Porcentaje de pacientes con alteraciones en cada una de las regiones cerebrales analizadas. Las celdas marcadas en color verde son aquellas áreas en las que entre el 65% y el 75% de los sujetos presentaba alteración en la misma. Las celdas de color azul, muestran aquellas áreas en las que más del 75% de los sujetos presentaba alteración en la misma.

	Pacientes con región alterada		
	Global N (%)	EAI N (%)	EAm N (%)
Frontal	N (%)	N (%)	N (%)
Precentral_L	104 (49.5%)	39 (35.8%)	65 (64.4%)
Precentral_R	76 (36.2%)	30 (27.5%)	46 (45.5%)
Frontal_Sup_L	112 (53.3%)	48 (44.0%)	64 (63.4%)
Frontal_Sup_R	112 (53.3%)	48 (44.0%)	64 (63.4%)
Frontal_Sup_Orb_L	101 (48.1%)	49 (45.0%)	52 (51.5%)
Frontal_Sup_Orb_R	84 (40.0%)	39 (35.8%)	45 (44.6%)
Frontal_Mid_L	121 (57.6%)	50 (45.9%)	71 (70.3%)
Frontal_Mid_R	118 (56.2%)	51 (46.8%)	67 (66.3%)
Frontal_Mid_Orb_L	97 (46.2%)	48 (44.0%)	49 (48.5%)
Frontal_Mid_Orb_R	83 (39.5%)	36 (33.0%)	47 (46.5%)
Frontal_Inf_Oper_L	114 (54.3%)	48 (44.0%)	66 (65.3%)
Frontal_Inf_Oper_R	114 (54.3%)	45 (41.3%)	69 (68.3%)
Frontal_Inf_Tri_L	105 (50.0%)	47 (43.1%)	58 (57.4%)
Frontal_Inf_Tri_R	112 (53.3%)	50 (45.9%)	62 (61.4%)
Frontal_Inf_Orb_L	125 (59.5%)	64 (58.7%)	61 (60.4%)
Frontal_Inf_Orb_R	104 (49.5%)	52 (47.7%)	52 (51.5%)
Rolandic_Oper_L	46 (21.9%)	17 (15.6%)	29 (28.7%)
Rolandic_Oper_R	34 (16.2%)	13 (11.9%)	21 (20.8%)
Supp_Motor_Area_L	59 (28.1%)	25 (22.9%)	34 (33.7%)
Supp_Motor_Area_R	41 (19.5%)	13 (11.9%)	28 (27.7%)
Olfactory_L	34 (16.2%)	17 (15.6%)	17 (16.8%)
Olfactory_R	38 (18.1%)	21 (19.3%)	17 (16.8%)
Frontal_Sup_Medial_L	86 (41.0%)	45 (41.3%)	41 (40.6%)
Frontal_Sup_Medial_R	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rectus_L	91 (43.3%)	45 (41.3%)	46 (45.5%)
Rectus_R	84 (40.0%)	43 (39.4%)	41 (40.6%)
Parietal	N (%)	N (%)	N (%)
Postcentral_L	92 (43.8%)	38 (34.9%)	54 (53.5%)
Postcentral_R	60 (28.6%)	28 (25.7%)	32 (31.7%)
Parietal_Sup_L	107 (51.0%)	44 (40.4%)	63 (62.4%)
Parietal_Sup_R	94 (44.8%)	40 (36.7%)	54 (53.5%)
Parietal_Inf_L	144 (68.6%)	62 (56.9%)	82 (81.2%)
Parietal_Inf_R	139 (66.2%)	60 (55.0%)	79 (78.2%)
SupraMarginal_L	142 (67.6%)	60 (55.0%)	82 (81.2%)

SupraMarginal_R	101 (48.1%)	40 (36.7%)	61 (60.4%)
Angular_L	168 (80.0%)	76 (69.7%)	92 (91.1%)
Angular_R	162 (77.1%)	74 (67.9%)	88 (87.1%)
Precuneus_L	141 (67.1%)	60 (55.0%)	81 (80.2%)
Precuneus_R	125 (59.5%)	54 (49.5%)	71 (70.3%)
Paracentral_Lobule_L	19 (9.05%)	9 (8.26%)	10 (9.90%)
Paracentral_Lobule_R	26 (12.4%)	11 (10.1%)	15 (14.9%)
Occipital	N (%)	N (%)	N (%)
Calcarine_L	55 (26.2%)	23 (21.1%)	32 (31.7%)
Calcarine_R	64 (30.5%)	31 (28.4%)	33 (32.7%)
Cuneus_L	130 (61.9%)	57 (52.3%)	73 (72.3%)
Cuneus_R	124 (59.0%)	59 (54.1%)	65 (64.4%)
Lingual_L	56 (26.7%)	27 (24.8%)	29 (28.7%)
Lingual_R	29 (13.8%)	13 (11.9%)	16 (15.8%)
Occipital_Sup_L	105 (50.0%)	48 (44.0%)	57 (56.4%)
Occipital_Sup_R	119 (56.7%)	54 (49.5%)	65 (64.4%)
Occipital_Mid_L	145 (69.0%)	68 (62.4%)	77 (76.2%)
Occipital_Mid_R	122 (58.1%)	52 (47.7%)	70 (69.3%)
Occipital_Inf_L	111 (52.9%)	49 (45.0%)	62 (61.4%)
Occipital_Inf_R	77 (36.7%)	32 (29.4%)	45 (44.6%)
Fusiform_L	112 (53.3%)	42 (38.5%)	70 (69.3%)
Fusiform_R	100 (47.6%)	41 (37.6%)	59 (58.4%)
Temporal	N (%)	N (%)	N (%)
Heschl_L	105 (50.0%)	44 (40.4%)	61 (60.4%)
Heschl_R	101 (48.1%)	41 (37.6%)	60 (59.4%)
Temporal_Sup_L	137 (65.2%)	63 (57.8%)	74 (73.3%)
Temporal_Sup_R	103 (49.0%)	42 (38.5%)	61 (60.4%)
Temporal_Pole_Sup_L	19 (9.05%)	6 (5.50%)	13 (12.9%)
Temporal_Pole_Sup_R	20 (9.52%)	8 (7.34%)	12 (11.9%)
Temporal_Mid_L	176 (83.8%)	80 (73.4%)	96 (95.0%)
Temporal_Mid_R	153 (72.9%)	66 (60.6%)	87 (86.1%)
Temporal_Pole_Mid_L	67 (31.9%)	26 (23.9%)	41 (40.6%)
Temporal_Pole_Mid_R	54 (25.7%)	22 (20.2%)	32 (31.7%)
Limbic structures	N (%)	N (%)	N (%)
Cingulum_Ant_L	110 (52.4%)	56 (51.4%)	54 (53.5%)
Cingulum_Ant_R	98 (46.7%)	47 (43.1%)	51 (50.5%)
Cingulum_Mid_L	116 (55.2%)	48 (44.0%)	68 (67.3%)
Cingulum_Mid_R	133 (63.3%)	56 (51.4%)	77 (76.2%)
Cingulum_Post_L	156 (74.3%)	71 (65.1%)	85 (84.2%)
Cingulum_Post_R	138 (65.7%)	57 (52.3%)	81 (80.2%)
Hippocampus_L	4 (1.90%)	4 (3.67%)	0 (0.0%)
Hippocampus_R	2 (0.95%)	1 (0.92%)	1 (0.99%)
ParaHippocampal_L	66 (31.4%)	27 (24.8%)	39 (38.6%)
ParaHippocampal_R	51 (24.3%)	23 (21.1%)	28 (27.7%)
Amygdala_L	3 (1.43%)	2 (1.83%)	1 (0.99%)
Amygdala_R	2 (0.95%)	2 (1.83%)	0 (0.0%)
Insula	N (%)	N (%)	N (%)

Insula_L	69 (32.9%)	31 (28.4%)	38 (37.6%)
Insula_R	39 (18.6%)	15 (13.8%)	24 (23.8%)
Basal ganglia	N (%)	N (%)	N (%)
Caudate_L	21 (10.0%)	12 (11.0%)	9 (8.91%)
Caudate_R	19 (9.05%)	10 (9.17%)	9 (8.91%)
Putamen_L	17 (8.10%)	9 (8.26%)	8 (7.92%)
Putamen_R	13 (6.19%)	4 (3.67%)	9 (8.91%)
Pallidum_L	28 (13.3%)	14 (12.8%)	14 (13.9%)
Pallidum_R	28 (13.3%)	12 (11.0%)	16 (15.8%)
Thalamus_L	64 (30.5%)	34 (31.2%)	30 (29.7%)
Thalamus_R	73 (34.8%)	36 (33.0%)	37 (36.6%)

10.4 Análisis regional longitudinal (cambios de la puntuación de la variable IM)

10.4.1 Significación estadística

La tabla siguiente muestra los p-valores del análisis regional apareado pre-post tratamiento para cada uno de los grupos. Sólo se muestran aquellas áreas que tuvieron algún cambio significativo entre M0 y M14.

Tabla 10.2. P-valores del análisis regional apareado pre-post tratamiento para cada uno de los grupos de tratamiento y según estadio clínico inicial

	Global				EAI				EAm			
Lóbulo Frontal	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Frontal_Sup_L	-	0,049	-	-	-	-	-	-	-	-	0,039	-
Frontal_Sup_R	-	-	-	-	-	-	-	-	0,039	-	-	-
Frontal_Sup_Orb_L	-	-	0,034	-	-	-	-	-	-	-	0,032	-
Frontal_Sup_Orb_R	-	-	0,019	-	-	-	-	-	-	-	0,006	-
Frontal_Mid_L	-	0,015	0,008	-	-	-	-	-	0,022	-	0,001	-
Frontal_Mid_R	0,034	0,023	-	-	-	-	-	-	0,002	0,043	0,047	-
Frontal_Mid_Orb_R	-	-	0,030	-	-	-	-	-	0,002	-	0,008	-
Frontal_Inf_Oper_L	-	0,002	-	-	-	-	-	-	-	0,005	0,024	-
Frontal_Inf_Oper_R	0,011	-	-	-	-	-	-	-	0,003	0,041	-	0,016
Frontal_Inf_Tri_L	-	0,047	0,014	-	-	-	-	-	-	-	0,001	-
Frontal_Inf_Tri_R	-	-	-	-	-	-	-	-	0,007	-	-	0,044
Frontal_Inf_Orb_L	-	-	0,013	-	-	-	-	-	-	-	0,008	-
Frontal_Inf_Orb_R	-	-	0,005	-	-	-	-	-	0,030	-	0,000	-
Olfactory_L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,006	-
Olfactory_R	-	-	0,017	-	-	-	-	-	-	-	0,001	-
Frontal_Sup_Medial_R	-	0,043	0,024	-	-	-	-	-	0,027	-	0,050	-

10 ANEXOS

Rectus_L	-	-	0,016	-
Rectus_R	0,024	-	0,009	-
Subtotal N áreas alteradas	3	6	12	0

-	-	-	-
-	-	-	-
0	0	0	0

-	-	0,036	-
-	-	0,006	-
8	3	15	2

Lóbulo Parietal	Control	TA	TB	TC
Parietal_Sup_R	-	-	-	-
Parietal_Inf_R	0,009	-	0,025	-
Angular_L	0,000	0,002	0,005	0,023
Angular_R	0,098	0,005	0,007	0,049
Precuneus_L	0,004	-	0,041	-
Precuneus_R	0,005	-	0,030	-
Subtotal N áreas alteradas	5	2	5	2

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-
-	-	-	-
0,008	-	-	-
0,013	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
2	0	0	0

Control	TA	TB	TC
0,042	-	-	0,044
0,015	-	0,028	0,008
0,009	0,011	0,009	0,017
0,003	0,003	0,001	0,009
0,011	-	0,001	0,005
0,006	0,007	0,001	0,018
6	3	5	6

Lóbulo Occipital	Control	TA	TB	TC
Cuneus_L	-	-	-	-
Cuneus_R	-	-	-	-
Occipital_Sup_L	-	-	-	-
Occipital_Sup_R	0,028	-	-	-
Occipital_Mid_L	0,001	-	-	-
Occipital_Mid_R	0,000	-	-	-
Occipital_Inf_L	0,010	-	-	-
Occipital_Inf_R	0,014	-	-	-
Fusiform_L	0,001	-	0,048	-
Fusiform_R	0,006	-	0,034	-
Subtotal N áreas alteradas	7	0	2	0

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
0,023	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
0,025	-	-	-
-	-	-	-
2	0	0	0

Control	TA	TB	TC
-	-	-	0,031
-	-	-	0,018
0,029	-	-	0,039
0,025	-	-	0,004
0,003	0,046	-	-
0,003	0,005	-	0,002
0,020	-	-	-
0,048	-	-	0,001
0,014	-	0,018	-
0,001	0,023	0,017	-
8	3	2	6

Lóbulo Temporal	Control	TA	TB	TC
Heschl_L	0,029	-	0,012	0,038

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-

Control	TA	TB	TC
-	-	0,018	-

Heschl_R	0,006	-	-	0,042
Temporal_Sup_L	0,016	0,050	0,022	0,027
Temporal_Sup_R	0,004	-	0,036	-
Temporal_Pole_Sup_L	-	0,007	0,013	-
Temporal_Pole_Sup_R	0,000	0,018	0,001	-
Temporal_Mid_L	0,001	0,005	0,002	0,042
Temporal_Mid_R	0,007	0,013	0,003	0,038
Temporal_Pole_Mid_L	0,001	0,011	0,001	-
Temporal_Pole_Mid_R	0,001	0,008	0,015	-
Subtotal N áreas alteradas	9	7	9	5

-	-	-	-
0,045	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
0,044	-	-	-
0,026	-	-	-
0,004	-	-	-
0,015	0,036	-	-
-	-	-	-
5	1	0	0

0,027	-	0,022	0,009
-	0,045	0,016	0,042
0,014	-	0,001	0,019
-	0,042	0,001	-
0,000	-	0,000	-
0,011	0,014	0,001	0,049
0,000	0,006	0,042	0,007
0,037	-	0,001	-
0,000	0,027	0,005	-
7	5	10	5

Estructuras límbicas	Control	TA	TB	TC
Cingulum_Ant_L	-	0,004	0,002	-
Cingulum_Ant_R	0,013	0,001	0,005	-
Cingulum_Mid_L	0,015	0,004	0,038	-
Cingulum_Mid_R	0,009	0,004	0,030	-
Cingulum_Post_L	0,028	0,005	-	0,017
Cingulum_Post_R	0,001	-	-	0,037
ParaHippocampal_L	-	0,011	-	-
ParaHippocampal_R	0,034	0,035	0,038	-
Subtotal N áreas alteradas	6	7	5	2

Control	TA	TB	TC
-	-	0,042	-
-	0,033	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
0,014	-	-	-
0,038	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
2	1	1	0

Control	TA	TB	TC
-	0,028	0,007	-
0,006	0,008	0,016	-
0,013	0,004	0,015	-
0,011	0,005	0,009	-
0,000	0,012	0,026	0,011
0,007	-	0,015	0,051
-	0,045	0,026	-
0,009	-	0,003	-
6	6	8	2

Insula	Control	TA	TB	TC
Insula_L	-	-	0,031	-
Insula_R	-	-	0,028	-
Subtotal N áreas alteradas	0	0	2	0

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-
-	-	-	-
0	0	0	0

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-
0,045	-	0,008	-
1	0	1	0

Basal ganglia	Control	TA	TB	TC
Caudate_R	0,037	-	-	-

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-

Control	TA	TB	TC
-	-	-	-

10 ANEXOS

Pallidum_L	-	0,031	-	-
Pallidum_R	0,024	-	0,042	0,044
Thalamus_R	-	0,037	-	-
Subtotal N áreas alteradas	2	2	1	1
Total N áreas alteradas	32	24	36	10

-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
0	0	0	0
11	2	1	0

0,010	-	-	-
-	-	0,004	0,049
-	-	-	-
1	0	1	1
37	20	42	22

10.4.2 Valores absolutos de los cambios en áreas con diferencias significativas

La tabla siguiente muestra el promedio (y DE) de los cambios absolutos en IM para aquellas áreas con p-valores significativos resultantes del análisis regional apareado pre-post tratamiento para cada uno de los grupos. Sólo se muestran aquellas áreas que en alguno de los grupos tuvieron algún cambio significativo entre M0 y M14.

Tabla 10.3. Valor absoluto de cambio para la variable IM entre M0 y M14 para aquellas áreas con p-valores significativos resultantes del análisis regional apareado pre-post tratamiento para todos los grupos de estudio, global y por estadio clínico inicial, EAI y EAm. Se muestran en amarillo aquellas regiones y grupos que tuvieron p-valor inferior a 0,05 (mostrados en la tabla 10.2).

Lóbulo Frontal	Global				EAI				EAm			
	m (DE)				m (DE)				m (DE)			
	Control	TA	m (DE)	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Frontal_Sup_L	1,004 (-0,18)	1,519 (0,13)	1,806 (0,85)	0,716 (-1,58)	-0,010 (0,30)	1,474 (0,57)	1,397 (1,85)	0,002 (-2,27)	2,635 (0,17)	1,546 (-0,14)	2,502 (0,36)	1,298 (-0,98)
Frontal_Sup_R	1,649 (-0,05)	1,058 (0,95)	1,298 (0,72)	-0,028 (-1,38)	0,938 (0,02)	1,211 (1,76)	0,904 (1,15)	-1,112 (-2,72)	2,670 (0,28)	0,965 (0,47)	1,968 (0,88)	0,856 (-0,26)
Frontal_Sup_Orb_L	0,857 (-0,26)	0,606 (-1,11)	1,843 (0,27)	-0,621 (-0,60)	0,350 (-0,09)	1,105 (-1,79)	1,408 (0,88)	-1,328 (-0,66)	1,607 (-0,46)	0,301 (-0,74)	2,582 (-0,20)	-0,044 (-0,58)
Frontal_Sup_Orb_R	0,941 (-0,30)	0,946 (-0,60)	2,149 (-0,19)	-0,687 (-0,37)	0,351 (-0,68)	1,104 (-1,50)	1,283 (0,53)	-0,919 (0,17)	1,815 (0,25)	0,890 (-0,10)	3,621 (-0,36)	-0,496 (-0,75)
Frontal_Mid_L	1,587 (-1,35)	2,032 (-0,17)	2,565 (0,06)	0,380 (-2,16)	0,412 (-1,37)	1,942 (0,48)	1,530 (1,83)	-0,388 (-3,01)	3,323 (-0,33)	2,088 (-0,58)	4,323 (-0,48)	1,006 (-1,60)
Frontal_Mid_R	2,218 (-1,53)	2,151 (0,26)	1,954 (0,22)	0,758 (-2,67)	0,690 (-1,31)	1,561 (0,75)	1,242 (2,00)	(-1,308) (-2,99)	4,476 (-0,85)	2,512 (0,24)	3,165 (-0,65)	2,441 (-1,91)
Frontal_Mid_Orb_R	1,202 (-1,32)	0,603 (-1,66)	2,434 (-1,28)	(-0,819) (-1,16)	0,145 (-1,30)	1,127 (-1,64)	0,773 (-0,21)	(-1,950) (-0,34)	2,764 (-1,21)	0,281 (-1,76)	5,257 (-0,92)	0,101 (-1,68)
Frontal_Inf_Oper_L	1,642 (-0,75)	2,411 (-1,08)	1,613 (-0,43)	0,547 (-1,51)	1,266 (-0,86)	1,326 (-0,02)	0,950 (1,77)	-0,945 (-2,22)	2,199 (-0,25)	3,077 (-1,55)	2,740 (-2,45)	1,763 (-0,36)

10 ANEXOS

Frontal_Inf_Oper_R	2,324 (-0,19)	1,776 (0,61)	1,730 (0,37)	1,216 (-2,19)	1,150 (-0,05)	0,667 (1,20)	1,441 (1,24)	-1,019 (-0,79)	4,058 (0,23)	2,456 (0,87)	2,223 (-0,11)	3,037 (-2,25)
Frontal_Inf_Tri_L	0,952 (-0,69)	1,596 (-1,26)	2,266 (0,80)	0,503 (-1,80)	0,708 (-0,65)	1,171 (-0,50)	1,337 (2,92)	-0,451 (-2,83)	1,311 (-0,60)	1,857 (-1,71)	3,845 (-0,33)	1,280 (-0,98)
Frontal_Inf_Tri_R	1,758 (-0,35)	1,578 (-0,75)	1,396 (0,52)	0,598 (-2,00)	0,431 (-0,43)	1,297 (-0,59)	0,376 (2,39)	-1,794 (-0,30)	3,721 (0,53)	1,751 (-0,81)	3,129 (-0,21)	2,548 (-2,27)
Frontal_Inf_Orb_L	0,988 (-0,55)	1,193 (-1,61)	2,475 (-0,01)	0,100 (-0,96)	0,933 (-0,64)	1,134 (-2,19)	1,861 (0,76)	(-0,665) (-1,47)	1,069 (-0,40)	1,229 (-1,36)	3,518 (-0,59)	0,723 (-0,56)
Frontal_Inf_Orb_R	1,422 (0,28)	0,993 (-1,48)	2,620 (-0,37)	0,272 (-0,93)	0,643 (-0,25)	0,840 (-1,92)	1,264 (0,53)	(-0,868) (-0,05)	2,573 (1,04)	1,087 (-1,28)	4,923 (-0,29)	1,201 (-1,48)
Olfactory_L	0,656 (1,70)	1,019 (0,02)	1323 (-0,98)	(-0,366) (-0,39)	0,773 (2,47)	0,700 (-0,79)	0,579 (-0,38)	0,735 (-0,11)	0,483 (0,42)	1,214 (0,65)	2,588 (-1,67)	-1,264 (-0,47)
Olfactory_R	0,428 (0,03)	0,656 (-0,35)	1,596 (-0,92)	(-0,992) (-0,38)	0,371 (0,06)	0,644 (-1,10)	0,755 (-0,61)	0,132 (-0,14)	0,514 (-0,03)	0,663 (0,15)	3,025 (-0,93)	-1,907 (-0,49)
Frontal_Sup_Medial_R	1,407 (- 0,79)	1,452 (0,12)	2,225 (0,54)	(-0,013) (-1,05)	0,178 (0,55)	1,481 (-0,80)	1,761 (1,18)	(-0,329) (-0,55)	3,223 (-2,13)	1,434 (0,69)	3,014 (0,32)	0,244 (-1,402)
Rectus_L	0,996 (0,49)	1,010 (-0,55)	1,976 (0,14)	(-0,637) (-0,45)	0,650 (1,29)	1,142 (-1,95)	1,546 (0,13)	(-0,079) (-0,71)	1,508 (-0,81)	0,929 (0,29)	2,708 (0,48)	(-1,091) (-0,19)
Rectus_R	1,418 (0,03)	1,170 (-0,57)	2,259 (-0,78)	(-0,567) (-0,13)	1,169 (0,65)	1,119 (-1,84)	1,353 (-0,16)	(-0,289) (-0,34)	1,785 (-0,89)	1,201 (0,18)	3,798 (-1,12)	(-0,958) (0,03)
Subtotal N áreas alteradas	3	6	12	0	0	0	0	0	8	3	15	2

Lóbulo Parietal	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Parietal_Sup_R	1,376 (-1,26)	(-0,069) (-0,82)	1,253 (-0,10)	0,851 (-2,35)	0,424 (-1,09)	(-1,371) (0,68)	0,579 (0,97)	(-1,401) (-2,72)	2,784 (-0,83)	0,729 (-1,06)	2,398 (-0,85)	2,686 (-1,36)
Parietal_Inf_R	2,173 (-1,76)	0,931 (-0,92)	2,890 (1,20)	2,240 (-2,62)	1,318 (-1,79)	0,299 (1,85)	2,935 (2,54)	(-0,546) (-2,67)	3,436 (-1,11)	1,318 (-2,29)	2,815 (-0,38)	4,509 (-1,59)
Angular_L	3,208	2,509	3,179	3,123	3,071	2,370	2,298	0,594	3,412	2,594	4,677	5,183

	(-0,96)	(-1,03)	(-0,27)	(-1,59)	(-1,71)	(-1,99)	(-0,07)	(-2,34)	(0,14)	(-0,54)	(0,79)	(-0,09)
Angular_R	3,244	2,567	3,796	2,485	2,455	1,370	3,373	(-0,713)	4,410	3,300	4,514	5,090
	(-1,18)	(-0,50)	(0,60)	(-2,07)	(-1,60)	(0,78)	(2,65)	(-1,94)	(0,13)	(-0,58)	(-1,01)	(-0,815)
Precuneus_L	2,325	1,083	2,117	1,635	1,920	0,916	0,918	(-0,030)	2,923	1,186	4,156	2,992
	(-0,50)	(0,65)	(0,69)	(-1,70)	(-0,32)	(1,77)	(2,087)	(-2,11)	(-0,39)	(0,23)	(0,68)	(-0,73)
Precuneus_R	2,256	1,336	2,324	1,561	1,433	0,386	1,540	0,249	3,472	1,918	3,655	2,630
	(-1,14)	(-0,01)	(0,58)	(-1,43)	(-0,94)	(1,50)	(2,31)	(-2,10)	(-0,85)	(-0,28)	(-0,32)	(-0,46)
Subtotal N áreas alteradas	5	2	5	2	2	0	0	0	6	3	5	6

Lóbulo Occipital	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Cuneus_L	1,166	0,231	0,046	0,900	0,654	(-0,814)	(-0,623)	(-0,122)	1,924	0,872	1,183	1,732
	(0,29)	(-0,69)	(0,40)	(-0,77)	(0,87)	(-0,48)	(1,54)	(-1,01)	(0,02)	(-0,54)	(-0,56)	(-0,21)
Cuneus_R	1,178	(-0,128)	0,063	0,529	0,464	(-2,211)	(-0,561)	(-1,608)	2,234	1,150	1,123	2,270
	(0,04)	(-1,61)	(-0,85)	(-1,69)	(0,44)	(0,48)	(-0,19)	(-2,41)	(-0,18)	(-1,99)	(-1,30)	(-0,10)
Occipital_Sup_L	1,176	(-0,488)	0,153	0,429	0,297	(-1,960)	(-0,267)	(-1,325)	2,474	0,414	0,868	1,859
	(-0,12)	(-1,24)	(0,03)	(-1,14)	(0,62)	(-0,69)	(0,77)	(-1,78)	(-0,01)	(-1,12)	(-0,65)	(0,21)
Occipital_Sup_R	1,606	(-0,115)	(-0,328)	0,897	0,868	(-2,802)	(-0,818)	(-2,133)	2,696	1,531	0,504	3,366
	(-0,37)	(-1,05)	(-0,60)	(-1,69)	(0,003)	(0,29)	(0,51)	(-1,78)	(-0,18)	(-0,71)	(-1,94)	(-0,15)
Occipital_Mid_L	2,434	0,825	1,763	1,190	1,711	(-1,120)	1,406	(-0,531)	3,501	2,018	2,371	2,483
	(-0,45)	(-2,16)	(-0,99)	(-2,23)	(-0,12)	(-2,23)	(-0,21)	(-3,01)	(-0,05)	(-1,59)	(-1,90)	(-1,03)
Occipital_Mid_R	2,782	1,430	1,475	1,755	2,122	(-1,281)	1,040	(-2,162)	3,758	3,092	2,215	4,947
	(-0,60)	(-1,06)	(-1,07)	(-1,30)	(0,32)	(0,22)	(0,76)	(-1,16)	(-1,28)	(-0,63)	(-3,10)	(0,16)
Occipital_Inf_L	1,794	0,326	1,588	0,515	1,104	(-1,064)	1,581	(-1,030)	2,813	1,179	1,598	1,774
	(-0,73)	(-2,55)	(-1,57)	(-2,00)	(-0,41)	(-2,15)	(-0,48)	(-2,99)	(-0,46)	(-2,51)	(-3,56)	(-0,58)
Occipital_Inf_R	2,152	0,281	0,819	0,913	1,599	(-2,331)	1,137	(-2,920)	2,970	1,882	0,279	4,036
	(-0,78)	(-1,08)	(-1,73)	(-1,06)	(1,18)	(-0,18)	(-0,07)	(-1,35)	(-2,93)	(-0,80)	(-5,06)	(0,15)
Fusiform_L	1,401	0,558	1,255	0,399	1,142	(-0,154)	0,593	0,775	1,785	0,995	2,379	0,093
	(-0,08)	(-0,99)	(-0,44)	(-0,36)	(0,53)	(-0,76)	(-0,12)	(-0,42)	(-0,49)	(-0,92)	(-0,43)	(-0,43)

10 ANEXOS

Fusiform_R	1,943 (-1,04)	0,774 (-0,55)	1,478 (-1,30)	0,649 (-0,68)	1,1414 (-0,73)	(-0,348) (0,09)	0,937 (-1,13)	0,484 (-0,42)	3,128 (-0,90)	1,461 (-0,25)	2,397 (-1,21)	0,783 (-0,83)
Subtotal N áreas alteradas	7	0	2	0	2	0	0	0	8	3	2	6
Lóbulo Temporal	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Heschl_L	1,774 (0,40)	0,983 (-1,46)	2,472 (0,79)	1,698 (-0,24)	1,582 (-0,21)	0,565 (-0,07)	2,276 (1,11)	1,617 (-0,43)	2,059 (2,17)	1,239 (-2,28)	2,806 (0,34)	1,764 (-0,09)
Heschl_R	2,317 (0,26)	1,178 (-0,65)	1,809 (0,48)	1,718 (-0,77)	1,925 (-0,02)	0,153 (0,55)	1,566 (1,12)	0,682 (0,29)	2,897 (1,00)	1,806 (-0,82)	2,222 (-0,53)	2,562 (-1,16)
Temporal_Sup_L	1,872 (0,07)	1,180 (-0,80)	2,090 (0,45)	1,670 (-0,66)	2,230 (-0,24)	0,307 (-0,01)	1,698 (0,51)	1,291 (-0,34)	1,343 (0,19)	1,716 (-1,08)	2,755 (0,78)	1,978 (-0,77)
Temporal_Sup_R	2,056 (-0,17)	0,990 (-1,19)	2,090 (-1,01)	1,169 (-1,71)	1,758 (0,33)	(-0,433) (-1,70)	1,203 (-0,58)	(-0,570) (-0,28)	2,496 (-0,75)	1,862 (-0,15)	3,596 (-0,54)	2,585 (-1,96)
Temporal_Pole_Sup_L	1,065 (-0,98)	1,636 (-0,83)	1,529 (0,22)	0,540 (-0,19)	1,407 (-1,61)	1,416 (-1,69)	0,933 (-0,16)	0,661 (-0,21)	0,559 (0,13)	1,770 (-0,48)	2,543 (1,17)	0,441 (-0,24)
Temporal_Pole_Sup_R	2,398 (-0,87)	1,695 (-0,56)	2,681 (-0,62)	0,356 (-0,31)	1,649 (-1,46)	1,435 (-2,37)	1,592 (-1,24)	(-0,530) (0,42)	3,505 (0,15)	1,854 (0,27)	4,532 (0,95)	1,078 (-0,51)
Temporal_Mid_L	2,372 (0,12)	1,774 (-1,12)	2,607 (-0,55)	1,517 (-1,31)	2,370 (0,45)	1,051 (-1,27)	1,504 (0,001)	0,605 (-1,48)	2,376 (-0,39)	2,217 (-0,82)	4,482 (0,50)	2,260 (-0,87)
Temporal_Mid_R	3,169 (-0,63)	1,939 (-0,70)	2,957 (-2,12)	1,708 (-1,00)	2,748 (-0,08)	0,867 (-1,05)	1,566 (-1,38)	(-0,150) (0,99)	3,792 (-1,17)	2,596 (0,13)	5,321 (-1,41)	3,223 (-1,45)
Temporal_Pole_Mid_L	1,887 (-0,60)	1,939 (-1,31)	2,397 (-1,04)	0,386 (-0,68)	1,806 (0,56)	1,981 (-1,84)	1,079 (-1,03)	1,025 (-2,34)	2,007 (-2,30)	1,913 (-1,13)	4,637 (-0,10)	(-0,134) (0,50)
Temporal_Pole_Mid_R	2,074 (-1,51)	1,669 (-0,64)	1,777 (-1,70)	0,127 (-0,92)	1,286 (-1,34)	1,494 (-1,08)	0,542 (-0,96)	1,039 (-1,21)	3,239 (-1,50)	1,777 (-0,42)	3,876 (-1,66)	1,198 (-0,76)
Subtotal N áreas alteradas	9	7	9	5	5	1	0	0	7	5	10	5

Estructuras límbicas	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Cingulum_Ant_L	1,364 (0,47)	1,834 (-0,82)	2,277 (0,37)	0,561 (-0,90)	0,979 (0,53)	1,653 (-1,15)	2,068 (0,63)	1,449 (-1,16)	1,1932 (0,45)	1,946 (-0,63)	2,631 (0,25)	(-0,162) (-0,73)
Cingulum_Ant_R	1,829 (0,15)	2,333 (-0,53)	2,278 (0,23)	0,750 (-0,61)	0,958 (0,43)	2,149 (-0,67)	1,896 (0,22)	1,528 (-0,87)	3,116 (-0,17)	2,446 (-0,43)	2,928 (0,73)	0,116 (-0,52)
Cingulum_Mid_L	1,858 (0,12)	1,831 (0,44)	1,826 (-0,01)	0,787 (-2,04)	1,168 (1,00)	1,052 (1,30)	1,282 (1,54)	0,538 (-3,41)	2,878 (-0,95)	2,309 (0,32)	2,751 (-1,30)	0,989 (-0,86)
Cingulum_Mid_R	2,080 (-0,67)	2,043 (0,12)	2,004 (-0,27)	0,942 (-2,13)	1,201 (0,70)	1,280 (1,48)	1,533 (1,07)	0,409 (-3,46)	3,380 (-1,97)	2,511 (-0,27)	2,803 (-1,30)	1,376 (-0,76)
Cingulum_Post_L	3,688 (-0,37)	2,523 (-0,03)	2,156 (-1,05)	2,983 (-2,14)	3,016 (0,58)	1,648 (0,66)	1,566 (-1,29)	1,021 (-4,32)	4,681 (-1,28)	3,059 (0,09)	3,159 (-0,37)	4,582 (0,78)
Cingulum_Post_R	3,020 (-0,82)	1,723 (-0,59)	1,954 (-1,33)	2,636 (-1,31)	2,431 (0,92)	0,823 (-0,59)	1,027 (-0,41)	1,404 (-3,31)	3,892 (-3,55)	2,274 (-0,17)	3,530 (-1,64)	3,640 (0,65)
ParaHippocampal_L	0,631 (-0,21)	1,373 (-0,68)	1,121 (-0,26)	0,389 (-1,05)	0,249 (0,28)	0,971 (-0,69)	0,347 (0,06)	1,377 (-1,79)	1,195 (-0,77)	1,619 (-0,59)	2,436 (-0,74)	(-0,416) (-0,34)
ParaHippocampal_R	1,413 (-0,69)	1,109 (-0,25)	1,129 (-0,60)	0,411 (-0,73)	0,922 (-1,28)	0,903 (-1,16)	0,456 (-0,65)	0,699 (-1,18)	2,140 (0,30)	1,235 (0,35)	2,275 (-0,43)	0,176 (-0,45)
Subtotal N áreas alteradas	6	7	5	2	2	1	1	0	6	6	8	2
Insula	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Insula_L	0,562 (0,53)	0,417 (-0,60)	1,597 (0,74)	0,271 (-0,10)	0,925 (0,61)	0,495 (-1,38)	1,382 (0,55)	0,439 (-0,63)	0,248 (0,37)	0,369 (-0,21)	1,963 (1,37)	0,134 (0,19)
Insula_R	1,244 (0,19)	0,351 (-0,51)	1,637 (0,27)	0,340 (-1,58)	0,660 (-0,18)	0,200 (-1,19)	1,254 (0,28)	(-0,095) (-0,51)	2,109 (0,83)	0,443 (-0,16)	2,288 (0,57)	0,803 (-2,23)
Subtotal N áreas alteradas	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0

Basal ganglia	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC	Control	TA	TB	TC
Caudate_R	1,655 (-0,69)	0,728 (-0,21)	1,481 (-0,22)	0,759 (0,62)	1,750 (-1,24)	1,125 (-0,40)	1,998 (-0,74)	0,333 (-0,16)	1,516 (0,39)	0,484 (-0,09)	0,601 (0,30)	1,106 (1,10)
Pallidum_L	1,305 (-1,23)	2,200 (-2,84)	2,042 (-0,82)	1,428 (-1,47)	(-0,211) (-1,04)	1,765 (-2,58)	0,567 (1,63)	0,727 (-0,66)	3,544 (-0,82)	2,467 (-3,02)	2,849 (-4,99)	1,999 (-2,09)
Pallidum_R	3,091 (-2,58)	1,552 (-3,80)	2,463 (-2,21)	2,780 (-2,48)	3,472 (-2,85)	(-0,758) (-2,46)	0,781 (-1,19)	1,136 (-1,92)	2,528 (-2,32)	2,967 (-3,88)	5,323 (-2,53)	4,120 (-3,11)
Thalamus_R	(-0,860) (-0,46)	1,522 (2,52)	1,311 (-0,16)	0,315 (-1,10)	(-2,012) (2,69)	1,067 (4,33)	0,247 (2,21)	(-0,161) (1,48)	0,843 (-1,95)	1,801 (1,92)	3,120 (-0,75)	0,703 (-2,88)
Subtotal N áreas alteradas	2	2	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Total N áreas alteradas	32	24	36	10	11	2	1	0	37	20	42	22

10.5 Ejemplo de informe individual

10.5.1 Imágenes paramétricas

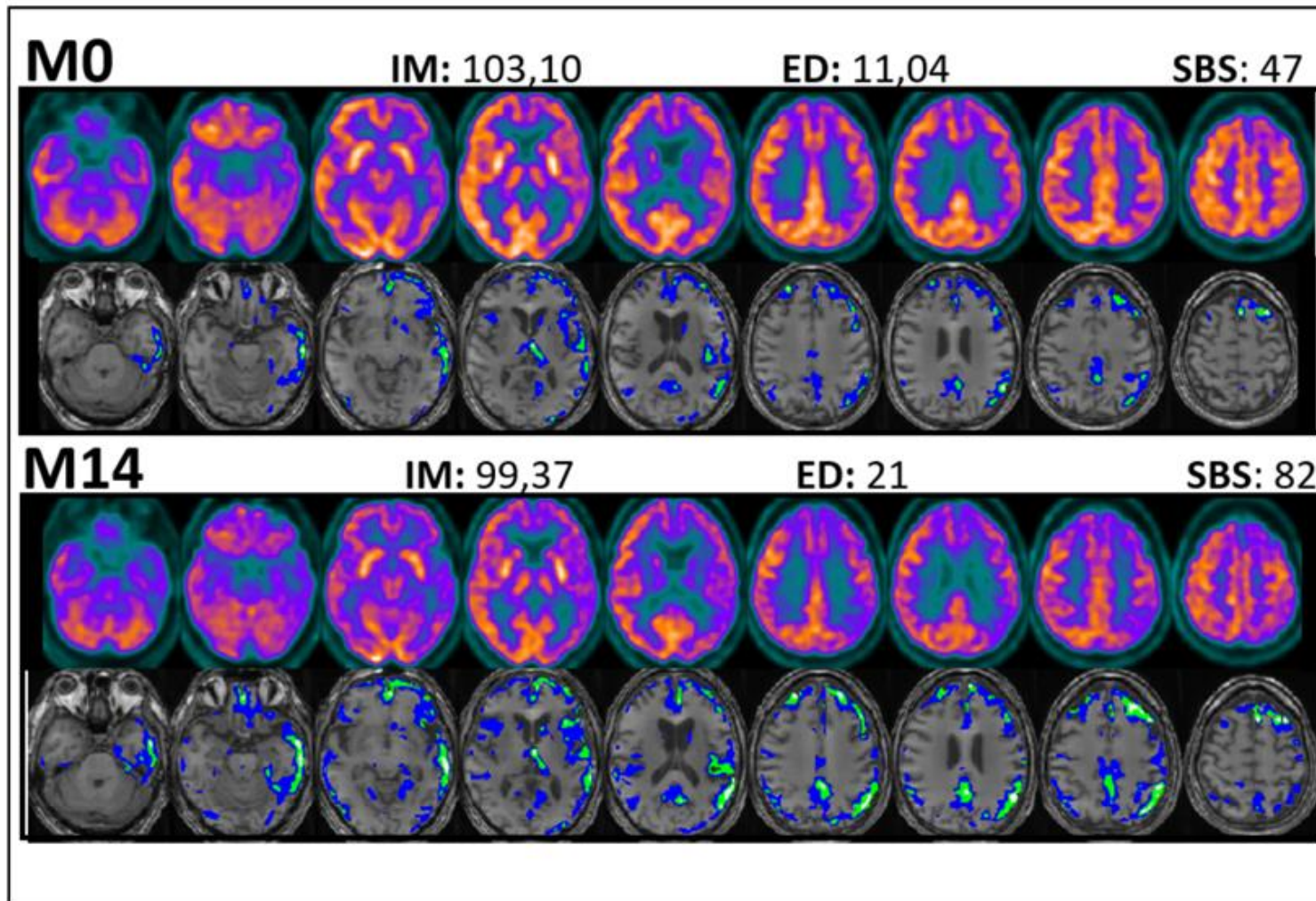


Figura 10.3. En el grupo superior de la imagen se muestra el PET normalizado con su RM y defecto en M0. En el siguiente grupo, se muestra el PET normalizado con su RM y defecto en M14.

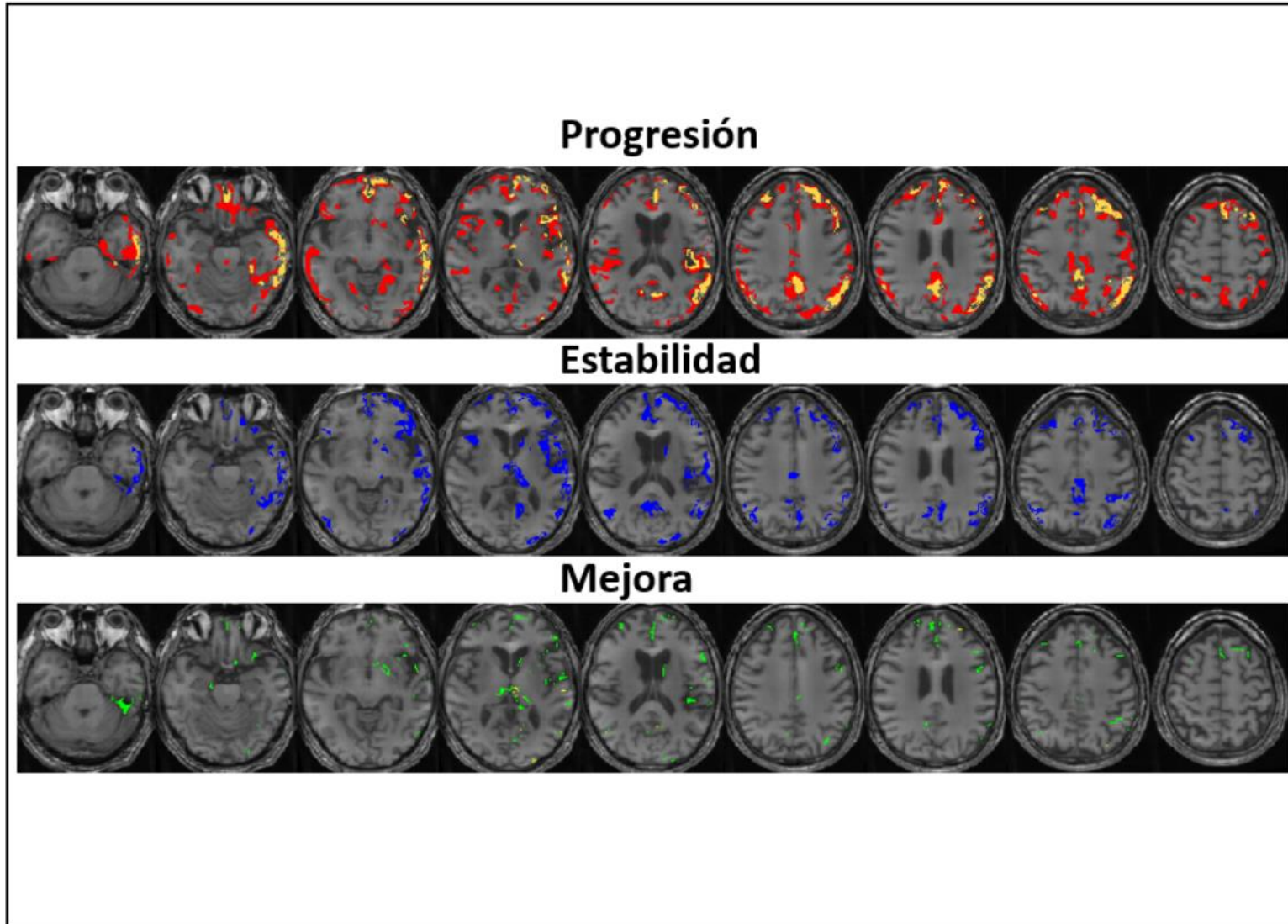


Figura 10.4. Acompañando a las imágenes originales, se muestran por separado las imágenes paramétricas correspondientes al cambio metabólico entre los dos puntos temporales del PET entre M0 y M14. En la fila superior, vemos aquellos vóxeles con progresión de metabolismo (Progresión), en la fila intermedia vemos aquellos vóxeles que han permanecido estables (Estabilidad) y finalmente en la última fila aquellos vóxeles que han mejorado el metabolismo (Mejora).

10.5.2 Informe cuantitativo de todas las regiones

Tabla 10.4. Informe cuantitativo de todas las imágenes del paciente correspondiente a las imágenes paramétricas de las figuras anteriores, mediante los valores para IM, ED, SBS globales y regionales. En el primer grupo de columnas se presentan los valores para M0, en el segundo grupo de columnas se presentan los valores para M14 y el último grupo, la diferencia M14-M0. Los * representan las regiones con severidad alterada, según gravedad.

	M0						M14						M14 - M0					
	IM		ED (en %)		SBS		IM		ED (en %)		SBS		IM		ED (en %)		SBS	
	103,1 [111,71]		11,04 [2,6]		47 [6]		99,37 [111,71]		21 [2,6]		82 [6]		-3,73		9,96		35	
	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.
Frontal																		
Precentral	113	123	6	0	0	0	110	120	13	0	1	0	-3	-4	7	0	1	0
Frontal_Sup	101	108	42	9	1	1	95	101	55	30	2	1	-6	-8	13	21	1	0
Frontal_Sup_Orb	102	108	30	5	1	0	96	98	49	27	2	1	-6	-9	19	22	1	1
Frontal_Mid	107	117	51	18	1	1	97	110	72	33	2	1	-10	-7	21	15	1	0
Frontal_Mid_Orb	107	122	50	1	1	0	101	108	63	36	1	1	-7	-14	13	35	0	1
Frontal_Inf_Oper	106	116	29	2	1	1	100	115	39	9	2	1	-6	-1	10	7	1	0
Frontal_Inf_Tri	105	119	43	1	1	1	100	114	51	11	2	1	-5	-5	8	10	1	0
Frontal_Inf_Orb	99	113	55	6	2	1	95	105	67	31	2	2	-5	-9	12	25	0	1
Rolandic_Oper	99	105	19	0	0	0	96	105	30	5	1	0	-3	0	11	5	1	0
Supp_Motor_Area	111	116	9	0	0	0	110	112	11	0	0	0	0	-4	1	0	0	0
Olfactory	91	99	2	0	0	0	89	95	14	0	0	0	-2	-5	11	0	0	0
Frontal_Sup_Me-dial	96	105	38	11	1	0	89	98	64	28	2	0	-7	-6	26	16	1	0
Frontal_Mid_Orb	102	109	53	22	1	0	94	98	68	52	2	1	-8	-11	15	30	1	1
Rectus	108	110	26	17	0	0	99	100	58	44	2	1	-9	-10	32	27	2	1

Insula							
Insula	94	104	28	6	1	0	*

92	100	35	17	1	0	*
----	-----	----	----	---	---	---

-2	-5	7	10	0	0
----	----	---	----	---	---

Estructuras límbicas							
Cingulum_Ant	94	101	36	15	1	0	*
Cingulum_Mid	120	122	7	5	0	0	
Cingulum_Post	124	130	22	8	1	0	*
Hippocampus	70	79	7	0	0	0	
ParaHippocampal	75	80	4	0	0	0	
Amygdala	77	92	13	0	0	0	

88	95	56	28	2	1	**
113	114	18	18	1	1	*
111	113	48	50	2	1	**
73	77	9	1	0	0	
74	79	20	0	0	0	
79	89	14	0	0	0	

-6	-6	20	12	1	1	*
-6	-8	11	14	1	1	*
-13	-18	26	42	1	1	*
2	-1	2	1	0	0	
0	-1	16	0	0	0	
2	-4	1	0	0	0	

Occipital							
Calcarine	130	131	11	7	0	0	
Cuneus	119	126	9	5	2	1	**
Lingual	110	117	10	0	1	0	*
Occipital_Sup	111	118	5	0	1	0	*
Occipital_Mid	105	121	22	2	2	0	**
Occipital_Inf	101	109	17	14	2	1	**
Fusiform	95	106	12	1	1	0	*

125	126	18	14	0	0	
116	121	22	10	2	1	**
107	110	24	7	1	0	*
105	113	26	5	1	1	*
99	116	40	11	2	1	**
96	103	40	22	2	1	**
91	101	35	8	1	0	*

-5	-5	7	8	0	0	
-3	-5	13	5	0	0	
-4	-7	14	7	0	0	
-6	-5	21	5	0	1	*
-7	-6	19	10	0	1	*
-5	-5	23	8	0	0	
-4	-5	22	7	0	0	

Parietal							
Postcentral	115	118	3	0	0	0	
Parietal_Sup	112	112	0	0	0	0	
Parietal_Inf	109	127	19	1	1	0	*

112	117	14	7	0	0	
103	107	8	2	1	0	*
101	121	44	5	2	0	**

-2	-2	11	7	0	0	
-9	-5	8	2	1	0	
-9	-7	26	5	1	0	

SupraMarginal	104	108	15	0	1	0	*	96	106	37	9	2	0	**	-8	-2	23	9	1	0	
Angular	102	113	58	18	3	1	***	87	105	84	45	3	2	***	-15	-7	26	27	0	1	*
Precuneus	115	119	18	9	1	0	*	106	114	40	25	2	1	**	-9	-5	22	16	1	1	*
Paracentralobule	123	127	0	0	0	0		120	121	0	0	0	0		-3	-6	0	0	0	0	

Ganglios basales							
Caudate	64	68	39	0	1	0	*
Putamen	120	124	8	0	0	0	
Pallidum	97	125	26	0	0	0	
Thalamus	83	90	48	17	2	1	**

Temporal							
Heschl	99	116	58	0	1	0	*
Temporal_Sup	102	116	46	0	1	0	*
Tempo- ral_Pole_Sup	68	78	13	0	0	0	
Temporal_Mid	93	118	50	4	3	0	***
Tempo- ral_Pole_Mid	78	87	0	0	0	0	
Temporal_Inf	90	109	35	0	2	0	**

Cerebelo							
Cerebelum_Crus1	104	111	5	0	0	0	
Cerebelum_Crus2	112	109	0	0	0	0	
Cerebelum_3	87	80	0	0	0	0	
Cerebelum_4_5	99	100	2	0	0	0	
Cerebelum_6	108	112	10	0	0	0	
Cerebelum_7b	104	109	0	0	0	0	

68	65	46	14	0	0	
121	121	11	6	0	0	
88	115	64	6	0	0	
85	95	49	8	2	1	**

98	109	59	23	1	0	*
94	109	71	20	2	1	**
64	73	33	2	1	0	*
86	110	64	19	3	1	***
72	83	10	0	0	0	
82	102	54	13	3	1	***

105	109	8	2	0	0	
113	107	0	0	0	0	
89	84	0	0	0	0	
98	103	10	3	0	0	
108	111	15	2	0	0	
107	109	0	0	0	0	

4	-3	7	14	-1	0	
1	-3	3	6	0	0	
-9	-10	38	6	0	0	
2	5	1	-8	0	0	

-1	-8	0	23	0	0	
-8	-7	25	20	1	1	*
-4	-5	21	2	1	0	*
-7	-8	14	15	0	1	*
-6	-4	10	0	0	0	
-8	-8	19	13	1	1	*

0	-2	2	2	0	0	
1	-2	0	0	0	0	
2	3	0	0	0	0	
0	2	9	3	0	0	
0	0	6	2	0	0	
3	0	0	0	0	0	

10 ANEXOS

Cerebelum_8	94	99	0	0	0	0
Cerebelum_9	92	101	0	0	0	0
Cerebelum_10	68	70	0	0	0	0

97	101	0	0	0	0
95	103	0	0	0	0
69	72	0	0	0	0

4	2	0	0	0	0
3	2	0	0	0	0
1	2	0	0	0	0

10.5.3 Informe resumen (regiones por orden de mayor severidad)

Tabla 10.5. Informe cuantitativo resumen de todas las imágenes del paciente correspondiente a las imágenes paramétricas de las figuras anteriores, mediante los valores para IM, ED, SBS globales y regionales. Sólo se muestran las regiones con severidad alterada, por orden descendente, mostrando en primer lugar las regiones con mayor afectación. En el primer grupo de columnas se presentan las regiones con mayor severidad para M0, en el segundo grupo de columnas se presentan las regiones con mayor severidad para M14.

Región	M0						28	Región	M14						33
	IM		ED		SBS				IM		ED		SBS		
	lza.	Der.	lza.	Der.	lza.	Der.			lza.	Der.	lza.	Der.	lza.	Der.	
	103,1 [111,71]		11,04 [2,6]		47 [6]			99,37 [111,71]		21 [2,6]		82 [6]			
Angular	102	113	58	18	3	1	***	Angular	87	105	84	45	3	2	***
Temporal_Mid	93	118	50	4	3	0	***	Temporal_Mid	86	110	64	19	3	1	***
Frontal_Inf_Orb	99	113	55	6	2	1	**	Temporal_Inf	82	102	54	13	3	1	***
Cuneus	119	126	9	5	2	1	**	Frontal_Sup	95	101	55	30	2	1	**
Occipital_Mid	105	121	22	2	2	0	**	Frontal_Sup_Orb	96	98	49	27	2	1	**
Occipital_Inf	101	109	17	14	2	1	**	Frontal_Mid	97	110	72	33	2	1	**
Temporal_Inf	90	109	35	0	2	0	**	Frontal_Inf_Oper	100	115	39	9	2	1	**
Thalamus	83	90	48	17	2	1	**	Frontal_Inf_Tri	100	114	51	11	2	1	**
Cingulum_Ant	94	101	36	15	1	0	*	Frontal_Inf_Orb	95	105	67	31	2	2	**
Cingulum_Post	124	130	22	8	1	0	*	Frontal_Sup_Me- dial	89	98	64	28	2	0	**
Frontal_Sup	101	108	42	9	1	1	*	Frontal_Mid_Orb	94	98	68	52	2	1	**
Frontal_Sup_Orb	102	108	30	5	1	0	*	Rectus	99	100	58	44	2	1	**
Frontal_Mid	107	117	51	18	1	1	*	Cingulum_Ant	88	95	56	28	2	1	**
Frontal_Mid_Orb	107	122	50	1	1	0	*	Cingulum_Post	111	113	48	50	2	1	**
Frontal_Inf_Oper	106	116	29	2	1	1	*	Cuneus	116	121	22	10	2	1	**
Frontal_Inf_Tri	105	119	43	1	1	1	*	Occipital_Mid	99	116	40	11	2	1	**
Frontal_Sup_Me- dial	96	105	38	11	1	0	*	Occipital_Inf	96	103	40	22	2	1	**

10 ANEXOS

Frontal_Mid_Orb	102	109	53	22	1	0	*
Caudate	64	68	39	0	1	0	*
Insula	94	104	28	6	1	0	*
Lingual	110	117	10	0	1	0	*
Occipital_Sup	111	118	5	0	1	0	*
Fusiform	95	106	12	1	1	0	*
Parietal_Inf	109	127	19	1	1	0	*
SupraMarginal	104	108	15	0	1	0	*
Precuneus	115	119	18	9	1	0	*
Heschl	99	116	58	0	1	0	*
Temporal_Sup	102	116	46	0	1	0	*

Parietal_Inf	101	121	44	5	2	0	**
SupraMarginal	96	106	37	9	2	0	**
Precuneus	106	114	40	25	2	1	**
Thalamus	85	95	49	8	2	1	**
Temporal_Sup	94	109	71	20	2	1	**
Precentral	110	120	13	0	1	0	*
Frontal_Mid_Orb	101	108	63	36	1	1	*
Rolandic_Oper	96	105	30	5	1	0	*
Insula	92	100	35	17	1	0	*
Cingulum_Mid	113	114	18	18	1	1	*
Lingual	107	110	24	7	1	0	*
Occipital_Sup	105	113	26	5	1	1	*
Fusiform	91	101	35	8	1	0	*
Parietal_Sup	103	107	8	2	1	0	*
Heschl	98	109	59	23	1	0	*
Tempo- ral_Pole_Sup	64	73	33	2	1	0	*

10.5.4 Informe resumen (regiones por orden de mayor pérdida entre M0 y M14)

Tabla 10.6. Informe cuantitativo resumen de pérdida metabólica entre los dos puntos temporales, mediante los valores para IM, ED, SBS globales y regionales. Sólo se muestran las regiones con pérdida significativa, por orden descendente, mostrando en primer lugar las regiones con mayor pérdida según severidad.

M14 - M0							
	IM		ED		SBS		
	-3,73		9,96		35		
	Izq.	Der.	Izq.	Der.	Izq.	Der.	
Región							22
Rectus	-9	-10	32	27	2	1	**
Precentral	-3	-4	7	0	1	0	*
Frontal_Sup	-6	-8	13	21	1	0	*
Frontal_Sup_Orb	-6	-9	19	22	1	1	*
Frontal_Mid	-10	-7	21	15	1	0	*
Frontal_Mid_Orb	-7	-14	13	35	0	1	*
Frontal_Inf_Oper	-6	-1	10	7	1	0	*
Frontal_Inf_Tri	-5	-5	8	10	1	0	*
Rolandic_Oper	-3	0	11	5	1	0	*
Frontal_Sup_Me- dial	-7	-6	26	16	1	0	*
Frontal_Mid_Orb	-8	-11	15	30	1	1	*
Cingulum_Ant	-6	-6	20	12	1	1	*
Cingulum_Mid	-6	-8	11	14	1	1	*
Cingulum_Post	-13	-18	26	42	1	1	*
Occipital_Sup	-6	-5	21	5	0	1	*
Occipital_Mid	-7	-6	19	10	0	1	*
Angular	-15	-7	26	27	0	1	*

Precuneus	-9	-5	22	16	1	1	*
Temporal_Sup	-8	-7	25	20	1	1	*
Tempo- ral_Pole_Sup	-4	-5	21	2	1	0	*
Temporal_Mid	-7	-8	14	15	0	1	*
Temporal_Inf	-8	-8	19	13	1	1	*

