

III. RESULTADOS

PACIENTES INCLUIDOS.

Completaron satisfactoriamente el estudio 44 pacientes (28 hombres y 16 mujeres): 11 con enfermedad de Alzheimer, 19 con enfermedad de Binswanger y 14 con infartos lacunares.

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Entre los 11 pacientes con enfermedad de Alzheimer (3 hombres y 8 mujeres; edad media [$\pm$ DS], 75 ± 5 años; rango de edad, 66 a 82 años), 7 se encontraban recibiendo inhibidores de la acetilcolinesterasa, 6 tenían historia de hipertensión arterial, 5 estaban recibiendo medicación antihipertensiva; 3 eran dislipémicos (y de estos últimos, 2 eran además diabéticos). Dos pacientes recibían antiagregantes plaquetarios. El MMSE medio en este grupo fue de 16 ± 7 , con un rango de 5 a 25. El tiempo medio de duración del deterioro cognitivo en este grupo era de 39,8 meses, con un rango de 10 a 84 meses.

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BINSWANGER.

De los 19 pacientes con enfermedad de Binswanger (15 hombres y 4 mujeres; edad media [$\pm$ DS], 74 ± 5 años; rango de edad, 63 a 81 años), 15 eran hipertensos, todos ellos se encontraban recibiendo medicación antihipertensiva. Doce pacientes eran fumadores, 8 diabéticos, 6 dislipémicos, 5 tenían historia de cardiopatía isquémica, 5 tenían historia de claudicación intermitente, 5 tenían historia de cardiopatía embolígena. Doce pacientes recibían antiagregantes plaquetarios. El MMSE medio en este grupo fue de 23

± 4 , con un rango de 14 a 27. El tiempo medio de duración del deterioro cognitivo en este grupo era de 37,6 meses, con un rango de 10 a 120 meses.

PACIENTES CON INFARTOS LACUNARES.

De los 14 pacientes con infarto lacunar (10 hombres y 4 mujeres; edad media [$\pm$ DS], 69 ± 11 años; rango de edad, 45 a 81 años), doce pacientes eran hipertensos, de los cuales 9 estaban recibiendo medicación antihipertensiva, 6 eran fumadores, 5 diabéticos, 4 dislipémicos y 3 tenían historia de cardiopatía isquémica. Diez pacientes estaban recibiendo antiagregantes plaquetarios. El MMSE medio en este grupo fue de 28 ± 1 , con un rango de 25 a 30. La paciente que puntuó 25 en el MMSE tenía una escolaridad muy baja, que le impedía hacer cálculos elementales, por lo tanto no se consideró un criterio para excluirla.

DATOS DEMOGRAFICOS: EDAD.

El grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer fue de mayor edad que los otros dos grupos, sin embargo no lo suficiente como para establecer diferencia estadística ($p=0,072$). En este mismo grupo, la proporción de mujeres fue el doble que los grupos EB e IL ($p=0,020$).

FACTORES DE RIESGO.

Al estudiar los factores de riesgo de la serie mediante el estadístico exacto de Fisher, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la existencia de fuentes cardioembólicas ($p=0,033$) y de claudicación intermitente ($p=0,033$), predominantes en el grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger, en el cual también hubo una tendencia a mayor consumo de tabaco ($p=0,052$). El análisis descriptivo de la tensión arterial entre grupos no estableció diferencias estadísticamente significativas (**tabla 10**)

Tabla 10

PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO			
DATOS	ALZHEIMER (n=11)	BINSWANGER (n=19)	LACUNARES (n=14)
EPIDEMIOLOGICOS			
Edad (promedio)	75,5*	73,6	68,9
Sexo (H/M)	3/8†	15/4	10/4
FACTORES DE RIESGO	N (%)	N (%)	N (%)
Hipertensión	6 (54,5)	15 (79)	12 (85,7)
Diabetes	2 (18)	8 (42)	5 (35,7)
Dislipemia	3 (27)	6 (31,6)	4 (28,6)
Enolismo	1 (9)	4 (21)	1 (7)
Tabaquismo	2 (18)	12 (63) †	6 (43)
Cardiopatía isquémica	0 (0)	5 (26,3)	3 (21,4)
Cardiopatía embolígena	0 (0)	5 (26,3) ‡	0 (0)
Claudicación intermitente	1 (9)	5 (26,3) ‡	0 (0)

* $p=0,072$ † $p=0,020$ ‡ $p=0,052$ ‡ $p=0,033$

FUNCION COGNITIVA.

Un análisis descriptivo del MMSE de los tres grupos encontró que los pacientes con EA tuvieron la puntuación más baja (15,5) en comparación con 23 en el grupo EB y 28 en el grupo IL. Un análisis de varianza encontró diferencia estadística inter-grupo ($p=0,0005$), que fue confirmada por una prueba de subconjuntos homogéneos de Scheffé (**tabla 11**).

Tabla 11

ANALISIS DEL MINI MENTAL STATE EXAMINATION				
DESCRIPTIVO				ANOVA
GRUPO	NUMERO	MEDIA	DESVIACION	INTER-GRUPO
EA	11	15,55	6,62	p = 0,0005
EB	19	22,95	3,85	p = 0,0005
IL	14	28,07	1,33	p = 0,0005
SUBCONJUNTOS HOMOGENEOS				
GRUPO	NUMERO	Subconjuntos para alfa = .05		
		1	2	3
EA	11	15,55		
EB	19		22,95	
IL	14			28,07
Sig.		1.000	1.000	1.000

HALLAZGOS EN LA RESONANCIA MAGNETICA CONVENCIONAL.

1. INFARTOS LACUNARES.

Por criterios de inclusión, todos los pacientes del grupo IL tuvieron al menos un infarto lacunar. En este grupo se contabilizaron 28 infartos lacunares, de los cuales, el 25% (n=7) se localizaron en el área periventricular parietal izquierda (PVPI). Todos los pacientes del grupo EB tuvieron al menos un infarto lacunar, y en total se encontraron 32 infartos lacunares, con el 22% localizados en el área periventricular parietal derecha (PVPD). Finalmente, el grupo EA tuvo 6 infartos lacunares en 5 pacientes, con 33% de ellos en el área periventricular frontal (PVFI). Este análisis descriptivo demostró, una diferencia inter-grupo ($p = 0.026$), con mayor cantidad de infartos lacunares en el grupo IL, quedando el grupo EB en la línea divisoria entre EA y pacientes con infartos lacunares (figura 18).



Figura 18. Infartos lacunares por grupos.

Al hacer un análisis con tablas de contingencia para valorar la posibilidad de encontrar diferencias significativas en la distribución topográfica de los infartos lacunares entre grupos, el estadístico exacto de Fisher diferenció dos áreas, la periventricular occipital izquierda (PVOI) y la talámica izquierda (TI), en las cuales el grupo IL tenía mayor número de infartos lacunares en esas regiones ($p = 0,040$ y $0,010$ respectivamente), independientemente del número total de infartos lacunares presentes en los 3 grupos. Las restantes 13 áreas no mostraron diferencias significativas (tabla 12).

Tabla 12

TABLAS DE CONTINGENCIA						
			Grupos			Total
			EA	EB	IL	
PVOI	0	Recuento	11	19	11	41
		% de PVOI	26,8%	46,4%	26,8%	100,00%
	1	Recuento			3	3
		% de PVOI			100,00%	100,00%
Total		Recuento	11	19	14	44
		% de PVOI	25,0%	43,2%	31,8%	100,00%
TABLAS DE CONTINGENCIA						
			Grupos			Total
			EA	EB	IL	
TI	0	Recuento	11	19	10	41
		% de TI	27,5%	47,5%	25,0%	100,00%
	1	Recuento			4	3
		% de TI			100,00%	100,00%
Total		Recuento	11	19	14	44
		% de TI	25,0%	43,2%	31,8%	100,00%

$p = 0,04$

$p = 0,01$

2. LEUCOARAIOSIS.

Todos los pacientes analizados presentaron algún grado de leucoaraiosis.

Sobre la puntuación máxima de 48, el grupo EA tuvo una media de 12 ($\pm$ DS de 7; rango de 4 a 29), el grupo EB tuvo una media de 22 ($\pm$ DS de 9,8; rango de 6 a 38), y el grupo IL tuvo una media de 14 ($\pm$ DS de 9; rango de 2 a 36) (**tabla 13**).

Tabla 13. Distribución de la leucoaraiosis por grupo				
	GRUPOS			
	Alzheimer	Binswanger	Lacunares	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
< 12	7 (63.6)	5 (26.3)	5 (36)	17 (38.7)
De 12 a 24	3 (27.4)	6 (31.6)	8 (57)	17 (38.7)
De 25 a 36	1 (9)	6 (31.6)	1 (7)	8 (18.2)
> de 36	0	2 (10.5)	0	2 (4.4)
Total	11 (100)	19 (100)	14 (100)	44 (100)

Se analizó el volumen porcentual y la topografía de la leucoaraiosis por grupo en las 12 áreas previamente delimitadas. El grupo EB fue el que presentó mayor cantidad de leucoaraiosis, alcanzando mayor proporción en 7 áreas, seguido del grupo IL en 4 y el grupo EA en una sola área (**tabla 14**). Las medidas repetidas del test de ANOVA revelaron una diferencia significativa inter-grupo ($p = 0.009$), la misma que se confirmó al realizar una prueba post hoc, que permitió diferenciar claramente el grupo de pacientes con EA de los pacientes con EB, quedando el grupo IL sin diferencias significativas entre ambos grupos (**figura 19-22**).

Los hombres tuvieron mayor volumen de LA que las mujeres (media de 18 y 16 respectivamente), pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0.84$).

Tabla 14. Areas, por grupo, de mayor distribución de la leucoaraiosis				
EB		IL		EA
SOFD	PVFI	PVOD	GBD	SOPI
SOFI	PVPD	PVOI	GBI	
SOPD	PVPI			
PVFD				

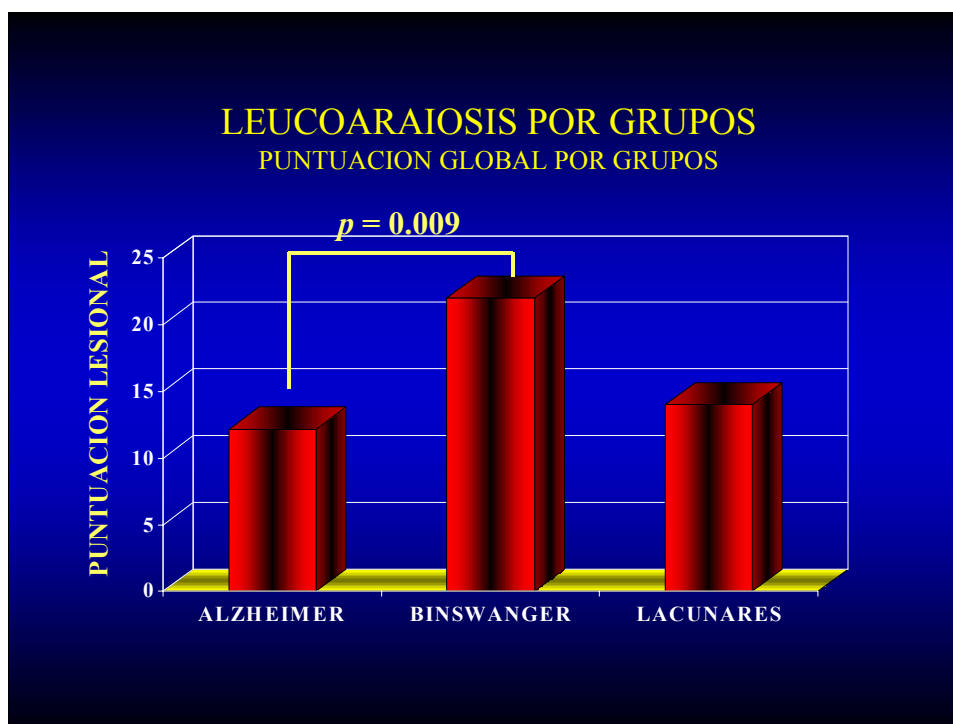


Figura 19. Leucoaraiosis por grupos: puntuación global



Figura 20. Leucoaraiosis por grupos: puntuación lesional por subgrupos

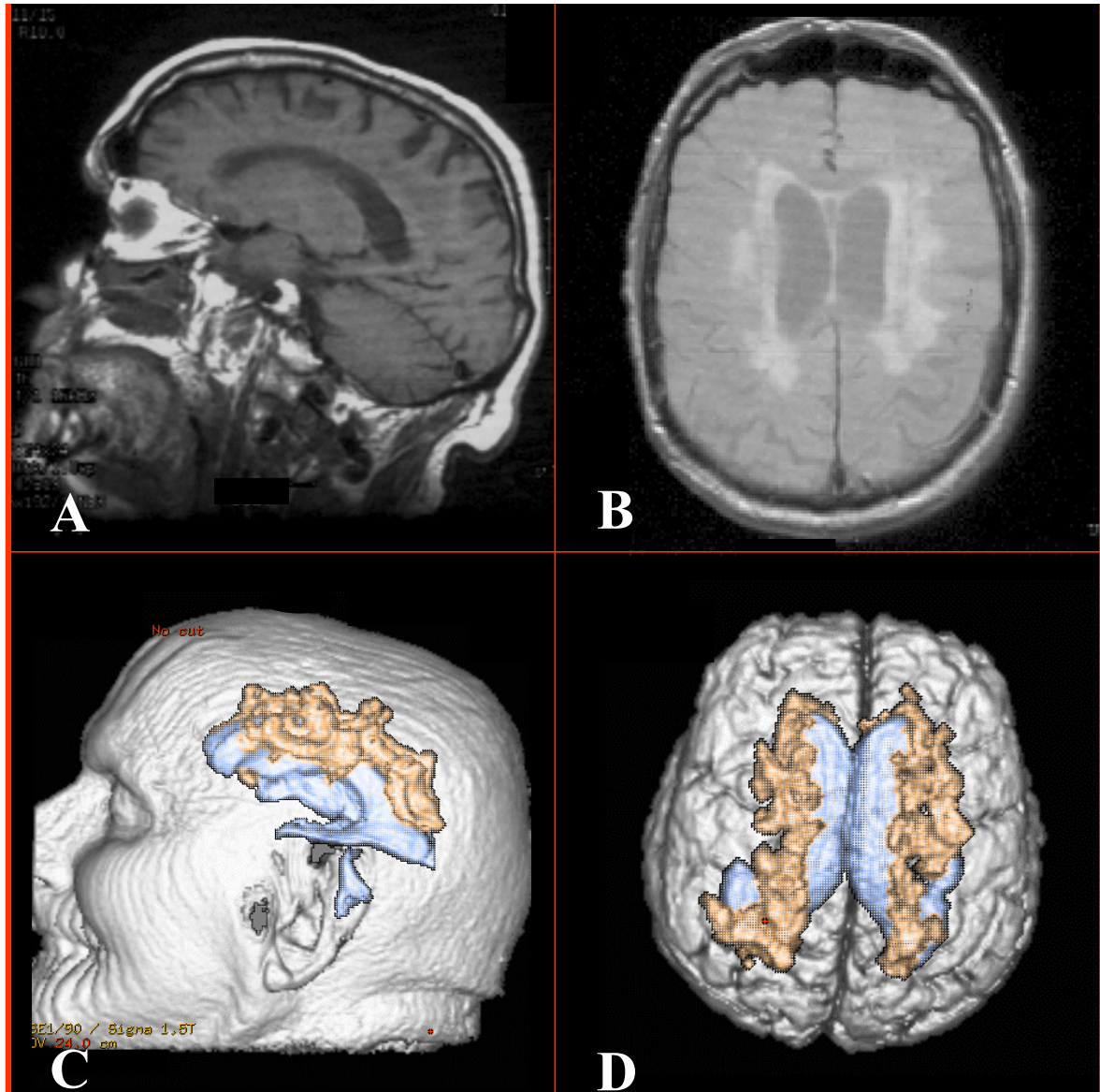


Figura 21. Resonancia magnética cerebral de un paciente de 81 años con diagnóstico clínico de enfermedad de Binswanger. (A), la secuencia potenciada en T1 sólo muestra atrofia cortico-subcortical fronto-parietal. (B), la secuencia potenciada en densidad protónica permite ver la leucoaraiosis y diferenciarla de la intensidad del líquido cefalorraquídeo. (C y D), imagen por adquisición tridimensional que muestra la leucoaraiosis (color marrón), localizada predominantemente sobre la región frontoparietal y porción externa de los ventrículos laterales (color azul).

DISTRIBUCION DE LA LEUCOARAIOSIS POR GRUPOS.

El grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer tuvo mayor distribución relativa de la leucoaraiosis en las áreas:

- Periventricular parietal izquierda 16.40 %
- Periventricular parietal derecha 14.93 %
- Periventricular occipital derecha 11.94 %
- Periventricular frontal derecha 11.94 %

El grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger tuvo mayor distribución relativa de la leucoaraiosis en las áreas:

- Periventricular occipital derecha 12.68 %
- Periventricular parietal derecha 11.24 %
- Periventricular occipital izquierda 11.00 %
- Periventricular frontal izquierda 11.00 %

El grupo de pacientes con infartos lacunares tuvo mayor distribución relativa de la leucoaraiosis en las áreas:

- Periventricular parietal izquierda 14.80 %
- Periventricular parietal derecha 13.78 %
- Periventricular frontal derecha 11.73 %
- Periventricular frontal izquierda 10.20 %

Independientemente de la cantidad de leucoaraiosis encontrada en los 3 grupos, el test de Kruskal-Wallis encontró diferencias significativas en 7: SOFD ($p = 0.002$), SOFI ($p = 0.003$), PVFI ($p = 0.013$), PVOD ($p = 0.005$), PVOI ($p = 0.005$), GBD ($p = 0.036$) y GBI ($p = 0.028$). Al ser significativas, estas diferencias fueron analizadas con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, encontrándose los siguientes resultados en grupos pareados:

SOFD ($p = 0.002$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.002$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.291$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.014$.	SOFI ($p = 0.003$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.002$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.149$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.035$.
PVFI ($p = 0.013$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.021$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.936$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.017$.	PVOD ($p = 0.005$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.003$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.572$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.0005$.
PVOI ($p = 0.005$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.016$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.893$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.004$.	GBD ($p = 0.036$) • Sub-grupo 1-2, $p = 0.026$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.183$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.255$.
GBI ($p = 0.028$): • Sub-grupo 1-2, $p = 0.026$. • Sub-grupo 1-3, $p = 0.267$. • Sub-grupo 2-3, $p = 0.255$.	

Al realizar una comparación pareada de la distribución de la leucoaraiosis entre pacientes con enfermedad de pequeño vaso (Binswanger y lacunares), encontramos que el grupo Binswanger presentó mayor proporción en las siguientes áreas:

- Centro semioval frontal derecho $p = 0.014$
- Centro semioval frontal izquierdo $p = 0.035$
- Area periventricular frontal izquierda $p = 0.017$
- Area periventricular occipital derecha $p = 0.0005$
- Area periventricular occipital izquierda $p = 0.004$

Al realizar una comparación pareada de la distribución de la leucoaraiosis entre pacientes con enfermedad de Binswanger y enfermedad de Alzheimer, encontramos que el grupo Binswanger presentó mayor proporción en las siguientes áreas:

- Centro semioval frontal derecho $p = 0.002$
- Centro semioval frontal izquierdo $p = 0.002$
- Area periventricular frontal izquierda $p = 0.021$
- Area periventricular occipital derecha $p = 0.003$
- Area periventricular occipital izquierda $p = 0.016$
- Area circundante a los ganglios basales $p = 0.026$

HALLAZGOS POR RESONANCIA MAGNETICA ESPECTROSCOPÍA

Se realizó estudio espectroscópico de los siguientes metabolitos: n-acetilaspartato (NAA), creatina (CRT), colina (COL), e mio-inositol (INO). Un análisis (ANOVA) de los datos de cuatro metabolitos y de cinco de sus ratios, encontró diferencias significativas inter-grupo, al observar que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tenían una mayor ratio INO/NAA ($p = 0.021$), y menor ratio NAA/COL ($p = 0.039$) que los pacientes con enfermedad de Binswanger y aquellos con infartos lacunares. El resto de metabolitos libres o sus ratios no demostraron diferencias (tabla 15-19; figura 22-24).

Tabla 15.

DESCRIPTIVOS Y ANOVA DE LOS METABOLITOS ANALIZADOS EN AREAS DE LEUCOARAIOSIS DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO *				
METABOLITO	GRUPO EA	GRUPO EB	GRUPO IL	p inter-grupo
NAA	30.27	21.99	38.53	0,089
CRT	23.18	16.16	29.23	0,067
COL	26.37	14.51	27.15	0,094
INO	18.90	11.66	20.46	0,126
NAA/CRT	1.27	1.38	1.35	0,327
COL/CRT	1.10	0.90	0.92	0,123
INO/CRT	0.83	0.72	0.70	0,207
INO/NAA	0.66	0.52	0.53	0,021
NAA/COL	1.23	1.60	1.55	0,039

* Se muestran las medias de las lecturas en cada grupo.

Tabla 16.

ANOVA					
INO/NAA					
	Suma de		Media		
	cuadrados	Gl	Cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,164	2	8.185E-02	4,266	0,021
Intra-grupos	0,729	38	1.919E-02		
Total	0,893	40			

Tabla 17.

PRUEBAS POST HOC			
Subconjuntos homogéneos			
INO/NAA 20			
Scheffé			
		Subconjunto para alfa	
		= 0,05	
GRUPOS	N	1	2
EA	11		0,6661
EB	17	0,5215	
IL	13	0,5262	
Sig.		0,996	1,000

- Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Tabla 18.

ANOVA					
NAA/COL					
	Suma de		Media		
	cuadrados	Gl	Cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1,002	2	0,501	3,552	0,039
Intra-grupos	5,360	38	0,141		
Total	6,362	40			

Tabla 19.

PRUEBAS POST HOC			
Subconjuntos homogéneos			
NAA/COL 20			
Scheffé			
		Subconjunto para alfa	
		= 0,05	
GRUPOS	N	1	2
EA	11	1,23	
EB	17		1,60
IL	13		1,55
Sig.		0,107	0,933

- Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

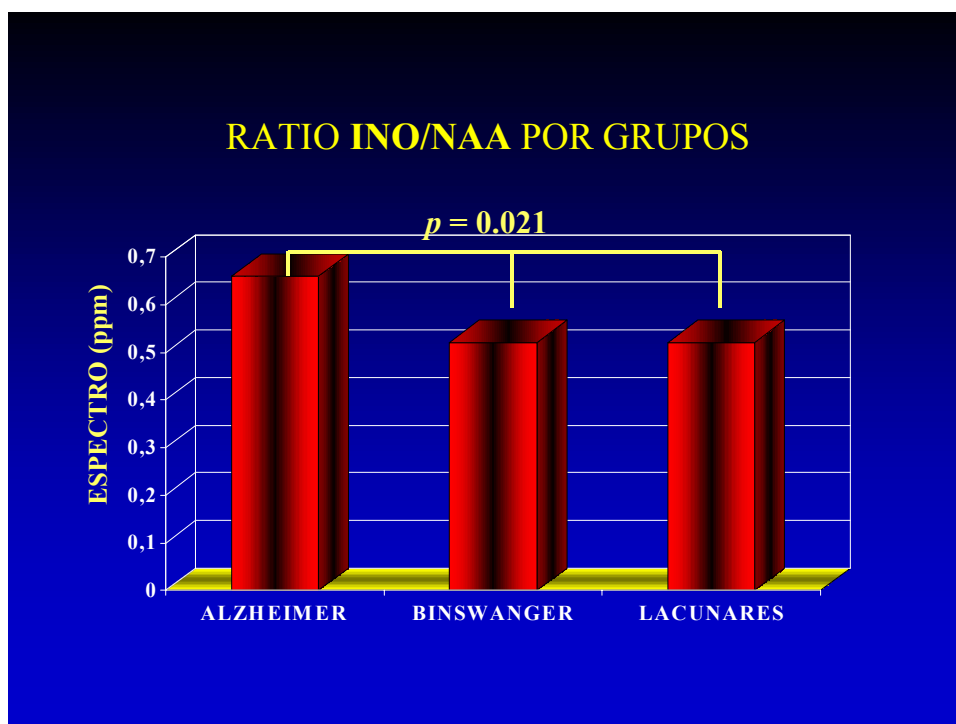


Figura 22. Ratio de INO/NAA por subgrupos

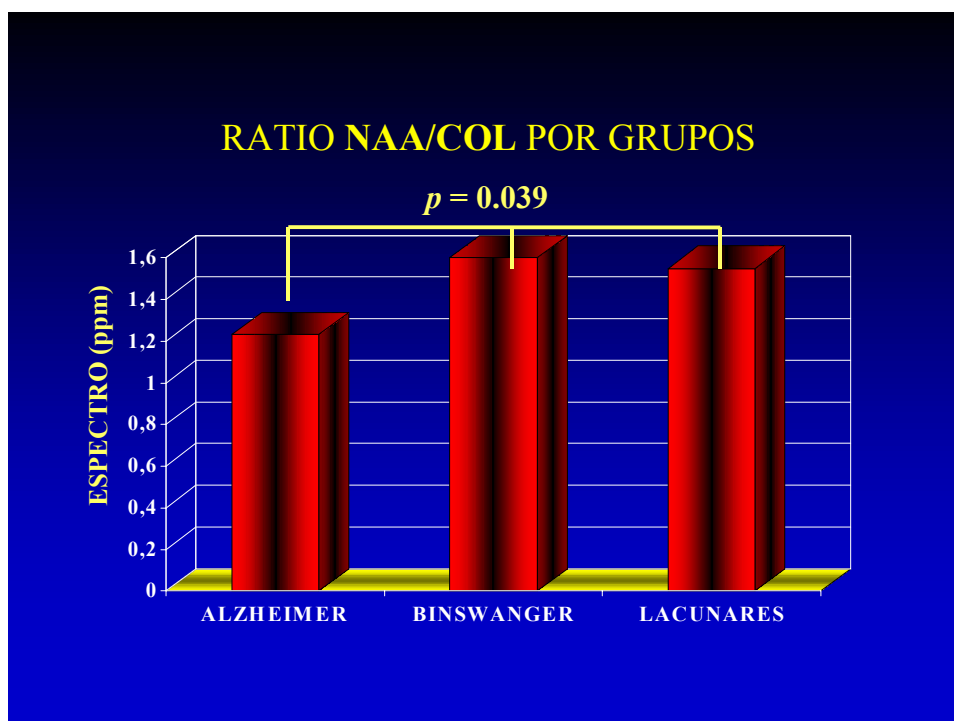


Figura 23. Ratio de NAA/COL por subgrupos

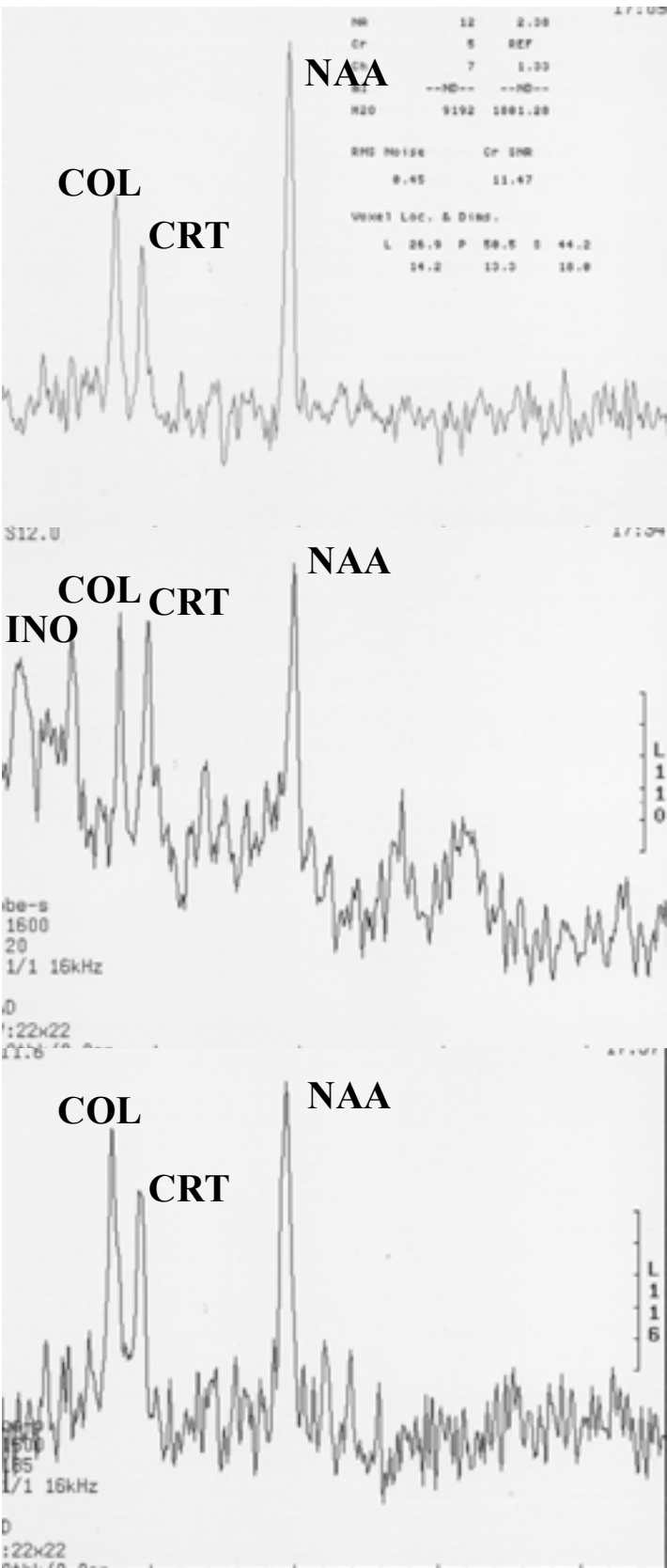
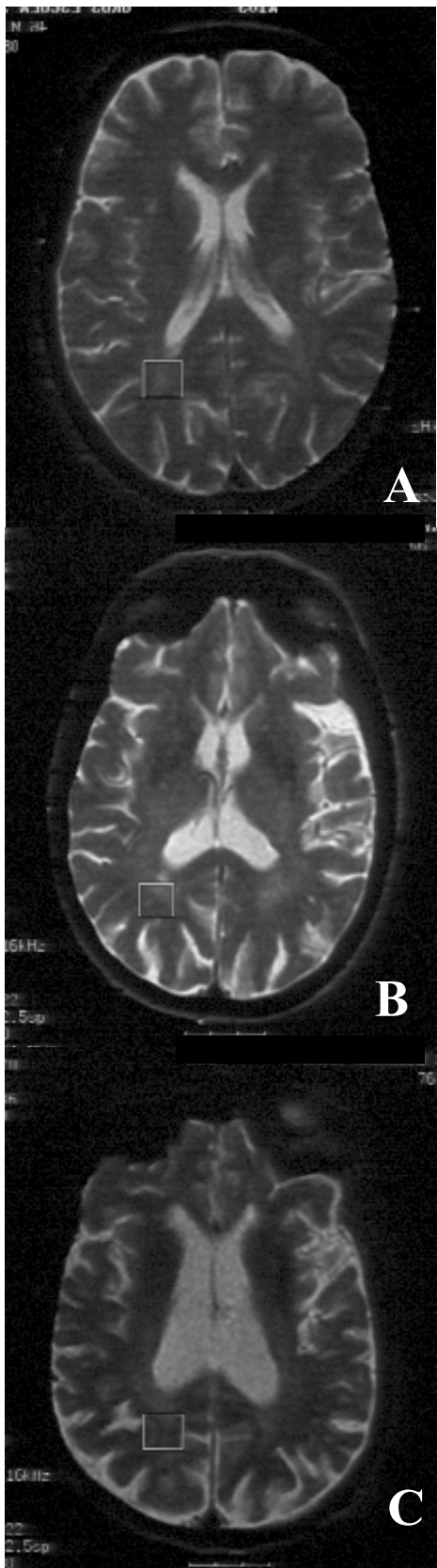


Figura 24. Resonancia magnética cerebral y espectroscopía por resonancia magnética de pacientes representativos de los 3 grupos: (A) Paciente de 50 años de edad sin deterioro cognitivo, con historia de un infarto lacunar. Se observan picos normales de Colina, Creatina y N-acetil-aspartato. (B) Paciente de 66 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. El espectro muestra un descenso del pico de N-acetil-aspartato, con aparición en el espectro del mio-inositol y aumento de colina. (C) Paciente de 76 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Binswanger, en el que se observa un descenso del pico de N-acetil-aspartato.

CORRELACION ENTRE HALLAZGOS ANALITICOS Y DE RESONANCIA MAGNETICA ESTRUCTURAL

Al realizar un estudio de correlación lineal de *Pearson* entre el total de leucoaraiosis y las variables MMSE, edad y fibrinógeno (**tabla 20**) encontramos que esta se correlacionó sólo con el fibrinógeno ($r = 0.464$, $p = 0.002$), por lo que realizamos un análisis de regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el total de leucoaraiosis y como variables independientes el fibrinógeno y la edad. Este análisis confirmó la existencia de correlación entre el fibrinógeno y el total de leucoaraiosis ($r = 0.489$, $p = 0.004$), y confirmó también la falta de correlación entre la edad y el total de leucoaraiosis ($p = 0.279$).

Tabla 20. CORRELACIONES ENTRE EL TOTAL DE LEUCOARAIOSIS Y OTRAS VARIABLES.

		MMSE	EDAD	FIBRINOOG.	T.LE
MMSE	Correlación de Pearson	1,000	- ,379*	- ,177	- ,040
	Sig. (bilateral)		,011	,269	,796
	N	44	44	41	44
EDAD	Correlación de Pearson	- ,379*	1,000	,179	,220
	Sig. (bilateral)	,011		,262	,151
	N	44	44	41	44
FIBRINOOG.	Correlación de Pearson	- ,177	,179	1000	,464**
	Sig. (bilateral)	,269	,262		,002
	N	41	41	41	41
T.LE	Correlación de Pearson	- ,040	,220	,464**	1,000
	Sig. (bilateral)	,796	,151	,002	
	N	44	44	41	44

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

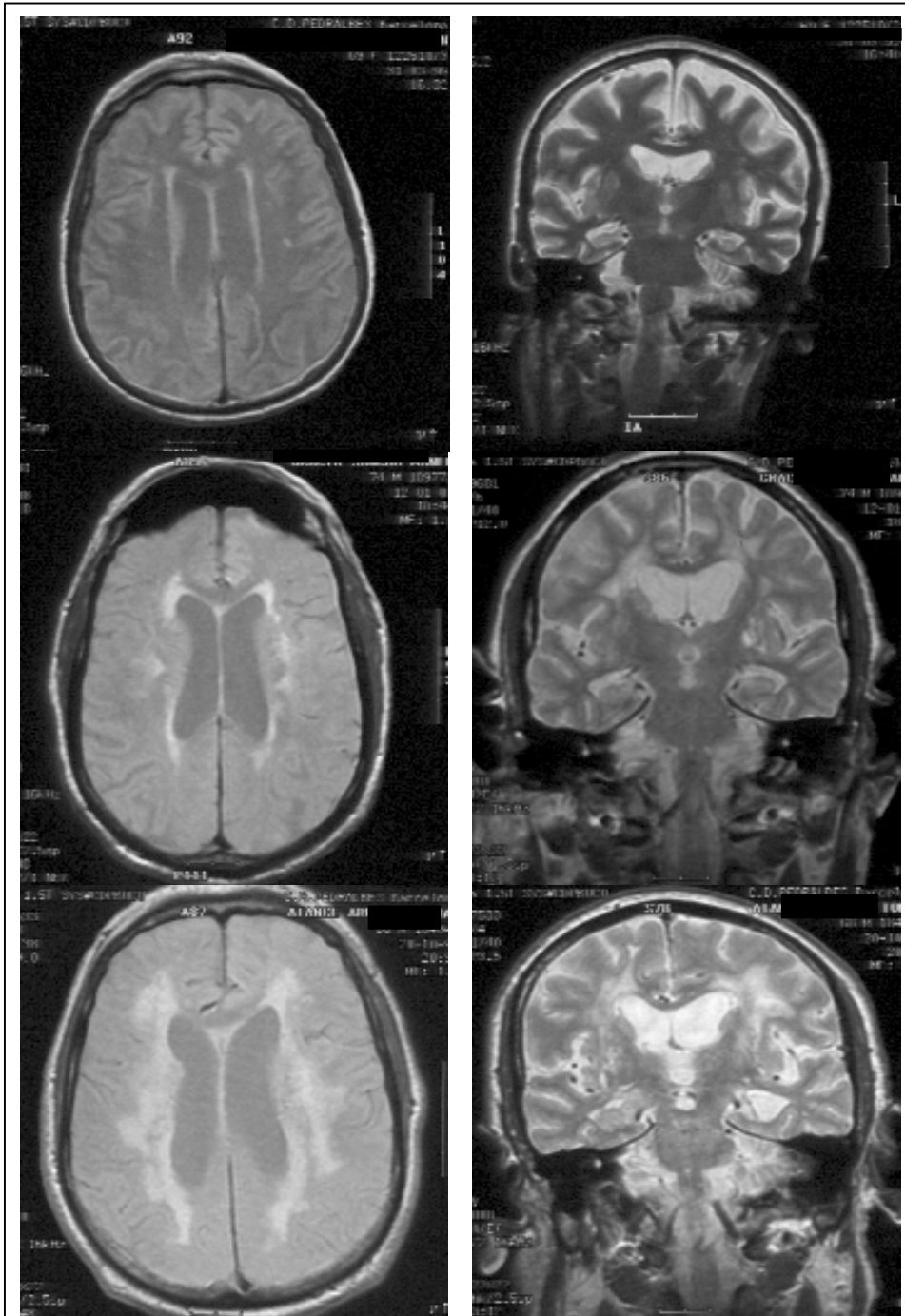


Figura 20. Cortes transversales en secuencias potenciadas en densidad protónica, y coronales en secuencias T2 de 3 pacientes mostrando diferentes grados de leucoaraiosis: leve (arriba), paciente con EA, con puntuación de 12; moderada (centro), paciente con IL, con puntuación de 24, e intensa (abajo), paciente con EB, con puntuación de 38.