II. PACIENTES Y METODOS

PACIENTES Y METODOS.

El presente estudio fue realizado en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), y el Centro de Resonancia Magnética de Pedralbes y aprobado por el comité de ética y por el comité de ensayos clínicos de este hospital. Después de una completa descripción de todos los procedimientos y propósitos del estudio, todos los pacientes o sus familiares dieron consentimiento escrito para su participación.

PACIENTES.

Los pacientes de este estudio, se incluyeron entre Agosto de 1998 y Febrero de 2000 procedentes de la consulta externa del Servicio de Neurología del HSCSP. Durante todo el estudio se evaluaron un total 90 pacientes, entre 50 y 85 años, como posibles candidatos para incluirlos en el trabajo. Basados en los criterios de inclusión (**tablas 4** a **6**) se establecieron 3 grupos: 1) pacientes con enfermedad de Alzheimer probable (**EA**), 2) pacientes con enfermedad de Binswanger (**EB**) y 3) pacientes sin deterioro cognitivo con clínica e imagen de infarto lacunar (**IL**) como primer episodio de enfermedad vascular cerebral.

Los criterios de exclusión comunes a los 3 grupos fueron: a) pacientes con datos clínicos o de imagen de más de un infarto cortical, que podrían justificar un cuadro de deterioro cognitivo; b) pacientes con claustrofobia u otras contraindicaciones para realizar resonancia magnética cerebral (RM); c) pacientes analfabetos y d) pacientes con otras causas potenciales de demencia.

TABLA 4. Criterios para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer (74)

Los criterios para el diagnóstico **PROBABLE** incluyen:

- Demencia establecida por examen clínico y documentada por el test del mini-mental (**MMSE**), escala de demencia de Blessed, o algún examen similar, y confirmado por valoración neuropsicológica
- Déficit en dos ó más áreas de la cognición
- Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas
- Ausencia de alteraciones de la conciencia
- Inicio entre los 40 y 90 años, más a menudo después de los 65 y
- Ausencia de alteraciones sistémicas o de otras enfermedades cerebrales que puedan ocasionar un déficit progresivo de la memoria o de funciones cognitivas.

El diagnóstico de **PROBABLE** está apoyado por:

- Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas tales como el lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia), percepción (agnosia)
- Alteración de las actividades de la vida diaria y del patrón de conducta
- Historia familiar de alteraciones similares, particularmente si están confirmados neuropatológicamente y
- Resultados de laboratorio normales:
  - Punción lumbar y LCR.
  - Patrón normal o cambios no específicos en el EEG, tales como actividad incrementada de ondas lentas; y
  - Evidencia de atrofia cerebral en la TC con progresión documentada por observaciones seriadas.
- Otras características clínicas consistentes con el diagnóstico de **PROBABLE** EA, después de la exclusión de otras causas de demencia, son:
  - Estabilización (meseta) en el curso de la progresión de la enfermedad
  - Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, trastornos sexuales, crisis de emotividad o de actividad física, pérdida de peso
  - Otras anormalidades neurológicas en algunos pacientes, especialmente con enfermedad más avanzada incluyen signos motores tales como incremento en el tono muscular, mioclonus y trastornos de la marcha

- Convulsiones en estadios más avanzados; y
- TC normal para la edad

Características que hacen incierto o "improbable" el diagnóstico de **PROBABLE**, incluyen:

- Inicio súbito
- Hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, pérdida sensitiva, déficit de campo visual, incoordinación temprana en el curso de la enfermedad; y
- Convulsiones o trastornos de la marcha al inicio o muy temprano en el curso de la enfermedad

Diagnóstico clínico de **POSIBLE**:

- Puede hacerse basándose en el síndrome demencial, en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricos o sistémicas suficientes para causar demencia, y en presencia de variaciones en el inicio, en la presentación, o en el curso clínico
- Puede hacerse en presencia de un trastorno sistémico o cerebral secundario suficiente para producir demencia, el cual no se considera la causa de la demencia y
- Debe ser utilizado en estudios de investigación cuando un único, gradual y progresivo déficit cognitivo grave sea identificado en ausencia de otra causa evidente.

Criterios para el diagnóstico **DEFINITIVO** son:

- Los criterios clínicos para el diagnóstico probable de enfermedad de Alzheimer y evidencia histopatológica obtenida de una biopsia o autopsia.

La clasificación de la EA para propósitos de investigación debe especificar características que puedan diferenciar subtipos del trastorno, tales como:

- Presentación familiar;
- Inicio antes de los 65 años;
- Presencia de trisomía 21; y
- Coexistencia de otras condiciones tales como enfermedad de Parkinson.

TABLA 5. Criterios para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Binswanger (75)

1. Demencia establecida por el examen clínico y confirmada por pruebas neuropsicológicas.

2. Un dato positivo en al menos dos de los siguientes:

- Presencia de factores de riesgo vascular o evidencia de enfermedad vascular sistémica (por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de infarto de miocardio, arritmia o insuficiencia cardíaca).
- Evidencia de enfermedad vascular cerebral focal (por ejemplo, historia de infarto o hemorragia cerebral, o demostración de signos focales piramidales o sensitivos).
- Evidencia de disfunción subcortical (por ejemplo, marcha parkinsoniana, magnética o senil, rigidez parkinsoniana, historia de incontinencia urinaria por vejiga espástica).

3. Los criterios de imagen requieren leucoaraiosis bilateral en la TC, o lesiones bilaterales subcorticales hiperintensas en T2, múltiples o difusas, superiores a 2 x 2 mm en la RM cerebral.

Los criterios pierden validez en presencia de lesiones corticales múltiples o bilaterales en la TC o RM, o en presencia de demencia grave (MMSE < 10).

TABLA 6. Criterios de inclusión de pacientes con infartos lacunares

(76,77)

1. Primer episodio clínico de un síndrome lacunar:
   - Hemiparesia motora pura.
   - Síndrome sensitivo puro.
   - Hemiparesia atáxica.
   - Disartria-mano torpe.
   - Síndrome sensitivo-motriz.

2. Criterios de imagen de infartos lacunares:
   - Imágenes hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 e hipointensas en las secuencias potenciadas en T1 en la resonancia magnética cerebral, con un tamaño entre 5 y 15 mm de diámetro.

3. Ausencia de deterioro cognitivo evidenciado por un MMSE superior a 25.

PACIENTES ESTUDIADOS.

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Se evaluaron 19 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, 8 fueron excluidos por los siguientes motivos: 1 por muerte, 1 por ingreso en un centro socio-sanitario, 1 por enfermedades intercurrentes, 2 por negativa de familiares y 3 por estudios incompletos o por no completar los criterios de enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, completaron el estudio 11 pacientes (**Figura 11**).

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BINSWANGER.

Se estudiaron 31 pacientes con posible enfermedad de Binswanger. Doce pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: 1 por muerte, 1 por traslado a otra ciudad, 1 por ingreso en una residencia, 1 por enfermedades intercurrentes, 4 se negaron continuar y 4 por estudios incompletos o por no completar los criterios de enfermedad de Binswanger. Por lo tanto, completaron el estudio 19 pacientes.

PACIENTES CON INFARTOS LACUNARES.

Se incluyeron 40 pacientes con criterios clínicos y de imagen de infarto lacunar, con una primera manifestación de enfermedad vascular cerebral y sin deterioro cognitivo. Sin embargo, 26 pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: 1 por muerte, 1 por traslado a otra ciudad, 1 se negó a continuar, 2 por enfermedades intercurrentes, 6 no continuaron el seguimiento y 15 no completaron el estudio o los criterios de inclusión general.

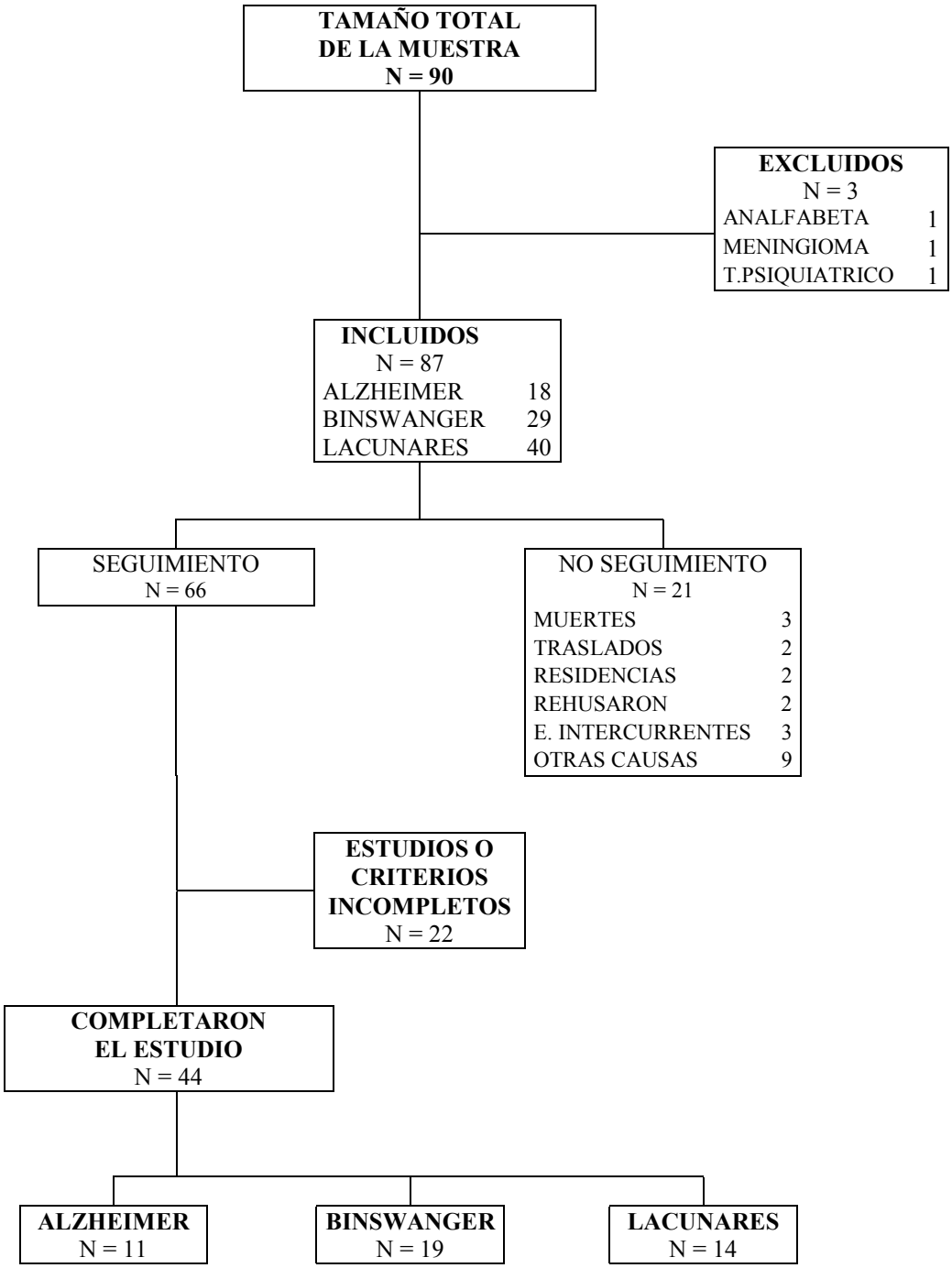

Figura 11. Esquema de la muestra inicial y muestra final del estudio.

METODO

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas:

ESTUDIO BÁSICO

1. Historia clínica completa y examen neurológico
2. Estudios bioquímicos (fibrinógeno, glucosa, lípidos totales, proteínas totales), hemograma y pruebas serológicas para descartar otras causas de demencia (78) (serología luética, vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas).

ESTUDIO NEUROPSICOLOGICO

1. Escala *Mini-mental State Examination* de Folstein (79) (**MMSE**) **(tabla 7)**.
2. Escala de Hamilton para el diagnóstico de trastornos afectivos (80) **(tabla 8)**
3. Batería neuropsicológica protocolizada para valorar funciones fronto-subcorticales (**tabla 9**)

Tabla 7. Test para la demencia "Mini Mental State Examination" de Folstein.

Nombre:	Edad:
Fecha:	Puntuación:

Orientación (Un punto por cada respuesta correcta, **total 10**)

A. Orientación en el tiempo

¿Qué día de la semana es?

¿Qué día del mes es?

¿En qué mes estamos?

¿En qué año estamos?

¿En qué estación del año estamos?

B. Orientación en el espacio

¿En qué país estamos?

¿En qué provincia estamos?

¿En qué ciudad estamos?

¿Cómo se llama este hospital?

¿En qué planta nos encontramos?

Aprendizaje (Un punto por acierto, **total 3**)

En no más de cinco intentos, hacer que el paciente aprenda tres palabras y las repita, por ejemplo: balón, bandera, árbol. Pasar a la siguiente prueba y después de ésta pedir al paciente que repita las tres palabras. Anotar el número de intentos necesarios para memorizarlas.

Atención y cálculo (Un punto por acierto, **total 5**)

Pedir al paciente que reste secuencialmente de 7 en 7, a partir de 100, cinco veces consecutivas (100, 93, 86, 79, 72, 65). En caso de equivocación darle otra oportunidad; si corrige bien considerar la respuesta como buena.

Aprendizaje (Recuerdo diferido) (Un punto por acierto, **total 3**)

Repetir los tres nombres aprendidos antes.

Lenguaje (Un punto por acierto, **total 9**)

Mostrar dos objetos al paciente y pedirle que los nombre. Ejemplo: lápiz, reloj (un punto por palabra correcta, total 2)

Hacerle repetir la frase: ni no, ni sí, ni pero (1 punto)

Hacerle ejecutar "Tome este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo" (un punto por cada una de las acciones ejecutadas correctamente, total 3).

Hacerle leer y ejecutar la frase "Cierre los ojos" (si obedece correctamente 1 punto)

Hacerle copiar el dibujo de dos pentágonos entrelazados (si los ángulos e intersecciones son correctos, 1 punto)

Hacerle escribir una frase lógica con sujeto y predicado (si es correcta 1 punto) (no aplicable en caso de analfabetismo)

Total máximo: 30 puntos

TABLA 8. ESCALA DE HAMILTON PARA VALORAR LA DEPRESION (HRS-D)

1. ANIMO DEPRIMIDO. Actitud melancólica, pesimismo acerca del futuro, sentimiento de tristeza, tendencia a llorar.
    0. Ausente.
    1. Estos estados no son señalados si no se interroga al sujeto.
    2. Son señalados verbalmente, de forma espontánea.
    3. Son comunicados no verbalmente (ej. Por su expresión facial, su actitud, voz, tendencia llorar).
    4. El sujeto comunica estos estados afectivos en comunicaciones espontáneas verbales y no verbales.
2. CULPABILIDAD.
    0. Ausente.
    1. Auto-reproche. Siente que ha causado perjuicio a otras personas.
    2. Ideas de culpabilidad.
    3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad.
    4. Alucinaciones de culpabilidad.
3. SUICIDIO.
    0. Ausente
    1. Siente que la vida no vale la pena vivirla.
    2. Desea morirse.
    3. Tiene ideas suicidas.
    4. Intentos suicidas.
4. INSOMNIO INICIAL.
    0. Ninguna dificultad en dormirse.
    1. Eventuales dificultades (ej. Tardar en dormirse más de media hora).
    2. Tener dificultades cada noche para quedarse dormido
5. INSOMNIO A MITAD DEL SUEÑO.
    0. No tiene.
    1. El paciente está inquieto y alterado durante la noche.
    2. Se despierta durante la noche.
6. INSOMNIO TARDIO.
    0. No tiene.
    1. Se despierta de madrugada pero se vuelve a dormir
    2. No puede dormirse de nuevo.

7. TRABAJO E INTERESES.
    0. Ninguna dificultad.
    1. Sentimiento de incapacidad, negligencia, indecisión y vacilación en actividades profesionales o de diversión.
    2. Pérdida de interés por las actividades profesionales o diversiones, descritas directamente por su apatía, indecisión, titubeos (impresión de que ha de esforzarse para realizar una actividad).
    3. Disminución de las actividades o de la productividad.
    4. Dejó de trabajar a causa de la enfermedad actual.
8. ENLENTECIMIENTO. Lentitud de pensamiento, conversación y actividades.
    0. Normal
    1. Ligero retardo durante la entrevista.
    2. Evidente retardo durante la entrevista.
    3. Entrevista dificultosa.
    4. Máxima lentitud.
9. AGITACION.
    0. Ninguna
    1. Enervamiento
    2. “Juega” con sus manos, sus cabellos, etc.
    3. Agitado, no puede estar quieto.
    4. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios.
10. ANSIEDAD PSIQUICA
    0. Ninguna
    1. Tensión e irritabilidad.
    2. Preocupación sobre asuntos menores.
    3. Actitud aprensiva.
    4. Temores.
11. ANSIEDAD SOMÁTICA.
    0. Ausente.
    1. Discreta (molestias gastrointestinales, indigestión, boca seca, diarreas, eructos).
    2. Media.
    3. Grave (trastornos cardiovasculares, palpitaciones, cefaleas).
    4. Trastornos respiratorios, hiperventilación, suspiros, transpiración.
12. SINTOMAS SOMATICOS DIGESTIVOS.

0. Ninguno.
1. Pérdida de apetito, sensación de pesadez de abdomen.
2. Dificultad para comer en ausencia de las indicaciones de alguien.

13. SINTOMAS SOMATICOS GENERALES
    0. Ninguno
    1. Pesadez de los miembros inferiores, espalda o cabeza; cefaleas, dolores musculares, pérdida de energía y fatigabilidad.
    2. Anotar 2 si cualquiera de estos síntomas están presentes.
14. SINTOMAS GENITALES. Pérdida de la libido, alteraciones menstruales.
    0. Ausencia.
    1. Ligeros.
    2. Graves.
15. HIPOCONDRIA.
    0. Ausente.
    1. Atención concentrada en el propio cuerpo.
    2. Preocupaciones por su salud.
    3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda, etc.
    4. Ideas delirantes hipocondríacas.
16. DISCERNIMIENTO.
    0. Reconoce que está deprimido y enfermo.
    1. Reconoce que está deprimido pero lo atribuye a la comida, al clima, al cansancio, a un virus, etc.
    2. Niega que está enfermo.
17. PERDIDA DE PESO.
    0. Ausente.
    1. Ligera o incierta.
    2. Cierta o importante.
18. CAMBIOS DIURNOS.
    0. No hay variación.
    1. Variación poco importante.
    2. Variación importante.

TOTAL:

PUNTUACIONES: ≤ 9 Normal: 9-18 Leve; 8-25 Moderado; > 25 Grave.

Tabla 9. Diseño protocolizado para valorar funciones frontosubcorticales

- Estado mental de Folstein (MMSE)
- Semejanzas WAIS
- Memoria
  - Verbal de fijación de Rey
  - De retención a largo plazo
  - Dígitos wais
  - Remota
- Lenguaje BNT (test de denominación de Boston)
- Gnosis visuales (Poppelreuter y test del reloj)
- Funciones visuoespaciales
  - LO
  - Cubos wais
- Funciones frontales Wisconsin
- Fluencia fonética y semántica
- Alternancias motoras
- Reproducción de ritmos
- Escala de demencia de Blessed

VALORACION DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Para valorar factores que pudieran influir en los resultados espectroscópicos se registraron las siguientes variables:

- Edad,
- Hipertensión arterial (definida como presión sistólica > 140 mm Hg ó presión diastólica > 90 en al menos dos ocasiones, ó tratamiento previo con hipotensores),
- Diabetes mellitus (glucemia basal > 140 mg/dl ó 7,7 mmol/l en al menos dos determinaciones, ó tratamiento previo con hipoglucemiantes),
- Hiperlipemia (colesterol > 6,5 mmol/L ó > 250 mg/dL, ó triglicéridos > 1,71 mmol/l (>150 mg/dL) en al menos dos determinaciones, ó tratamiento previo con hipolipemiantes),
- Tabaquismo (nunca, exfumador o fumador actual = al menos cinco cigarrillo al día durante un año),
- Enfermedad cardíaca definida como historia conocida o demostración clínica de enfermedad cardíaca, incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, arritmia cardíaca.

RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL

Todos los pacientes fueron examinados dentro de los 30 días de inclusión del estudio, utilizando un equipo de 1.5 Tesla (*General Electric*). Se adquirieron imágenes convencionales en los tres planos del espacio, transversal, coronal y sagital, y en secuencias potenciadas en T1, densidad protónica (DP) y secuencias potenciadas en T2.

Después de la adquisición de una secuencia sagital de referencia potenciada en T1, se obtuvo una secuencia spin-echo con un tiempo de repetición (TR) de 2.000 milisegundos, y un tiempo eco (TE) de 30 y 90 milisegundos, en el plano transversal, desde el foramen magno hasta la convexidad superior (vertex), que incluía 18 cortes de 5 mm de grosor y 2,5 mm de separación entre cortes.

También se obtuvo una secuencia fast-spin-echo (TR 4.000 mseg, TE 34 y 85 mseg) en el plano coronal que incluía 20 cortes de 5 mm con 2 mm de separación entre cortes. De estas dos secuencias se procedió a cuantificar la leucoaraiosis y a obtener los espectros de protón. Se utilizó la secuencia en DP para mejorar la identificación de la leucoaraiosis a nivel de los ventrículos laterales y guiar la cuantificación de la misma **(figura 12)**. En el caso más representativo de leucoaraiosis se utilizó una secuencia fast de 3 mm de grosor y una spin-echo de 4 mm de grosor para obtener una imagen tridimensional de la lesión **(figura 13)**.

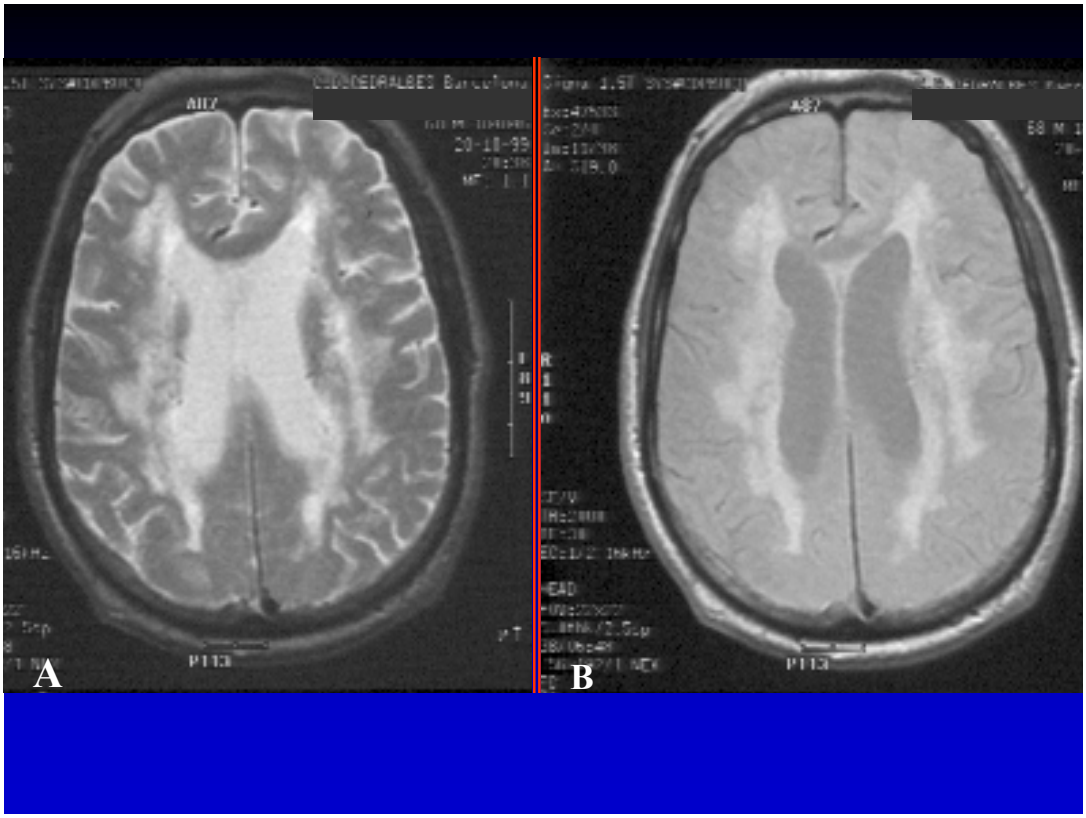

Figura 12. A: Secuencia potenciada en T2. Se observa intensa leucoaraiosis, que no se delimita bien con el borde de los ventrículos laterales. B: La secuencia potenciada en densidad protónica permite observar la leucoaraiosis y el límite periventricular.

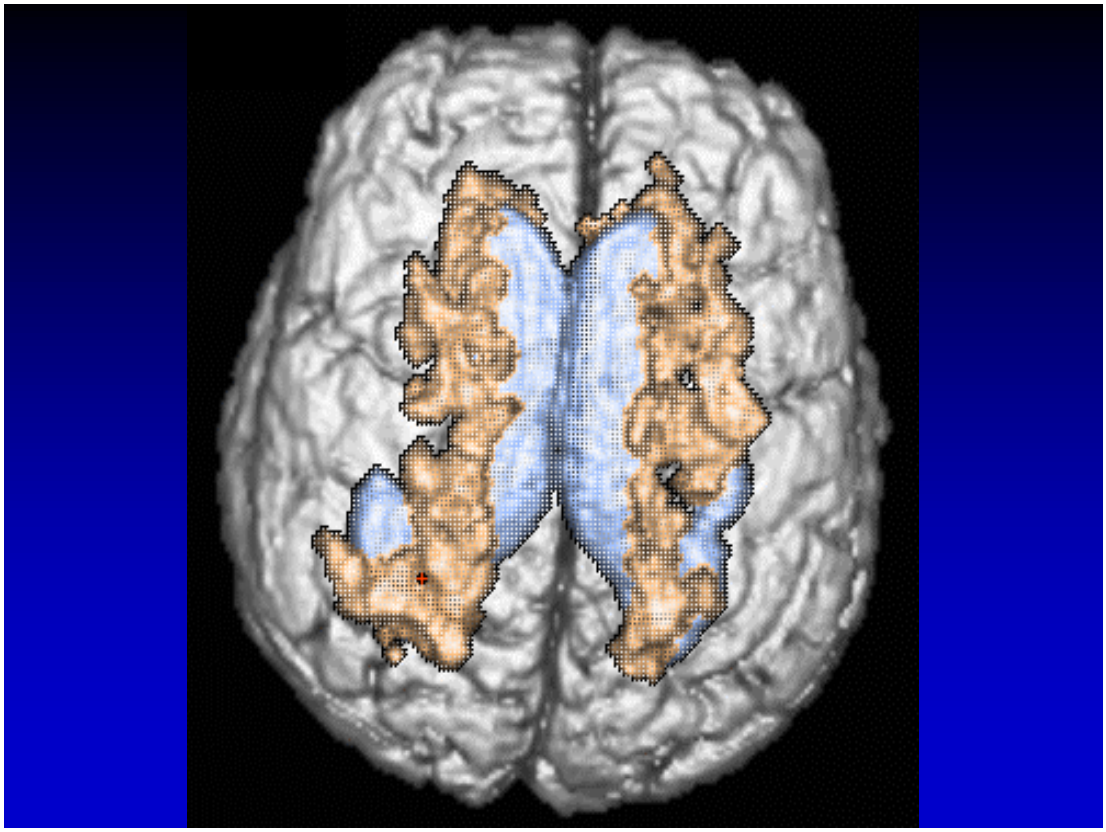

Figura 13. Imagen tridimensional de la leucoaraiois de un paciente de 66 años con diagnóstico clínico de enfermedad de Binswanger. Obsérvese la extensa área de leucoaraiosis (color marrón), sobre la parte súpero-externa de los ventrículos laterales (color azul), vistas dentro del parénquima cerebral.

1. LEUCOARAIOSIS.

Los criterios de leucoaraiosis fueron: lesiones hiperintensas en secuencias DP y T2, localizadas en la sustancia blanca periventricular y centro semioval, con morfología moteada o confluentes, focales y múltiples (1,31).

Para topografíar y cuantificar la leucoaraiosis, se utilizó una escala que nuestro grupo ha publicado (*31*). Se delimitaron 5 áreas de sustancia blanca en cada hemisferio: centro semioval frontal, centro semioval parietal, sustancia blanca periventricular a nivel de las astas frontales de los ventrículos laterales, sustancia blanca periventricular a nivel del cuerpo de los ventrículos laterales, sustancia blanca periventricular a nivel del atrio/asta occipital de los ventrículos laterales; añadimos bilateralmente un área que correspondía a la sustancia blanca circundante a los ganglios basales. Por tanto, 6 áreas en cada hemisferio.

Cada área fue evaluada tanto en los cortes coronales como en los cortes transversales. En cada una de las 12 áreas se aplicó una puntuación de 0 a 4 (0= no leucoaraiosis, 1=1-25% del área ocupada por leucoaraiosis, 2=26-50%, 3=51-75%, y 4=76-100% de leucoaraiosis). El rango de puntuación de leucoaraiosis en cada paciente fue de 0 a 48 (6 áreas x 2 hemisferios, con una puntuación máxima de 4 en cada área) (**figura 14**).

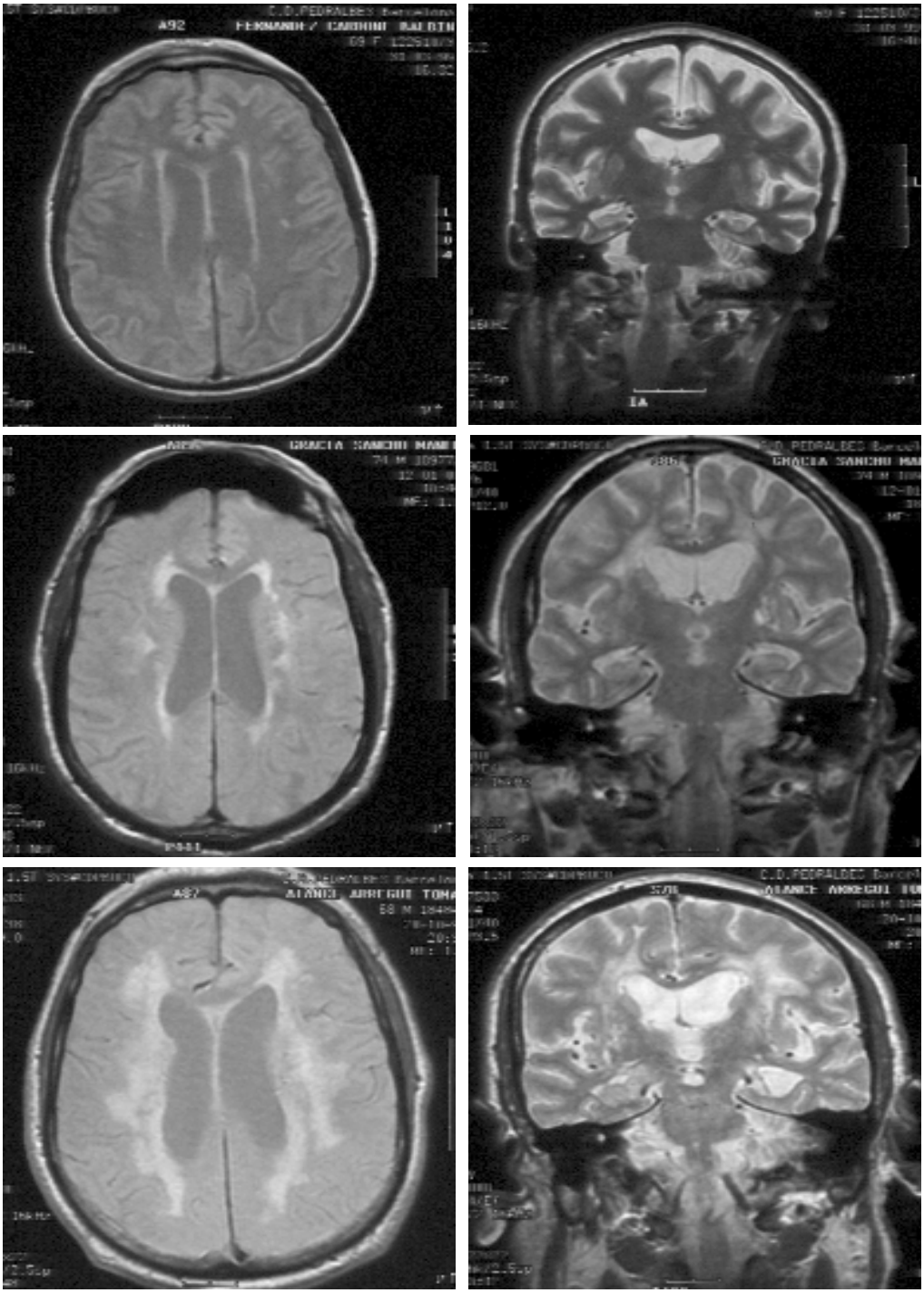

Figura 14. Cortes transversales en secuencias potenciadas en densidad protónica, y coronales en secuencia T2, de tres pacientes mostrando diferentes grados de leucoaraiosis: leve (arriba), paciente con EA, puntuación de 12; moderada (centro), paciente con IL, puntuación de 24, e intensa (abajo),paciente con EB, puntuación de 38

Abreviaciones de las 12 áreas cerebrales donde se cuantificó la leucoaraiosis:

SOFD: Centro semioval frontal derecha.

SOFI: Centro semioval frontal izquierda.

SOPD: Centro semioval parietal derecha.

SOPI: Centro semioval parietal izquierda.

PVFD: Área periventricular frontal derecha.

PVFI: Área periventricular frontal izquierda.

PVPD: Área periventricular parietal derecha.

PVPI: Área periventricular parietal izquierda.

PVOD: Área periventricular occipital derecha.

PVOI: Área periventricular occipital izquierda.

GBD: Área ganglios basales derecha.

GBI: Área ganglios basales izquierda.

2. INFARTOS LACUNARES.

En las imágenes por resonancia magnética (RM) también se cuantificaron los infartos lacunares (número y localización). Las áreas de cuantificación de los infartos lacunares fueron las mismas donde se cuantificó la LA, a las que se añadieron 3 áreas: talámica derecha (TD), talámica izquierda (TI) y tronco cerebral (T). Los criterios antes mencionados, permitieron diferenciar los infartos lacunares de los *état criblé* o hiperintensidades puntuales en la sustancia blanca (**figura 15)**)

Figura 15. Corte anatómico a nivel de los núcleos lenticulares donde se observa un estado criboso, que traduce mínima dilatación de los espacios periventriculares.

RESONANCIA MAGNETICA ESPECTROSCOPICA

El estudio espectroscópico se adquirió utilizando como referencia un corte axial que incluía ambos ventrículos laterales. Se localizó una región a nivel de la sustancia blanca posterior al atrio del ventrículo lateral por ser un área bastante homogénea y muy susceptible a la isquemia y a la aparición de leucoaraiosis (81) **(figura 16)**.

Dado que los volúmenes de interés deben tener como mínimo 1 cm^3 debido a la baja concentración de los metabolitos estudiados (82), se realizaron determinaciones volumétricas (referidas como vóxeles) de 1.5 cm^3, centrado en la porción de sustancia blanca con mayor evidencia de leucoaraiosis.

En aquellos pacientes con poca o ninguna leucoaraiosis, se obtuvo un voxel de igual tamaño en el hemisferio dominante en la misma localización. Se utilizó un sistema automático de adquisición de espectros de protón con voxel único (*single-voxel proton brain examination,* PROBE/SV).

Se adquirió un espectro de TE corto mediante una secuencia de eco estimulado (*stimulated echo acquisition mode,* STEAM, TR 1.600 mseg, TE 20 mseg) y un espectro de TE largo con la secuencia spin-echo [PRESS (point-resolved spectroscopy), TR 1.600 mseg, TE 135 mseg]. El tiempo total del estudio estructural y espectroscópico fue aproximadamente de 40 minutos.

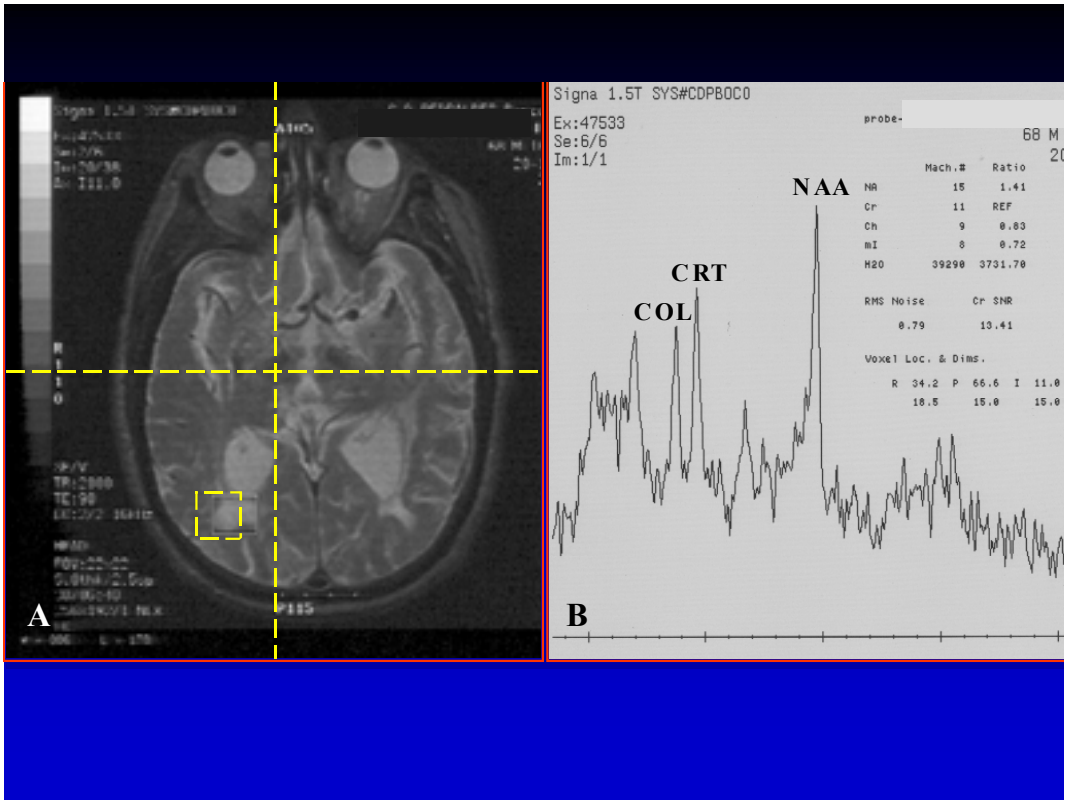

Figura 16. A: El recuadro (voxel) muestra la zona periventricular de donde se obtuvo el análisis espectroscópico. **B**: Esta imagen permite observar el espectro de los diferentes metabolitos analizados.

PROCESAMIENTO DE DATOS.

Los datos fueron transferidos a una estación de trabajo y objetivamente procesados por un programa específico de cuantificación espectroscópica del sistema *Signa Advantage* de RM. Se calcularon las concentraciones relativas de los principales metabolitos cerebrales: NAA, CRT, COL, INO en *ppm* (partes por millón), así como las ratios de NAA/CRT, COL/CRT, INO/CRT, INO/NAA y NAA/COL. Esta cuantificación está basada en el cálculo de las áreas correspondientes a cada metabolito determinadas en la FID [*free induction decay* (dominio de tiempo)], antes de la transformación de Fourier (procesamiento matemático que transforma las bandas de frecuencia en espectros (**figura 17**) y no tiene ninguna operación que dependa de la subjetividad del investigador. La información obtenida fue almacenada en hojas de cálculos y en bases de datos del paquete informático *Microsoft Office*.

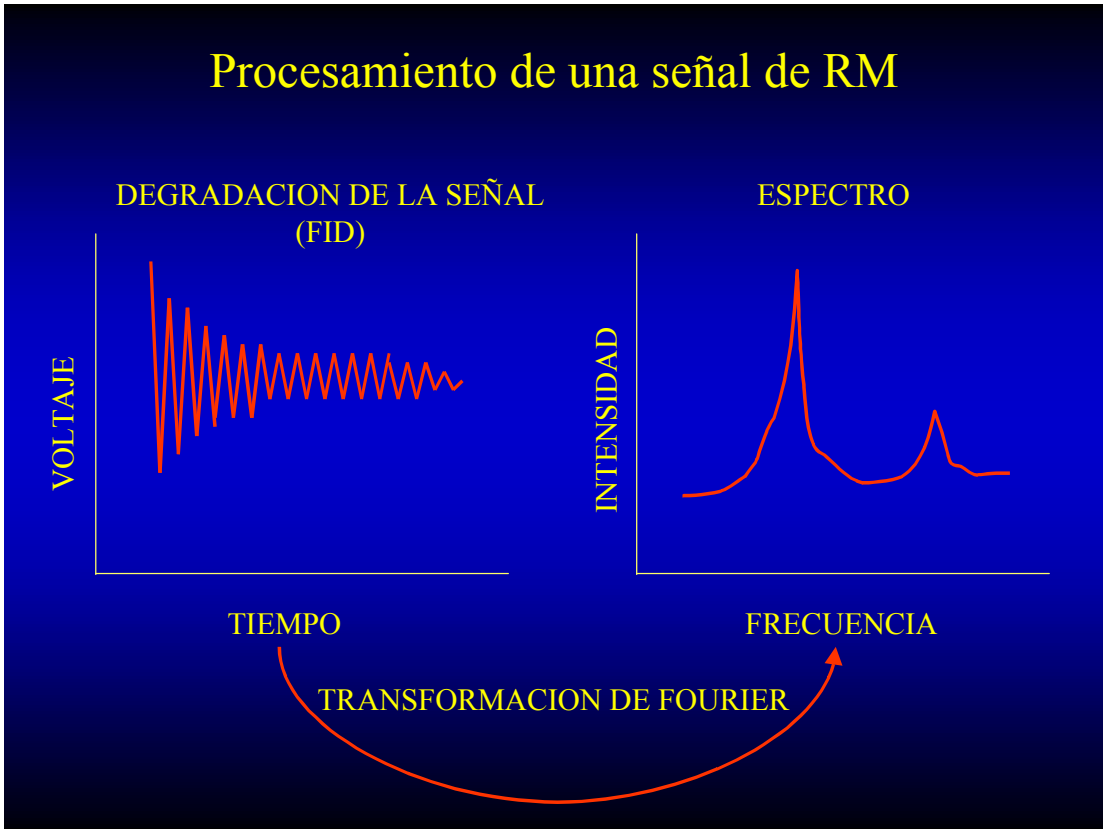

Figura 17. Transformación de Fourier: Proceso matemático por el cual una señal auditiva se transforma en un espectro.

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

Las mediciones de la leucoaraiosis fueron realizadas por un solo investigador, ciego a la información clínica de cada paciente analizado. Dicha cuantificación se realizó en dos ocasiones, obteniéndose un coeficiente de correlación (r) superior a 0.9, claramente significativo ($p>0.001$). Por ello se tomó la media de ambas lecturas como puntuación final de leucoaraiosis en cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico *SPSS*/Win*,* versión 10 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Para el análisis de la posible relación entre variables cualitativas se utilizó el test exacto de Fisher. Para el análisis no paramétrico de la posible relación entre una variable cualitativa con una cuantitativa, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis (análisis de más de 2 grupos independientes), la prueba de la U de Mann-Whitney (análisis de 2 grupos independientes) y la prueba de Wilcoxon (análisis de 2 grupos relacionados). Como método paramétrico, para comparar las medias observadas en los 3 grupos, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) y en caso de encontrar diferencias significativas, se utilizó la prueba de comparaciones múltiples “post hoc” de Scheffé, para evaluar entre qué grupos existía la diferencia hallada previamente. Para el análisis de la posible relación entre variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson; en caso de la existencia de una buena correlación, se examinó dicha relación por medio de un modelo de regresión lineal. Para todos los tests se consideró un valor de significación del 5% ($\alpha = 0.05$).