



ORIGINAL

Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en deterioro cognitivo leve: experiencia en una clínica de memoria de Latinoamérica

R.F. Allegri^{a,b,c,*}, P. Chrem Mendez^a, M.J. Russo^a, G. Cohen^a, I. Calandri^a, J. Campos^a, F. Nahas^a, E. Surace^{c,d}, S. Vazquez^e y G. Sevlever^d

^a Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Neurociencias, Universidad de la Costa (CUC), Barranquilla, Colombia

^c Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Argentina

^d Servicio de Biología Molecular y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^e Centro de Imágenes Moleculares (CIM), Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Recibido el 1 de noviembre de 2017; aceptado el 17 de diciembre de 2017

Accesible en línea el 7 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Biomarcadores;
Amiloide;
Neurodegeneración;
Deterioro cognitivo
leve

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar el rol y pronóstico de los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en pacientes con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve (DCL) en una clínica de memoria de Latinoamérica.

Método: Ochenta y nueve pacientes con DCL, 43 con demencia tipo Alzheimer y 18 controles normales apareados por edad, sexo y escolaridad fueron estudiados con un extenso protocolo demográfico, neurológico y neuropsicológico en la clínica de memoria del Instituto FLENI de Buenos Aires. Todos completaron una RM cerebral, una PET con FDG, una PET con estudios amiloideo (PIB), genotipificación de APOE y estudio de A β ₁₋₄₂, tau and f-tau de líquido cefalorraquídeo. Basado en la presencia/ausencia de patología amiloidea y neurodegeneración los pacientes fueron categorizados como A+/A– y N+/N– respectivamente.

Resultados: En el estudio de líquido cefalorraquídeo el 18% de los controles, el 64% de los DCL y el 92% de las demencia tipo Alzheimer tenían patología amiloidea; y un 11% de los controles, el 6% de los DCL y el 8% de las DTA eran sospechosos de fisiopatología no Alzheimer. En el seguimiento a los 30 meses el 45% de los DCL con amiloide positivo y el 20% de los que presentaron amiloide negativo progresaron a demencia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rallegri@fleni.org.ar (R.F. Allegri).

Conclusiones: Este estudio muestra el pronóstico de los DCL basado en los biomarcadores, y respalda su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Alzheimer;
Biomarker;
Amyloid;
Neurodegeneration;
Mild cognitive
impairment

Biomarkers of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the role and prognosis of Alzheimer disease biomarkers in patients with mild cognitive impairment (MCI) at a memory clinic in Latin America.

Methods: We studied 89 patients with MCI, 43 with Alzheimer-type dementia, and 18 healthy controls (matched for age, sex, and educational level) at our memory clinic (Instituto FLENI) in Buenos Aires, Argentina. Patients and controls underwent an extensive demographic, neurological, and neuropsychological assessment. All subjects underwent a brain MRI scan; FDG-PET scan; amyloid PET scan; apolipoprotein E genotyping; and cerebrospinal fluid concentrations of $A\beta_{1-42}$, tau, and phosphorylated tau. Patients were categorised as positive or negative for the presence of amyloid pathology and neurodegeneration.

Results: Amyloid pathology was observed in cerebrospinal fluid results in 18% of controls, 64% of patients with MCI, and 92% of patients with Alzheimer-type dementia. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology was found in 11% of controls, 6% of patients with MCI, and 8% of patients with Alzheimer-type dementia. At 30 months of follow-up, 45% of amyloid-positive patients with MCI and 20% of amyloid-negative patients with MCI showed progression to dementia.

Conclusions: This study demonstrates biomarker-based MCI prognosis and supports its role in clinical decision-making in daily practice.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La agregación extracelular de la proteína β amiloidea y la tau hiperfosforilada en la degeneración neurofibrilar en las neuronas son las alteraciones neuropatológicas características de la enfermedad de Alzheimer (EA), las cuales pueden identificarse directamente en los pacientes a través de la marcación amiloidea de una PET cerebral^{1,2} o indirectamente con la reducción del nivel de la $A\beta_{1-42}$, y el aumento de la tau total y la tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR)³. Basados en el uso de estos biomarcadores en el *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer [NIA-AA]) generaron recomendaciones para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA⁴ y Alzheimer presintomático⁵. En los pacientes estudiados se encontraron sujetos con ambos biomarcadores negativos (amiloide negativo A-, y neurodegeneración negativa N-), con ambos biomarcadores positivos (A+/N+) llamados de perfil Alzheimer, con amiloide positivo (A+/N-) y solo con neurodegeneración (A-/N+) llamados «*suspected non-Alzheimer disease pathophysiology*» («sospechados de patofisiología no Alzheimer» [SNAP])⁶. El marco de la estadiificación NIA-AA para el Alzheimer preclínico está basado en la combinación de los biomarcadores y en la cognición: estadio 1 es amiloidosis sin neurodegeneración (A+/N-), estadio 2 amiloidosis más neurodegeneración (A+/N+) y estadio 3

amiloidosis más neurodegeneración y sutiles cambios cognitivos (A+/N+/c+)⁵.

Los pacientes con DCL fueron considerados clásicamente de alto riesgo de demencia, si tienen depósito amiloideo es debido a EA y la ausencia del mismo es considerada un posible proceso neurodegenerativo no Alzheimer.

El objetivo de este trabajo fue describir los resultados del estudio con los biomarcadores de EA en pacientes con DCL en una clínica de memoria de Latinoamérica y su implicancia en el pronóstico evolutivo de una cohorte argentina del *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

Pacientes y método

Ciento cincuenta pacientes de la Clínica de Memoria del Instituto Neurológico Raúl Carrea (FLENI), en Buenos Aires, Argentina, fueron incluidos en este análisis. Cuarenta pacientes pertenecen a la cohorte argentina del ADNI¹ y 110 a la base de pacientes con biomarcadores de FLENI. Fueron seleccionados 89 pacientes con DCL, 43 con demencia tipo Alzheimer (DTA) y 18 controles normales apareados por edad y nivel educacional. Todos los sujetos fueron evaluados en la Clínica de Memoria de FLENI por un neurólogo cognitivo experimentado (PCM, MJR, JC y RFA). El chequeo inicial de los pacientes incluyó una entrevista estructurada a los pacientes y familiares, laboratorio, neuroimágenes

estructuradas y moleculares. El procedimiento diagnóstico estandarizado fue descrito previamente¹. Después de completar la evaluación, los miembros del equipo revisaban y consensaban el diagnóstico de cada caso. El diagnóstico de DCL se hizo de acuerdo a los criterios de Petersen⁷ y el de DTA basado en los criterios de McKhann^{8,9} y el criterio de demencia del DSM IV¹⁰. Esto último permite clasificar a los pacientes dementes como clínicamente Alzheimer probables.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto FLENI, cumple las reglas locales de buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki. El consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes y/o sus representantes de acuerdo a los requerimientos legales locales.

Seguimiento a 30 meses

Se realizó un análisis suplementario con la cohorte argentina de ADNI (n = 40), donde los pacientes con DCL fueron seguidos longitudinalmente y reevaluados a los 6, 12 y 30 meses. Se completó un análisis de supervivencia en el cual el resultado fue definido como la transición de DCL a demencia en el seguimiento (resultado dicotómico). El tiempo en el análisis fue el tiempo de seguimiento de 30 meses.

Batería neuropsicológica

Los sujetos fueron evaluados con el *Mini Mental State Examination* de Folstein et al. 1975¹¹ (test del estado mental mínimo de Folstein [MMSE]), la escala de memoria lógica de Wechsler¹², el *Rey Auditory Verbal Learning Test*¹³ (test de aprendizaje verbal [RAVLT]), el *Boston naming test*¹⁴ (test de denominación de Boston [BNT]), la fluencia verbal semántica y fonológica¹⁵, el *Trail Making Test*¹⁶ (test del trazo A y B [TMT]), la *Clinical Dementia Rating*¹⁷ (escala clínica de demencia [CDR]), el *Neuropsychiatric Inventory*¹⁸ (inventario neuropsiquiátrico [NPI]), la *Geriatric Depression Scale*¹⁹ (escala geriátrica de depresión [GDS]) y el cuestionario de evaluación funcional²⁰.

Resonancia magnética cerebral

Todos los sujetos completaron una resonancia magnética cerebral de 3 teslas incluyendo los tiempos T1, T2, *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), eco-gradiente y difusión. Las imágenes fueron guardadas en el sistema Kodak Carestream. La reconstrucción y la segmentación volumétrica del hipocampo fue realizada con el sistema de análisis FreeSurfer v 4.3 image analysis suite, libre y disponible online (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Genotipificación de APOE

En línea con los estudios ADNI se realizó la genotipificación de APOE a todos los participantes¹. La presencia de al menos un alelo ε4 fue considerada como portador positivo (ε4+).

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

El LCR fue recolectado por punción lumbar desde L3-4 a L4-5 de acuerdo a los estándares operacionales del ADNI en tubos de polipropileno y guardados a -80°C . El laboratorio de biología molecular de FLENI corre los biomarcadores de LCR usando los kits de ELISA de Innogenetics. El laboratorio está certificado por el programa de control de calidad ADNI¹. Los pacientes fueron caracterizados de acuerdo a los biomarcadores de LCR en A (amiloide) positivo/negativo y N (neurodegeneración) positiva/negativa

Análisis estadístico de los datos

El análisis fue realizado con el paquete estadístico SPSS (del inglés, *Statistical Package for the Social Sciences*, v19.0, SPSS Inc., Ill., EE. UU.). Las variables continuas fueron expresadas en media (desviación estándar) y las variables categoriales como frecuencias (%). El test χ^2 fue usado para la comparación de variables categoriales. La normalidad fue testeada usando el test de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de la varianza fue evaluada usando el test de Levene. El test de ANOVA (*one-way analysis of variance*) fue usado para comparaciones de variables continuas si la muestra tiene una distribución normal. Si las muestras no tienen una distribución normal se usó el test de Kruskal-Wallis. Para test post hoc se utilizó el de múltiples comparaciones de Bonferroni. Se estimó la proporción de conversión. Las diferencias entre las medias son consideradas significativas con $p < 0,05$.

Resultados

Características basales de los sujetos en estudio

La información basal inicial relacionada a las variables demográficas, clínicas, cognitivas y de los biomarcadores de EA de los participantes se describe en la [tabla 1](#).

Los 3 grupos (DCL, DTA y controles normales) están apareados por edad, educación y sexo. Todos los sujetos eran de origen caucásico con el español como lengua materna. La evaluación cognitiva, el volumen hipocámpico y los biomarcadores de LCR basales son significativamente diferentes de los controles. Globalmente las 3 poblaciones tienen porcentaje similares en portadores ≥ 4 de APOE 4. El hipometabolismo anormal estaba presente en el 80% de las DTA, el 53% de los DCL y el 20% de los controles normales. La PET con captación amiloidea (PIB) fue positiva en el 78% de las DTA, el 56% de los DCL y el 7% de los controles.

De acuerdo con los biomarcadores de LCR los pacientes fueron categorizados como biomarcador negativo (A-/N-); amiloide solo (A+/N-), neurodegeneración sola (A-/N+) y amiloidosis con neurodegeneración (A+/N+). En la [figura 1](#) se observan las distribuciones en las 3 poblaciones, mostrando amiloide positivo en el 92% de las DTA, el 64% de los DCL y el 18% de los controles. Se encontró SNAP en el 11% de los controles, el 6% de los DCL y el 8% de las DTA.

Basados en la presencia o ausencia de amiloide en LCR los pacientes con DCL fueron divididos en aquellos con amiloide positivo (n = 55) y aquellos con amiloide negativo (n = 27).

Tabla 1 Variables demográficas, clínicas, cognitivas y biomarcadores de LCR

	Controles	DCL	DTA	p (ANOVA)
Demográficas				
N.º	18	89	43	
Edad, años	69,2 (5,8)	72,8 (8,4)	72,3 (14,4)	ns
Sexo, % mujeres	44	49	51	ns
Educación, años	14,8 (2,9)	14,2 (4,2)	13,7 (4,2)	ns
Clínicas				
CDR	0	0,5	1	-
MMSE	29,5 (0,9)	27,5 (2,3)	22,2 (5,3)	* ns; ** < 0,00; *** < 0,00
NPI-Q	3 (2)	4,8 (5,6)	5,3 (6,2)	ns
GDS	3,3 (3,5)	3,3 (2,8)	2,2 (2,1)	ns
FAQ	2 (3,4)	5,2 (5,9)	7,6 (7,8)	ns
Cognitivas				
RAVLT recuerdo libre	8,4 (3,4)	2,4 (2,2)	0,8 (1,7)	* < 0,00; ** < 0,01; *** < 0,00
RAVLT reconocimiento	12,9 (1,1)	8,3 (3,8)	7,0 (4,3)	* < 0,00; ** ns; *** < 0,00
BNT	30 (0)	26,5 (2,8)	13 (1,4)	* < 0,05; ** < 0,00; *** < 0,00
FVS	20,6 (2,5)	15,8 (4,5)	11,8 (4,5)	* < ,01; ** < ,00; *** < ,00
FVF	19,2 (4,1)	13,6 (5,4)	10,8 (5,7)	* < 0,01; ** < ns; *** < 0,00
Digit Span	6,0 (1)	5,9 (1,2)	5,5 (1)	* ns; ** ns; *** ns
TMT A	30,3 (9,1)	56,2 (41,0)	98,3 (104,1)	* < 0,01; ** ns; *** < 0,05
TMT B	66,2 (15)	138,1 (76,1)	135,5 (71,7)	* ns; ** < 0,00; *** < 0,05
Figura de Rey	35,2 (1)	31,9 (5,8)	25,1 (11,2)	* ns; ** < 0,01; *** < 0,05
Recuerdo de Figura de Rey	21,1 (1,3)	9,2 (6,4)	5,3 (6,4)	* 0,00; ** ns; *** < 0,00
Biomarcadores				
APOE				
Portadores APOE ϵ 4, %	41%	52%	47%	
RM cerebral				
Vol. Hipocampo izquierdo	4,23 (0,64)	3,45 (0,75)	2,74 (0,79)	* < 0,05; ** ns; *** < 0,001
Vol. Hipocampo derecho	4,37 (0,65)	3,35 (0,67)	2,55 (0,55)	* < 0,001; ** < 0,05; *** < 0,001
LCR				
A β ₁₋₄₂ pg/ml	747,4 (256,5)	539,6 (308,2)	438,7 (260,7)	* < 0,05; ** ns; *** < 0,001
T-tau pg/ml	242,4 (132,1)	377,6 (296,8)	557,8 (370,7)	* ns; ** < 0,01; *** < 0,05
P-tau pg/ml	44,1 (21,4)	60,8 (38,1)	72,5 (36,8)	* ns; ** ns; *** < 0,05
A β ₁₋₄₂ /pTau	21,3 (11,6)	13,9 (12,7)	8,5 (8,4)	* < 0,001; ** < 0,05; *** < 0,001
PET con FDG (n = 78)				
% anormal	20%	53%	80%	
PET amiloideo(PIB)(n = 75)				
% positivo	7%	56%	78%	

BNT: Boston naming test; CDR: Clinical Dementia Rating; DCL: deterioro cognitivo leve; DTA: demencia tipo Alzheimer; FAQ: Functional Activities Questionnaire; FVF: fluencia verbal fonológica (p); FVS: fluencia verbal semántica (animales); GDS: Geriatric Depression Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory; ns: no significativo; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT A y B: trail making test A and B.

Media (DE); p (ANOVA) y post hoc de Bonferroni.

* controles vs. DCL.

** DCL vs. DTA.

*** controles vs. DTA.

Ambos grupos están apareados por edad, educación y sexo. No hay diferencias en el rendimiento cognitivo global por MMSE, ni en los síntomas neuropsiquiátricos ni en el compromiso funcional. (Ver [tabla 2](#)).

En la evaluación cognitiva no hay diferencia intergrupar salvo en la memoria diferida (RAVLT recuerdo libre $p < 0,005$). No se encontraron diferencias en el volumen

hipocámpico. El 75% de los amiloide-positivo tenían al menos un alelo 4 en APOE contra un 16% de los negativos. Los pacientes con amiloide positivo tenían significativamente más hipometabolismo parietotemporal típico de Alzheimer (80 vs. 43%) en la PET con FDG. El 90% de los pacientes con amiloide positivo en el LCR tenían PIB positivo en la PET, habiendo una discordancia del 10%.

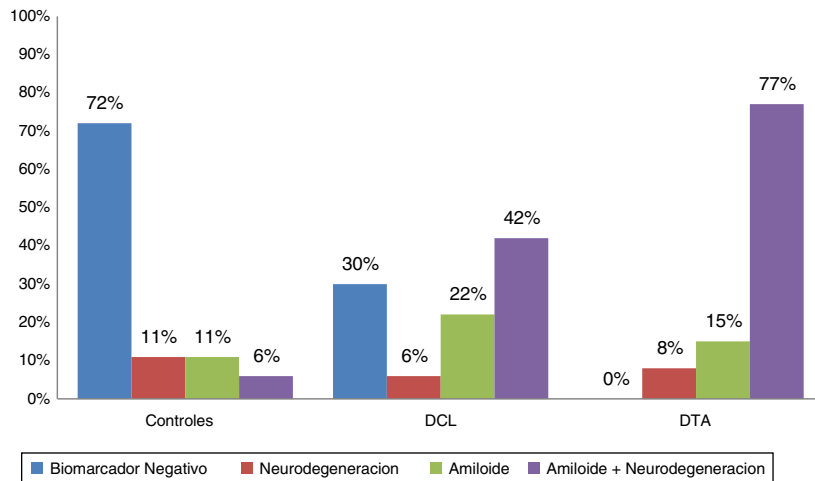


Figura 1 Frecuencia de biomarcadores en controles, DCL y DTA.

Seguimiento longitudinal 30 meses

Los pacientes de la cohorte argentina ADNI fueron reevaluados a los 6, 12 y 30 meses (ver figura 2, curva de Kaplan Meyer).

De los 14 controles normales solo uno (7%) convirtió en DCL a los 2 años. Entre los 23 DCL, 8 (34,7%) rotaron a DTA, de los 13 que tenían amiloide positivo 6 (45%) rotaron a demencia y de los 10 amiloide negativo (SNAP) solo 2 (20%) rotaron.

Discusión

El diagnóstico de la EA a partir de los criterios de McKhann et al. (1984)⁸ fue modificado a partir del uso frecuente de los biomarcadores de EA²¹. Petersen y Morris (1999)⁷ en un intento por llegar en forma precoz al diagnóstico definen los criterios del DCL como un constructo de riesgo aumentado. Pero la variabilidad de patologías y pronósticos finales de este llevó a una confusión en la literatura^{21,22}. El Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de EE. UU. basados en los biomarcadores de EA sugirieron las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de DCL debido a EA⁴. Es aceptado internacionalmente que los nuevos tratamientos en desarrollo beneficiaran sobre todo a los individuos con formas leves (DCL) o presintomáticas de la enfermedad²³. Así, los biomarcadores mejoran sustancialmente la agudeza diagnóstica y permiten un estricto monitoreo terapéutico²⁴. Nuestro trabajo realizado en un Centro de Memoria (Instituto Neurológico FLENI, Buenos Aires) de Latinoamérica muestra la aplicabilidad en la práctica clínica local. Las 3 poblaciones iniciales (controles, DCL y DTA) permiten demostrar la adecuada caracterización poblacional y son fácilmente diferenciables por la clínica neuropsicológica que muestra en las enfermedades el clásico perfil cortical de la EA con un compromiso más profundo en la DTA a pesar de no haber diferencias significativas en el MMSE entre DCL y controles^{1,21}. La volumetría hipocámpica muestra el avance de la atrofia bilateral en el DCL y aun mayor en la DTA como fue referido sistemáticamente en la

literatura²⁵. A nivel del $A\beta_{1-42}$ en LCR el DCL y la DTA son diferentes de los controles pero no entre ellos. Esta característica ha sido ya mostrada por Sperling et al. (2011)⁵ quienes describieron una caída brusca de esta proteína en LCR en los estadios iniciales con una meseta posterior entre el DCL y la DTA. No sucede lo mismo con tau y f-tau que aumentan progresivamente en la medida que empeora la clínica de la enfermedad⁵. Cuando estudiamos el comportamiento de los biomarcadores amiloideos ($A\beta_{1-42}$) y de neurodegeneración (tau y f-tau) en LCR en las 3 poblaciones, el 18% de los controles, el 64% de los DCL y el 92% de los pacientes con clínica de DTA tenían amiloide positivo similar a lo reportado por ADNI en la literatura²⁶. La presencia de neurodegeneración sin amiloidosis que habla de una enfermedad no Alzheimer fue descrita como SNAP⁶; en nuestra muestra la tenían el 11% de los controles, el 6% de los DCL y el 8% de las DTA. Estos resultados son similares a los reportados en el estudio ADNI²⁷ quienes encontraron un 17% en DCL y un 7% en DTA. Algunos autores²⁸ creen que el DCL debido a EA o con SNAP es indistinguible en los rasgos clínicos, factores de riesgo y pronóstico. A partir de la presencia de amiloidosis o no en LCR los pacientes con DCL de nuestra muestra fueron divididos en 2 grupos, aquellos que tenían DCL debido a EA (amiloidosis positiva) y aquellos no tenían Alzheimer (amiloidosis negativa) ambos grupos similares en las características basales de edad, educación, sexo, y nivel cognitivo global (por MMSE). Como refirieron Caroli et al.²⁸ no se encontraron diferencias en los síntomas neuropsiquiátricos, funcionales ni neuropsicológicos salvo un resultado ligeramente menor en el recuerdo libre de la memoria episódica. Tampoco se encontró diferencias entre ambas poblaciones en la volumetría hipocámpica.

Cuando se consideró la APOE, los DCL amiloide-positivo tenían un 75% de portadores de al menos un alelo 4 y entre los negativos un 16%. Este resultado es similar al publicado por ADNI²⁹ que mostraron un 70,6% en los DCL amiloide-positivos y un 18,7% en los negativos. El 10% de los pacientes con $A\beta_{1-42}$ bajo en LCR tenían amiloide negativo en PET con marcación amiloidea; esta discordancia ha sido justificada debido a que ambos métodos marcan diferentes estadios del depósito amiloide y sistemáticamente se ha referido que primero se encuentra la reducción del $A\beta_{1-42}$ en líquido y

Tabla 2 Comparación entre DCL con amiloide positivo vs. amiloide negativo

	DCL (A+)	DCL (A-)	p
Demográficos			
N.º	55	27	
Edad, años	69,4 (6,1)	67,5 (9,9)	ns
Sexo, % mujeres	44	49	ns
Educación, años	13,5 (4,1)	14,8 (4,5)	ns
Clínica			
MMSE	27,3 (2,1)	28,5 (1,1)	ns
NPI-Q	5,7 (7,2)	1,7 (1,3)	ns
GDS	2,7 (2,6)	2,5 (2,1)	ns
FAQ	5,8 (7,5)	1,1 (0,9)	ns
Historia familiar demencia (+), %	39%	28%	ns
Hipertensión (+), %	26%	14%	ns
Dislipidemia (+), %	26%	28%	ns
Diabetes (+), %	13%	7%	ns
Historia psiquiátrica (+), %	16%	30%	ns
Cognitivo			
RAVLT recuerdo libre	1,4 (1,6)	3,6 (2,2)	< 0,005
RAVLT reconocimiento	7,1 (3,6)	8,5 (3,2)	ns
BNT	27,3 (1,6)	26 (1,1)	ns
FVS	15,6 (4,8)	17,8 (4,4)	ns
FVF	13,8 (5,5)	14,7 (5,7)	ns
Digit Span	5,8 (1,1)	6,3 (1,6)	ns
TMT A	48,4 (18,2)	43,5 (20,7)	ns
TMT B	144 (61,2)	132,7 (83,5)	ns
Figura de Rey	31,8 (7,1)	32,5 (3,6)	ns
Recuerdo de Figura de Rey	9,4 (6,3)	11,1 (6,2)	ns
Biomarcadores			
APOE			
Portadores APOE ϵ 4, %	75%	16%	< 0,001
RM			
Vol. Hipocampo izquierdo	3,3 (0,8)	3,3 (0,7)	ns
Vol. Hipocampo derecho	3,2 (0,7)	3,3 (0,5)	ns
PET con FDG (n = 17)			
Hipometabolismo PT, %	80%	43%	< 0,05
Hipometabolismo F, %	0%	14%	ns
Metabolismo normal, %	20%	43%	ns
PET con PIB (n = 17)			
PIB positivo, %	90%	0%	< 0,001
LCR			
A β ₁₋₄₂ pg/ml	381,6 (90,9)	958,8 (246,6)	< 0,001
T-tau pg/ml	558,6 (334,7)	196,8 (71,8)	< 0,001
P-tau pg/ml	85,2 (44,0)	38,9 (14,1)	< 0,001
A β ₁₋₄₂ /pTau	6,1 (4,6)	26,5 (9,5)	< 0,001
Perfil EA	0,4 (0,2)	2 (0,4)	< 0,001

BNT: *Boston naming test*; DCL (A+): deterioro cognitivo leve con amiloide positivo; DCL (A-): deterioro cognitivo leve con amiloide negativo; F: frontal; FAQ: *Functional Activities Questionnaire*; FVF: fluencia verbal fonológica (p); FVS: fluencia verbal semántica (animales); GDS: *Geriatric Depression Scale*; LCR: líquido cefalorraquídeo; MMSE: *Mini Mental State Examination*; NPI-Q: *Neuropsychiatric Inventory*; ns: no significativo; PT: parietotemporal; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; TMT A y B: *trail making test A and B* Hipometabolismo Media (DE); p (ANOVA) y post hoc de Bonferroni. ns: no significativo.

posteriormente el depósito cerebral medido por PET³⁰. En el seguimiento de los pacientes a 30 meses globalmente el 34,7% de los DCL rotaron a demencia pero cuando se

los dividió según el amiloide positivo/negativo, el 45% de los DCL amiloide-positivo (debidos a EA) contra el 20% de los DCL amiloide-negativo rotaron a demencia. Si bien casi

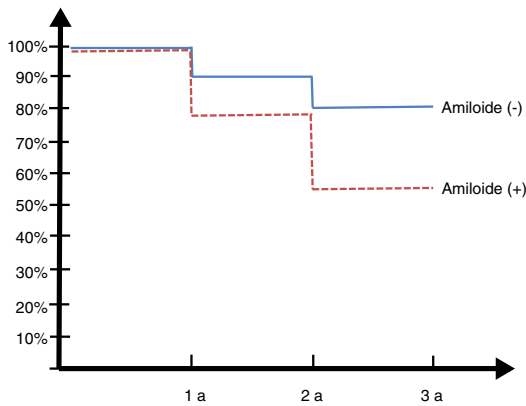


Figura 2 Curva de Kaplan Meyer en pacientes con deterioro cognitivo leve con amiloide positivo y negativo, rotación a demencia.

la mitad de los que tenían amiloide positivo rotaron, el número de conversión a demencia de los no debido a EA fue significativamente mayor a los sujetos controles como otros autores^{27,28}. Esto es sumamente importante debido a que cuando en clínica asistencial estamos frente a un DCL la presencia de amiloide nos habla de EA, pero la ausencia no nos habla de normalidad sino de la posibilidad de otra enfermedad no Alzheimer como lo referido por otros autores³¹ quienes propusieron el *primary age related tauopathy* (PART). Duyckaerts et al.³² creen que no hay evidencia de que el PART y la EA sean estrictamente 2 entidades diferentes. Dada la controversia actual en esto es sumamente importante tener más estudios para aclarar esta discusión.

Como factor limitante de este trabajo tenemos el corto seguimiento (30 meses) de una cohorte reducida de 40 pacientes (cohorte argentina del ADNI¹). Sin embargo, la ausencia de datos en la región hace válidos los descriptos en este trabajo en forma de preliminar, esperando los resultados de una cohorte mayor.

Conclusiones

Los biomarcadores de EA están permitiendo conocer en forma más detallada la fisiopatología de la enfermedad y probablemente va a ser la base para resolver en los próximos tiempos la terapéutica adecuada. La posibilidad de tener resultados locales en Latinoamérica permitirá sumar y comparar a lo obtenido en los países desarrollados y mejorar la caracterización de esta enfermedad en la práctica diaria.

Financiación

El presente trabajo ha sido subsidiado por la fundación FLENI, Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

Bibliografía

- Russo MJ, Gustafson D, Vázquez S, Surace E, Guinjoan S, Allegri RF, et al., Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Creation of the Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's Dement.* 2014;(1 Suppl):S84–7.
- García-Ribas G, Arbizu J, Carrio I, Garrastachu P, Martínez-Lage P. Biomarcadores por tomografía por emisión de positrones (PET): imagen de la patología de Alzheimer y la neurodegeneración al servicio del diagnóstico clínico. *Neurología.* 2017;32:275–7.
- Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71:505–8.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, 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.* 2011;7:270–9.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:280–92.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2012;71:765–75.
- Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol.* 2005;62:1160–3.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34:939–44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:263–9.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale*. 3rd ed San Antonio: TX Psychol Corp; 1997.
- Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21:693–703.
- Serrano C, Allegri RF, Butman J, Drake M, Harris P, Nagle C, et al. A shortened form of the Spanish Boston naming test: A useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2001;33:624–47.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1159–65.
- Tombaugh TN. Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19:203.
- Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:637–9.
- Kaufner DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelly T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the

- Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12:233–9.
19. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention.* New York: Haworth Press; 1986. p. 165–73.
 20. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37:323–9.
 21. Allegri RF, Glaser FB, Taragano FE, Buschke H. Mild cognitive impairment: Believe it or not? *Int Review of Psychiatry.* 2008;20:357–63.
 22. De Carli Ch. Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2003;2:15–21.
 23. Morris JC. Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2005;(Suppl):9–14.
 24. Allegri RF, Russo MJ, Kremer J, Taragano FE, Brusco I, Ollari JA, et al. Revisión de los nuevos criterios y recomendaciones para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer. *Vertex.* 2012;Vol. XXIII:5–15.
 25. Russo MJ, Cohen G, Chrem Mendez P, Campos J, Nahas FE, Surace EI, et al. Predicting episodic memory performance using different biomarkers: Results from Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2199–206.
 26. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization. *Neurology.* 2010;74:201–9.
 27. Lowe VJ, Peller PJ, Weigand SD, Montoya Quintero C, Tosakulwong N, Vemuri P, et al. Application of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association AD criteria to ADNI. *Neurology.* 2013;80:2130–7.
 28. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Mild cognitive impairment with suspected non-amyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology.* 2015;84:508–15.
 29. Schreiber S, Schreiber F, Lockhart SN, Horng A, Bejanin A, Landau SM, et al., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer Disease Signature Neurodegeneration and APOE genotype in mild cognitive impairment with suspected non-Alzheimer disease pathophysiology. *JAMA Neurol.* 2017;74:650–9.
 30. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-B accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain.* 2016;139:1226–36.
 31. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014;128:755–66.
 32. Duyckaerts C, Braak H, Brion JP, Buee L, del Tredici K, Goedert M, et al. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2015;129:749–56.