

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**SPECT CEREBRAL, POLIFORMISMO DEL GEN APOE Y
VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA
PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
CON DETERIORO COGNITIVO LIGERO A ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Encinas Mejías

Bajo la dirección del doctor

José Antonio Cabranes Díaz

Madrid, 2005

ISBN: 84-669-2809-X

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

SPECT CEREBRAL, POLIMORFISMO DEL GEN APOE Y
VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA PREDICCIÓN DE LA
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO
LIGERO A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

TESIS DOCTORAL

MARTA ENCINAS MEJÍAS

2005

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina física

SPECT CEREBRAL, POLIMORFISMO DEL GEN APOE Y
VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA PREDICCIÓN DE LA
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO
LIGERO A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigación que, para optar al grado de Doctor presenta Marta Encinas Mejías, bajo la
dirección del Profesor José Antonio Cabranes Díaz

Madrid , 2005

D JOSÉ ANTONIO CABRANES DÍAZ, PROFESOR ASOCIADO DE RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que Doña Marta Encinas Mejías ha realizado bajo mi dirección su
Tesis Doctoral titulada: “SPECT CEREBRAL, POLIMORFISMO
DEL GEN APOE Y VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN
LA PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
CON DETERIORO COGNITIVO LIGERO A ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER”.

Revisada la misma, reúne las condiciones necesarias para obtener el Grado de Doctor, por
lo que doy mi conformidad para su presentación a tal fin.

En Madrid, a treinta de Junio de 2005.

Fdo; D. JOSÉ ANTONIO CABRANES DÍAZ

*A mi madre, por su entrega y sacrificio.
Sin su ayuda nunca hubiera podido realizar esta tesis.
A mis hijos Diego, Iñigo y Jaime,
por enseñarme cada día lo que significa ser madre.*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. José Antonio Cabranes Díaz, director de esta tesis, por compartir conmigo sus conocimientos científicos, pero especialmente por conseguir con su dedicación, paciencia, meticulosidad y esfuerzo que esta tesis sea una realidad.

A la Dra. Ana Barabash que ha realizado el estudio genético en el Laboratorio de Psiconeuroendocrinología y Genética Molecular de la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos y además ha corregido toda la parte del manuscrito que trataba de este tema..

Sor Teresa que desde que nos conocimos, me ha apoyado siempre en todo.

A la Dra. Ana Jiménez Vicioso que, primero como compañera y luego como amiga, ha compartido conmigo mi etapa de formación como especialista en Medicina Nuclear y se ha convertido, sin serlo, en mi tutora todos estos años.

A todos los miembros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, especialmente a Doña María del Carmen Cabanes (DUE), que hicieron posible la realización de la SPECT cerebral.

Al Dr. Alberto Marcos y al Dr. Pedro Gil miembros de los Servicios de Neurología y Geriátrica del Hospital Clínico San Carlos respectivamente, que han llevado a cabo el estudio neuropsicológico de los pacientes.

A la Dra. Cristina Fernández miembro de la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos que ha llevado a cabo el análisis estadístico y ha corregido toda la parte del manuscrito que trataba de este tema. También, ha logrado que comprendiera muchos conceptos que antes no entendía.

A mi hermana Verónica y a mi cuñado D. Antonio Polo que han dedicado muchas horas a corregir mis errores informáticos.

A Doña Blanca Vázquez, a Doña Inés Ancín y a la Dra Raquel Rodríguez, por ayudarme de forma desinteresada en el momento que más lo necesitaba, sin apenas conocerme. Sin su ayuda, no hubiera podido terminar esta tesis.

A D. Eugenio Mercado que ha logrado en un tiempo record imprimir y encuadernar esta tesis.

A todas las personas que han estado cerca de mí, especialmente a mi familia, que han tenido que soportar mis nervios y mis cambios de humor durante el tiempo que ha durado la elaboración de esta tesis.

PRINCIPALES ABREVIATURAS ^(a)

AACD	<i>Age Associated Cognitive decline</i>
AAMI	<i>Age Associated Memory Impairment</i>
ADI	Area De Interés
APOE	Gen de la apolipoproteína E
ApoE	<i>Apolipoproteína E</i>
CAMDEX	<i>Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination</i>
CAMCOG	Apartado cognitivo del <i>CAMDEX</i>
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CIE-10	Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades
CIND	<i>Cognitive Impairment No Dementia</i>
DCL	Deterioro cognitivo ligero
DCLE	Deterioro cognitivo ligero estable
DCLP	Deterioro cognitivo ligero que progresa
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edition 4th</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
FPTD	Area de Interés Frontoparietotemporal derecha
FPTI	Area de Interés Frontoparietotemporal izquierda
FRD	Area de Interés Frontal derecha
FRI	Area de Interés Frontal izquierda
FSCr	Flujo sanguíneo cerebral regional
GDS	<i>Global Deterioration Scale</i>
IRF	Indice relativo de flujo

MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MEC	Mini Examen Cognoscitivo
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
PAD	Area de Interés Parietal derecha
PAI	Area de Interés Parietal izquierda
PHD	Area de Interés Parahipocampo derecha
PHI	Area de Interés Parahipocampo izquierda
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PET-FDG	PET con ¹⁸ F-fluorodeoxiglucosa
PFD	Parietal derecha
PFI	Parietal izquierda
PPA	Proteína Precursora de Amiloide
RM	Resonancia Magnética
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TED	Area de Interés Temporal derecha
TEI	Area de Interés Temporal izquierda
TELD	Area de Interés Temporal lateral derecha
TELI	Area de Interés Temporal lateral izquierda
TELPD	Area de Interés Temporal lateral posterior derecha
TELPI	Area de Interés Temporal lateral posterior izquierda
WAIS	<i>Weschler Adult Intelligence Scale</i>

(a) Hemos creído conveniente emplear en algunos casos las abreviaturas en lengua inglés por encontrarse ampliamente extendidas en la literatura médica.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. JUSTIFICACIÓN	6
2. DEFINICIÓN	9
2.1. Definiciones en las que está alterada la memoria	10
2.2. Definiciones en las que existe un deterioro de otras funciones cognitivas	12
2.3. ¿Qué implican en la clínica y en la etiología del deterioro cognitivo estas definiciones?	13
3. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL DCL	16
4. EVOLUCIÓN	21
5. MARCADORES DE EVOLUCIÓN	28
5.1. Marcadores clínicos predictores de evolución a demencia	28
5.2. Neuroimagen estructural	32
5.3. Neuroimagen funcional	40
5.4. Marcadores genéticos	47
5.4.1. Proteína precursora de amiloide	48
5.4.2. Presenilina 1	49
5.4.3. Presenilina 2	49
5.4.4. Apolipoproteína E	50
5.5. Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo	62
5.5.1. La proteína tau	62
5.5.2. El péptido β amiloide	64

6. EPIDEMIOLOGÍA	69
7. NEUROPATOLOGÍA	75
7.1. Lesiones de la enfermedad de Alzheimer	76
7.1.1. Ovillos neurofibrilares	76
7.1.2. Placas seniles	77
7.1.3. Pérdida de sinapsis	80
7.1.4. Filamentos de neuropilo	81
7.1.5. Cuerpos de Hirano	81
7.1.6. Degeneración granulovacuolar	82
7.1.7. Cuerpos de Lewy	82
7.2. Progresión de las lesiones de la enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento	83
7.3. La enfermedad de Alzheimer “preclínica”	84
7.4. Lesiones en el deterioro cognitivo ligero	85
HIPÓTESIS	90
OBJETIVOS	92
MATERIAL Y MÉTODOS	94
1. DISEÑO	95
2. SUJETOS DE ESTUDIO	95
2.1. Criterios de inclusión	96
2.2. Criterios de no inclusión	96

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO	97
3.1. Estudio clínico	97
3.2. Estudio neuropsicológico	100
3.3. SPECT Cerebral	102
3.3.1. Realización de la SPECT cerebral	102
3.3.2. Reconstrucción de las imágenes	103
3.3.3. Análisis de las imágenes	103
3.3.4. Delimitación de las ADIs de nuestro estudio	104
3.4. Estudio genético	107
3.5. Seguimiento clínico evolutivo	108
4. ANALISIS ESTADISTICO	110
RESULTADOS	113
1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	114
2. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO	115
3. ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL	124
4. ESTUDIO MULTIVARIANTE	135
5. REGRESIÓN LOGÍSTICA	146
6. ESTUDIO GENÉTICO	147
7. ESTUDIO MULTIVARIANTE	148

DISCUSIÓN	152
CONCLUSIONES	175
BIBLIOGRAFÍA	178
APÉNDICE 1	229
PRESENTACIÓN Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTE ESTUDIO	230
APÉNDICE 2	233
BECAS	234
ANEXO	235

INTRODUCCIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

La relevancia sociosanitaria de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la necesidad del desarrollo de terapias que curen o frenen la progresión de la enfermedad ha generado un incremento del interés por conocer y diagnosticar mejor los estadios iniciales de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es relativamente sencillo en las fases avanzadas, cuando ya son aparentes los trastornos de la memoria, el lenguaje, la conducta y las capacidades ejecutivas.

En la práctica, la dificultad está en realizar el diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer, teniendo en cuenta que las quejas subjetivas de memoria son muy frecuentes entre ancianos normales que no evolucionan a demencia.

Los pacientes que desarrollan una EA suelen pasar a través de un período de transición caracterizado por un declive cognitivo progresivo con unas capacidades funcionales relativamente preservadas. Recientemente se ha aceptado la denominación de deterioro cognitivo ligero que hace referencia a individuos con una alteración cognitiva, pero sin criterios de demencia.

Frente a la hipótesis previa de que los trastornos de memoria formaran parte de un continuo entre el envejecimiento normal y la EA, hoy en día hay evidencia de que el DCL es una entidad propia relacionada con la EA, diferente del envejecimiento normal. Aunque

no todos los sujetos con DCL evolucionarán a una EA, sí es sabido que el riesgo anual de progresión de los pacientes con DCL es mayor que el de la población general, un 10-12% frente al 1-2% respectivamente. Por eso, es fundamental realizar un diagnóstico precoz de los pacientes con DCL, diferenciándolos claramente de los ancianos que sufren un envejecimiento normal. Además, dado que no todos los pacientes con DCL evolucionarán a demencia, es importante buscar marcadores que identifiquen al subgrupo de pacientes con DCL con mayor riesgo de progresar a una EA. En este subgrupo se podrán aplicar más eficientemente aquellos tratamientos encaminados a retrasar y esperamos que en un futuro a prevenir la transformación del DCL a una EA.

Los marcadores utilizados en la actualidad no han logrado hacer un diagnóstico seguro de qué pacientes con DCL se hallan en una fase incipiente de una EA. No obstante se han identificado algunos que podrían estar relacionados con el desarrollo de un DCL que evoluciona a una EA.

Las pruebas neuropsicológicas tienen una utilidad limitada para discriminar entre la EA presintomática y los sujetos no demenciados. Se ha investigado el valor de varias de estas pruebas cognitivas, pero no se han obtenido resultados concluyentes.

La neuroimagen funcional es más sensible que la estructural para detectar alteraciones cerebrales en el DCL e incluso en personas sanas que tienen el riesgo de evolucionar a una enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, se encuentra entre los marcadores que se están estudiando activamente para pronosticar la evolución a EA en personas con DCL.

En cuanto a los marcadores genéticos, hay autores que afirman que la presencia del alelo $\epsilon 4$ del APOE puede predecir la evolución a demencia de los pacientes con DCL. Sin embargo, no todos los sujetos que son portadores de un alelo $\epsilon 4$ van a desarrollar una EA y muchos de los individuos que padecen la enfermedad no tienen ninguna copia de este alelo.

El desarrollo de nuevos fármacos para tratar la EA conlleva la detección lo más temprana posible de la enfermedad, con la esperanza de alcanzar una mayor eficacia terapéutica.

Por tanto, cada vez es más necesario identificar marcadores de riesgo de evolución de los pacientes con DCL a una EA, entre ciertas escalas neuropsicológicas, marcadores genéticos y patrones de flujo regional cerebral. Quizá la asociación de estos marcadores utilizados nos proporcione una mayor precisión en la predicción de la probabilidad de evolución a demencia.

2. DEFINICIÓN

Según los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (1) (*mild neurocognitive disorder*) y la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (2) (*mild cognitive impairment*), el deterioro cognitivo ligero (DCL) es un síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada de demencia (3-4).

El diagnóstico del DCL se basa en la objetivación del deterioro cognitivo, en el paciente con nivel de conciencia normal, a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y nivel académico del sujeto, teniendo en cuenta su actividad profesional.

Es necesario constatar que las alteraciones son adquiridas, mediante la declaración de un informador fiable o bien su objetivación en exploraciones diferentes.

El paciente con DCL, a diferencia del demente, tiene recursos compensadores suficientes para realizar sin dificultades notables, o con mínimas limitaciones, sus actividades diarias.

La duración mínima es imprecisa, aunque al menos de varios meses. Puede ser transitorio y reversible, o estacionario y con pocas variaciones a lo largo del tiempo, o

progresivo y convertirse en demencia sin un momento de transición claramente definido (4).

Sin embargo, el deterioro cognitivo ligero es un síndrome en el que se han incluido diversas manifestaciones clínicas y causas heterogéneas y es necesaria una correcta definición del mismo para obtener unos buenos resultados cuando se estudian los pacientes con esta enfermedad. De Carli (5) hizo una revisión en la que muestra que es fundamental utilizar unos criterios claros, concretos y uniformes para definir y clasificar correctamente a los sujetos con DCL. Este autor revisa los distintos términos que se han empleado para definir la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo de los ancianos que no cumplen criterios de demencia. De Carli agrupa las definiciones en dos categorías: la primera recoge aquellas que inciden en el deterioro de la memoria y la segunda incluye aquellas en las que existe un deterioro de otras funciones cognitivas.

2.1. Definiciones en las que está alterada la memoria

Este grupo incluye: “los olvidos seniles benignos”, “la pérdida de memoria asociada a la edad”, “la pérdida de memoria consistente con la edad” y “el deterioro cognitivo ligero”.

En 1962, Kral (6) utiliza por primera vez el término “olvidos seniles benignos” versus “malignos” para diferenciar las quejas de pérdida de memoria que no evolucionan, que tienen un buen pronóstico a largo plazo, de aquellas que indican enfermedad. El criterio diagnóstico son las quejas de pérdida de memoria.

Crook y cols (7) en 1986, fueron los primeros en establecer unos criterios específicos para definir la alteración de la memoria de los ancianos. Estos autores utilizan el término “perdida de memoria asociada a la edad”-traducción de *age associated memory impairment* (AAMI)- para definir pacientes mayores de 50 años, con una alteración subjetiva y objetiva de la memoria sin afectación de otras funciones cognitivas y, por tanto sin demencia. La puntuación en los tests de memoria es inferior en una desviación estándar o más a la media obtenida en el mismo test por adultos jóvenes.

Si se acepta que existe una pérdida fisiológica de memoria asociada a la edad, es excesivo exigir a los ancianos un rendimiento en los tests similar al de los jóvenes. Por este motivo, en 1989, Blackford y La Rue (8) consideraron más adecuado definir lo que llamaron “perdida de memoria consistente con la edad”, estableciendo una comparación de las puntuaciones con la población de referencia, (es decir, una desviación estándar a partir de la media obtenida en el mismo test por personas sanas de la misma edad) en ausencia de demencia y sin alteración de otras funciones cognitivas.

El término “deterioro cognitivo ligero” -traducción de *mild cognitive impairment* (MCI)- propuesto por Petersen y cols (3) incluye a los individuos con una pérdida de memoria sintomática y progresiva. Los criterios para su diagnóstico son las quejas subjetivas de pérdida de memoria acompañadas de una pérdida de memoria objetiva ajustada a la edad y al nivel de educación del sujeto, que no cumple criterios de demencia. Esta definición es una herramienta muy útil para identificar aquellos sujetos que pueden padecer una enfermedad de Alzheimer incipiente.

2.2. Definiciones en las que existe un deterioro de otras funciones cognitivas

Este deterioro afectaría a distintas funciones cognitivas incluyendo al lenguaje, la percepción visuoespacial y la atención. A este grupo pertenecen “el declinar cognitivo asociado a la edad”, “el declinar cognitivo ligero”, “el declinar neurocognitivo ligero” y “el deterioro cognitivo-no demencia”. Estos términos al ser más amplios pueden incluir sujetos con otras enfermedades asociadas, lo que hace que la comparación con los sujetos que sólo tienen afectada la memoria sea difícil.

Levy (9) propone el término “declinar cognitivo asociado a la edad”-traducción de *age associated cognitive decline* (AACD)- para denominar un deterioro en cualquier capacidad cognitiva relacionado con la edad. La puntuación en los tests que evalúan cualquier función cognitiva es inferior en una desviación estándar a la media obtenida por controles de la misma edad.

En la CIE-10 (2) se recoge el concepto de “declinar cognitivo ligero”-traducción de *mild cognitive decline*- que incluye el deterioro en los tests cognitivos que valoran el lenguaje, la memoria o la concentración, secundario a una enfermedad definida.

En el DSM-IV (1) se define “el declinar neurocognitivo ligero”- traducción de *mild neurocognitive decline*- como el deterioro de la memoria, del aprendizaje, del lenguaje y de las funciones percepción-motora y ejecutiva.

Graham y cols (10) proponen el término “deterioro cognitivo-no demencia” traducción de cognitive impairment no dementia (CIND)- que sería una definición más amplia ya que incluye cualquier deterioro de la memoria, del aprendizaje, del lenguaje y de las funciones percepción-motora y ejecutiva, en ausencia de demencia. Además define dos subtipos de deterioro: “el deterioro aislado de la memoria” y “el deterioro cognitivo cerebrovascular-no memoria”, debido a la alta prevalencia de la enfermedad vascular en los ancianos y la alteración que produce ésta en su memoria y su función cognitiva.

2.3. ¿Qué implican en la clínica y en la etiología del deterioro cognitivo estas definiciones?

Se considera que “la pérdida de memoria asociada a la edad” y “el declinar cognitivo asociado a la edad” pertenecen al proceso de envejecimiento normal mientras que “el deterioro cognitivo ligero”, “el deterioro cognitivo-no demencia”, “el declinar cognitivo ligero” y “el declinar neurocognitivo ligero” son estados patológicos (11)

En la práctica clínica, se han estado utilizando los términos “deterioro cognitivo ligero” para los pacientes que tienen únicamente alterada la memoria y “deterioro cognitivo-no demencia” que incluye aquellos sujetos que tienen afectadas otras funciones cognitivas distintas de la memoria.

Por otra parte, las diferentes definiciones parecen implicar una etiología o una evolución distinta en los enfermos. Así, si se tiene en cuenta la etiología del deterioro se utilizan los términos DCL “amnésico” que es un subgrupo de DCL con una alta probabilidad de evolución a demencia, concretamente a EA y “deterioro cognitivo-no

demencia-vascular” que incluye a los sujetos con una patología cerebrovascular, como las enfermedades de vaso grande o pequeño. Teóricamente, estos últimos pacientes pueden representar un estadio inicial de una demencia vascular o una demencia mixta o un grupo de pacientes con déficits cognitivos residuales después de uno o varios accidentes cerebrovasculares.

“La pérdida de memoria asociada a la edad” y “el deterioro cognitivo ligero” pueden formar parte del rango de la enfermedad de Alzheimer, aunque la enfermedad cerebrovascular también está fuertemente asociada al deterioro cognitivo ligero (12). Por otro lado, los individuos con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen más probabilidad de tener deterioros en otras funciones cognitivas derivados de una enfermedad cerebrovascular y menos probabilidad de padecer una EA. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen un deterioro aislado de la memoria que es clínica y patológicamente compatible con una EA incipiente (13-14).

Recientemente, se ha llegado a un consenso en la clasificación de los distintos tipos clínicos del deterioro cognitivo ligero (15) . Hay tres tipos de DCL: “el DCL amnésico”, “el DCL con afectación de varias funciones cognitivas” y “el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria”. “El DCL amnésico” incluye a los pacientes con una alteración de la memoria exclusivamente. “El DCL con afectación de varias funciones cognitivas” incluye pacientes con múltiples déficits cognitivos, que pueden afectar al lenguaje, función ejecutiva y función visuoespacial. Este se divide en dos subtipos: uno en el que está alterada la memoria también y otro sin alteración de la memoria. Esta diferencia es importante cuando se tiene en cuenta la evolución de estos pacientes. El tercer tipo es

“el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria”, los sujetos sólo tienen alterada una función cognitiva como el lenguaje, la función ejecutiva o la función visuoespacial y tienen una evolución diferente de la de los pacientes con afectación de la memoria. Además, Petersen afirma que lo fundamental para que los sujetos pertenezcan a cualquier tipo de DCL es que tengan una alteración mínima de las actividades de la vida diaria y no cumplan criterios de demencia.

También hay distintas etiologías relacionadas con los distintos tipos y subtipos clínicos del DCL que acabamos de exponer. Así, “el DCL amnésico” con una probable etiología degenerativa, puede representar una fase prodómica de una EA. También “el DCL con afectación de varias funciones cognitivas y de la memoria” tiene una alta probabilidad de evolucionar a una EA (16) . Por el contrario, los otros subtipos en los que hay alteración de otras funciones cognitivas tienen más probabilidad de evolucionar a otros tipos de demencia, como por ejemplo la demencia de cuerpos de Lewy (17) . Por otra parte, la depresión puede también ser la causa del “DCL amnésico” y del “DCL con afectación de varias funciones cognitivas y de la memoria” (16).

3. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL DCL

No ha habido un consenso en los criterios para el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero. Las diferencias en los criterios aplicados conducen a que en ocasiones, se incluyan el mismo grupo sujetos con una demencia incipiente, con un deterioro cognitivo relacionado con la edad y otros con un deterioro cognitivo ligero. Esto provoca resultados dispares en cuanto a la evolución de estos pacientes como consecuencia de la heterogeneidad de los criterios diagnósticos. Lo que pone en evidencia la importancia de definir correctamente el término de DCL y aplicar criterios uniformes a los pacientes para incluirlos en los distintos estudios.

Inicialmente, se propusieron los criterios de la Clínica Mayo (3), elaborados por Petersen y cols, para el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero de tipo amnésico:

- I. Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador fiable
- II. Alteración de la memoria mayor de la esperada para la edad y el nivel de educación del sujeto
- III. Función cognitiva general conservada
- IV. Actividades de la vida diaria intactas
- V. El sujeto no está demenciado

Posteriormente, estos autores (18-19) resaltan la importancia de que la pérdida de memoria sea objetiva, modificando ligeramente los criterios iniciales por los siguientes:

- I. Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador fiable
- II. Pérdida de memoria objetiva, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo del sujeto
- III. Función cognitiva general conservada
- IV. Actividades de la vida diaria intactas
- V. El sujeto no está demenciado

Estos criterios han sido utilizados por la mayoría de los autores para hacer el diagnóstico de los pacientes con DCL. Posteriormente, basándose en ellos, haciendo una descripción más detallada de los distintos puntos, y ampliando la definición del DCL incluyendo no sólo el DCL amnésico, en la reunión del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad de Neurología del año 2001 se redactaron los siguientes criterios para el diagnóstico clínico del DCL (4).

- I. Alteración de una o más de las siguientes áreas cognitivas:
 - a. Atención/concentración
 - b. Lenguaje
 - c. Gnosias
 - d. Memoria
 - e. Praxias
 - f. Funciones visuoespaciales
 - g. Funciones ejecutivas

- II. Esta alteración debe ser:
 - a. Adquirida
 - b. Referida por el paciente o un informador fiable
 - c. Objetivada en la exploración neuropsicológica
 - d. De meses de duración y constatada por el paciente con un nivel de conciencia normal

- III. La alteración cognitiva sólo interfiere mínimamente en las actividades instrumentales avanzadas de la vida diaria.

- IV. La alteración cognitiva no se asocia a trastornos del nivel de conciencia.

Por último, en el año 2004 ha tenido lugar una reunión del *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* (20) en la que se hace un revisión de todos los

criterios mencionados anteriormente y concluyen los siguientes para el diagnóstico clínico del DCL.

- I. La persona es normal, no está demenciada.
- II. Evidencia de un deterioro cognitivo demostrado por un declinar subjetivo referido por el paciente y/o un informador junto a los déficits en las pruebas cognitivas objetivas, y/o un declinar cognitivo a lo largo del tiempo cuantificado objetivamente mediante tests neuropsicológicos.
- III. Las actividades de la vida diaria están intactas y las funciones instrumentales complejas también o mínimamente afectadas.

Estos criterios en la práctica son similares a los establecidos por el Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad de Neurología.

Por tanto, podemos concluir que el paciente con DCL tiene una pérdida ligera de memoria clínicamente significativa acompañada a menudo de una alteración mínima de la atención, el lenguaje, la función psicomotora y de las actividades avanzadas de la vida diaria. Este deterioro es apreciado habitualmente por los familiares y amigos, pero no tiene suficiente intensidad para cumplir criterios de demencia.

A pesar de que los criterios para el diagnóstico del un deterioro cognitivo ligero son los que acabamos de exponer, en ocasiones algunos autores también utilizan el término de

DCL en pacientes que tienen un deterioro cognitivo y además presentan una puntuación de 0,5 en la escala *CDR*, o de 3 en la escala *GDS*, una pérdida de memoria confirmada objetivamente con una puntuación 1,5 desviaciones estándar inferior a la media para su edad en el test de Rey para el aprendizaje auditivo verbal o en la escala de memoria de *Weschler*, después de haber excluido la existencia de una enfermedad de Alzheimer.

4. EVOLUCIÓN

El término “deterioro cognitivo ligero” se ha usado en la literatura durante varios años, como un estado de transición entre el envejecimiento normal y una enfermedad de Alzheimer muy leve, pero esta afirmación puede ser cuestionada ya que no todos los sujetos con DCL desarrollan ese tipo de demencia, especialmente cuando se estudia la población general. Además algunos pacientes con DCL-amnésico pueden evolucionar a otro tipo de demencia (21).

La evolución de los pacientes con DCL ha sido una cuestión muy importante para los distintos autores y se han llevado a cabo numerosos trabajos para responder esta pregunta. En la literatura se han recogido porcentajes de progresión a demencia de los sujetos con un deterioro cognitivo muy dispares. Probablemente esta disparidad se debe a varias razones. En primer lugar, como hemos explicado anteriormente, no ha existido un consenso en los criterios diagnósticos ni en la definición del DCL y por tanto, no todos los trabajos estudian el mismo tipo de pacientes y por eso comparar sus resultados es difícil y en segundo lugar es importante tener en cuenta de dónde provienen los individuos. En la mayoría de los casos, son pequeñas muestras de pacientes reclutados por expertos en Unidades especializadas de Memoria o Demencia y son pacientes muy seleccionados que no son representativos de la población general. Por estos motivos, se encuentran diferencias respecto a la evolución de los pacientes con deterioro cognitivo ligero al revisar los trabajos de los distintos autores que han estudiado esta cuestión.

Cullum y cols (22) observan que los pacientes con DCL se deterioran más rápidamente que los ancianos normales y tienen un riesgo elevado de evolucionar a demencia.

Petersen y cols (3) afirman que los pacientes que cumplen los criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico del DCL desarrollan una demencia en un porcentaje de un 12% al año, mientras que los ancianos normales de la misma comunidad lo hacen en un 1-2% al año. Tras un periodo de seguimiento de 6 años, aproximadamente un 80% de los pacientes han progresado a una demencia (23).

Para Morris y cols (24-25) el DCL representaría un estadio precoz de la enfermedad de Alzheimer. Afirman que la mayoría de los pacientes con DCL padecen en realidad una EA muy leve que no ha sido reconocida. En su estudio todos los pacientes con DCL evolucionan a demencia tras un periodo de seguimiento de 10 años. Este grupo utiliza como criterio para diagnosticar el DCL el que los sujetos tuvieran un valor de 0,5 en la escala *CDR (Clinical Dementia Rating)*.

El estudio retrospectivo de Ritchie y cols (11) realizado con una muestra grande de sujetos obtenida en la población general, muestra que la progresión del DCL a demencia tras un periodo de 3 años, es de un 11,1%, que es claramente menor que la tasa de conversión de un 12% al año del estudio de Petersen y cols (3). Estos autores evalúan una cohorte de 397 pacientes y comparan la evolución de los pacientes que cumplen los criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico de DCL con los que cumplen criterios de “declinar cognitivo asociado a la edad”. Encuentran que estos últimos tienen una tasa de

conversión más alta a demencia un 28,6%, en contra de lo que esperaban. Por tanto, comprueban que cuando los criterios de deterioro cognitivo ligero se aplican a la población general, la predicción de evolución a demencia es inferior a la que se obtiene aplicando el concepto de “declinar cognitivo asociado a la edad”. Además, concluyen que los pacientes con DCL constituyen un grupo inestable mientras que los sujetos con “declinar cognitivo asociado a la edad” son más estables.

Bozoki y cols (26) afirman que la asociación de otros déficits cognitivos al deterioro de la memoria aumenta el riesgo de evolución a demencia. Tras un periodo de 2 años de seguimiento los pacientes con pérdida de memoria aislada desarrollan una EA en menor proporción (6%) que los que presentan alteraciones en otras funciones cognitivas (48%). Tras un periodo de seguimiento más largo (4,0 \pm 2,0 años) aumenta la proporción de pacientes que evoluciona a EA: un 24% de los pacientes del primer grupo y un 77% del segundo desarrolló una EA.

Bennett y cols (27) estudian 798 sujetos de los cuales 211 (26,4%) tenían DCL y 587 (73,6%) no tenían ningún tipo de deterioro. Tras un periodo de seguimiento de 4 años y medio un 30% de los sujetos con DCL murió y un 34% desarrolló EA, de las personas sin deterioro murieron un 13% y un 7,2% desarrolló EA. Por tanto, estos autores concluyen que las personas con DCL tienen 3 veces más riesgo de desarrollar EA que las personas sin deterioro.

Recientemente, Amieva y cols (28) realizan un estudio con 90 pacientes con DCL seleccionados con unos criterios de inclusión muy estrictos y concluyen que la tasa de

evolución a demencia tras un periodo de seguimiento de 2 años es de un 32,2%, un poco más alta que la de otros estudios que oscila entre un 10-15% (23).

Otros autores han establecido diferentes porcentajes de progresión dependiendo de la definición del deterioro y del tiempo de seguimiento: 12-38% después de 1 año (29), 36% después de 2 años (30), 18% después de 3 años (31) y 42% después de 5 años (32). Otras series, muestran un 50% a los tres años (33), un 50% a los 5 años (34-35) y un 69% a los siete años (36). En otros estudios la tasa de evolución varía entre un 27,4% tras un periodo 24,5 meses según Tian y cols (37) y un 19,5% en 2,7 años para Wolf y cols (38). Tanaka y cols (39) encuentran un 50% en dos años, Korf y cols (40) un 49% tras un seguimiento de 34 meses y Modrego y cols (41) un 51,7% tras 3 años de seguimiento.

Sin embargo, otros estudios han mostrado que algunos sujetos con deterioro cognitivo permanecen estables e incluso mejoran a lo largo del tiempo (42-46). Hay que tener en cuenta que en estos trabajos se incluyen pacientes que no cumplen criterios estrictos de DCL o están realizados en la población general. Cuando se realizan estudios en la población general los pacientes son incluidos en el grupo de DCL teniendo en cuenta las puntuaciones que han obtenido después de realizarles una serie de tests cognitivos. No se trata de pacientes que presentan una asociación de síntomas cognitivos cuya intensidad les hace acudir a las consultas y además tengan unas puntuaciones de los tests cognitivos en un rango alterado. Así mismo, se encuentran más casos de “un deterioro reversible” entre los pacientes con DCL que entre los pacientes con una demencia, ya que existen algunos factores de confusión como las enfermedades asociadas, los efectos de la medicación y la fatiga que provocan que las puntuaciones en los tests cognitivos que sean más parecidas a

las del rango del DCL que al de la demencia y por tanto los sujetos son incluidos en el grupo de pacientes con DCL, aunque en realidad no padezcan esta patología. Tras un periodo de tiempo variable al modificarse los factores mencionados anteriormente el paciente mejora y parece que el DCL que padecía “ha desaparecido”.

Entre los autores que encuentran que después de la primera evaluación un determinado porcentaje de pacientes mejoran podemos incluir a Larrieau y cols (43) que realizan un estudio longitudinal de una cohorte de 1265 sujetos de la población general. Afirman que el DCL es un buen predictor de conversión a EA y que es inestable a lo largo del tiempo, ya que un 40% de los pacientes mejoran y pasan a ser considerados como normales. Estos autores utilizan un test de memoria no verbal para valorar la pérdida de memoria, lo que puede justificar los resultados que obtienen.

También, Christiansen y cols (44) muestran en su estudio que un 22% de los pacientes con DCL mejoran después de 3 años.

Daly y cols (45) realizan su estudio en la población general, en sujetos que tienen quejas recientes de pérdida de memoria y cumplen criterios de EA posible. Estos autores utilizan una escala *CDR* modificada para evaluar a los sujetos con pérdida de memoria. Tras un periodo de seguimiento de 3 años, mejoran un 15% de los sujetos, permanecen estables un 29% y un 55% empeoran, de los cuales un 19% evoluciona a enfermedad de Alzheimer probable.

Palmer y cols (46) estudian 212 sujetos con “deterioro cognitivo-no demencia” ligero y encuentran que tras un periodo de seguimiento de 3 años, un 25% de los pacientes mejoran y un 11% permanece estable y concluyen que el “deterioro cognitivo-no demencia” es un síndrome heterogéneo en el que existe una proporción similar de pacientes que progresa a demencia (34%), muere (35%) y permanece estable o mejora (36%). En este trabajo la ausencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria por parte del paciente predice la mejoría del deterioro.

Por otra parte, Tuokko y cols (47) comparan la evolución de 801 pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” con la de 883 sujetos “sin deterioro cognitivo”. Tras un periodo de seguimiento de 5 años, encuentran que los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen más probabilidad de morir (49% vs 30%), de necesitar cuidados especiales (29% vs 14%) o de evolucionara a demencia (47% vs 15%). Por tanto los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen una evolución peor que los sujetos que no tienen deterioro cognitivo. También, Ingles y cols (48) estudian 10.263 ancianos y observan que los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” evolucionan a demencia más que los sujetos sin deterioro.

Se ha investigado menos la evolución de los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia-vascular”, que incluye a aquellos pacientes con un deterioro cognitivo originado por una enfermedad vascular, que no cumple criterios de demencia. Rockwood y cols (49) han puesto en evidencia con los pacientes del *Canadian Study of Health and Aging* que la prevalencia del “deterioro cognitivo-no demencia-vascular” es alta y Wentzel y cols (50)

afirman que cerca de la mitad de estos pacientes progresa a demencia tras un periodo de seguimiento de 5 años.

Por otra parte, no hay muchos autores que hayan comparado las tasas de evolución a demencia entre los pacientes con deterioro cognitivo ligero que tienen una etiología vascular de los que no. Luis y cols (51) estudian las tasas de conversión a demencia de unos pacientes que padecen un DCL cuya causa podría ser una enfermedad de Alzheimer incipiente (DCL-EA) y de otros con un DCL originado por una enfermedad cerebrovascular (DCL-Vascular). Basándose en la historia clínica y las evaluaciones neurocognitiva, neuropsicológica y radiológica mediante resonancia magnética, diagnostican a 99 pacientes con DCL-EA y a 35 con DCL-Vascular. Tras un periodo de seguimiento de $2,4 \pm 1,8$ años, un 44% de los pacientes progresa a demencia, un 51,5% permanece con el diagnóstico de DCL y un 4,5% es reclasificado como normal. La tasa de progresión a demencia es mayor en los pacientes con DCL-EA (50,5%) que en aquellos con DCL-Vascular (25,7%). Concluyen que el DCL-EA y el DCL-Vascular son dos subtipos clínicos de DCL que tienen una tasa de progresión distinta a demencia.

Por tanto, después de analizar esta revisión de resultados relacionados con la evolución de los pacientes diagnosticados como DCL creemos que podemos concluir con el pensamiento de Dawe y cols (52) que afirman que las diferencias encontradas en los estudios se deben a varios factores entre ellos están la procedencia de los sujetos, los criterios de inclusión y la duración del periodo de seguimiento.

5. MARCADORES DE EVOLUCIÓN

Los marcadores disponibles en la actualidad no permiten hacer un diagnóstico preclínico seguro de qué pacientes con DCL se hallan en la fase incipiente de una EA (4). No obstante, se han identificado algunos factores de riesgo que podrían estar relacionados con el desarrollo de un deterioro cognitivo y una enfermedad de Alzheimer que podemos clasificar como marcadores clínicos, de neuroimagen estructural y funcional, genéticos y biológicos en el líquido cefalorraquídeo.

5.1. Marcadores clínicos predictores de evolución a demencia

La edad avanzada, puntuaciones más bajas en algunos tests de memoria y los déficits de orientación son factores de riesgo de desarrollar demencia en pacientes con DCL (38).

Hay autores como Marquis y cols (53), Wolf y cols (38), Amieva y cols (28) y Chételat y cols (54) entre otros, que consideran la edad avanzada en sí misma como un marcador de riesgo de evolución a EA, es decir, cuánto mayor es la edad de los pacientes con DCL mayor es el riesgo de progresión a EA. Sin embargo, hay otros autores como Luis y cols (51), Huang y cols (55) y Arnaiz y cols (21) que no encuentran diferencias significativas en la edad entre los pacientes con DCL estable y los que evolucionan a EA.

La asociación de más de uno de estos marcadores clínicos parece tener una mayor predicción de evolución, Marquis y cols (53) demuestran que la edad avanzada, peores puntuaciones en el test de memoria lógica, la dificultad para la deambulaci3n y la atrofia

del hipocampo son marcadores independientes del riesgo del desarrollo de un deterioro cognitivo en ancianos normales.

Bozoki y cols (26) afirman que la asociación de otros déficits cognitivos al deterioro de la memoria aumenta el riesgo de evolución a demencia.

Visser y cols (56-57) afirman que la edad, las puntuaciones de las pruebas de memoria diferida, del *MMSE* y de la escala *GDS* y las medidas de la inteligencia pueden discriminar los individuos que desarrollan una demencia y los que no.

Estudios longitudinales (58-60) de ancianos sanos con un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad de Alzheimer muestran que éstos obtienen puntuaciones más bajas en los tests neuropsicológicos basales que aquellos que siguen sanos.

En este sentido, también en el trabajo de Bennett y cols (27) los pacientes con DCL que presentan puntuaciones más bajas en la escala de deterioro global inicial tienen más riesgo de desarrollar una enfermedad de Alzheimer. Las personas con un deterioro cognitivo ligero presentan puntuaciones más bajas en todos los tests cognitivos al inicio del estudio y además se produce con mayor rapidez a lo largo del tiempo un deterioro de la memoria episódica y semántica y la velocidad de percepción respecto a los sujetos sin deterioro. No encuentran diferencias en la progresión del deterioro de la memoria de trabajo y la habilidad visoespacial.

La utilidad de cualquier batería de tests realizados para identificar pacientes con DCL dependerá del contenido de los mismos. Estos tests deben incluir pruebas de aprendizaje, evocación diferida, atención selectiva y funciones ejecutivas, que proporcionarán una valiosa información para el *screening* y diagnóstico de DCL si son interpretados correctamente (4).

El primer signo clínico de los pacientes con deterioro cognitivo ligero es la pérdida de memoria, referida por ellos o por familiares y amigos, verificada mediante tests psicométricos.

Con frecuencia, en las personas con un deterioro cognitivo ligero se pueden demostrar, además de las alteraciones de la memoria, unos rendimientos alterados en otras esferas cognitivas, como son: el lenguaje, la atención, las tareas visuoespaciales, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva. Es posible que precisamente la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva -ambas relacionadas con la región prefrontal-sean las primeras en cambiar (61).

También se observan en estos pacientes mínimas alteraciones de la orientación temporoespacial. (62). Así mismo, la atención y las tareas visuoespaciales están afectadas precozmente en los pacientes con un deterioro mínimo (63).

La puntuación del MMSE oscila entre 25-27 en los pacientes con DCL (62,64).

Los pacientes con deterioro cognitivo ligero tienen una alteración más rápida de las actividades de la vida diaria, de la memoria episódica, de la memoria semántica, de la velocidad de percepción (27) y de la memoria lógica (53) comparada con la de los sujetos sin deterioro cognitivo. También, los pacientes con DCL como los enfermos con EA presentan trastornos por disfunciones frontales con alteraciones del comportamiento como la apatía o la disfunción de la ejecución (65-66). Cuando el deterioro progresa los pacientes tienen problemas con la respuesta inhibitoria y la velocidad del cambio de la atención, además tienen alterada la memoria episódica como los enfermos con demencia leve.

La dificultad para fijar información episódica en la memoria es un marcador preclínico del desarrollo de EA (67).

En los últimos años muchos estudios (21,22,27,46,53,56,57,66,68) se han llevado a cabo para identificar qué pacientes con quejas de pérdida de memoria desarrollarán una demencia. Para estos autores, la valoración neuropsicológica es un método de exploración barato y útil para identificar los cambios de la función cerebral y tiene la ventaja de no requerir instrumental sofisticado.

Sin embargo, para otros autores como Tian y cols (37) la evaluación neuropsicológica no es lo suficientemente precisa en la práctica clínica. Los parámetros cognitivos obtenidos en los tests neuropsicológicos pueden ayudar al diagnóstico clínico y al pronóstico, aunque no con la precisión deseada. Por lo tanto, es necesaria la utilización de otras técnicas complementarias para mejorar dicha exactitud.

5.2. Neuroimagen estructural

Las pruebas de neuroimagen parecen jugar un papel muy importante en el diagnóstico diferencial de los pacientes con pérdida de memoria y para estudiar su evolución a lo largo del tiempo (69). Numerosos trabajos han utilizado las técnicas de neuroimagen estructural (tomografía computarizada o resonancia magnética (RM)) y funcional (SPECT, PET o espectroscopía por resonancia magnética) para la evaluación del DCL.

En primer lugar vamos a hacer una revisión de los trabajos de los autores que han empleado las técnicas de neuroimagen estructural.

Los estudios realizados con resonancia magnética (70-72) muestran la presencia de una atrofia del hipocampo en los pacientes con deterioro cognitivo ligero respecto a los controles sanos.

Para Jack y cols (73) la disminución del volumen del hipocampo es un marcador que tiene valor predictivo, independientemente de otras variables, de la evolución de pacientes con DCL a EA.

Estos mismos autores (74) evalúan de forma longitudinal la atrofia cerebral y la función cognitiva a lo largo de 3 años. Encuentran una correlación entre la tasa de cambio del volumen del hipocampo, la modificación de la situación cognitiva y el estadio clínico de los sujetos. Observan una atrofia del hipocampo en los pacientes con EA mayor que en

el resto de los sujetos. También, la disminución de volumen anual es mayor en estos pacientes. Además, a lo largo del tiempo la pérdida de volumen es mayor en aquellos pacientes con DCL o controles que evolucionan a enfermedad de Alzheimer. La atrofia hipocámpica progresiva se correlaciona con el estado cognitivo inicial y con el deterioro de la función cognitiva.

Yamaguchi y cols (75) afirman que la atrofia del hipocampo izquierdo es un buen marcador del deterioro cognitivo ligero. Para estos autores existe una correlación inversa entre ésta y las puntuaciones del MMSE en los pacientes con una puntuación de 0,5 en la escala de *CDR* que cumplen criterios de DCL, evaluados a lo largo de un periodo de seguimiento de 5 años.

Pantel y cols (76) encuentran que los pacientes con DCL presentan una disminución del volumen del giro parahipocámpico derecho respecto a los controles y esta atrofia sería un marcador precoz de la EA.

Bottino y cols (77) afirman que las medidas del volumen de las regiones del lóbulo temporal (amígdala, hipocampo y giro parahipocámpico) son útiles para hacer un diagnóstico diferencial entre los sujetos con EA y con DCL y los ancianos sanos.

Recientemente, Korf y cols (40) afirman que la atrofia del temporal medial puede predecir la progresión a demencia en pacientes con DCL. Estudian 75 pacientes con DCL y miden la atrofia del temporal medial mediante una escala visual estandarizada. Tras un periodo de seguimiento de 34 meses, un 49% de los pacientes cumple criterios de

demencia. Estos autores concluyen que la medida de la atrofia del temporal medial es un factor de predicción muy bueno y además independiente de la edad, sexo, nivel educativo, de la puntuación del MMSE y de la escala *CDR*, para la predicción de la evolución de los pacientes con DCL.

Convit y cols (78) determinan los volúmenes de otras estructuras cerebrales, además de la región hipocámpica. Estudian 26 ancianos normales y 20 ancianos con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 3 años, 2 ancianos sanos y 12 con DCL desarrollan una EA. Estos autores observan que la atrofia de los giros occipitotemporal medial (fusiforme), temporal inferior y medio predice el desarrollo de una EA en individuos sin demencia, con una sensibilidad del 92,8%, mientras que la atrofia del temporal anterior (hipocampo, giro parahipocámpico) tiene una sensibilidad del 57%.

Recientemente, Wolf y cols (79) comprueban que la atrofia del hipocampo es un buen marcador de la transición entre los ancianos sanos y los pacientes con DCL, mientras que la atrofia cerebral diferencia a los pacientes con DCL de los que padecen una EA.

Por otro lado, se han estudiado otras estructuras anatómicas como la corteza entorrinal. Para algunos autores (80-81) el estudio de los cambios en la corteza entorrinal puede aumentar la sensibilidad del diagnóstico precoz del DCL y de la EA o de evolución a EA.

Por el contrario, Xu y cols (82) afirman que los resultados del estudio de la medida entorrinal no son superiores al estudio del volumen del hipocampo. Estudian el grado de

atrofia entorrinal frente a la del hipocampo para valorar su capacidad de discriminación en 30 controles, 30 pacientes con DCL y 30 con EA. Para estos autores, sería mejor medir el volumen del hipocampo, porque la medida de la corteza entorrinal es más difícil de realizar debido a su localización anatómica y su tamaño, lo que la hace susceptible a los artefactos de la imagen.

Sin embargo, para Du y cols (83) la medida de la corteza entorrinal es mejor que la del hipocampo para distinguir el DCL de la EA. Estos autores estudian los cambios en la corteza entorrinal y en el hipocampo en pacientes con DCL, con EA y controles sin deterioro cognitivo. Los volúmenes de la corteza entorrinal y del hipocampo estaban disminuidos en los que tenían DCL y EA respecto a los controles. Además en los que tenían EA la disminución era mayor en la corteza entorrinal. Encuentran una correlación significativa entre los volúmenes de la corteza entorrinal y del hipocampo en el DCL y la EA, pero no en los controles. Por tanto, concluyen que la reducción del volumen de la corteza entorrinal y del hipocampo son signos precoces de la EA.

Recientemente, en un estudio longitudinal de Toledo y cols (84) han comparado mediante resonancia magnética el cambio de los volúmenes de la corteza entorrinal y del hipocampo en 27 pacientes con DCL tras un periodo de seguimiento de 36 meses. Ambos son buenos predictores e independientes de la conversión de los pacientes con DCL a EA, aunque el volumen entorrinal derecho es el que mejor predice la conversión con una concordancia del 93,3%.

Pennanen y cols (85) afirman que la pérdida del volumen de corteza entorrinal predomina sobre la del hipocampo en los pacientes con DCL, mientras que en los enfermos con EA leve la atrofia del hipocampo es más pronunciada. Estos autores estudian los volúmenes del hipocampo y la corteza entorrinal en 59 controles, 65 pacientes con DCL y 48 con EA. Los controles presentan unos volúmenes de estas estructuras mayores que los pacientes con DCL que a su vez son superiores a los de los enfermos con EA. El volumen de la corteza entorrinal es la medida que mejor discrimina entre los controles y los pacientes con DCL. Sin embargo, la medida del hipocampo es la que mejor distingue entre los controles y los enfermos con EA y entre los pacientes con DCL y los enfermos con EA. Estos resultados sugieren que la atrofia de la corteza entorrinal precede a la atrofia del hipocampo en la EA.

Karas y cols (86) creen que la pérdida de volumen de la sustancia gris en el temporal medial es una característica de los sujetos con DCL y en el parietal y cíngulo de los pacientes con EA. En su trabajo, comparan la sustancia gris cerebral de 33 pacientes con EA, 14 controles y 22 sujetos con DCL-amnésico. El volumen de la sustancia gris de los sujetos con DCL es mayor un 6,2% que el de los enfermos con EA y un 6,5 menor que el de los controles. Además, los sujetos con DCL presentan una disminución de sustancia gris en las siguientes áreas: lóbulo temporal medial, ínsula y tálamo comparada con los controles y un aumento de la misma en las áreas de asociación parietales y cíngulo anterior y posterior respecto a los pacientes con EA.

Por otra parte, como no todos los pacientes con DCL tienen cambios en el volumen cerebral se utiliza la ratio de transferencia de magnetización–traducción de *magnetization*

transfer ratio- (MTR) que nos permite estudiar los cambios histológicos que se producen en los tejidos cerebrales. Kabani y cols (87) encuentran que la *MTR* de ambos lóbulos temporales es menor en los pacientes con DCL, aunque no se observen cambios volumétricos significativos. Sin embargo, los pacientes con EA tienen una reducción significativa del volumen de ambos temporales y de la *MTR*. Por tanto, concluyen que los cambios en la *MTR* pueden predecir precozmente la evolución del DCL a EA, antes de que se detecten cambios volumétricos en la resonancia magnética convencional.

También, Van de Flier y cols (88) utilizan la transferencia magnética en su estudio y encuentran que la altura de los picos de los histogramas de los pacientes con EA y con DCL es más baja que la de los controles en todo el cerebro de forma global y en los lóbulos frontales y temporales, lo que refleja un daño estructural cerebral. Los pacientes con EA tienen más atrofia en todas las áreas estudiadas respecto a los controles. Los pacientes con DCL sólo se diferencian de los controles en la atrofia de los lóbulos temporales.

La espectroscopia de protones ha sido otra de las técnicas de resonancia magnética que se ha utilizado en el estudio de los pacientes con DCL y la EA (89). Mediante esta técnica se puede obtener información cerebral *in vivo* de forma no invasiva. Así se pueden determinar y cuantificar sustancias relevantes en el metabolismo cerebral, como son el N-acetilaspártato, compuesto relacionado con la disfunción/muerte cerebral, la creatinina/fosfocreatinina, marcador global del metabolismo cerebral, los compuestos de colina, que parecen estar alterados en procesos con un alto recambio de membranas, y el mioinositol, que parece estar relacionado con la función cerebral (90).

Kantarci y cols (91) observan en los pacientes con DCL y EA un aumento del pico del mioinositol en el cíngulo posterior, respecto a los controles. Además, en los pacientes con EA existe una reducción del pico del N-acetil-aspartato en el lóbulo temporal superior izquierdo y en cíngulo posterior y un aumento en el pico de la colina en el cíngulo posterior comparado con los DCL y los controles.

Por otra parte, Catani y cols (92) estudian la sustancia blanca peritrigonal mediante espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con DCL, observando un aumento del cociente mioinositol/creatinina, sin alteraciones en el de N-acetil-aspartato/creatinina, mientras que los pacientes con EA tenían un aumento del cociente mioinositol/creatinina y una disminución del cociente N-acetil-aspartato/creatinina.

Parnetti y cols (93) encuentran una disminución del pico del N-acetil-aspartato en los pacientes con DCL y EA.

Recientemente, Chantal y cols (94) realizan un estudio más detallado que incluye la corteza tóporoparietal, prefrontal y el lóbulo temporal medial. Estudian 14 pacientes con DCL, 14 con EA y 14 controles. Los pacientes con DCL y EA muestran una reducción pico del N-acetil-aspartato y del pico de colina en el lóbulo temporal medial respecto a los controles. Además, los pacientes con EA tenían un aumento del pico del mioinositol en todas las regiones estudiadas respecto a los controles y los pacientes con DCL. Concluyen que los pacientes con DCL y con EA presentan el mismo patrón metabólico en el lóbulo temporal medial y que el aumento en el pico del mioinositol es una característica asociada fundamentalmente con la enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, Martínez-Bisbal y cols (95) estudian en la utilidad de la espectroscopia por resonancia magnética en el diagnóstico de diferentes entidades en las que existe un deterioro cognitivo. Comparan los patrones de la enfermedad de Alzheimer, de la demencia vascular, del deterioro cognitivo ligero y de los pacientes con depresión mayor asociada a un deterioro cognitivo. Encuentran diferencias significativas en el cíngulo posterior entre los pacientes con demencia (Alzheimer y vascular) y los que no tienen demencia (DCL y depresión mayor). El cociente N-acetilaspártato/mioinositol es el que presenta una mayor sensibilidad (82,5%) y especificidad (72,7%) para diagnosticar a los pacientes con una EA. Además los cocientes N-acetilaspártato/mioinositol y mioinositol/creatinina sirven para diferenciar las cuatro patologías.

En resumen, la neuroimagen estructural muestra que existe una disminución de los volúmenes de la corteza entorrinal y del hipocampo de los pacientes con deterioro cognitivo ligero respecto a los sujetos sin deterioro cognitivo y además es un factor de riesgo de evolución a enfermedad de Alzheimer. No obstante estas medidas no tienen un valor predictivo alto cuando se considera un caso individual (96).

Por tanto, se puede afirmar que la resonancia magnética es capaz de ayudar al diagnóstico de pacientes con DCL y con EA. Así, parece que la atrofia de estructuras temporales mediales, en especial del hipocampo, ayuda claramente a diferenciar a los pacientes con DCL de los controles. En segundo lugar, parece que esta técnica también puede proporcionar marcadores de valor pronóstico en pacientes con deterioro cognitivo ligero, identificando a aquellos que evolucionarán a una enfermedad de Alzheimer. Estos

marcadores son la atrofia hipocámpica inicial, así como la de otras estructuras temporales y la atrofia progresiva hipocámpica (90)

5.3. Neuroimagen funcional

Los estudios de neuroimagen funcional (SPECT, PET) muestran alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo de los pacientes con DCL y EA (97-98).

La mayoría de los estudios (99-108) realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran una hipoperfusión o hipometabolismo bilateral en las áreas corticales de asociación temporoparietales.

Existen menos trabajos realizados en pacientes diagnosticados de DCL con SPECT y PET en relación a los de la enfermedad de Alzheimer. Se han realizado dos tipos de estudios en pacientes con pérdida de memoria. Unos han estudiado de forma transversal las posibles diferencias entre los pacientes con DCL, con EA y los controles. Estos trabajos muestran que los pacientes con DCL presentan una disminución del flujo sanguíneo cerebral o del metabolismo de la glucosa fundamentalmente en los lóbulos temporales y parietales (109). Los otros estudios son prospectivos y se basan en comprobar si las alteraciones observadas en los pacientes con DCL son capaces de predecir la evolución a demencia en distintos periodos de seguimiento. La disminución del flujo o del metabolismo en las áreas de asociación temporoparietales, en el cíngulo posterior y en el hipocampo se asocia con un aumento del riesgo de tener un declinar cognitivo progresivo en los pacientes con deterioro cognitivo ligero (96).

Entre los trabajos transversales realizados con SPECT comentamos los más relevantes:

Ishiwata y cols (110) estudian el flujo sanguíneo regional cerebral (FSCr) de sujetos con pérdida de memoria asociada a la edad (AAMI) y los comparan con los que tienen enfermedad de Alzheimer leve y con controles sanos. Al analizar sus resultados encuentran una disminución del FSCr en el lóbulo temporal medial en los pacientes con AAMI y con EA, respecto a los controles. Los pacientes con EA presentaban además, un FSCr reducido en frontal, temporal, parietal y cerebelo al compararlos controles.

Parnetti y cols (93) también encuentran una disminución del FSCr en frontal, temporoparietal, y temporooccipital únicamente en los pacientes con EA. A diferencia de Ishiwata y cols no encontraron diferencias significativas entre los AAMI y el grupo control. Constatan una correlación positiva entre la disminución del flujo en el córtex temporoparietal y el grado de deterioro cognitivo.

Por último, Hogh y cols (111) encuentran una hipoperfusión en el lóbulo temporal, más acusada en el lado izquierdo y en el lóbulo occipital derecho en 32 pacientes con DCL-amnésico al compararlos con 15 controles.

Entre los trabajos prospectivos destacan los de los siguientes autores:

Celsis y cols (112) estudian mediante SPECT realizada con ^{133}Xe el flujo cerebral de 24 pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad, 18 con EA y 18 controles. Los

pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad presentaban un flujo más bajo y unas puntuaciones más bajas en los tests de memoria en la evaluación inicial respecto a los controles, aunque estos parámetros eran más altos que los de los pacientes con EA. Tras el periodo de seguimiento de 3 años, 5 pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad desarrollaron EA, en todos ellos disminuyó el flujo cerebral y la memoria empeoró. En la SPECT basal la única diferencia que presentaban respecto a los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad que permanecieron estables era una asimetría temporoparietal marcada. En la segunda SPECT, el flujo era mayor en los controles que en los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad que permanecieron estables, y estos a su vez presentaban un flujo superior al de los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad que desarrollaron EA, pero que por otra parte era mayor al de los pacientes con EA de más larga evolución.

McKelvey y cols (113) afirman que la SPECT cerebral no es útil para predecir qué pacientes con DCL van a desarrollar EA. Sin embargo, estos resultados no parecen tener una gran consistencia ya que estos autores sólo hacen una valoración cualitativa mediante análisis visual de las imágenes obtenidas y las clasifican en normales y anormales, mientras que el resto de los autores que sí encuentran útil la SPECT realizan una valoración semicuantitativa de las imágenes mediante la determinación de áreas de interés.

Kogure y cols (114) realizan un estudio longitudinal con ^{99m}Tc -ECD-SPECT en 32 pacientes con DCL y 45 ancianos sanos. En la SPECT basal, en los pacientes con DCL observan una reducción significativa del FSCr en el cíngulo posterior y precuña respecto a los controles. Tras un periodo de seguimiento de 11 a 25 meses (media: 15 meses),

observan que también existe una reducción significativa del flujo sanguíneo a lo largo del tiempo en el hipocampo izquierdo y giro parahipocámpico y en distintas áreas corticales: frontal, parietal y occipital, en el grupo de DCL respecto a los controles.

El cíngulo es una estructura que parece tener relevancia en el seguimiento evolutivo de los pacientes con DCL (115). Okamura y cols (116) afirman que los pacientes con DCL que muestran hipoperfusión del cíngulo posterior tienen mayor riesgo de desarrollar una EA. Estos autores realizan una SPECT con ^{123}I -IMP a pacientes con DCL, con EA y a ancianos sanos y miden el FSCr en determinadas áreas: cíngulo posterior, frontal, temporal y parietal. En los resultados obtenidos encuentran una disminución significativa del FSCr en el cíngulo posterior en pacientes con DCL y en los que tenían EA comparados con el grupo control. También, observan una reducción del FSCr en las áreas corticales frontal, temporal y parietal pero sólo en los pacientes con EA comparados con los controles. La sensibilidad y la especificidad que estos autores obtienen al utilizar el FSCr del cíngulo posterior como marcador diagnóstico para diferenciar entre los pacientes con DCL y los controles es del 80%.

También, Huang y cols (55) creen que el cíngulo posterior es un predictor del desarrollo de una EA en pacientes con DCL. Cuantifican el flujo cerebral mediante SPECT en 54 pacientes con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 17 progresan a EA y 37 permanecen estables con DCL. Los pacientes que progresan a EA presentan una hipoperfusión en el cíngulo posterior respecto a los que permanecen estables. Concluyen que la disminución del FSCr en el cíngulo posterior aparece dos años antes de que los pacientes con DCL cumplan criterios de EA.

Sin embargo, el trabajo de Tanaka y cols (39) no apoya esta afirmación. Estos autores han publicado un trabajo de SPECT cerebral en 28 sujetos que tenían pérdida de memoria. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 14 pacientes desarrolló EA. Encuentran que tanto los pacientes que permanecen estables, como los que evolucionan a enfermedad de Alzheimer presentaban una hipoperfusión en el cíngulo posterior y en el temporal medial. Así mismo, existe una disminución del flujo en el parietal y cíngulo anterior en los que progresan a EA. Estos resultados les hicieron concluir primero que la SPECT cerebral es muy útil para distinguir aquellos pacientes con pérdida de memoria que desarrollarán una EA de los que no, segundo que la hipoperfusión temporal medial típica de la EA también la presentan los pacientes que permanecen estables, tercero que la hipoperfusión del cíngulo posterior no es útil para diferenciar entre los pacientes con pérdida de memoria que desarrollarán una EA de los que no y cuarto que parece que el cíngulo anterior y el lóbulo parietal cuando presentan una hipoperfusión sí son buenos marcadores para predecir la evolución a EA.

Johnson y cols (117) identifican unas áreas con una perfusión disminuida que pueden predecir la evolución de pacientes con DCL a EA. Se trata del hipocampo-amígdala, el cíngulo posterior y anterior, y el tálamo. La perfusión de estas áreas está disminuida en los pacientes con DCL que evolucionan a Alzheimer en relación a los que los permanecen estables.

Entre los estudios realizados con PET con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG) hemos creído conveniente destacar:

De Santi y cols (118) determinan el volumen del hipocampo con resonancia magnética y el metabolismo de la glucosa de la región entorrinal con PET-FDG y afirman que son dos excelentes marcadores para diferenciar entre ancianos sanos y con DCL. Sin embargo, para diferenciar entre pacientes con DCL y EA creen que es mejor la región neocortical temporal.

De Leon y cols (119) afirman que la reducción del metabolismo cerebral en la corteza entorrinal así como la disminución de su volumen puede predecir en ancianos sanos la evolución a DCL tras tres años de seguimiento.

Por otro lado, para Arnaiz y cols (21) la cuantificación del metabolismo cerebral en regiones temporoparietales y la evaluación de la función visuoespacial pueden predecir la evolución de pacientes con DCL a EA en un periodo de 3 años. Ellos estudian 20 pacientes con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 36,8 (10-75) meses, 9 pacientes evolucionan a EA y 11 permanecen estables con DCL. La cuantificación del metabolismo cerebral en la región temporoparietal izquierda mediante PET tiene una exactitud diagnóstica del 75% para clasificar correctamente los pacientes que evolucionan a EA y los que no y la evaluación de la función visuoespacial mediante el test del diseño de bloques tiene una exactitud del 65%. Cuando se asocian ambas metodologías la exactitud diagnóstica aumenta hasta un 90%.

Chételat y cols (54) cuantifican el metabolismo de la glucosa con PET-FDG en 19 pacientes con DCL y 15 controles. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, 10 pacientes presentan un DCL estable (DCLE) y 7 tienen DCL que progresa a demencia

(DCLP). Los pacientes con DCLP presentan una disminución del metabolismo de la glucosa en el córtex temporoparietal derecho respecto a los pacientes con DCLE. En la valoración neuropsicológica, los pacientes con DCLP presentan puntuaciones más bajas que los pacientes con DCLE en el MMSE, en la escala global de *Mattis* y en los tests de memoria episódica. La exactitud diagnóstica para discriminar entre pacientes con DCLE y DCLP de estos tests es del 85% para la escala global de *Mattis* y del 92% para el subtest de memoria de la escala de *Mattis*, que es inferior a la de la PET-FDG en el córtex temporoparietal derecho que es del 100%.

Posteriormente, Chételat y cols (120) estudian las bases morfológicas y funcionales de la codificación y la evocación mediante resonancia magnética y PET-FDG en 21 pacientes con DCL-amnésico y 30 controles. Los déficits en la codificación y la evocación se correlacionan con una disminución de la densidad de la sustancia gris del hipocampo en los pacientes con DCL-amnésico respecto a los controles. La alteración en la codificación se correlaciona con una disminución en del metabolismo de la glucosa en el hipocampo mientras que la de la evocación se correlaciona con la del cíngulo posterior.

Drzezga y cols (121) estudian el metabolismo de la glucosa de 22 pacientes con DCL y un grupo control. Tras un periodo de seguimiento de 12 meses, 12 pacientes presentan un deterioro ligero estable y 8 tienen un deterioro que progresa a demencia. En la PET basal, ambos grupos de pacientes tienen una disminución del metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior, respecto a los controles. Sólo, los pacientes con un deterioro cognitivo que progresa a demencia presentan una disminución del metabolismo en la región temporoparietal, respecto a los controles. Después de un año, aparece una disminución de

la captación de la glucosa en el prefrontal, empeorando la captación del lóbulo parietal y del cíngulo posterior en los pacientes con un deterioro cognitivo que progresa a demencia. No se observan cambios en los pacientes con un deterioro cognitivo estable.

5.4. Marcadores genéticos

Hoy en día se considera que la enfermedad de Alzheimer tiene una etiología multifactorial con un fuerte componente genético. Se acepta la división de la enfermedad en dos categorías distintas: la forma familiar y la forma esporádica. La forma familiar ocurre aproximadamente en el 15% de todos los casos, mientras que la forma esporádica representa el 85% restante y en general se cree que tiene un inicio tardío, ocurriendo después de los 65 años (122).

Hasta el momento se han identificado tres genes cuyas mutaciones causan la forma de la EA de inicio precoz y herencia autosómica dominante, que representa menos del 5% de todos los casos de EA. Se trata del gen PPA, que codifica para la proteína precursora del péptido β -amiloide, y de los genes PS1 y PS2, que codifican para la presenilina-1 y presenilina-2 respectivamente.

Las mutaciones de la PS1 se localizan a lo largo de todo el gen, aunque existen zonas con mayor densidad de mutaciones en las regiones que codifican para los dominios transmembrana, señalando la importancia de estos dominios en el mantenimiento de la estructura y la funcionalidad de la proteína. Las mutaciones de la PPA se localizan cerca de los sitios de corte de las secretasas y las de la PS2 en sus regiones homólogas con PS1.

5.4.1. Proteína precursora de amiloide

El primer gen que se identificó en asociación con la EA fue el gen de la PPA en el cromosoma 21. El gen PPA codifica para un transcrito que, una vez traducido, codifica para un único polipéptido transmembrana de aproximadamente 750 aminoácidos. La unión alternativa del exón 7 y el exón 8 da lugar a un polipéptido de 695 aminoácidos, que se expresa en altas concentraciones en el sistema nervioso central. La PPA se sabe que experimenta una serie de reacciones proteolíticas que dan lugar a un péptido de menor tamaño, constituido por 40-42 aminoácidos denominado péptido β -amiloide ($A\beta$).

No se conoce la función concreta de la PPA, pero se cree que tiene un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol y participa de forma indirecta en la reinervación y restitución sináptica. Las formas familiares de EA con una mutación del gen de la PPA presentan un inicio en la quinta década de la vida.

En el momento actual se desconoce el o los mecanismos por los cuales una mutación selectiva de la PPA está relacionada con la EA. La explicación más obvia es que una mutación del gen de la PPA se relaciona con una sobreproducción de una forma de β -amiloide neurotóxica, denominada como péptidos β 1-42 / 1-43 (123) . La polimerización de estas fibras da lugar a la formación de placas seniles en el cerebro de pacientes con EA.

5.4.2. Presenilina 1

Las mutaciones del gen de la PS1 en el cromosoma 14 también están implicadas en la forma familiar de la EA.

El gen de la PS1 se transcribe en varios órganos y tipos celulares. En el cerebro se expresa en distintos tipos celulares del hipocampo, del cerebelo, del bulbo olfatorio y de las áreas estriadas.

Las mutaciones en el gen de la PS1 se han relacionado con el inicio en la tercera-cuarta década de la vida de algunas formas familiares de la EA.

Como en las mutaciones del gen de la PPA, las mutaciones del gen de la PS1 se asocian a una superproducción del péptido β -amiloide 1-42 en el cerebro y en los fibroblastos de los sujetos afectados (123).

5.4.3. Presenilina 2

Tras la clonación del gen de la PS1 en el cromosoma 14, se identificó una secuencia similar en el cromosoma 1, denominado gen de la PS2.

La PS2 se expresa de forma más amplia pero menos abundante que la PS1. Las presenilinas están relacionadas con el tránsito y/o transporte de proteínas al interior de la célula.

La media de edad en los portadores de la mutación del gen de la PS2 es de 40 a 85 años.

5.4.4. Apolipoproteína E

El gen de la apolipoproteína E (APOE: gen; apoE: proteína) es el primer gen de susceptibilidad relacionado con la EA de inicio senil.

En el año 1993 y como resultado de una búsqueda sistemática en familias en las que previamente se había encontrado ligamiento con marcadores polimórficos del cromosoma 19 (Pericak), se identificó al gen APOE como el responsable del ligamiento de la EA con un *locus* en el cromosoma 19 en familias con EA tardía, especialmente con el alelo $\epsilon 4$ de este gen APOE (125).

La apoE es una proteína plasmática de 299 aminoácidos implicada en el transporte del colesterol y de otros lípidos en diferentes tejidos. Se sintetiza principalmente en el hígado, aunque el cerebro es el segundo centro de síntesis. En el cerebro son los astrocitos y la microglía las principales células productoras de apoE, que desempeñan un importante papel en el mecanismo de regeneración neuronal; las células liberan apoE al medio para poder captar los lípidos y el colesterol de las membranas neuronales dañadas por el trauma (126). Aunque en menor cantidad parece que en el cerebro humano también las neuronas producen apoE (127) (Xu).

La apoE presenta tres isoformas comunes: E2, E3 y E4, codificadas por tres alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, de un único locus en el cromosoma 19 (128,129). En la población general española, la frecuencia del alelo $\epsilon 3$ es de un 85%, la del alelo $\epsilon 4$ es del 10% y la del alelo $\epsilon 2$ de un 5% (130).

Algunos autores (131-137) han establecido que el riesgo de padecer EA aumenta cuando un sujeto es portador de un alelo $\epsilon 4$. Además, para Corder y cols (132) este riesgo es dependiente de la dosis y aumenta hasta tres veces por cada alelo $\epsilon 4$ que se presenta.

El alelo $\epsilon 4$ también se relaciona con la edad de inicio de la enfermedad, los pacientes homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ presentan los síntomas de la enfermedad antes que los pacientes heterocigotos $\epsilon 3/\epsilon 4$ (133-134). En cambio, el alelo $\epsilon 2$ tendría un efecto protector frente a la EA (138).

Es importante destacar que la presencia del alelo $\epsilon 4$ del APOE es necesaria pero no suficiente para la expresión de la enfermedad de Alzheimer, porque no todos los pacientes con EA son portadores de este alelo y no todos los sujetos con este alelo desarrollan una EA incluso en la edad adulta. Este hecho sugiere la existencia de otros genes de susceptibilidad que tanto en conjunto con el alelo $\epsilon 4$ o solos influyen en el riesgo individual de desarrollar una EA.

La asociación del alelo $\epsilon 4$ con otras demencias, como la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia frontotemporal, no es, por ahora concluyente (139-142). Parece ser

más clara su asociación con la demencia vascular, ya que el genotipo del APOE es un factor de riesgo conocido para las enfermedades vasculares (143-145)

Los resultados obtenidos de la relación entre la EA y el gen APOE han planteado el estudio de la asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y otras formas de deterioro más leves como la pérdida de memoria asociada a la edad y el deterioro cognitivo ligero.

Bartres-Faz y cols (146) comparan las diferencias genéticas y neuropsicológicas entre los pacientes que presentan una pérdida de memoria asociada a la edad y los que padecen un deterioro cognitivo ligero. Estos autores creen que algunos pacientes con AAMI pueden cumplir criterios diagnósticos de un deterioro cognitivo ligero. Seleccionan 104 sujetos que presentan quejas subjetivas de pérdida de memoria y aplican los criterios adecuados para diagnosticarles como pacientes con pérdida de memoria asociada a la edad o con deterioro cognitivo ligero. El grupo control está formado por 124 ancianos sanos con una edad a partir de 50 años. Estos autores encuentran que un 67% de los sujetos diagnosticados como AAMI pueden ser identificados como pacientes con un deterioro cognitivo ligero. Estos pacientes se diferencian de los pacientes con AAMI “puro” en que tienen unas puntuaciones más bajas en los tests de memoria, de lenguaje y los que exploran el lóbulo frontal y además presentan una prevalencia más alta de los genotipos $\epsilon 3/\epsilon 4$ del APOE y más baja de los genotipos $\epsilon 3/\epsilon 3$. La muestra general de 93 sujetos con AAMI se diferencia del grupo control en la distribución de los alelos del APOE, pero estas diferencias no se mantienen cuando se excluyen los 63 pacientes con deterioro cognitivo ligero. Para Bartres-Faz y cols esto demuestra que las diferencias en el polimorfismo del APOE entre los pacientes con una alteración de la memoria y un grupo control se deben a

los individuos que padecen un deterioro cognitivo ligero y no a los que tienen un AAMI “puro”.

Recientemente, Rosich-Estragó y cols (147) estudian la asociación del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE con la demencia y el patrón de deterioro cognitivo. Estos autores reclutan 1022 personas: 817 pacientes y 205 controles. La muestra de pacientes estaba formada por 298 personas con EA senil, 226 con DCL, 115 con demencia vascular, 31 con deterioro cognitivo asociado a la edad, 28 con EA presenil, 20 con demencia de cuerpos de Lewy y 15 con demencia frontotemporal. Esta muestra es muy completa ya que permite comparar distintos tipos de deterioro cognitivo y de demencia. Un 10,3% de los pacientes recibieron diagnósticos que no implican un deterioro cognitivo progresivo como los trastornos del humor y de ansiedad. El riesgo dependiente de la dosis del alelo $\epsilon 4$ indica que la probabilidad de padecer EA senil se incrementa en un factor de 5,4 veces por cada alelo $\epsilon 4$ que posee el sujeto. Este riesgo dependiente de la dosis también se observa en los diagnósticos de DCL (factor de 3,5) y deterioro cognitivo asociado a la edad (factor de 3,3). Respecto al sexo, no se observan diferencias en el grado de asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y el riesgo de padecer EA y DCL. La asociación del alelo $\epsilon 4$ con la EA senil y con el DCL es significativa en todos los grupos de edad. El alelo $\epsilon 2$ tiene un papel protector frente a la EA senil. Estos autores concluyen que la presencia de un alelo $\epsilon 4$ aumenta en más de 5 veces el riesgo de padecer una EA senil y en más de 3 veces el riesgo de padecer un DCL y un deterioro cognitivo asociado a la edad.

Estos estudios avalan que existe una asociación entre la presencia de un alelo $\epsilon 4$ y un riesgo aumentado de padecer una pérdida de memoria asociada a la edad, un deterioro cognitivo ligero y una enfermedad de Alzheimer.

En cuanto a la asociación entre la presencia de un alelo $\epsilon 4$ y un riesgo aumentado de declinar cognitivo en el transcurso del tiempo en los ancianos sanos o de progresión a una enfermedad de Alzheimer, existen opiniones diferentes entre los distintos autores. Para algunos autores sí aumenta el riesgo de declinar cognitivo y de progresión y para otros no.

En primer lugar revisaremos los trabajos que han estudiado la asociación entre la presencia de un alelo $\epsilon 4$ y el aumento del riesgo de declinar cognitivo a lo largo del tiempo en los ancianos sanos.

Juva y cols (148) afirman que la presencia del alelo $\epsilon 4$ no predice la mortalidad, el desarrollo de demencia ni el declinar cognitivo a lo largo del tiempo en los ancianos de edad avanzada. Estos autores estudian 553 ancianos con una edad de 85 años o más y hacen un seguimiento de su evolución durante 3 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes murió durante este periodo y 253 pacientes fueron reexaminados. El 31% de los 187 pacientes no dementes desarrolló una demencia. El alelo $\epsilon 4$ no aumenta el riesgo de desarrollar una demencia ni de tener un declinar cognitivo en los pacientes no dementes en este estudio. Esto apoya la hipótesis de que la presencia de un alelo $\epsilon 4$ no aumenta el riesgo de desarrollar una demencia o un declinar cognitivo en edades muy avanzadas, aunque no se sabe el porqué.

Collie y cols (149) tampoco encuentran una asociación entre la presencia del APOE*4 y la pérdida de memoria en los ancianos sanos. Ellos no observan diferencias en la proporción de ancianos que siendo portadores del alelo ϵ 4 del APOE, tienen un declinar de la memoria a lo largo del tiempo y los que no. Este estudio coincidiría con otros que anteriormente habían demostrado que el genotipo APOE no influye en el deterioro cognitivo de los ancianos sanos, pacientes con pérdida de memoria ligera o con enfermedad de Alzheimer (150).

Para Dik y cols (151) lo importante es el estado cognitivo basal del paciente. Estos autores encuentran que el alelo ϵ 4 del APOE se asocia con un declinar de la memoria en los sujetos que ya tienen un cierto deterioro cognitivo pero no en los sujetos normales cognitivamente. Además, los individuos con deterioro cognitivo portadores del alelo ϵ 4 del APOE mayores de 75 años tienen más riesgo de presentar un declinar de la memoria.

Smith y cols (152) en su estudio observan que los sujetos con DCL y un alelo ϵ 4 presentan mayor alteración de la memoria basal que los no portadores de dicho alelo. Sin embargo, en el grupo control el alelo ϵ 4 no está asociado con una mayor alteración de la memoria.

Por el contrario, Jonker y cols (153) en su estudio longitudinal no observan una asociación entre el alelo ϵ 4 del APOE y el declinar de la memoria en sujetos no dementes con un cierto deterioro basal. Estos autores encuentran que los sujetos con una situación cognitiva basal normal, que son portadores del alelo ϵ 4 presentan una pérdida de memoria

mayor que los no portadores. Estos resultados pueden deberse a que los sujetos que son incluidos en el grupo de ancianos sanos, tienen un cierto grado de deterioro muy leve teniendo en cuenta las puntuaciones del MMSE.

Finalmente, creemos que es importante tener en cuenta el trabajo de Wilson y cols (154), en el que estudian la influencia del alelo $\epsilon 4$ en el deterioro de distintas funciones cognitivas y en el desarrollo de una EA en ancianos sanos tras un periodo de seguimiento de 6 años. Estos autores afirman que la presencia de un alelo $\epsilon 4$ se asocia en ancianos sanos con un aumento del riesgo de desarrollar una EA y con el deterioro de algunas funciones cognitivas especialmente la memoria episódica. En su estudio longitudinal de 6 años de duración evalúan los niveles basales y los cambios que se producen en la memoria episódica, memoria semántica, memoria de trabajo, velocidad de percepción y habilidad visuoespacial y la incidencia de EA en 611 ancianos sanos mayores de 65 años. Encuentran que tras 6 años, 102 sujetos desarrollan una enfermedad de Alzheimer; el riesgo relativo de desarrollar una EA en los sujetos portadores de un alelo $\epsilon 4$ es de 1,92, comparado con los no portadores. Por otra parte, los sujetos portadores de un alelo $\epsilon 4$ presentan unas puntuaciones basales menores en la memoria episódica y en la habilidad visuoespacial, sin diferencias significativas en la memoria semántica, memoria de trabajo y velocidad de percepción comparados con los no portadores. Además, el deterioro de todas las funciones es más rápido en los portadores, aunque el deterioro en la memoria episódica es mayor que en el resto.

A continuación, vamos a revisar los trabajos que han estudiado la asociación entre la presencia de un alelo $\epsilon 4$ y el aumento del riesgo de declinar cognitivo en el transcurso del

tiempo y de progresión a una enfermedad de Alzheimer en los sujetos con una pérdida de memoria asociada a la edad y con un deterioro cognitivo ligero.

Coria y cols (155) afirman que el alelo $\epsilon 4$ predice la progresión a EA de los sujetos con una pérdida de memoria asociada a la edad. Estos autores estudian 56 pacientes con AAMI, 43 pacientes con EA y 71 ancianos sanos. Tras un periodo de seguimiento de 3 años, 30 sujetos con AAMI evolucionan a demencia y 26 permanecen estables. Encuentran que el alelo $\epsilon 4$ es más frecuente en los sujetos con AAMI (55%) y con EA (67%) al compararlo con el grupo control (18%). Los sujetos con AAMI que evolucionan a demencia tras el periodo de seguimiento presentan el alelo $\epsilon 4$ más frecuentemente (83%) que los individuos que permanecen estables (23%). En los sujetos con AAMI que permanecen estables es más frecuente el alelo $\epsilon 2$ (27%) que en los que evolucionan a demencia (0%). Estos autores no encuentran diferencias significativas en la distribución del alelo $\epsilon 4$ entre los sujetos con AAMI y los pacientes con una EA.

Petersen y cols (156) establecen que el alelo $\epsilon 4$ del APOE guarda una relación con la progresión del DCL a EA. Estos autores estudian 66 sujetos con DCL. Todos ellos son reevaluados tras un periodo de seguimiento de 18 meses, 36 sujetos son reevaluados en dos ocasiones (media: 36 meses) y 22 en tres ocasiones (media: 54 meses) y presentan unas tasas de progresión a demencia de un 24%, 44% y un 55% respectivamente. Demuestran que la presencia del alelo $\epsilon 4$ es el predictor más potente de progresión a demencia.

También, Buerger y cols (157) afirman que los pacientes con DCL que son portadores del alelo $\epsilon 4$ progresan a EA más que aquellos que no lo son.

Tierney y cols (158) estudian durante 2 años a un grupo de 123 pacientes sin demencia, de los cuales 29 evolucionan a una enfermedad de Alzheimer. Los tests de memoria diferida, junto con el genotipo APOE, eran las variables que desde el inicio permitían predecir la conversión a demencia.

Por el contrario, Convit y cols (159) y Luis y cols (51) no encuentran una asociación entre la presencia del genotipo APOE*4 y el riesgo de progresión a demencia en los pacientes con DCL. También, recientemente, Amieva y cols (28) afirman que el genotipo APOE*4 no es un predictor de la evolución de los pacientes con DCL a EA. Estudian 90 pacientes con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 29 pacientes (32,2%) progresan a EA. En este estudio un 40% de los pacientes con DCL eran portadores APOE*4 y según estos autores el genotipo APOE*4 puede aumentar el riesgo de tener un DCL, pero no influye en la progresión del deterioro cognitivo ligero a demencia. En este sentido, De Carli y cols (12) encuentran una mayor prevalencia del genotipo APOE*4 en los pacientes con DCL.

Por último, vamos a revisar la asociación entre el alelo $\epsilon 4$ del APOE y los cambios en la neuroimagen estructural y funcional en los ancianos sanos, sujetos con deterioro cognitivo ligero y EA.

Bigler y cols (160-161), en sus trabajos con resonancia magnética no encuentran ningún cambio significativo cualitativo (lesiones en la sustancia blanca) ni cuantitativo (medida del volumen del hipocampo) relacionado con la presencia del alelo $\epsilon 4$ en los sujetos con EA, demencia vascular o deterioro cognitivo ligero.

Sin embargo, Bronge y cols (162) sí observan en pacientes con EA una asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y el número de lesiones en la sustancia blanca en la resonancia magnética. Aunque los pacientes homocigotos para el alelo $\epsilon 4$ tienen más lesiones en la sustancia blanca no debidas a la edad comparadas con los pacientes con otros genotipos, ellos afirman que estos cambios no tienen valor pronóstico del declinar cognitivo global. Estos autores no encuentran diferencias en la progresión entre los pacientes con pérdida de memoria y lesiones grandes en la sustancia blanca y el grupo control, tras un periodo de seguimiento entre 2 y 4 años. Estos resultados sugieren que el genotipo APOE está más relacionado con la etiología de la enfermedad más que con su progresión.

Sólo algunos autores han descrito una asociación positiva entre el genotipo del APOE y los cambios en la neuroimagen estructural en los ancianos sanos.

Cohen y cols (163) demuestran una asociación entre la presencia del alelo $\epsilon 4$ y un aumento de la pérdida del volumen del hipocampo en mujeres ancianas sanas, pero esta pérdida está asociada con la edad y no con los cambios de memoria detectables.

Carmelli y cols (164) encuentran que la asociación de los cambios observados en la resonancia magnética y el alelo $\epsilon 4$ puede diferenciar los ancianos sanos que tienen mayor

riesgo de demencia. Estos autores realizan un estudio longitudinal en ancianos gemelos con una edad entre 69 y 80 años. Encuentran que los ancianos que presentan volúmenes cerebrales por debajo de la media muestran un declinar cognitivo mayor en diferentes tests. El análisis estratificado muestra que el efecto sumatorio de los datos de la resonancia y del alelo $\epsilon 4$ en el declinar cognitivo era mayor que el esperado al combinar los dos efectos por separado.

En cuanto a los estudios con neuroimagen funcional, se ha observado una asociación del alelo $\epsilon 4$ con una disminución del metabolismo de la glucosa en el lóbulo parietal, en el lóbulo temporal y en el cíngulo en los pacientes con una enfermedad de Alzheimer.

Hogh y cols (165) afirman que el genotipo del APOE influye en los patrones de perfusión cerebral observados mediante SPECT en los pacientes con una EA. Estos autores estudian el FSCr de 41 pacientes con EA y determinan el genotipo del APOE. Encuentran que 27 pacientes son portadores del alelo $\epsilon 4$, de los cuales 5 son homocigotos y 14 pacientes son no portadores. Los pacientes portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan una hipoperfusión significativa en los lóbulos frontal derecho y occipital izquierdo. Además, observan que la hipoperfusión más acusada se localiza en el córtex de asociación frontal en los pacientes portadores del alelo $\epsilon 4$ de edad más avanzada, que puede ser un marcador de progresión.

También se ha estudiado si existe una asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y la disminución del metabolismo de la glucosa en determinadas áreas cerebrales en los ancianos sanos.

Reiman y cols (166) evalúan mediante PET-FDG a sujetos ancianos cognitivamente normales con un riesgo aumentado de padecer una enfermedad de Alzheimer, por ser homocigotos para el alelo $\epsilon 4$ del APOE y tener una historia familiar de enfermedad de Alzheimer. Encuentran que estos ancianos tienen una disminución del metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior y en la corteza prefrontal dorsolateral y también en el lóbulo temporal como los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos cambios se pueden detectar antes que la disminución del volumen del hipocampo.

Small y cols (167) realizan un estudio longitudinal, en el que cuantifican el metabolismo cerebral y el declinar cognitivo en el transcurso del tiempo de ancianos cognitivamente sanos que tienen un riesgo genético de enfermedad de Alzheimer. Estos autores evalúan 65 sujetos de los cuales 54 no tienen demencia, 11 tienen demencia y 27 padecen una enfermedad de Alzheimer. Es importante tener en cuenta que dentro de los sujetos que no tienen demencia casi un 80% tiene una pérdida de memoria asociada a la edad y 11% un deterioro cognitivo ligero y el 9% no tiene ninguna alteración. Al comparar la situación basal de los tres grupos estos autores observan que las tasas de metabolismo de la glucosa son más bajas en los enfermos con Alzheimer, intermedias en los sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ y más altas en los sujetos no dementes no portadores del alelo $\epsilon 4$. Estos autores encuentran diferencias significativas en el metabolismo de la glucosa en el parietal inferior izquierdo, temporal lateral y cíngulo posterior en los sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ al compararlos con los sujetos no portadores. Aunque,

todos los sujetos son reevaluados neuropsicológicamente tras un periodo de seguimiento de 2 años, sólo realizan una segunda PET-FDG a 20 sujetos no dementes de los cuales un 50% posee un alelo $\epsilon 4$ y el otro 50% no, tras un periodo de seguimiento de 2 años. Las puntuaciones en los tests de memoria no son diferentes en ambos grupos. Por el contrario, sí encuentran diferencias en la neuroimagen funcional. Existe una disminución del metabolismo de la glucosa a lo largo del periodo de seguimiento en el parietal inferior y en el temporal lateral en los sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ pero no se observa en los no portadores. En los no portadores se observa una disminución del metabolismo en la corteza frontal, que es compatible con el envejecimiento normal.

5.5. Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) está en contacto directo con el espacio extracelular cerebral y por tanto, su análisis aporta información sobre los cambios bioquímicos que se producen en el cerebro.

Los marcadores biológicos en el LCR más ampliamente estudiados son la proteína tau y el péptido β -amiloide, especialmente la isoforma $A\beta 42$, los cuales aportan una información útil en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo ligero (168).

5.5.1. La proteína tau

La proteína tau es una proteína asociada a los microtúbulos de los axones neuronales. Se une a la tubulina de los microtúbulos, facilitando su ensamblaje y

estabilidad (169). En la enfermedad de Alzheimer, la proteína tau fosforilada anormalmente forma parte de los ovillos neurofibrilares, de los filamentos de neuropilo y de las placas neuríticas (170). Debido a esta hiperfosforilación, la proteína tau pierde la capacidad de unirse a los microtúbulos y de estimular su ensamblaje (171).

Vandermeeren (172) fue el primer autor que publicó un trabajo sobre la importancia de la determinación de la proteína tau total en el LCR en la enfermedad de Alzheimer. Posteriormente, en la mayoría de los estudios (173-176) se ha encontrado un aumento de los niveles de la proteína tau total en el LCR de los enfermos de Alzheimer, hasta 3,2 veces respecto a los controles (173). El nivel de la proteína tau total en el LCR refleja probablemente la intensidad del daño y la degeneración neuronal. Así, en la enfermedad de Creutzfeld-Jakob en la que se produce una gran degeneración neuronal los niveles de la proteína tau total en el LCR son muy altos (177) y también se elevan de forma transitoria tras un accidente cerebrovascular (178), mientras que en los pacientes con depresión los niveles son normales (173). También se observan niveles altos de tau total en los pacientes con una demencia vascular (175,176) y con una demencia frontotemporal (175).

Por otra parte, mediante el método de análisis ELISA se han determinado distintos epitopes fosforilados de la proteína tau que incluyen la treonina 181 + 231 (173), la treonina 181 (179), la treonina 231 + serina 35 (180), la serina 199 (180), la treonina 231 (181) y la serina 396 + 404 (182). Los niveles de tau fosforilada en el LCR no varían tras un accidente cerebrovascular (183) y son normales en la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, a pesar de que los niveles de la proteína tau total en el LCR son muy altos (184). En la

enfermedad de Alzheimer se observa un aumento de los niveles de la proteína tau fosforilada en el LCR (185).

5.5.2. El péptido β -amiloide

El principal componente de las placas seniles es el péptido β -amiloide (186). Como hemos explicado anteriormente el β -amiloide proviene de la proteólisis de su precursor la PPA. Existen dos vías metabólicas. En la vía no amiloidogénica la PPA es hidrolizada por la α -secretasa a nivel del dominio β -amiloide (entre el A β 16 y el A β 17) en dos fragmentos: uno es el fragmento PPA- α -secretasa soluble y el otro fragmento es hidrolizado por la γ -secretasa liberándose un péptido corto llamado péptido P3 y un fragmento C terminal de 83 aminoácidos. Estudios recientes han demostrado que las presenilinas constituyen la subunidad catalítica de la γ -secretasa (Li). Esta vía metabólica impide la formación del β -amiloide libre. Por el contrario, en la vía amiloidogénica sí se forma el β -amiloide libre. En esta vía, la PPA es hidrolizada por la β -secretasa en dos fragmentos: uno es el fragmento PPA- β -secretasa soluble y el otro fragmento es hidrolizado por la γ -secretasa liberándose el β -amiloide libre y fragmento C terminal de 99 aminoácidos (168).

En un principio, mediante la técnica ELISA no se pudieron discriminar las isoformas del β -amiloide en el LCR. Aunque algunos autores (188-190) encontraron una disminución ligera de los niveles de β -amiloide total en el LCR de los enfermos de Alzheimer respecto a los controles, otros autores (191-193) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Posteriormente, se discriminaron varias isoformas del β -amiloide: A β 1-37, A β 1-38, A β 1-39, A β 1-40 y A β 1-42 (194). En la actualidad se ha comprobado que la isoforma A β 42, es la que constituye las placas difusas y de las placas neuríticas (195). En los pacientes con enfermedad de Alzheimer se observa una disminución de hasta un 40-50% de los niveles de A β 42 en el LCR respecto a los de los controles (175). En un principio se pensaba que esto era debido al depósito del A β 42 en las placas, lo que provocaría que disminuyera en el LCR, pero otros autores encontraron también unos niveles más bajos en otras enfermedades en las que no hay placas de amiloide como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (196) y la esclerosis lateral amiotrófica (197). Aunque en un estudio reciente, Strozyk y cols (198) comprueban mediante autopsia que existe una correlación positiva entre la disminución A β 42 y el número elevado de placas en el neocórtex y el hipocampo. Por tanto, en la enfermedad de Alzheimer la reducción de los niveles A β 42 en el LCR se debe en parte al depósito A β 42 en las placas.

Varios autores (199-203) han comprobado que no existe una reducción de los niveles de la isoforma A β 40 en el LCR en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estudios posteriores (200-202) han demostrado que en realidad es más importante la disminución de la proporción A β 42/ A β 40 en el LCR que la disminución de los niveles de A β 42 en el LCR. Estos estudios sugieren que la cuantificación de la proporción A β 42/ A β 40 puede ser útil en el deterioro cognitivo ligero y en la enfermedad de Alzheimer leve.

La mayoría de los autores (204-207) han observado en el deterioro cognitivo ligero un aumento de los niveles de la proteína tau total y de la proteína tau altamente fosforilada y una disminución de los niveles del A β 42 en el LCR.

También se ha estudiado (208-209) si estos marcadores pueden ser útiles en el estudio de la evolución del deterioro cognitivo ligero a una enfermedad de Alzheimer.

Arai y cols (210) afirman que el aumento de los niveles de la tau total en el LCR tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% para discriminar los pacientes con DCL que evolucionan a una EA.

Riemenschneider y cols (211) encuentran un aumento de los niveles de la tau total y una disminución los niveles del A β 42 en el LCR en el grupo de pacientes con DCL que progresaron a EA comparado con el grupo que tenía un DCL estable.

Buerger y cols (157) observan un aumento de los niveles de la tau fosforilada en treonina 231 (p-tau231) en los pacientes con deterioro cognitivo ligero que evolucionan a enfermedad de Alzheimer. Estos autores estudian 77 pacientes con DCL, 55 pacientes con EA y 30 controles. Los niveles de tau total y p-tau231 eran mayores en los sujetos con DCL que en los controles. A lo largo del tiempo 39 pacientes se deterioraron cognitivamente y 38 permanecieron estables. Los pacientes que progresaron a EA tenían niveles mayores de p-tau231 que los estables. No encontraron diferencias en los niveles de tau total entre ambos grupos. Los niveles de proteína tau eran menores en los sujetos con DCL que los pacientes con EA. Estos autores concluyen que los niveles elevados de p-

tau231, pero no los de tau total, se correlacionan con la pérdida de memoria en los sujetos con DCL y además indican la progresión a EA de estos sujetos.

Por otra parte, Skoog y cols (212) han encontrado unos niveles bajos del A β 42 en el LCR en los ancianos sanos que tras un periodo de tres años desarrolla una demencia.

Por tanto, la determinación de los niveles del A β 42, de la tau total y de la tau altamente fosforilada en el LCR es importante en el estudio de la progresión del deterioro cognitivo ligero a enfermedad de Alzheimer. Así, los niveles bajos del A β 42 y elevados de la tau total y de la tau altamente fosforilada en el LCR son marcadores de evolución de los pacientes con deterioro cognitivo ligero que progresan a una enfermedad de Alzheimer.

Recientemente, se ha estudiado si la combinación del análisis de los marcadores del LCR y de los hallazgos de la neuroimagen estructural y funcional puede mejorar la especificidad de estas técnicas para diagnosticar precozmente los cambios cerebrales debidos a una enfermedad de Alzheimer en los ancianos sanos y en los sujetos con un deterioro cognitivo ligero.

Fellgiebel y cols (213) miden los niveles de la tau fosforilada en treonina 181 (p-tau 181) y estudian el metabolismo de la glucosa con PET-FDG en 16 sujetos con DCL y en un grupo control. Estos autores observan una disminución del metabolismo de la glucosa en el lóbulos parietal, temporal y en el cíngulo que son los patrones típicos de la enfermedad de Alzheimer en 6 de los 7 sujetos con DCL que presentan unos niveles elevados de p-tau181. La cuantificación de los niveles de p-tau181 discrimina los sujetos

que presentan unos patrones típicos de la EA de los sujetos que no los presentan con una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 88,9%.

De Leon y cols (214) afirman que los niveles elevados de p-tau 231 son marcadores específicos de los cambios cognitivos y cerebrales relacionados con la EA. Además, estos niveles se correlacionan inversamente con la medida del volumen del hipocampo observado mediante resonancia magnética. Estos autores concluyen que la valoración conjunta de este marcador del LCR y las imágenes de la resonancia mejora notablemente la especificidad del diagnóstico precoz de la EA. En este mismo estudio encuentran que los niveles de A β 42 se correlacionan positivamente con la reducción del volumen del hipocampo.

6. EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología pretende estudiar la distribución de las enfermedades en una población.

La prevalencia de una enfermedad es el número de casos en una población en un momento determinado. Normalmente viene expresada como una tasa de prevalencia que es el número de personas que tienen la enfermedad por cada 100.000 personas que la pueden tener en aquel momento.

La incidencia es la frecuencia de aparición de nuevos casos de una enfermedad en una población en un periodo determinado. A menudo, se expresa como una tasa de incidencia que es el número de nuevos casos de una determinada enfermedad en un determinado periodo de tiempo, por cada 100.000 personas susceptibles de enfermar por primera vez en el periodo determinado. Relativamente, existen menos estudios de incidencia debido a que éstos requieren un seguimiento longitudinal para la detección de nuevos casos.

Como consecuencia de los datos obtenidos en estudios de población, se ha aceptado durante años que las puntuaciones cognitivas de las personas ancianas siguen un *continuum*, que va desde la normalidad hasta la demencia (215-217).

La prevalencia de los trastornos cognitivos aumenta con la edad (218), por lo que es lógico que un corte transversal de la población refleje cómo la puntuación media en los tests disminuye progresivamente en los diferentes grupos de edad (219). En los estudios longitudinales se evidencia, no obstante, que un buen porcentaje de individuos envejece sin detrimento en el rendimiento intelectual.

Los estudios epidemiológicos demuestran que entre un 35 y un 45% de las personas ancianas no demenciadas de más de 70 años tienen quejas subjetivas de problemas relacionados con la memoria (61). A pesar de que algunos autores encuentran que la mayoría de los sujetos con quejas subjetivas de pérdida de memoria permanecen sin demencia al cabo de 3 ó 4 años, otros han sugerido que estas quejas pueden predecir el desarrollo de una demencia (220). Carr y cols (221) no encuentran correlación entre las quejas subjetivas de pérdida de memoria y el rendimiento cognitivo o el desarrollo posterior de una demencia. En cambio, la opinión del informador acerca de la existencia de alteración de la memoria sí distingue a los sujetos sin y con demencia, además de predecir la evolución a demencia tipo Alzheimer. Para llegar a estas conclusiones, estos autores siguieron durante 2 años a 158 sujetos sin demencia, a 165 con un *CDR* de 0,5 y a 159 con un *CDR* de 1.

Hay que tener en cuenta que la definición del término deterioro cognitivo ligero es relativamente reciente, por tanto, los datos de prevalencia e incidencia son exigüos.

Algunos estudios epidemiológicos (222-224) han identificado casos con una disfunción cognitiva ligera empleando los criterios de AAMI (7), y han encontrado unas

cifras de prevalencia que varían entre el 7 y el 34%. Cabe destacar como pionero en España, el estudio realizado por Coria y cols (222) en la localidad de Turégano (Segovia) con una prevalencia de AAMI del 7,1%. DiCarlo y cols (224) realizaron el estudio ILSA (estudio longitudinal italiano del envejecimiento) y encontraron una prevalencia de AAMI del 10,7%.

Ritchie y cols (11) encuentran en su estudio una prevalencia de declinar cognitivo asociado a la edad del 19,3% y de deterioro cognitivo ligero del 3,2%, en los sujetos con 65 años o más.

Hanninen y cols (225) encuentran una prevalencia de declinar cognitivo asociado a la edad del 26,8% en los sujetos con una edad entre 68 y 78 años.

En el estudio canadiense sobre envejecimiento y salud realizado por Graham y cols (13) la prevalencia de la alteración cognitiva sin demencia fue del 16,8% en una población procedente de 36 ciudades de cinco distritos, incluyendo personas mayores de 65 años que vivían en la comunidad o en instituciones.

Unverzagt y cols (226) realizan un estudio en Indianápolis, sobre un total de 2212 afroamericanos mayores de 65 años. La prevalencia de deterioro cognitivo-no demencia (CIND) era del 23,4% aumentando claramente con la edad: el 19,2% para el grupo de 65-74 años, el 27,6% entre 75-84 años y el 38% en mayores de 85 años. Estos autores analizan la prevalencia de las distintas etiologías que causan el deterioro cognitivo-no demencia. La causa más frecuente es la pérdida de memoria sin una etiología conocida con una

prevalencia del 12,5%. La prevalencia para el deterioro cognitivo asociado a una enfermedad orgánica es del 4% y para el causado por un ictus o una enfermedad cerebrovascular del 3,6%, por el abuso de alcohol del 1,5% y por otras causas del 2%.

López y cols (227) examinan 3608 pacientes en su estudio. Estos autores encuentran una prevalencia de deterioro cognitivo ligero del 19%. La prevalencia aumenta con la edad, desde el 19% en los pacientes menores de 75 años hasta el 29% en los mayores de 85 años. También, estudian la prevalencia de dos tipos de deterioro cognitivo ligero, observando una prevalencia de deterioro cognitivo ligero-amnésico del 6% y de deterioro cognitivo ligero con afectación de varias funciones cognitivas del 16%.

Busse y cols (228) afirman que las tasas de prevalencia e incidencia del deterioro cognitivo ligero varían dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados en la definición del mismo. Estos autores estudian en una muestra de 1045 sujetos mayores de 75 años, la prevalencia, la incidencia y los valores predictivos de cuatro conceptos diagnósticos de deterioro cognitivo ligero: el deterioro cognitivo ligero (3), el deterioro cognitivo ligero modificado, el declinar cognitivo asociado a la edad (9) y el declinar cognitivo asociado a la edad modificado. La muestra final estaba formada por 929 sujetos, ya que aplican el criterio de exclusión de Levy según el cual el deterioro no puede ser consecuencia de la ingesta de sustancias psicoactivas, enfermedad psiquiátrica u orgánica. La prevalencia para el deterioro cognitivo ligero era del 3,1%, para el deterioro cognitivo ligero modificado del 5,1%, para el declinar cognitivo asociado a la edad del 8,8% y para el declinar cognitivo asociado a la edad modificado del 19,7%. La prevalencia del declinar cognitivo asociado a la edad y del declinar cognitivo asociado a la edad modificado aumentaba

significativamente con la edad, pero no ocurría lo mismo con la prevalencia del cognitivo ligero y la del deterioro cognitivo ligero modificado. La tasa anual de incidencia para el deterioro cognitivo ligero era de 8,5 por 1000 personas/año, para el deterioro cognitivo ligero modificado de 12,2 por 1000 personas/año, para el declinar cognitivo asociado a la edad de 48,3 por 1000 personas/año y para el declinar cognitivo asociado a la edad modificado de 77 por 1000 personas/año. La incidencia del declinar cognitivo asociado a la edad y del declinar cognitivo asociado a la edad modificado aumentaba significativamente con la edad, pero no ocurría lo mismo con la incidencia del cognitivo ligero y la del deterioro cognitivo ligero modificado.

Kivipelto y cols (229) encuentran una prevalencia del 6,1% para el deterioro cognitivo ligero en 1149 sujetos con una edad entre 65-79 años, aunque en su trabajo utilizan una definición más amplia de deterioro cognitivo ligero que incluye a aquellos sujetos con un deterioro objetivo de la memoria o de otra función cognitiva. En este estudio las cifras de prevalencia pueden no ser completamente reales, ya que sólo realizan una evaluación completa a aquellos sujetos que obtienen una puntuación en el MMSE menor o igual a 24.

Por otra parte, Frisoni y cols (230) en su estudio utilizan el término de deterioro cognitivo ligero definido por una puntuación en el MMSE inferior en una desviación estándar a la media para la edad y el nivel educativo del sujeto y encuentran una prevalencia del 15% en 1435 sujetos con una edad entre 75-95 años.

Después de revisar los distintos trabajos realizados, observamos que las tasas de prevalencia e incidencia del deterioro cognitivo ligero varían de unos autores a otros. Creemos que las causas son: en primer lugar la variabilidad en los criterios diagnósticos aplicados, como acabamos de exponer en el trabajo de Busse y cols (228) dependiendo de la definición del deterioro la prevalencia oscila entre un 3% a un 20% y la tasa de incidencia entre un 8-77 por 1000 personas/año. En segundo lugar, la edad de los sujetos también influye, las cifras de prevalencia e incidencia aumentan con la edad. Por tanto, pensamos que es necesario que los distintos autores utilicen los criterios diagnósticos adecuados para definir el deterioro cognitivo ligero para que los estudios epidemiológicos sean más homogéneos y los resultados obtenidos puedan compararse entre sí.

7. NEUROPATOLOGÍA

El estudio del sustrato patológico de cualquier forma de deterioro ligero de funciones cognitivas es mucho más difícil que el de la demencia instaurada. Mientras la enfermedad de Alzheimer es una dolencia mortal, el deterioro cognitivo ligero en sí no lo es, con el consecuente alargamiento del intervalo entre la evaluación clínica y la autopsia. No se han publicado muchas series de casos diagnosticados de deterioro cognitivo ligero aplicando los criterios de Petersen y cols (18) evaluados mediante autopsia, ya que la mayoría de los pacientes en los cuales se puede obtener una autopsia están en etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, ha sido difícil identificar las características neuropatológicas asociadas al deterioro cognitivo ligero.

Algunos autores (231-233) han publicado trabajos en los que demuestran que los sujetos con condiciones clínicas similares al deterioro cognitivo ligero presentan en la autopsia unas lesiones que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer: las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares. Estas lesiones se encuentran también en ancianos sin demencia (234-235), y el patrón de distribución es paralelo al de la enfermedad de Alzheimer (232). Por tanto, la investigación en los últimos años se ha centrado en encontrar diferencias cualitativas en las lesiones, su distribución topográfica o la densidad de las mismas, entre el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo ligero y la enfermedad de Alzheimer.

7.1. Lesiones de la enfermedad de Alzheimer

Las lesiones típicas de la enfermedad de Alzheimer constituyen la principal patología encontrada en los cerebros de los pacientes con deterioro cognitivo ligero. Tomadas individualmente, estas lesiones no se diferencian de las observadas en la enfermedad de Alzheimer (236-237). Por este motivo, vamos a describir en primer lugar los signos neuropatológicos característicos en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer que son la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles o neuríticas, la pérdida de sinapsis y la pérdida de neuronas. También pueden aparecer en los cerebros de los pacientes con EA otras lesiones no específicas, entre ellas, la degeneración granulovacuolar, los cuerpos de Hirano y los cuerpos de Lewy (238)

7.1.1. Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares representan depósitos fibrilares argirófilos (esto es, que se tiñen con métodos de plata), con frecuencia en forma de llama, situados en el citoplasma neuronal. Estos depósitos están constituidos por acervos de proteínas tau patológicas, fosforiladas anormalmente. Tau es una proteína asociada a los microtúbulos que ejerce un papel esencial en el mantenimiento y la plasticidad del citoesqueleto, el cual a su vez determina la forma neuronal. La formación de estos depósitos de proteínas tau patológicas se asocia a alteraciones de los árboles dendríticos (239). El ovillo neurofibrilar altera el transporte intraneuronal de los componentes celulares al desplazar los elementos intracitoplasmáticos, lo que interrumpe el transporte exodendrítico y conduce, finalmente, a la muerte neuronal (240-241). Sin embargo, es importante destacar que los ovillos

también se observan en otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, en la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal o la demencia frontotemporal (242).

7.1.2. Placas seniles

Las placas seniles o neuríticas aparecen como depósitos extracelulares del péptido β -amiloide. Hay varios tipos de placas, que se cree que representan etapas de maduración de un solo proceso patológico. Los depósitos iniciales, de aspecto algodonoso, que no desplazan los elementos celulares vecinos ni alteran la arquitectura sináptica, se denominan placas difusas. Posteriormente, el amiloide se condensa, adquiriendo un centro denso, y se rodea de neuritas distróficas y de algunas células gliales. La lesión pasa a llamarse placa neurítica, y son sólo éstas las evaluadas en los criterios modernos de diagnóstico histológico de la enfermedad de Alzheimer. En una primera fase estas neuritas contienen proteínas sinápticas y ubiquitina, mientras que en la segunda se añaden proteínas tau patológicas idénticas a las demostradas en los ovillos (243). Las placas difusas no se asocian con déficit cognitivo, como han demostrado estudios *post mortem* (244).

También se observan depósitos amiloideos en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales de todos los pacientes con EA. La gravedad de este depósito vascular oscila entre las cantidades mínimas de amiloide y los depósitos masivos, que pueden alterar completamente la arquitectura de los vasos cerebrales (angiopatía amiloide cerebral) (245).

La acumulación de β -amiloide en el cerebro se considera que es el principal evento patológico en la enfermedad de Alzheimer (238), por este motivo es necesario conocer el metabolismo normal y anormal del amiloide en el cerebro humano.

La proteína precursora de amiloide (PPA) es una proteína transmembrana, con una pequeña cola de carboxilo en el espacio intracelular, una sección intramembranosa y una porción extracelular. En el metabolismo amiloideo normal, una enzima corta la porción extracelular de la molécula por un sitio cercano a la superficie de la membrana y produce una proteína larga completamente extracelular. Este compuesto se conoce como α PPA soluble. Como esta molécula es extracelular, se “segrega” hacia el espacio extracelular cuando se corta. Todavía no se ha identificado definitivamente la enzima que realiza esta acción, pero se la denomina α secretasa.

El metabolismo de la PPA normal se considera no amiloidogénico porque la escisión de la proteína impide la formación de péptidos β . Las vías anormales de la escisión conllevan la formación de una gran cantidad de fragmentos moleculares llamados fragmentos β , de 1-40 a 1-42 aminoácidos de longitud, que se depositan en regiones cerebrales específicas. El β -amiloide consiste en una porción de la molécula de PPA que comienza en una ubicación que normalmente se halla dentro de la porción transmembrana de la molécula, y termina en un extremo extracelular distal al sitio de la α secretasa. El procesamiento normal de la molécula de PPA por parte de la α secretasa impediría que se generara cualquiera de los fragmentos β que se acumulan en la enfermedad de Alzheimer.

La secretasa que realiza el corte de la molécula PPA más distal para producir β -amiloide se llama β secretasa (246), y la que realiza el corte en la porción putativa se llama γ secretasa, Selkoe (247) ha sugerido que la γ secretasa, que todavía no se ha identificado, está relacionada con la presenilina 1, la cual cuando experimenta una mutación, puede producir cantidades cada vez mayores de β -amiloide, y por consiguiente, la enfermedad de Alzheimer.

El cambio más importante que ocurre en la EA se produce en el proceso de elaboración, que aumenta la producción del fragmento β y, quizás, el metabolismo de PPA. El depósito inicial en la EA parece ser el fragmento de 1-42 aminoácidos. Por otra parte, el depósito del fragmento de 1-40 aminoácidos parece estar más asociado a las placas neuríticas y a la reacción inflamatoria (248-250).

Los procesos inflamatorios juegan un papel importante en la formación de las placas neuríticas. Alrededor de éstas se observan células microgliales activadas, especialmente en las zonas límbica y paralímbica (238). Se cree que las proteínas amiloideas pueden iniciar la reacción inflamatoria alrededor de las placas neuríticas mediante la activación de distintos receptores como el RAGE, el CD40 y el receptor γ activado por la proliferación de peroxisomas (251-253). También, se han observado marcadores de inflamación en las placas neuríticas, como la α -1-antiquimotripsina, la α -2-macroglobulina y las interleucinas (254-256). Este proceso inflamatorio contribuye a la muerte neuronal mediante la formación de radicales libres, el estrés oxidativo y la alteración de la homeostasis del calcio.

Parece que los ovillos neurofibrilares se forman en las primeras etapas del curso de la enfermedad de Alzheimer, en las regiones perirrinal y entorrinal; desde allí, se extienden por todo el lóbulo temporal mesial y, luego ascienden hacia el neocórtex (257-259). Los ovillos también se pueden ver en el envejecimiento normal, y hasta un 80% de los ancianos normales desarrollarán ovillos en las áreas corticales entorrinales antes de los 90 años (260). Sin embargo, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, hay una formación generalizada de las placas neuríticas asociadas con los ovillos neurofibrilares, incluso en las primeras etapas. Algunos autores (258) han sugerido que los depósitos de las placas acelerarían la formación de los ovillos, y datos recientes (261) procedentes de estudios realizados en ratones con doble mutación τ /PPA sugieren que las placas, o la presencia de β -amiloide pueden influir en la formación de los ovillos.

7.1.3. Pérdida de sinapsis

La integridad sináptica es esencial para mantener las funciones intelectuales. Todavía se discute sobre el alcance de la pérdida de sinapsis relacionada con la edad, pero no se cree que afecte de forma significativa a la conectividad corticocortical en los sujetos normales (262). Sin embargo, la pérdida de sinapsis es significativa en las regiones del cerebro afectadas por la patología de la EA (263-265), y es el correlato estructural más significativo de la gravedad de la demencia, como se demuestra en las biopsias corticales (264). La cuantificación de las proteínas sinápticas, como la sinaptofisina vesicular también se correlaciona con la gravedad de la demencia (266). Se cree que la pérdida de sinapsis es causada por la muerte neuronal, por la muerte de los árboles axonales cuando se

interrumpe el flujo axonal, por la aberraciones citoesqueléticas o por la toxicidad de la neurotoxinas endógenas, que destruyen directamente el botón sináptico.

7.1.4. Filamentos de neuropilo

La importancia de los filamentos de neuropilo y el proceso de formación de neuritas distróficas no está clara. Se ha sugerido que forman parte de un proceso aberrante de brote de prolongaciones secundario al proceso neurodegenerativo (267). La cantidad de filamentos de neuropilo aumenta con el número de ovillos neurofibrilares, y los estudios inmunohistoquímicos (268) han demostrado que tienen una reactividad anti- τ y anti-ubiquitina.

7.1.5. Cuerpos de Hirano

Los cuerpos de Hirano no son específicos de la EA. Se pueden encontrar en el envejecimiento normal y en varios trastornos neurodegenerativos. Se describieron por primera vez en el complejo parkinsonismo-demencia de UAM (269). Los estudios realizados mediante microscopía electrónica (270-271) mostraron que están formados por filamentos paralelos o cruzados. Parece que los cuerpos de Hirano representan componentes proteínicos poco específicos de los neurofilamentos, mientras que los ovillos neurofibrilares representan proteínas microtubulares neuronales.

7.1.6. Degeneración granulovacuolar

La degeneración granulovacuolar, al igual que sucede con los cuerpos de Hirano, puede estar presente en el envejecimiento normal, además de en varios trastornos neurodegenerativos (272). Se localiza en el citoplasma de las células piramidales del hipocampo (273), y estudios sobre su reactividad inmunohistológica han revelado que en este tipo de estructuras hay neurofilamentos microtubulares (274). Su importancia aún no está clara.

7.1.7. Cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy son inclusiones neuronales intracitoplasmáticas. Están formados por neurofilamentos alterados, microtúbulos y epítopes de filamentos helicoidales apareados, lo cual sugiere una alteración del metabolismo y del transporte de neurofilamentos, además contienen proteína β -amiloide, sinaptofisina y proteincinasas dependientes de calcio y calmodulina y α -sinucleína. La α -sinucleína, es una proteína que puede encontrarse en las terminales axonales o en las sinapsis. Las técnicas que emplean anticuerpos anti-ubiquitina o anticuerpos anti- α -sinucleína han demostrado la importancia y la frecuencia de los cuerpos de Lewy en la demencia. Las series neuropatológicas (275) han revelado que hasta un 60% de los pacientes con EA pueden tener cuerpos de Lewy en la amígdala, y un 50% en el neocórtex y el tallo encefálico.

7.2. Progresión de las lesiones de la enfermedad de Alzheimer durante el envejecimiento

Varios estudios han evaluado el desarrollo de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares durante el envejecimiento. Todos ellos han demostrado que el desarrollo inicial de las placas y los ovillos es independiente (236). La aparición de los ovillos debe considerarse como parte normal del envejecimiento humano (276). Todas las personas mayores de 50 años poseen al menos unos pocos ovillos (258). Los ovillos se desarrollan en una secuencia topográfica fija, comenzando por las estructuras límbicas en la región temporal basal. Específicamente los primeros ovillos se encuentran en el área perirrinal, situada junto al surco colateral, seguidos por el área entorrinal, el sector CA1 del hipocampo, y la neocorteza de la circunvolución temporal inferior (259). Se ha estimado que la incidencia de los ovillos comienza en la infancia y alcanza una prevalencia del 50% a los 48 años (277). Se calcula que se tardan unos 40 años en progresar desde la aparición de los primeros ovillos hasta los estadios III/IV de Braak, que implica abundantes ovillos en las regiones límbicas sin extensión a la neocorteza (259). En más del 50% de sujetos ancianos la densidad de los ovillos en la corteza entorrinal alcanza un nivel sustancial.

Los estadios de Braak son seis (259): los estadios I y II comprenden la presencia de ovillos neurofibrilares en el córtex entorrinal y transentorrinal, los estadios III y IV comprenden la presencia de ovillos neurofibrilares en el hipocampo y estructuras límbicas y los estadios V y VI comprenden la presencia de ovillos neurofibrilares en el isocórtex. Esta clasificación ofrece una perspectiva evolutiva de la enfermedad. Los estadios V y VI se observan en pacientes con marcado deterioro neurológico.

Por el contrario, las placas seniles aparecen en las regiones neocorticales, sin un orden definido. Las placas iniciales, de tipo difuso, invaden rápidamente amplias zonas corticales, de forma que mientras la prevalencia de las placas aumenta con la edad, su densidad en sujetos con placas no está asociada a la misma (278). La presencia de las placas no siempre acompaña al envejecimiento, algunos sujetos nonagenarios carecen por completo de las mismas (258). La aparición de las placas se encuentra muy retrasada con respecto a la de los ovillos, de forma que no se llega a una prevalencia del 50% hasta los 73 años. La densidad de las placas neuríticas sí aumenta con la edad, pero la proporción de las mismas en el conjunto de las placas es muy baja en ancianos normales. La evolución de las placas en las estructuras límbicas del lóbulo temporal medial, donde se observa una secuencia definida, permite establecer que el desarrollo de las placas neuríticas requiere la combinación de placas difusas en una región y la presencia de ovillos en neuronas que proyectan a la misma (279).

7.3. La enfermedad de Alzheimer “preclínica”

Se denomina así a un grupo de ancianos sin déficit cognitivo alguno, pero con unas lesiones que justifican el diagnóstico neuropatológico de enfermedad de Alzheimer según todos los criterios actuales (236). En estos sujetos, que pueden representar un 25% de los mayores de 75 años se encuentran abundantes placas predominantemente difusas en la neocorteza, pero con una importante fracción de tipo neurítico en las estructuras límbicas.

Goldman y cols (280) estudian 5 sujetos con una enfermedad de Alzheimer “preclínica”, definida por la presencia de placas neuríticas y difusas en amplias regiones neocorticales y observan que no presentan diferencias con 9 sujetos sin esta patología en

pruebas sensitivas a la enfermedad de Alzheimer temprana. Además, estos autores no encontraron un deterioro en las pruebas repetidas anualmente en estos sujetos, en contraste con los 10 pacientes con una enfermedad de Alzheimer leve. Este estudio demuestra que la presencia moderada de lesiones tipo Alzheimer es compatible con una función cognitiva normal. Al interpretar estos resultados debe tenerse en cuenta que en este estudio y en otros (281) la población examinada posee un nivel educacional muy alto, con medias superiores a los quince años de escolarización, y podría esperarse que su reserva cognitiva fuera también elevada. Por tanto, las pruebas utilizadas podrían carecer de sensibilidad para detectar la disfunción cognitiva temprana asociada a la enfermedad de Alzheimer preclínica en estos sujetos, aunque quizás podrían conseguirlo en sujetos con menor nivel educativo.

7.4. Lesiones en el deterioro cognitivo ligero

Los estudios neuropatológicos han demostrado que los pacientes con un deterioro cognitivo ligero tienen placas neuríticas y ovillos neurofibrilares distribuidos por todo el neocórtex y las regiones límbicas, mientras que los ancianos normales tienen ovillos neurofibrilares en el hipocampo y en las regiones parahipocampales (238). Los procesos inflamatorios neocorticales también se pueden ver en los pacientes con un deterioro cognitivo ligero (282).

Price y Morris (258) han realizado uno de los mejores estudios neuropatológicos en sujetos con un deterioro cognitivo ligero, caracterizado por unos valores de *CDR* de 0,5 o incluso de 0/0,5 (cuando dos clínicos experimentados no llegan a un acuerdo). Estos

autores comparan 39 sujetos con un *CDR* de 0 y edades comprendidas entre los 51 y 88 años con 15 sujetos con un *CDR* de 0,5. No encuentran diferencias en la neuropatología entre los sujetos con un *CDR* de 0/0,5 y de 0,5. Tanto unos como otros presentaban un patrón similar al de la enfermedad Alzheimer “preclínica”, con abundantes placas en la neocorteza (la mayoría de tipo difuso) y en las regiones límbicas. Los ovillos eran abundantes en el área entorrinal y perirrinal, y muy escasos en la neocorteza. Aunque la diferencia con el grupo con un *CDR* de 0 en conjunto es clara, existe una superposición con los valores del grupo con una enfermedad Alzheimer “preclínica”. En el grupo con un deterioro cognitivo ligero, al igual que en los pacientes con una demencia establecida, la carga lesional no guarda relación con la edad, presumiblemente porque el amplio efecto de la enfermedad barre la lenta acumulación de lesiones con el envejecimiento. El grupo con deterioro cognitivo ligero se diferencia de los pacientes con una enfermedad de Alzheimer establecida (con un *CDR* de 3) en que estos últimos presentan abundantes placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en regiones neocorticales.

En un trabajo posterior, Morris y Price (283) afirman que la distribución de las placas seniles en el neocórtex permite diferenciar a los pacientes con una enfermedad de Alzheimer muy leve y con un deterioro cognitivo ligero de los ancianos sanos. Las otras lesiones típicas de la EA, como los ovillos neurofibrilares y la degeneración neuronal son el resultado del proceso iniciado por el depósito patológico de amiloide, aunque ellos tienen un efecto más inmediato en la expresión y severidad de la demencia.

Haroutunian y cols (276,284) en su estudio excluyen aquellos sujetos con lesiones que pudieran causar demencias distintas de la enfermedad de Alzheimer. Estos autores no

encuentran diferencias significativas entre el grupo con un *CDR* de 0 y el que tiene un *CDR* de 0,5 en la densidad de los ovillos en ninguna de las regiones estudiadas. Por el contrario sí observan diferencias significativas en la densidad de las placas neuríticas en las regiones neocorticales entre los dos grupos. Encuentran diferencias significativas en la densidad de los ovillos en la amígdala y en la corteza temporal de los sujetos con un *CDR* de 1.

Gómez-Isla y cols (285) afirman que la alta densidad de ovillos en la corteza entorrinal da lugar a una pérdida significativa de neuronas en los glomérulos de Arnold en la capa II, las células de origen del haz perforante, que inicia el circuito hipocámpico necesario para la creación de nuevas memorias. Posteriormente, el desarrollo de los ovillos en distintas regiones de la corteza sigue un orden inverso al de la mielinización cortical (286).

Unos estudios recientes (287-290) han descrito que los pacientes con deterioro cognitivo ligero tienen niveles normales de la colina acetiltransferasa en diversas regiones cerebrales, con ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en las regiones temporales mediales. Esto no significa que la función colinérgica sea normal, pero sí indica que las estructuras del sistema colinérgico están más protegidas durante una mayor parte del curso de la enfermedad de lo que se pensaba anteriormente.

Los datos presentados se pueden interpretar desde varias perspectivas. Es probable que el desarrollo de ovillos neurofibrilares en las regiones límbicas sea parte normal del envejecimiento, y que contribuya al deterioro de la memoria episódica observado en los

ancianos normales con respecto a su propio nivel funcional en la madurez. La aparición de placas difusas puede considerarse una patología muy común, en sí poco importante. Sobre este sustrato aparece la enfermedad de Alzheimer, manifestada inicialmente por el desarrollo de placas neuríticas en la neocorteza, lo que a su vez induce un enorme incremento en la velocidad de acumulación de ovillos neurofibrilares, que terminan causando la muerte neuronal (236).

Es probable que otras lesiones neurodegenerativas como los cuerpos de Lewy, los granos argirófilos y las lesiones asociadas a la degeneración frontotemporal contribuyan al espectro del deterioro cognitivo ligero, aunque todavía no se ha investigado suficientemente. Los granos argirófilos, en particular, son hallazgos comunes en sujetos no dementes, cuya función cognitiva no ha sido cuidadosamente estudiada (291).

Las lesiones de la sustancia blanca puestas de manifiesto en la resonancia magnética (292) contribuyen a los déficits cognitivos, aunque con una afectación predominante de las funciones ejecutivas, no las de la memoria. Los sustratos patológicos de la leucoaraiosis incluyen la rarefacción de la sustancia blanca (293) y los infartos incompletos de la misma (294)

Aún desconocemos el sustrato biológico del deterioro cognitivo del envejecimiento sin enfermedad. En general, se considera que la pérdida cognitiva asociada al envejecimiento en ausencia de lesiones neuropatológicas es reducida (58)

Por tanto, ha quedado establecido que el mecanismo neuropatológico principal del deterioro cognitivo ligero es una fase temprana de la enfermedad de Alzheimer, en la que la degeneración neurofibrilar en las regiones límbicas se asocia a placas neuríticas neocorticales. Es necesario investigar a fondo la influencia de otras lesiones neuronales degenerativas, y de las alteraciones de la sustancia blanca.

HIPÓTESIS

El deterioro cognitivo ligero es una entidad clínica con un mayor riesgo de evolución a demencia que la población anciana normal. La asociación de escalas neuropsicológicas, con patrones del flujo sanguíneo cerebral regional medido con ^{99m}Tc -ECD-SPECT y con el polimorfismo genético del APOE es capaz de predecir con alta probabilidad el subgrupo de pacientes que evoluciona a una enfermedad de Alzheimer.

OBJETIVOS

1. Definir marcadores predictivos que puedan identificar a aquellos pacientes con DCL que van a evolucionar hacia demencia tipo Alzheimer probable.
 - a) Valorar qué tipo de tests psicométricos de los utilizados discriminan con mayor validez la evolución de DCL a demencia tipo Alzheimer.
 - b) Estudiar mediante la técnica de neuroimagen ^{99m}Tc -ECD-SPECT el flujo cerebral de determinadas áreas cerebrales para diferenciar patrones de flujo cerebral de los sujetos con DCL y evaluar su significado como factor pronóstico y su evolución a lo largo del tiempo.
 - c) Estudiar si el gen APOE es un marcador de evolución a la enfermedad de Alzheimer a partir en pacientes con deterioro cognitivo ligero.
2. Estudiar si la asociación de los tests psicométricos, los patrones de flujo cerebral y el polimorfismo del gen APOE mejora la predicción de la evolución de los pacientes con DCL a enfermedad de Alzheimer.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo.

2. SUJETOS DE ESTUDIO

En un principio se seleccionaron 47 pacientes con quejas de pérdida de memoria que acudieron a las Unidades de Memoria de los Servicios de Geriátrica y Neurología del hospital Clínico San Carlos de Madrid. Tras la primera evaluación neuropsicológica se excluyeron del estudio a 3 pacientes que no cumplían criterios de DCL y a 2 pacientes cuya pérdida de memoria se debía al estrés. Por tanto, los sujetos de estudio son 42 pacientes: 15 varones y 27 mujeres; con una edad media de 76,5 años (DE 4,2).

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la declaración de Helsinki (1964) y sus revisiones de Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong-Kong (1989) y las Directrices de Buena Práctica Clínica de Investigación (OMS, 1995).

Se explicó a los pacientes los requerimientos de este estudio. Antes de comenzar las actividades de selección se obtuvo por escrito el Consentimiento Informado de cada uno de los pacientes.

2.1. Criterios de inclusión

Todos cumplían criterios de DCL establecidos por la *International Psychogeriatric Association* y el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (295) y se encontraban en los estadios 2-3 de la escala de Deterioro Global de *Reisberg* (*GDS*) (296)

2.2. Criterios de no inclusión

No se incluyeron:

- Pacientes que cumplían criterios de demencia según el *DSM-IV* o la *CIE-10*.
- Pacientes que se encontraban en un nivel 4-7 de la *GDS*.
- Sujetos con más de 4 puntos en la escala de *Hachinski*.
- Pacientes con enfermedad terminal, que imposibilita un periodo de seguimiento.
- Pacientes con importantes deterioros en los órganos de los sentidos que dificultan la evaluación.
- Pacientes con un nivel educativo bajo (analfabetos funcionales) que dificulta la valoración psicométrica.
- Pacientes con demencias de otra etiología como:
 - las demencias vasculares.
 - las demencias por enfermedades metabólicas, endocrinológicas, inflamatorias, infecciosas, renales y hepáticas.
- Pacientes con antecedentes de ingesta de tóxicos y abuso de alcohol.
- Pacientes con antecedentes de ictus cerebral previo.

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.1. Estudio clínico

El estudio clínico de los pacientes se realizó en las Unidades de Memoria de los Servicios de Geriátría y Neurología del hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Se hizo una historia clínica a todos los sujetos en la que se recogieron de forma específica los siguientes datos:

- Antecedentes familiares y personales.
- Nivel de escolarización.
- Profesión.
- Enfermedades agudas y crónicas.
- Fármacos utilizados.
- Hábitos tóxicos.
- Valoración nutricional.
- Sintomatología cognitiva.
- Exploración física general.
- Exploración neurológica.

Se realizó un protocolo estandarizado a los pacientes que constó de dos fases:

1. Diagnóstico del grado de demencia, mediante las siguientes evaluaciones:

- Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) de *Folstein* validado por Lobo y cols (297) en España.

Este test explora la orientación temporal y espacial, la memoria de fijación y la memoria reciente, la atención-concentración, el cálculo, el lenguaje expresivo y comprensivo y la praxia constructiva.

- Escala de isquemia de *Hachinski* (298).

Esta escala sirve para diferenciar las demencias de origen vascular de las demencias degenerativas primarias.

- Escala de demencia de *Blessed* (299).

Esta escala es sencilla y breve. Es una entrevista estructurada dirigida a un informador y aplicada al paciente. Se compone de 22 ítem clasificados en tres apartados. El primero evalúa las actividades instrumentales de la vida diaria, la memoria y la orientación. El segundo valora las actividades básicas de la vida diaria y el último recoge los cambios de la conducta y la personalidad.

- Batería neuropsicológica estandarizada: apartado cognitivo (*CAMCOG*) del *Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination (CAMDEX)* (300), la

escala *Weschler Adult Intelligence (WAIS)* (301) y el test de *Rivermead Barrage Memory (RBMT)*.

- Escala de *Yesavage* (302) para evaluación de depresión.
- Escala de actividades de *Lawton y Brody* (303).

Esta escala también se conoce por Philadelphia Geriatric Center Instrumental

Activities Daily Living (PGC-IADL), valora la evolución de las actividades instrumentales de la vida diaria de personas no institucionalizadas. Consta de 8 ítem graduados de 0 a 8, desde la máxima independencia (0) hasta la dependencia total (8).

2. Exclusión de demencias secundarias mediante los siguientes exámenes complementarios (Determinaciones analíticas recomendadas con nivel de evidencia II por la *American Neurology Association*) (304):

- Sistemático de sangre y orina.
- Bioquímica básica con Gamma-Glutamil-transpeptidasa.
- Serología luética.
- Vitamina B12 y ácido fólico séricos.
- Estudio de neuroimagen a través de CT/RM.

3.2. Estudio neuropsicológico

A todas las personas incluidas en el estudio se les realizó en las Unidades de Memoria de los Servicios de Geriatría y Neurología del hospital Clínico San Carlos la siguiente valoración psicométrica:

1. Mini-Examen Cognoscitivo (297).

Este test explora la orientación temporal y espacial, la memoria de fijación y la memoria reciente, la atención-concentración, el cálculo, el lenguaje expresivo y comprensivo y la praxia constructiva.

2. Apartado cognitivo *CAMCOG* del *CAMDEX* (300) que incluía los subapartados:

- Orientación: temporal y espacial.
- Praxis: copia y dibujo, escritura, ideacional e ideomotora.
- Lenguaje: comprensión (respuesta verbal, motora y lectura) y expresión (denominación, definiciones y repetición)
- Cálculo.
- Memoria: reciente, remota y aprendizaje de nueva información.
- Pensamiento abstracto.
- Atención.
- Percepción visual: reconocimiento de personajes, objetos y persona/función.

3. Evaluación de la memoria mediante el test *Rivermead* (RBMT).

Este test evalúa diferentes tipos de memoria: fijación inmediata y diferida, el reconocimiento de caras, la orientación y la atención. Presenta cuatro formas paralelas para facilitar la aplicación periódica de la prueba. El punto de corte es 6 para las personas mayores de 70 años.

4. Apartados de la escala *Weschler Adult Intelligence* (WAIS) (301).

Es un test de inteligencia. En concreto se aplicaron los siguientes subtests:

- Vocabulario: los sujetos contestaron a 32 preguntas explicando su significado. Con este subtest se evalúa el nivel cognitivo global del paciente.
- Dígitos: repetición de una serie de números de orden directo e inverso. Con esta prueba se evalúa la memoria auditiva inmediata.
- Información: preguntas de cultura general que evalúan en el sujeto la memoria remota.
- Clave de números: mide la organización visuoespacial, la atención y la memoria primaria y visuomotora.
- Figuras incompletas: evalúa la atención y la memoria visual.
- Rompecabezas: evalúa la memoria de formas teniendo que reconstruir el sujeto cuatro rompecabezas de menor a mayor dificultad.

5. Test de memoria visual de *Benton* (305).

Este test explora el recuerdo inmediato y aplazado de figuras geométricas.

Todos estos tests se encuentran validados en la población española. Además recientemente se han publicado las normas para la aplicación de la escala *WAIS* en la población anciana.

3.3. SPECT Cerebral

3.3.1. Realización de la SPECT cerebral

Todos los estudios de SPECT cerebral se llevaron a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear del hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Al paciente se le sentó en un sillón en una habitación en penumbra con el menor número de estímulos visuales y auditivos externos y mantuvo esta postura durante al menos 10 minutos, antes de la inyección del radiofármaco.

Se inyectaron 750 MBq de ^{99m}Tc -ECD (dímero de etil cisteinato) (*Amersham Health*) por vía intravenosa.

A partir de los 20 minutos de la inyección se adquirieron las imágenes en una tomogammacámara de dos cabezas *SOPHA (VISION DST-XL)*. Se obtuvieron 64

imágenes, con un tiempo de adquisición por imagen de 20 segundos, una matriz de 64x64 y un *zoom* de 1.5. Se utilizó para la adquisición un colimador de alta resolución.

3.3.2. Reconstrucción de las imágenes

Las imágenes se reconstruyeron mediante la técnica de retroproyección filtrada. Los filtros empleados fueron el filtro en rampa y para reducir las frecuencias no deseadas que forman parte de la imagen, el filtro *Butterworth* con una frecuencia de 5 y un *cutoff* de 0.35 cm^{-1} . Este tipo de filtro reduce las altas frecuencias y permite el paso de frecuencias más bajas. Es el más recomendable para el estudio de órganos con alta tasa de conteo como el cerebro y el corazón.

El tamaño del *pixel* era de 6.77 mm. La resolución del sistema era de 3.6 mm (*full-width at half-maximum*).

Una vez reconstruidas las imágenes, los cortes fueron dados siguiendo un plano paralelo a la línea orbitomeatal obteniéndose cortes transversales, coronales y sagitales, con un grosor de 3,4 mm.

3.3.3. Análisis de las imágenes

Las imágenes fueron analizadas cualitativamente por dos observadores cualificados y semicuantitativamente mediante la determinación de áreas de interés (ADI).

La actividad media del ADI es la suma de las cuentas de todos los *pixels* subdividida por el número de *pixels* del ADI. Se realiza una cuantificación relativa, que consiste en tomar como referencia la concentración radioactiva presente en un ADI determinada y definir el resto de las ADIs como cocientes entre la actividad de cada región y la del ADI que se ha tomado como referencia. Este ADI de referencia debe ser un ADI que no se encuentre alterada, en el DCL se ha utilizado como ADI de referencia el cerebelo que se toma habitualmente como área de referencia universal.

3.3.4. Delimitación de las ADIs de nuestro estudio

Para la selección de las ADIs y los cortes se utilizaron atlas de neuroanatomía de RM y SPECT. Para delimitar las ADIs se sumaron 4 sucesivos de tal forma que se obtuvieron un total de 10 cortes de 13.6 mm cada uno. Se seleccionaron 27 ADIs localizadas en cerebelo, lóbulos frontal, parietal, temporal y región parahipocámpica.

Los cortes y las áreas seleccionadas fueron:

Corte 1: Corte transversal a una distancia de 13,6 mm del primer corte que pasaba por la de la línea orbitomeatal (COM) en el que se visualizaba la mayor cantidad de cerebelo (CER). Esta área se tomó como referencia o "patrón oro" para realizar los cálculos.

Corte 2: Corte transversal a 27,2 mm del corte COM. Se delimitaron 4 ADIs: frontal derecha (FRD1), frontal izquierda (FRI1), temporal derecha (TED1) y temporal izquierda (TEI1).

Corte 3: Corte transversal superior al anterior, a la altura de los ganglios de la base, a 40,8 mm del corte COM donde se delimitaron cuatro ADIs: frontal derecha (FRD2), frontal izquierda (FRI2), temporal derecha (TED2) y temporal izquierda (TEI2).

Corte 4: Corte transversal a 68 mm del corte COM, en el que se delimitó las áreas de asociación frontoparietotemporal derecha e izquierda (FPTD y FPTI).

Corte 5: Corte transversal a 95,2 mm del corte COM, donde se delimitaron 4 ADIs de forma bilateral: corteza frontal derecha (FRD3) e izquierda (FRI3) y parietal derecha (PAD1) e izquierda (PAI1).

Corte 6: Corte coronal donde se delimitaron 4 ADIs: corteza parietal derecha (PAD2) e izquierda (PAI2) y temporal derecha (TED3) e izquierda (TEI3).

Corte 7: Corte coronal proximal al anterior donde se delimitaron 4 ADIs: corteza temporal derecha (TED4) e izquierda (TEI4) y región parahipocámpica derecha (PHID1) e izquierda (PHII1).

Corte 8: Corte coronal proximal al anterior donde se delimitaron bilateralmente corteza temporal derecha (TED5) e izquierda (TEI5) y región parahipocámpica derecha (PHID2) e izquierda (PHII2).

Con el fin de obtener áreas funcionales agrupamos algunas de las ADIs delimitadas:

Cortes transversales

Area prefrontal derecha: PFD= FRD1 + FRD2

Area prefrontal izquierda: PFI= FRI1 + FRI2

Area frontal motora derecha: FRD= FRD3

Area frontal motora izquierda: FRI= FRI3

Area temporal de asociación derecha: TED= TED1 + TED2

Area temporal de asociación izquierda: TEI= TEI1 + TEI2

Area de asociación frontoparietotemporal derecha: FPTD

Area de asociación frontoparietotemporal izquierda: FPTI

Area parietal sensitiva primaria y de asociación derecha: PAD= PAD1

Area parietal sensitiva primaria y de asociación izquierda: PAI= PAI1

Cortes coronales

Area temporal lateral derecha: TELD= TED4 + TED5

Area temporal lateral izquierda: TELI= TEI4 + TEI5

Area temporal medial derecha: PHD= PHID1 + PHID2

Area temporal medial izquierda: PHI= PHII1 + PHII2

Area temporal lateral posterior derecha: TELPD= TED4

Area temporal lateral posterior izquierda: TELPI= TEI4

3.4. Estudio genético

El estudio genético se realizó en el Laboratorio de Psiconeuroendocrinología y Genética Molecular de la Unidad de Investigación del hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Para cada paciente se purificó ADN genómico a partir de leucocitos obtenidos mediante una muestra de 5 ml de sangre periférica, utilizando el kit de extracción DNAzol 127 (Imico).

Para detectar los polimorfismos de la APOE se realizó una amplificación de ADN genómico mediante PCR y posterior digestión con enzimas de restricción. Se empleó una técnica modificada de Zivelin (306) utilizando los siguientes *primers*: F: 5'-TCC AAG GAG CTG CAG GCG CA-3' y R: 5'-ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC ACT GCC A-3', que amplifica un fragmento de 227 pares de bases (pb) que incluye las regiones polimórficas de APOE. Las condiciones de la reacción fueron las siguientes: Se añadieron 50 ng de ADN a 25 µl de mezcla de reacción que contenía: 2,5 µl de 10X buffer (100mM Tris-HCL ph 8,3, 500mM KCL), 1,5 mmol/L MgCl₂, 0,2 mmol/L dNTPs, 1pmol de cada *primer* y 0,5 unidades de taq polimerasa. El producto amplificado se digirió simultáneamente con 2,5 unidades de *AflIII* y 5 unidades de *HaeII* (New England Biolabs)

durante 24 horas a 37°C y fueron analizados en un gel de agarosa (metaPhor, FMC) al 3% y visualizados mediante tinción con bromuro de etidio.

3.5. Seguimiento clínico evolutivo

Se realizó un seguimiento clínico mediano de los 42 pacientes durante al menos dos años (IQR_{p25-p75}: 21-36 meses) con reevaluaciones de la sintomatología y del estudio cognitivo cada 6 meses, para detectar qué pacientes empeoraban en su independencia en las actividades de la vida diaria y pasaban a cumplir criterios clínicos de demencia y cuales permanecían estables con DCL.

El diagnóstico de demencia fue establecido clínicamente de acuerdo a los criterios del *DSM-IV*, complementados por los tests neuropsicológicos mencionados anteriormente.

La clasificación apropiada del tipo de demencia como Enfermedad de Alzheimer se basó en los criterios del *DSM-IV* y los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)- Work Group* (307) para enfermedad de Alzheimer probable, la escala de isquemia de *Hachinski* (puntuación menor de 5), los hallazgos de la TC craneal o RM (no presencia de infartos cerebrales corticales, ni de más de una imagen lacunar subcortical de tamaño de 1,5 cm) y un patrón compatible en la SPECT cerebral.

Tras el mencionado seguimiento, los pacientes quedaron divididos en dos grupos:

- **Grupo I:** 21 pacientes que pasaron a cumplir criterios de demencia según el *DSM-IV* y con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer probable según los criterios *NINCDS-ADRDA* y pertenecían a los estadios 4-7 de la *GDS*. Estos pacientes constituyen el grupo en el que el DCL progresa a EA (DCLP).
- **Grupo II:** 21 pacientes que mantuvieron el diagnóstico de DCL, y pertenecían a los estadios 2-3 de la *GDS*. En estos pacientes el DCL permanece estable (DCLE).

La tasa de progresión a EA de los pacientes con DCL es de un 50%.

4. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo en la Unidad de Investigación del hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Se realizó un análisis de los datos obtenidos mediante el paquete informático *SPSS* para *Windows* versión 11.5 y *Epidat* versión 2.01.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Se evaluó su asociación con el test de la χ^2 o el test de *Fisher* y se calculó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95%.

Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar, rango e intervalo de confianza al 95%. El comportamiento de estas variables se analizó mediante el test de la *t de Student* y/o ANOVA. Se corrigió el nivel de significación con el test de *Bonferroni*.

El flujo sanguíneo relativo (FSR) se definió como la media de la ratio de las cuentas de las ADIs seleccionadas normalizadas con el cerebelo y se expresa en porcentaje. El efecto del tamaño se estimó mediante las diferencias absolutas entre los grupos estudiados, con su intervalo de confianza al 95%.

Para establecer los valores predictivos de progresión a EA del FSR y de las puntuaciones de los tests cognitivos se construyeron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR). Se calcularon las áreas bajo la curva y se valoraron los puntos de corte que tenían una mayor eficiencia (máxima sensibilidad y especificidad). La significación del área bajo la curva se estableció con su intervalo de confianza al 95%. Se rechazó la hipótesis nula, área de 0,5, cuando el intervalo de confianza no la contenía.

La validez de criterio se evaluó mediante los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y los cocientes de probabilidad a posteriori positivo y negativo. En todos los casos se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

Para el estudio del polimorfismo genético de APOE se analizaron las frecuencias alélicas y los haplotipos del gen.

El riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% se calculó para comparar la probabilidad de desarrollar EA en aquellos pacientes que mostraban un menor flujo sanguíneo o peores puntuaciones en los tests neuropsicológicos al principio del estudio con aquellos que tenían un flujo sanguíneo más alto o mejores puntuaciones, que los establecidos por los puntos de corte calculados.

Se realizó un análisis estratificado para evaluar la existencia de interacción.

Para evaluar las variables predictivas independientes para el declinar cognitivo, se ajustó un modelo de regresión logística, incluyendo las variables independientes con una $p < 0,05$.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo 1 o error α menor de 0,05.

RESULTADOS

1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Los datos sociodemográficos de los dos grupos: el grupo I (DCLP) y el grupo II (DCLE) se muestran en la Tabla 1.

Entre ambos grupos no se observaron diferencias significativas en la edad ($p=0,10$), la distribución por sexos ($p=0,10$), ni en el tiempo de evolución ($p=0,36$). Tampoco, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de años de escolaridad ($p=0,13$), en el porcentaje de profesionales no cualificados ($p=0,59$) ni en el porcentaje de apoyo social bajo ($p=0,42$).

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico inicial de deterioro cognitivo ligero

VARIABLE	GRUPO I (DCLP) n=21	GRUPO II (DCLE) n=21	p
Edad (años)*	75,30 (5,54)	71,57 (8,22)	0,10
Rango (años)	60-82	53-84	
Sexo (%)**	5 (23,8)	10 (47,6)	0,10
Evolución (meses)*	34,7 (23,7)	29,1 (14,18)	0,36
Escolaridad <10años (%)	90,5	66,7	0,13
Categoría profesional No cualificado (%)	73,7	65	0,59
Apoyo social Bajo (%)	29,4	33,3	0,42

DCLP: Deterioro cognitivo ligero que progresa; DCLP: Deterioro cognitivo ligero estable; *Media (Desviación estándar); ** Número y (%) de varones

2. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

El grupo I (DCLP) muestra diferencias significativas en las puntuaciones del MEC basal, del test de *Rivermead*, de la escala de *Benton*, de la escala de *Blessed*, del *CAMCOG* global y sus *items*: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción al compararlo con el grupo II (DCLE) (Tabla 2). No son significativas las diferencias en el resto de sus *items*: Praxis, Atención, Pensamiento abstracto, ni en las escalas clínicas de *Lawton*, *GDS*, de *Hachinski*, de *Yesavage* ni en los apartados de la escala *WAIS*: Vocabulario, Dígitos, Figuras incompletas, Clave de números y Rompecabezas. (Tabla 3).

Tabla 2. Datos neuropsicológicos de los 42 pacientes asociados a una evolución a enfermedad de Alzheimer

VARIABLE	GRUPO I (DCLP) n=21	GRUPO II (DCLE) n=21	p
MEC	25,90 (23,92 – 27,89)	29,52 (27,92 – 31,14)	0,005
Test de <i>Rivermead</i>	5,55 (3,81 – 7,28)	7,81 (6,27 – 9,36)	0,048
Escala de <i>Blessed</i>	4,33 (3,30 – 5,37)	2,33 (1,72 – 2,95)	0,001
Escala de <i>Benton</i>	3,00 (1,42-4,58)	3,73 (2,68-4,77)	0,048
<i>CAMCOG</i> Global	72,29 (68,23 – 76,25)	84,57 (79,84 – 89,31)	<0,001
Orientación*	7,57 (6,97 – 8,17)	8,95 (8,51 – 9,40)	<0,001
Lenguaje*	23,24 (22,04 – 24,43)	25,33 (24,33 – 26,33)	0,008
Memoria*	13,57 (12,44 – 14,70)	18,38 (16,21 – 20,55)	<0,001
Cálculo*	1,52 (1,25 – 1,80)	1,86 (1,69 – 2,02)	0,035
Percepción*	6,52 (5,87 – 7,18)	8,24 (7,76 – 8,71)	<0,001

DCLP: Deterioro cognitivo leve que progresa; DCLE: Deterioro cognitivo leve estable; Media (Intervalo de confianza al 95%); *: Subtests del *CAMCOG*; **: Apartados de la escala *WAIS*

Tabla 3. Datos neuropsicológicos de los 42 pacientes no asociados a una evolución a enfermedad de Alzheimer

VARIABLE	GRUPO I (DCLP) n=21	GRUPO II (DCLE) n=21	p
Praxis*	8,90 (7,38-10,43)	9,81 (8,55-11,07)	0,345
Atención*	4,43 (3,25-5,60)	5,86 (4,42-7,30)	0,117
Pensamiento abstracto*	5,71 (4,86-6,57)	6,38 (5,42-7,34)	0,885
Escala de <i>Lawton</i>	6,43 (5,65-7,21)	7,29 (6,83-7,74)	0,056
<i>GDS</i>	2,52 (2,18-2,87)	2,19 (1,92-2,46)	0,120
Escala de <i>Hachinski</i>	0,76 (0,29-1,24)	0,71 (0,28-1,15)	0,120
Escala de <i>Yesavage</i>	4,00 (2,53-5,47)	3,33 (2,35-4,31)	0,435
Vocabulario**	15,91 (7,36-24,46)	19,69 (10,21-29,17)	0,551
Dígitos**	7,64 (6,63-8,65)	8,25 (7,21-9,29)	0,388
Figuras incompletas**	8,00 (5,33-10,67)	8,63 (6,81-10,44)	0,665
Clave de números**	8,10 (2,25-13,95)	12,31 (5,96-18,67)	0,337
Rompecabezas**	8,64 (4,73-12,55)	12,13 (6,68-17,57)	0,317

DCLP: Deterioro cognitivo leve que progresa; DCLE: Deterioro cognitivo leve estable; Media e intervalo de confianza al 95%; *: Subtests del CAMCOG; **: Apartados de la escala *WAIS*

Para intentar identificar qué factores neuropsicológicos eran predictivos en la progresión del DCL se realizó un estudio de validez de criterio (Tabla 4). Las variables que diferenciaban mejor los dos grupos (sensibilidad y especificidad mayor del 70% y áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) son en orden decreciente: el subtest Percepción del *CAMCOG*, el *CAMCOG* global y los subtests Orientación y Memoria del *CAMCOG*.

Tabla 4. Validez de los datos neuropsicológicos para detectar la progresión del DCL a EA

VARIABLE	Area COR (IC 95%) Punto de corte	Inc (%) IC 95%	S (%) IC 95%	E (%) IC 95%	VP+(%) IC 95%	VP- (%) IC 95%	CP+(%) IC 95%	CP- (%) IC 95%
MEC	0,73 (0,58-,088) 29,50	50 35-64	86 63-96	62 39-81	69 48-85	81 54-95	2,25 1,3-4	0,23 0,1-0,7
Escala de <i>Blessed</i>	0,79 (0,64-,093) 2,75	50 35-64	76 53-90	62 39-81	28 11-53	33 16-55	0,38 0,2-0,97	2 1,1-3,6
<i>CAMCOG</i> Global	0,81 (0,67-0,95) 79,50	50 35-64	86 66-96	71 48-88	75 53-89	83 50-96	3 1,5-6	0,20 0,1-0,6
Orientación*	0,79 (0,65-0,93) 8,50	50 35-64	81 57-94	71 48-88	74 51-89	79 54-93	2,83 1,4-5,7	0,26 0,1-0,7
Lenguaje*	0,74 (0,60-0,90) 24,50	50 35-64	71 48-88	62 39-81	65 43-83	68 43-86	1,87 1-3,4	0,46 0,2-1
Memoria*	0,80 (0,67-0,94) 15,50	50 35-64	76 52-91	71 48-88	73 50-88	75 51-90	2,66 1,3-5,5	0,33 0,1-0,7
Cálculo*	0,65 (0,48-0,82) 1,50	50 35-64	43 23-66	86 63-96	75 43-93	60 41-67	3 0,9-9,6	0,66 0,4-1
Percepción*	0,83 (0,70-0,96) 7,50	50 35-64	81 57-94	76 52-91	77 54-91	80 56-93	3,4 1,5-7,5	0,25 0,1-0,6
Escala de <i>Rivermead</i>	0,74 (0,55-0,93) 7,50	41 24-59	73 39-93	62 36-84	57 30-81	77 46-94	1,94 0,9-4	0,44 0,1-1,2

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; Inc: Incidencia; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP+: Valor predictivo positivo; VP-: Valor predictivo negativo; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP-: Cociente de probabilidad negativo; *: subtests del CAMCOG

Se estimó el riesgo relativo (RR) y la probabilidad de progresión del DCL a EA de los datos que tenían las mejores sensibilidades y especificidades. (Tabla 5).

Los pacientes con una puntuación en el *CAMCOG* global menor de 79,5 tienen 4,5 veces más riesgo de progresar a EA.

Los pacientes con una puntuación en el subtest Orientación menor de 8,5 tienen 3,5 veces más probabilidad de progresar a EA.

Los pacientes con una puntuación en el subtest Memoria menor de 15,5 tienen 2,9 veces más riesgo de progresar a EA.

Los pacientes con una puntuación en el subtest Percepción menor de un 7,5 tienen 3,9 veces más probabilidad de progresar a EA.

Las curvas COR de las variables que diferenciaban mejor los dos grupos se presentan en las figuras 1, 2, 3 y 4.

Tabla 5. Probabilidad y Riesgo Relativo de progresión a EA de los 42 pacientes según los datos neuropsicológicos

TEST	Puntuación	Probabilidad de evolución a EA (%) (n)	p	RR IC 95%
CAMCOG Global	< 79,5	75 (24)	< 0,0001	4,5 (1,6-13)
	≥ 79,5	16,7 (18)		
Orientación*	< 8,5	73,9 (23)	< 0,001	3,5 (1,4-8,7)
	≥ 8,5	21,1 (19)		
Memoria*	< 15,5	72,7 (22)	< 0,002	2,9 (1,3-6,5)
	≥ 15,5	25 (20)		
Percepción*	< 7,5	77,3 (22)	< 0,001	3,9 (1,6-9,5)
	≥ 7,5	20 (20)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; RR: Riesgo Relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; *: Subtests del CAMCOG

CAMCOG

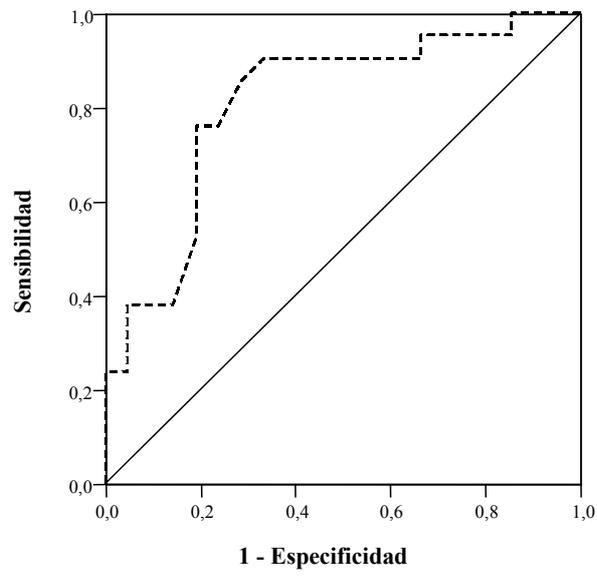


Figura 1. Curva COR del test CAMCOG Global

PERCEPCION

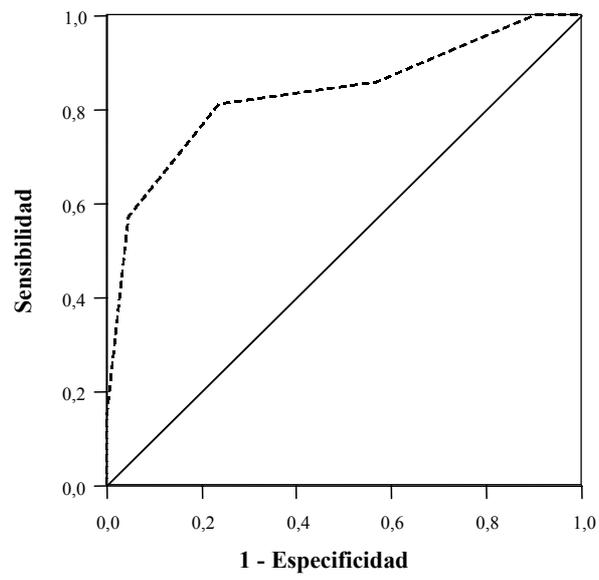


Figura 2. Curva COR del subtest Percepción del CAMCOG

MEMORIA

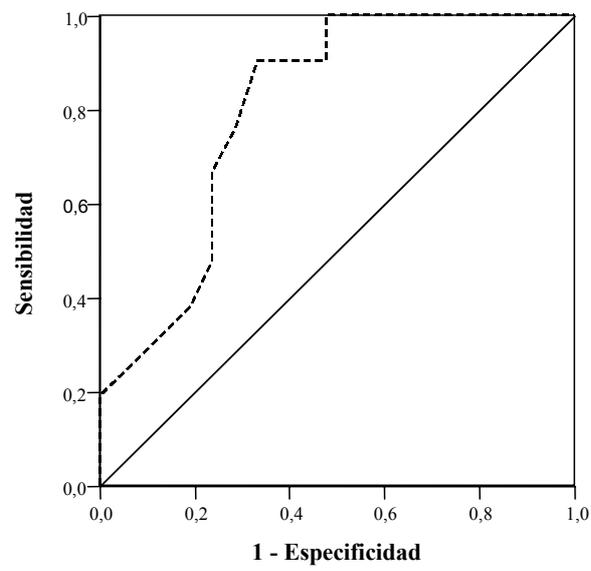


Figura 3. Curva COR del subtest Memoria del CAMCOG

ORIENTACION

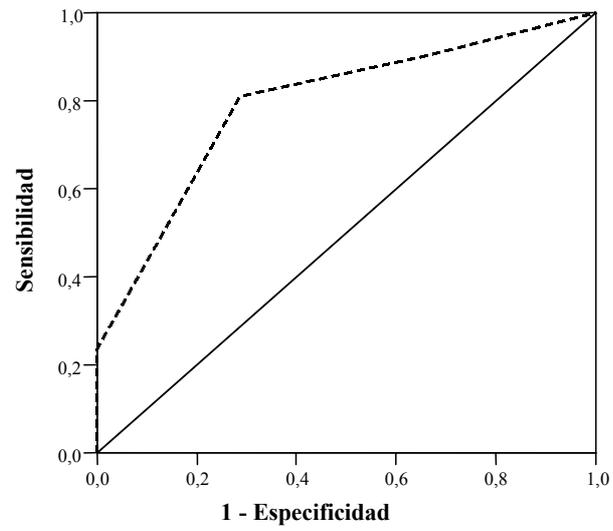


Figura 4. Curva COR del subtest Orientación del CAMCOG

3. ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

Se encontraron diferencias significativas entre las medias del índice relativo de flujo (IRF) de ambos grupos. Los pacientes del grupo I (DCLP) tienen un IRF entre un 7-10% menor que los pacientes del grupo II (DCLE), en las áreas PFD, PFI, FRD, FRI, PAD, PAI, FPTD, FPTI, TED, TEI y TELPI. (Tabla 6). No se encontraron diferencias significativas en las áreas TELD, TELI, PHD, PHI y TELPD.(Tabla 7)

Se construyeron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR) y se calcularon los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y los cocientes de probabilidad a posteriori positivo y negativo (tabla 8)

Las áreas que muestran sensibilidades y especificidades mayores del 75% y áreas bajo la curva COR próximas al 80% son, por orden de mayor a menor: PFI, PAI, FRI, FRD y PFD. El resto de las áreas: TED, TEI, FPTD, FPTI, PAD y TELPI tienen sensibilidades y especificidades mayores del 60% y áreas bajo la curva COR próximas al 75%.

Las curvas COR de las variables que diferenciaban mejor ambos grupos se muestran en las figuras 5, 6, 7, 8 y 9.

Las diferencias en la perfusión cerebral de los pacientes con DCL que evolucionan a EA respecto a los pacientes que permanecen estables se evidencian en las imágenes obtenidas mediante SPECT. Ver figuras 10, 11 y 12 en Anexo.

Se estimó el riesgo relativo (RR) y la probabilidad de progresión del DCL a EA de los datos que tenían las mejores sensibilidades y especificidades. (Tabla 9).

Los pacientes que presentan un IRF en el área PFD menor del 87% tienen 2,4 veces más probabilidad de progresar a EA.

Los pacientes que presentan un IRF en el área PFI menor del 86% tienen 3,7 veces más probabilidad de progresar a EA.

Los pacientes que presentan un IRF en el área FRD menor del 85% tienen 2,9 veces más riesgo de progresar a EA.

Los pacientes que presentan un IRF en el área FRI menor del 83% tienen 3,1 veces más probabilidad de progresar a EA.

Los pacientes que presentan un IRF en el área PAI menor del 85% tienen 3,2 veces más riesgo de progresar a EA.

Tabla 6. Areas de interés de los 42 pacientes asociadas a una evolución a enfermedad de Alzheimer

ADI	GRUPO I (DCLP) n=21 IRF (DE) %	GRUPO II (DCLE) n=21 IRF (DE) %	P	Diferencia Absoluta % de flujo (IC 95%)
PFD	83 (8)	92 (10)	0,003	-9 (-3; -14)
PFI	81 (7)	90 (10)	0,002	-9 (-4; -15)
FRD	80 (8)	90 (10)	0,001	-10 (-4; -15)
FRI	79(8)	87 (10)	0,006	-8 (-2; -13)
TED	78 (9)	87 (8)	0,001	-9 (-4; -16)
TEI	76 (8)	86 (10)	0,002	-10 (-4; -15)
PAD	83 (9)	90 (7)	0,007	-7 (-2; -12)
PAI	81 (8)	90 (10)	0,003	-9 (-3; -15)
FPTD	81 (8)	89 (8)	0,003	-8 (-3; -13)
FPTI	78 (7)	86 (10)	0,004	-8 (-3; -13)
TELPI	74 (10)	82 (10)	0,027	-8 (-9; -14)

ADI: Areas de interés; DCLP: Deterioro cognitivo leve que progresa; DCLE: Deterioro cognitivo leve estable; IRF: Índice relativo de flujo ; DE: Desviación estándar %; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
 PFD: Prefrontal derecho; PFI: Prefrontal izquierdo; FRD: Frontal derecho; FRI: Frontal izquierdo; TED: Temporal derecho; TEI: Temporal izquierdo; PAD: Parietal derecho; PAI: Parietal izquierdo; FPTD: Frontoparietotemporal derecho; FPTI: Frontoparietotemporal izquierdo; TELPI: Temporal lateral posterior izquierdo

Tabla 7. Areas de interés de los 42 pacientes no asociadas a una evolución a enfermedad de Alzheimer

ADI	GRUPO I (DCLP) n=21 IRF (DE) %	GRUPO II (DCLE) n=21 IRF (DE) %	P	Diferencia % de flujo (IC 95%)
TELD	76 (10)	81 (10)	0,10	5 (1-12)
TELI	74 (9)	98 (8)	0,20	24 (1-6)
PHD	73 (10)	76 (9)	0,23	3 (2-10)
PHI	72(10)	76 (10)	0,20	4 (2-10)
TELPD	77 (10)	84 (10)	0,08	7 (8-13)

ADI: Areas de interés; DCLP: Deterioro cognitivo leve que progresa; DCLE: Deterioro cognitivo leve estable; IRF: Índice relativo de flujo ; DE: Desviación estándar %; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
TELD: Temporal lateral derecho; TELI: Temporal lateral izquierdo; PHD: Temporal medial derecho; PHI: Temporal medial izquierdo; TELPD: Temporal lateral posterior derecho.

Tabla 8. Validez del FSCr para detectar la progresión clínica del DCL a EA

ADI	Area COR (IC 95%)	Inc (%)	S (%)	E (%)	VP+ (%)	VP- (%)	CP+ (%)	CP- (%)
	Punto de corte (%)	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
PFD	0,75 (0,61-0,90)	49	70	71	70	71	2	0,4
	87	34-63	45-87	47-88	45-87	47-88	1-5	0,2-1
PFI	0,78 (0,64-0,93)	47	79	76	75	80	3	0,3
	86	32-62	54-93	52-91	50-90	56-93	1-7	0,1-0,7
FRD	0,79 (0,66-0,93)	48	75	71	71	75	2	0,3
	85	34-63	50-90	47-88	47-88	50-90	1-3,5	0,1-0,8
FRI	0,74 (0,58-0,89)	48	75	76	75	76	3	0,4
	83	34-63	50-90	52-91	50-90	52-91	1-7	0,1-0,7
TED	0,75 (0,61-0,90)	48	60	85	80	69	4	0,4
	81	34-63	36-80	62-96	51-94	48-85	1-12	0,2-0,8
TEI	0,76 (0,62-0,91)	50	85	62	69	81	2	0,2
	85	35-64	62-96	38-81	48-85	53-95	1-4	0,1-0,7
PAD	0,73 (0,58-0,88)	50	81	62	68	76	2	0,3
	89	35-64	57-94	38-61	46-84	50-92	1-4	0,1-1
PAI	0,76 (0,61-0,91)	50	76	76	76	76	3	0,3
	85	35-64	52-91	52-91	52-91	52-91	1-7	0,1-0,7
FPTD	0,74 (0,59-0,89)	50	86	62	69	81	2	0,2
	88	35-64	62-96	38-61	48-85	53-95	1-4	0,1-0,7
FPTI	0,73 (0,58-0,89)	48	70	66	66	70	2	0,4
	81	34-63	45-87	43-84	43-84	45-87	1-4	0,2-1
TELPI	0,70 (0,53-0,86)	50	62	66	65	63	2	0,6
	76	35-64	38-81	43-84	41-83	41-82	1-4	0,3-1

FSCr: Flujo sanguíneo cerebral regional; DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; ADI: Areas de interés; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; Inc: Incidencia; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP+: Valor predictivo positivo; VP-: Valor predictivo negativo; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP-: Cociente de probabilidad negativo; PFD: Prefrontal derecho; PFI: Prefrontal izquierdo; FRD: Frontal derecho; FRI: Frontal izquierdo; TED: Temporal derecho; TEI: Temporal izquierdo; PAD: Parietal derecho; PAI: Parietal izquierdo; FPTD: Frontoparietotemporal derecho; FPTI: Frontoparietotemporal izquierdo; TELPI: Temporal lateral posterior izquierdo

Tabla 9. Probabilidad y Riesgo Relativo de evolucionar los pacientes con DCL a EA según el índice de flujo relativo en las áreas de interés con mayor rendimiento diagnóstico seleccionadas

ADI	IRF (%)	Probabilidad de evolución a EA (%) (n)	p	RR (IC 95%)
PFD	< 87	70 (20)	0,007	2,4 (1,2-5,1)
	≥ 87	28,6 (21)		
PFI	< 86	75 (20)	< 0,0001	3,7 (1,5-9,3)
	≥ 86	20 (20)		
FRD	< 85	71,4 (21)	0,002	2,9 (1,3-6,4)
	≥ 85	25 (20)		
FRI	< 83	75 (20)	0,001	3,1 (1,4-7)
	≥ 83	23,8 (21)		
PAI	< 85	76,2 (21)	< 0,0001	3,2 (1,4-7,1)
	≥ 85	23,8 (21)		

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; ADI: Area de interés; IRF: Índice relativo de flujo; RR: Riesgo Relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PFD: Prefrontal derecho; PFI: Prefrontal izquierdo; FRD: Frontal derecho; FRI: Frontal izquierdo; PAI: Parietal izquierdo

PFI

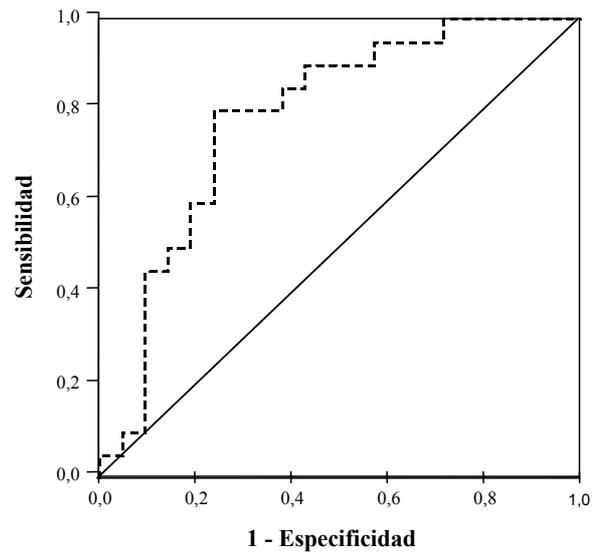


Figura 5. Curva COR del área de interés PFI

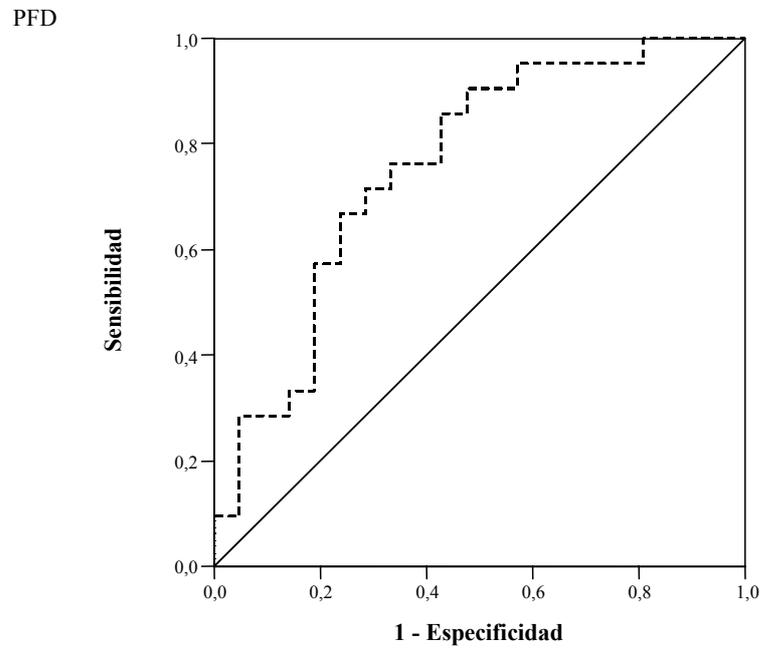


Figura 6. Curva COR del área de interés PFI

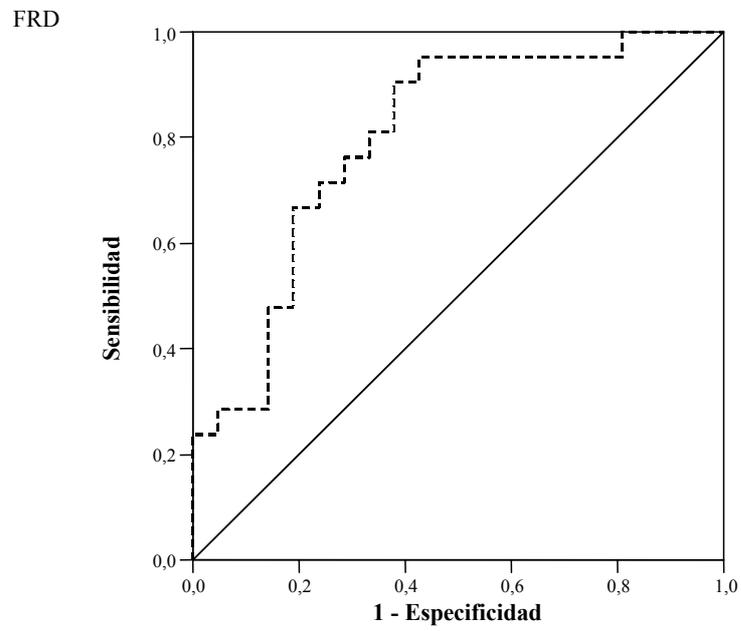


Figura 7. Curva COR del área de interés FRD

FRI

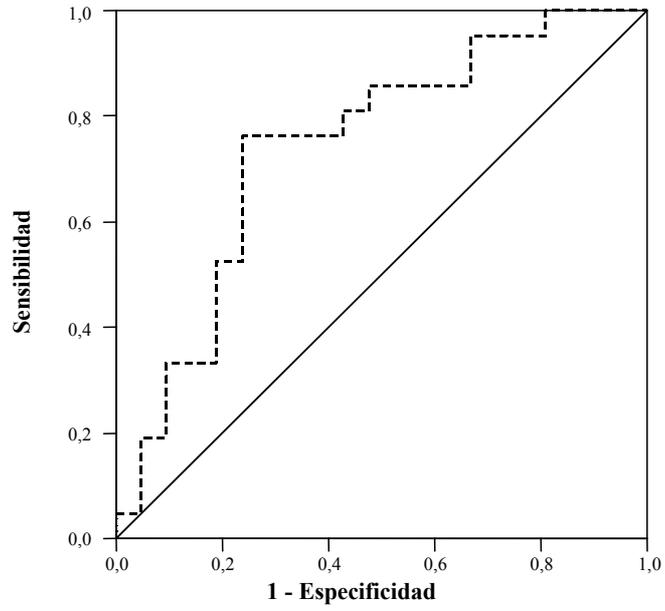


Figura 8. Curva COR del área de interés FRI

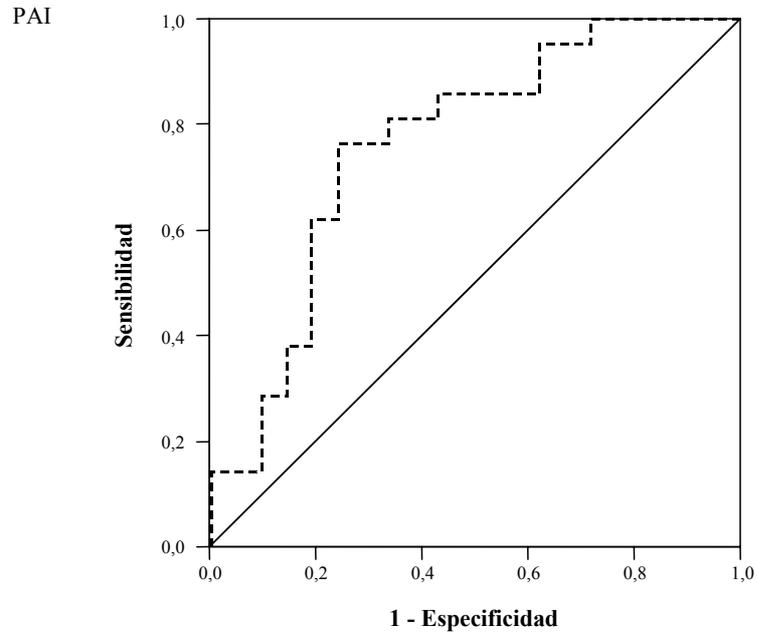


Figura 9. Curva COR del área de interés PAI

4. ESTUDIO MULTIVARIANTE

Se realizó un estudio estratificado para encontrar asociaciones entre los grupos diagnósticos de los datos de la clínica y del flujo cerebral que tuvieran las mejores sensibilidades, especificidades y magnitud de efecto (RR). La probabilidad y el RR de progresión a EA cuando se combinan los datos neuropsicológicos y el flujo cerebral se muestran en las tablas 10-19.

En el área PFD, un IRF menor del 87% con una puntuación del subtest Orientación menor de 8,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 84,6% ($p=0,05$), con un RR de 1,9. (Tabla 10)

Tabla 10. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF < 87% en el área PFD

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
PFD	< 87	< 79,5*	80 (15)	0,10	2 (0,7-6)
		≥ 79,5*	40 (5)		
		< 8,5**	84,6 (13)	0,05	1,9 (0,8-4,8)
		≥ 8,5**	42,9 (7)		
		< 15,5***	78,6 (14)	0,21	1,6 (0,7-3,7)
		≥ 15,5***	50 (6)		
		< 7,5****	78,6 (14)	0,20	1,5 (0,6-3,7)
		≥ 7,5****	50 (6)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PRD: Prefrontal derecho; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área PFI, un IRF menor del 86% con una puntuación del *CAMCOG* global menor de 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 86,7% ($p=0,04$), con un riesgo relativo de 2,2 y con una puntuación del subtest Orientación menor de 8,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 92,3% ($p=0,03$), con un riesgo relativo de 2,1. (Tabla 11)

Tabla 11. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF < 86% en el área PFI

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		P	RR (IC 95%)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
PFI	< 86	< 79,5*	86,7 (15)	0,04	2,2 (0,7-6,4)
		≥ 79,5*	40 (5)		
		< 8,5**	92,3 (13)	0,03	2,1 (0,9-5,1)
		≥ 8,5**	42,9 (7)		
		<15,5***	84,6 (13)	0,18	1,4 (0,7-2,9)
		≥ 15,5***	57,1 (7)		
		< 7,5****	78,6 (14)	0,58	1,2 (0,7-2,2)
		≥ 7,5****	66,7 (6)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PRI: Prefrontal izquierdo; ADI: Área de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área FRD, un IRF menor del 85% con una puntuación del *CAMCOG* global menor de 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 87,5% ($p=0,005$), con un RR de 4,4 y con una puntuación del subtest Orientación menor de 8,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 100% ($p=0,01$), con un RR de 1,7. (Tabla 12)

Tabla 12. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF < 85% en el área FRD

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
FRD	< 85	< 79,5*	87,5 (16)	0,005	4,4 (0,7-25,5)
		≥ 79,5*	20 (5)		
		< 8,5**	100 (7)	0,01	1,7 (1,1-2,7)
		≥ 8,5**	57,1 (14)		
		<15,5***	84,6 (13)	0,09	1,7 (0,8-3,5)
		≥ 15,5***	50 (8)		
		< 7,5****	78,6 (14)	0,20	1,6 (0,7-3,7)
		≥ 7,5****	50 (6)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; FRD: Frontal derecho; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área FRI, un IRF menor del 83% con una puntuación del *CAMCOG* global menor de 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 100% ($p=0,0001$), con un RR de 3,5; con una puntuación del subtest Orientación menor de 8,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 100% ($p=0,02$), con un RR de 1,6 y con una puntuación del subtest Memoria menor de 15,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 100% ($p=0,001$), con un RR de 2,2. (Tabla 13)

Tabla 13. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF < 83% en el área FRI

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		P	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
FRI	< 83	< 79,5*	100 (13)	< 0,0001	3,5 (1,1-11,3)
		≥ 79,5*	28,6 (7)		
		< 8,5**	100 (7)	0,02	1,6 (1,1-2,5)
		≥ 8,5**	61,5 (13)		
		< 15,5***	100 (11)	0,001	2,2 (1,1-4,7)
		≥ 15,5***	44,4 (9)		
		< 7,5****	85,7 (14)	0,1	1,7 (0,7-3,9)
		≥ 7,5****	50 (6)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; FRI: Frontal izquierdo; ADI: Área de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área PAI, un IRF menor del 85% con una puntuación del *CAMCOG* global menor de 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 93,8% ($p=0,001$), con un RR de 4,7; con una puntuación del subtest Orientación menor de 8,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 100% ($p=0,01$), con un RR de 1,6 y con una puntuación del subtest Memoria menor de 15,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 92,3% ($p=0,027$), con un RR de 1,8. (Tabla 14)

Tabla 14. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF < 85% en el área PAI

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
PAI	< 85	< 79,5*	93,8 (16)	0,001	4,7 (0,8-27,2)
		≥ 79,5*	20 (5)		
		< 8,5**	100 (8)	0,01	1,6 (1,1-2,5)
		≥ 8,5**	61,5 (13)		
		<15,5***	92,3 (13)	0,027	1,8 (0,9-3,7)
		≥ 15,5***	50 (8)		
		< 7,5****	85,7 (14)	0,15	1,5 (0,8-2,9)
		≥ 7,5****	57,1 (7)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PAI: Parietal izquierdo; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área PFD, un IRF igual o mayor del 87% con una puntuación del *CAMCOG* global igual o mayor del 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 7,7% ($p=0,006$), con un RR de 8,1; con una puntuación del subtest Memoria igual o mayor de 15,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 14,3% ($p=0,04$), con un RR de 4 y con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 7,1% ($p=0,002$), con un RR de 10. (Tabla 15)

Tabla 15. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF ≥ 87 % en el área PFD

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
PFD	≥ 87	$\geq 79,5^*$	7,7 (13)	0,006	8,1 (1,1-57,6)
		$< 79,5^*$	62,5 (8)		
		$\geq 8,5^{**}$	9,1 (11)	0,06	6,6 (0,9-47,6)
		$< 8,5^{**}$	44,4 (9)		
		$\geq 15,5^{***}$	14,3 (14)	0,04	4 (0,9-16,8)
		$< 15,5^{***}$	57,1 (7)		
		$\geq 7,5^{****}$	7,1 (14)	0,002	10 (1,4-70)
		$< 7,5^{****}$	71,4 (7)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PFD: Prefrontal derecho; ADI: Área de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área PFI, cuando el IRF es igual o mayor del 86% con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 ningún paciente progresó a EA, sin embargo con una puntuación del subtest Percepción menor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 66,7% ($p=0,01$). Esto indicaría que un FSC igual o mayor del 86% con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 es un factor de protección de la progresión del DCL a EA. (Tabla 16)

Tabla 16. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF ≥ 86 % en el área PFI

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
PFI	≥ 86	$\geq 79,5^*$	7,7 (13)	0,06	5,6 (0,7-44,1)
		$< 79,5^*$	42,9 (7)		
		$\geq 8,5^{**}$	8,3 (12)	0,1	4,5 (0,6-35,9)
		$< 8,5^{**}$	37,5 (8)		
		$\geq 15,5^{***}$	7,7 (13)	0,06	5,6 (0,7-44,1)
		$< 15,5^{***}$	42,9 (7)		
		$\geq 7,5^{****}$	0 (14)	$< 0,001$	Indeterminado
		$< 7,5^{****}$	66,7 (6)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PFI: Prefrontal izquierdo; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área FRD, un IRF igual o mayor del 85% con una puntuación del *CAMCOG* global igual o mayor del 79,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 8,3% ($p=0,03$), con un RR de 6; con una puntuación del subtest Memoria igual o mayor de 15,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 8,3% ($p=0,03$), con un RR de 6 y con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 7,7% ($p=0,01$), con un RR de 7,4. (Tabla 17)

Tabla 17. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF ≥ 85 % en el área FRD

ADI	IRF (%)	CAMCOG*		P	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
FRD	≥ 85	$\geq 79,5^*$	8,3 (12)	0,03	6 (0,8-44,3)
		$< 79,5^*$	50 (8)		
		$\geq 8,5^{**}$	9,1 (11)	0,06	4,9 (0,7-36,3)
		$< 8,5^{**}$	44,4 (9)		
		$\geq 15,5^{***}$	8,3 (12)	0,03	6 (0,8-44,3)
		$< 15,5^{***}$	50 (8)		
		$\geq 7,5^{****}$	7,7 (13)	0,01	7,4 (1-54,3)
		$< 7,5^{****}$	57,1 (7)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; FRD: Frontal derecho; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área FRI, un IRF igual o mayor del 83% con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 7,1% ($p=0,01$), con un RR de 8. (Tabla 18)

Tabla 18. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF ≥ 83 % en el área FRI

		CAMCOG*		p	RR (95% IC)
ADI	IRF (%)	Orientación** Memoria*** Percepción****	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)		
FRI	≥ 83	$\geq 79,5^*$	9,1 (11)	0,09	4,4 (0,6-99,1)
		$< 79,5^*$	40 (10)		
		$\geq 8,5^{**}$	9,1 (11)	0,09	4,4 (0,6-99,1)
		$< 8,5^{**}$	40 (10)		
		$\geq 15,5^{***}$	9,1 (11)	0,09	4,4 (0,6-99,1)
		$< 15,5^{***}$	40,0 (10)		
		$\geq 7,5^{****}$	7,1 (14)	0,01	8 (1,1-58,8)
		$< 7,5^{****}$	57,1 (7)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; FRI: Frontal izquierdo; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el área PAI, un IRF igual o mayor del 85% con una puntuación del subtest Memoria igual o mayor del 15,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 8,3% ($p=0,03$), con un RR de 5,3; con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 ningún paciente progresó a EA, sin embargo con una puntuación del subtest Percepción menor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a EA del 62,5% ($p=0,01$). Esto indicaría que un FSC igual o mayor del 85% con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 es un factor de protección de la progresión del DCL a EA. (Tabla 19)

Tabla 19. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y del flujo sanguíneo cerebral combinados. Probabilidad y RR de progresión a EA con un IRF ≥ 85 % en el área PAI

ADI	IRF (%)	CAMCOG*	Probabilidad de	p	RR (95% IC)
		Orientación** Memoria*** Percepción****	progresión a EA (%) (n)		
PAI	≥ 85	$\geq 79,5^*$	15,4 (13)	0,20	2,4 (0,5-11,6)
		$< 79,5^*$	37,5 (8)		
		$\geq 8,5^{**}$	16,7 (12)	0,38	2 (0,4-9,6)
		$< 8,5^{**}$	33,3 (9)		
		$\geq 15,5^{***}$	8,3 (12)	0,05	5,3 (0,7-39,9)
		$< 15,5^{***}$	44,4 (9)		
		$\geq 7,5^{****}$	0 (13)	$< 0,001$	Indeterminado
		$< 7,5^{****}$	62,5 (8)		

EA: Enfermedad de Alzheimer; IRF: Índice relativo de flujo; PAI: Parietal izquierdo; ADI: Area de interés; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

5. REGRESIÓN LOGÍSTICA

Las puntuaciones del *CAMCOG* global y del subtest Orientación y el índice relativo de flujo del área FRI son los factores predictivos independientes del riesgo de progresión del DCL a EA. Estas variables clasifican correctamente el 82% de los pacientes que progresarán a EA y el 86% de los que no, con un RR entre 8 y 24, y una significación estadística entre el 0,01 y 0,09. (Tabla 20)

Tabla 20. Modelo de regresión logística para evaluar las variables predictivas independientes para la progresión del DCL a EA

VARIABLES	S y E del modelo	p	RR (IC 95%)
<i>CAMCOG</i> Global		0,04	12,6 (1,1-147,5)
Orientación*	S: 82,4 E: 85,7	0,09	8,1 (0,7-95,4)
FRI**		0,01	24,4 (1,9-315,3)

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; S: Sensibilidad; E: Especificidad; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; *: Subtest del *CAMCOG*; FRI**: Índice relativo de flujo en el área frontal izquierda

6. ESTUDIO GENÉTICO

La frecuencia de los alelos 3 y 4 en los pacientes que evolucionaron a EA fue similar. De los pacientes portadores de al menos un alelo 3 (n=61) el 52,5% evolucionó a EA y de los pacientes portadores del al menos un alelo 4 (n=19) el 52,6% evolucionó a EA.

En el estudio del genotipo de la APOE, un 66,7% de los pacientes heterocigotos evolucionan a EA, un 47,8% de los homocigotos para APOE*3 evolucionan a EA y ninguno de los homocigotos para APOE*4, con una $p=0,11$. No se encontraron diferencias significativas aunque evolucionaron más a EA los heterocigotos. (Tabla 21)

Tabla 21. Distribución de los haplotipos del gen APOE y evolución a enfermedad de Alzheimer

Genotipo	Ninguno (%) n	Heterocigoto (%) n	Homocigoto (%) n	p
3	0 (2)	66,7 (15)	47,8 (23)	0,11
4	47,8 (23)	66,7 (15)	0 (2)	0,11

7. ESTUDIO MULTIVARIANTE

Se realizó un estudio estratificado para encontrar asociaciones entre los grupos diagnósticos definidos por los datos clínicos, del FSCr y el polimorfismo genético que tuvieran las mejores sensibilidades, especificidades y magnitud de efecto (RR).

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionaron a EA cuando la puntuación del *CAMCOG* global es menor de 79,5, la del subtest Orientación es menor de 8,5, la del subtest Memoria es menor de 15,5 y la del subtest Percepción es menor de 7,5. (Tabla 22)

Tabla 22. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y el polimorfismo de APOE combinados

VARIABLE	Punto de corte	Alelos de la APOE	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)	p	RR (IC 95%)
CAMCOG	<79,5	3	80,0 (35)	0,617	1,1 (0,7-1,6)
		4	72,7 (11)		
ORIENTACIÓN*	< 8,5	3	71,4 (35)	0,482	0,8 (0,6-1,2)
		4	81,8 (11)		
MEMORIA*	< 15,5	3	77,4 (31)	0,756	1,0 (0,7-1,6)
		4	72,7 (11)		
PERCEPCIÓN*	< 7,5	3	78,1 (32)	0,378	0,8 (0,6-1,1)
		4	90,0 (10)		

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; *: Subtests del CAMCOG

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionaron a EA cuando en el área PFI el IRF es menor del 86%, en el área PFD el IRF es menor del 87%, en el área FRD el IRF es menor del 85%, en el área FRI el IRF es menor del 83% y en el área PAI el IRF es menor del 85%. (Tabla 23)

Tabla 23. Análisis estratificado del flujo sanguíneo cerebral y el polimorfismo de APOE combinados

ADI	IRF (%)	Alelos de la APOE	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)	p	RR (IC 95%)
PFI	< 86	3	78,1 (32)	0,769	0,9 (0,6-1,4)
		4	83,3 (6)		
PFD	< 87	3	71,9 (32)	0,543	0,8 (0,5-1,3)
		4	83,3 (6)		
FRD	< 85	3	72,7 (33)	0,724	1,1 (0,6-1,8)
		4	66,7 (9)		
FRI	< 83	3	72,7 (33)	0,449	0,8 (0,5-1,2)
		4	85,7 (7)		
PAI	< 85	3	83,9 (31)	0,903	0,9 (0,6-1,3)
		4	85,7 (7)		

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; ADI: Area de interés; IRF: Índice relativo de flujo; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PFI: Prefrontal izquierdo; PFD: Prefrontal derecho; FRD: Frontal derecho FRI: Frontal izquierdo; PAI: Parietal izquierdo

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionaron a EA cuando la puntuación del *CAMCOG* global es igual o mayor de 79,5, la del subtest Orientación es igual o mayor de 8,5, la del subtest Memoria es igual o mayor de 15,5 y la del subtest Percepción es menor de 7,5. (Tabla 24)

Tabla 24. Análisis estratificado de los tests neuropsicológicos y el polimorfismo de APOE combinados

VARIABLE	Punto de corte	Alelos de APOE	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)	p	RR (IC 95%)
CAMCOG	≥ 79,5	3	15,4 (26)	0,545	0,6 (0,1-2,7)
		4	25,0 (8)		
ORIENTACIÓN*	≥ 8,5	3	26,9 (26)	0,376	2,1 (0,3-15,0)
		4	12,5 (8)		
MEMORIA*	≥ 15,5	3	26,7 (30)	0,924	1,0 (0,3-4,0)
		4	25,0 (8)		
PERCEPCIÓN*	≥ 7,5	3	24,1 (29)	0,377	2,2 (0,3-15,3)
		4	11,1 (9)		

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; *: Subtests del CAMCOG

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionaron a EA cuando en el área PFI el IRF es igual o mayor del 86%, en el área PFD el IRF es igual o mayor del 87%, en el área FRD el IRF es igual o mayor del 85%, en el área FRI el IRF es menor del 83% y en el área PAI el IRF es menor del 85%. (Tabla 25)

Tabla 25. Análisis estratificado del flujo sanguíneo cerebral y el polimorfismo de APOE combinados

ADI	IRF (%)	Alelos de APOE	Probabilidad de progresión a EA (%) (n)	p	RR (IC 95%)
PFI	≥ 86	3	18,5 (27)	0,555	0,7 (0,2-2,4)
		4	27,3 (11)		
PFD	≥ 87	3	28,6 (28)	0,765	0,8 (0,3-2,3)
		4	33,3 (12)		
FRD	≥ 85	3	25,9 (27)	0,671	0,8 (0,2-2,4)
		4	33,3 (9)		
FRI	≥ 83	3	25,9 (27)	0,932	0,9 (0,3-3,0)
		4	27,3 (11)		
PAI	≥ 85	3	20,0 (30)	0,370	0,6 (0,2-1,7)
		4	33,3 (12)		

DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; ADI: Area de interés; IRF: Índice relativo de flujo; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PFI: Prefrontal izquierdo; PFD: Prefrontal derecho; FRD: Frontal derecho FRI: Frontal izquierdo; PAI: Parietal izquierdo

DISCUSIÓN

En la actualidad, todavía sigue siendo compleja la definición del deterioro cognitivo, el médico se encuentra con pacientes con quejas de pérdida de memoria que no cumplen criterios de demencia, encontrando dificultades para poder clasificarlos. Los pacientes con deterioro cognitivo ligero tienen un riesgo elevado de desarrollar demencia. Petersen y cols (17) afirman que los pacientes con DCL desarrollan demencia en una proporción de 10-15% por año, mientras que los ancianos sanos en un 1-2% por año. En otros estudios la tasa de evolución varía entre un 27,4% tras un periodo de seguimiento de 24,5 meses según Tian y cols (37), un 19,5% en 2,7 años para Wolf y cols (38), un 34% en 4,5 años según Bennett y cols (27) y un 35% en 3-6 años para Palmer y cols (46).

En nuestro estudio encontramos una tasa de conversión de los pacientes con deterioro cognitivo ligero a una enfermedad de Alzheimer del 50% tras un periodo de seguimiento de al menos 2 años (IQR_{p25-p75}: 21-36 meses), en consonancia con los trabajos de Tanaka y cols (39) que encuentran un 50% en dos años, de Korf y cols (40) con un 49% tras un seguimiento de 34 meses y Modrego y cols (41) con un 51,7% tras 3 años de seguimiento.

Petersen y cols (18) hacen un resumen de estudios previos y encuentran una tasa de conversión de un 6% a un 25% por año, y afirman que a los 6 años el 80% de los pacientes con DCL han desarrollado EA.

Pensamos que estas diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a la duración de los periodos de seguimiento y a que la clasificación, definición e incluso los

criterios del DCL son heterogéneos y varían de unos autores a otros. Esta afirmación está apoyada por De Carli (5) que encuentra grandes diferencias en los distintos trabajos en la definición del DCL y su clasificación.

Recientemente, también Busse y cols (228) exponen que las tasas de conversión oscilan entre un 23% a un 47% tras un periodo de seguimiento de 2,6 años (DE 0,73), dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados.

Podemos pensar que los criterios diagnósticos podrían ser marcadores de evolución a demencia pero no es así. Tian y cols (37) afirman que la utilización aislada de criterios diagnósticos específicos no mejora la identificación de aquellos sujetos que desarrollarán demencia.

Teniendo en cuenta la complejidad que existe para hacer un diagnóstico y un pronóstico evolutivo de los pacientes con deterioro, nosotros hemos sido muy rigurosos en nuestro estudio. Los pacientes incluidos han sido evaluados por médicos y neuropsicólogos expertos después de una entrevista clínica exhaustiva en compañía de un pariente cercano, y desde un punto de vista global y funcional ninguno cumplía criterios de demencia, aunque todos cumplían criterios de deterioro cognitivo ligero según la *International Psychogeriatric Association* y el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (295) y se encontraban en los estadios 2-3 del *GDS* (296).

La mayoría de los autores que han estudiado los datos sociodemográficos de los pacientes con deterioro cognitivo ligero como marcadores de evolución a demencia no han

encontrado diferencias significativas entre aquellos que permanecen estables con DCL y los que evolucionan a EA. Nosotros en nuestro trabajo tampoco hemos encontrado diferencias respecto al sexo, el tiempo de evolución, los años de escolaridad, la profesión, ni en el apoyo social que tenían estos pacientes. Por tanto todos estos datos sociodemográficos no parecen ser útiles como marcadores de evolución.

La edad es un dato sobre el que existen algunas discrepancias. Nosotros y otros autores como Huang y cols (308), Arnaiz y cols (21) y Luis y cols (51) entre otros afirmamos que la edad no es un marcador de evolución, ya que no hemos encontrado diferencias significativas en la edad entre los pacientes con DCL estable y los que evolucionan a EA. Sin embargo, otros autores como Buerger y cols (157), Amieva y cols (28) y Chételat (54) consideran que cuánto mayor es la edad de los pacientes con DCL mayor es el riesgo de evolución a EA y para ellos la edad sí es un marcador de evolución.

Hemos estudiado los marcadores que pueden predecir la evolución de los pacientes con DCL a una EA. En nuestro estudio hemos evaluado algunos tests neuropsicológicos, el flujo sanguíneo regional cerebral medido con $^{99m}\text{ECD-SPECT}$ y el polimorfismo del gen APOE.

1. Tests neuropsicológicos

Los pacientes con DCL tienen una alteración más rápida de las actividades de la vida diaria, de la memoria episódica, de la memoria semántica, de la velocidad de percepción (27) y de la memoria lógica (53) comparada con la de los sujetos sin deterioro cognitivo. La atención también está afectada precozmente en los pacientes con un deterioro mínimo (63). También, los pacientes con DCL como los enfermos con EA presentan trastornos por disfunciones frontales con alteraciones del comportamiento como la apatía o la disfunción de la ejecución (65-66). Cuando el deterioro progresa los pacientes tienen problemas con la respuesta inhibitoria y la velocidad del cambio de la atención, además tienen alterada la memoria episódica como los enfermos con demencia leve.

Las características de los pacientes con deterioro cognitivo ligero, mencionadas anteriormente nos podría hacer pensar que serían útiles para discriminar entre los individuos que desarrollan una demencia y los que no. Para Visser y cols (56-57) la edad, las puntuaciones de las pruebas de memoria diferida, del *MMSE* y del *GDS* y las medidas de la inteligencia pueden hacerlo. No obstante, ninguno de estos aspectos ha sido comparado con el diagnóstico clínico o funcional para establecer su valor real para predecir la evolución de un sujeto con DCL a una demencia (37).

Por este motivo, nosotros hacemos un estudio neuropsicológico exhaustivo, para ver en primer lugar cuáles son las alteraciones neuropsicológicas iniciales y en segundo lugar cuáles de ellas podrían ser marcadores de evolución.

En nuestro estudio, las puntuaciones del MEC, de las escalas de *Blessed* y *Benton*, del *CAMCOG* global y los subtests del *CAMCOG*: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción de los pacientes con deterioro cognitivo ligero que progresa a enfermedad de Alzheimer muestran diferencias significativas en la primera evaluación respecto a los sujetos con deterioro cognitivo ligero estable.

En cuanto a los marcadores de evolución, los subtests del *CAMCOG*: Percepción, Memoria y Orientación y la puntuación global del *CAMCOG* tienen una alta sensibilidad y especificidad (mayores del 70% con áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) en la diferenciación de los pacientes que desarrollan EA a lo largo de un periodo de seguimiento de 3 años, mostrando que los sujetos que tienen puntuaciones menores a los puntos de corte de los tests tienen un riesgo relativo elevado de progresión a EA.

En los últimos años muchos estudios (21,22,27,46,53,56,57,63,68) se han llevado a cabo para identificar qué pacientes con quejas de pérdida de memoria desarrollarán una demencia. Para estos autores, la valoración neuropsicológica es un método de exploración barato y útil para identificar los cambios de la función cerebral y tiene la ventaja de no requerir instrumental sofisticado.

Sin embargo, para otros autores como Tian y cols (37) la evaluación neuropsicológica no es lo suficientemente precisa en la práctica clínica. Los parámetros cognitivos obtenidos en los tests neuropsicológicos pueden ayudar al diagnóstico clínico y al pronóstico, aunque no con la precisión deseada. Por lo tanto, creemos que es necesaria la utilización de otras técnicas complementarias para mejorar dicha exactitud. Nuestra

opinión basándonos en los resultados obtenidos es que los datos neuropsicológicos aislados son menos útiles que en combinación con otros marcadores biológicos.

2. ¿Qué aportan las técnicas de neuroimagen?

Las técnicas de neuroimagen estructural muestran la presencia de atrofia del hipocampo en los pacientes con DCL respecto a los controles sanos (70-73). Existe una correlación entre la tasa de cambio del volumen del hipocampo y la modificación de la situación cognitiva y el estadio clínico de los sujetos (74,75,87). La atrofia del hipocampo es un buen marcador de la transición entre los ancianos sanos y los pacientes con DCL, mientras que la atrofia cerebral diferencia a los pacientes con DCL de los que padecen una EA (79).

El estudio de los cambios en la corteza entorrinal puede aumentar la sensibilidad del diagnóstico precoz del DCL y de la EA (80-83)

Aunque sí existen diferencias en los hallazgos generales de la imagen estructural entre los ancianos sanos, los pacientes con DCL y los que padecen una EA, todos estos estudios son transversales y por tanto, no podemos considerar que sean marcadores de evolución.

Recientemente, en un estudio longitudinal de Toledo y cols (84) han comparado mediante resonancia magnética el cambio de los volúmenes de la corteza entorrinal y del hipocampo en pacientes con DCL tras un periodo de seguimiento de 36 meses. Ambos son

buenos predictores e independientes de la conversión de los pacientes con DCL a EA, aunque el volumen entorrinal derecho es el que mejor predice la conversión con una concordancia del 93,3%.

Los estudios de espectroscopia con resonancia magnética (1H MRS) también muestran diferencias entre los pacientes con DCL y EA. Existe un patrón distinto en los pacientes con EA, con DCL y en los controles (91,92)

Revisando los estudios de neuroimagen funcional con PET y SPECT que es la técnica que hemos empleado en nuestro trabajo, encontramos que en los pacientes con DCL y EA se observan alteraciones del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral. La neuroimagen funcional es más sensible que la estructural para detectar alteraciones cerebrales en el deterioro cognitivo ligero e incluso en personas sanas que tienen riesgo de evolucionar a una enfermedad de Alzheimer (309)

La mayoría de los estudios transversales (99-108) muestran una hipoperfusión o hipometabolismo bilateral en las áreas corticales de asociación temporoparietales en los pacientes con EA.

Existen menos trabajos realizados en pacientes diagnosticados de DCL con SPECT y PET en relación a los de EA. Estos muestran que los pacientes con DCL presentan alteraciones fundamentalmente en los lóbulos temporales y parietales (109)

La determinación del volumen del hipocampo con resonancia magnética y del metabolismo de la glucosa de la región entorrinal con PET-FDG son dos excelentes marcadores para diferenciar entre ancianos sanos y con DCL. Sin embargo, para diferenciar entre pacientes con DCL y EA es mejor la región neocortical temporal (118).

Los estudios transversales tienen como limitación su capacidad pronóstica al no tener en cuenta la historia natural de la enfermedad y por tanto, no podemos asegurar que lo que acontece en dichas áreas no pueden considerarse como marcadores de progresión.

Se han realizado estudios longitudinales para predecir la evolución de los ancianos sanos y los pacientes con DCL. De Leon y cols (119) afirman que la reducción del metabolismo cerebral en la corteza entorrinal así como la disminución de su volumen puede predecir en ancianos sanos la evolución a DCL en tres años de seguimiento.

Arnaiz y cols (21) afirman que la combinación de los tests neuropsicológicos y la neuroimagen funcional mejora notablemente la predicción de la evolución de pacientes con DCL a EA. La cuantificación del metabolismo cerebral en la región temporoparietal izquierda mediante PET tiene una exactitud diagnóstica del 75% para clasificar correctamente los pacientes que evolucionan a EA y los que no y la evaluación de la función visuoespacial mediante el test del diseño de bloques tiene una exactitud del 65%. Cuando se asocian ambas metodologías la exactitud diagnóstica aumenta hasta un 90%.

Para Chételat y cols (54) la exactitud diagnóstica para discriminar entre los pacientes con DCL que progresa y los sujetos con DCL estable de la PET-FDG en el córtex

temporoparietal derecho es del 100%, superior a la de los tests neuropsicológicos que es del 85% para la escala global de *Mattis* y del 92% para el subtest de memoria de la escala de *Mattis*.

Chételat y cols (120) en un trabajo posterior estudian las bases morfológicas y funcionales de la codificación y la evocación mediante resonancia magnética y PET-FDG en 21 pacientes con DCL amnésico y 30 controles. Los déficits en la codificación y la evocación se correlacionan con una disminución de la densidad de la sustancia gris del hipocampo en los pacientes con DCL respecto a los controles. La alteración en la codificación se correlaciona con una disminución en del metabolismo de la glucosa en el hipocampo mientras que la de la evocación se correlaciona con la del cíngulo posterior.

Drzerga y cols (121) estudian el metabolismo de la glucosa de 22 pacientes con DCL y un grupo control con PET-FDG. Tras 12 meses, 12 pacientes presentan un deterioro ligero estable y 8 tienen un deterioro que progresa a demencia. Basalmente respecto a los controles, ambos grupos de pacientes tienen una disminución del metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior, y en el temporoparietal sólo los pacientes con un deterioro cognitivo que progresa a demencia. Después de un año, aparece una disminución de la captación de la glucosa en el prefrontal, con un empeoramiento del parietal y cíngulo posterior en los pacientes con un deterioro cognitivo que progresa a demencia. No se observan cambios en los pacientes con un deterioro estable. Aunque nosotros hemos empleado una técnica distinta que es la SPECT, encontramos también una disminución de la perfusión en el área prefrontal derecha e izquierda.

Revisando los principales trabajos que han realizado los distintos autores que han utilizado la SPECT cerebral, que es la técnica que hemos empleado en nuestro estudio encontramos que sus resultados son bastante concordantes con los nuestros.

Kogure y cols (114) realizan un estudio longitudinal con SPECT cerebral en 32 pacientes con DCL y 45 ancianos sanos. Basalmente, en los pacientes con DCL se observa en la SPECT una reducción significativa del FSCr en el cíngulo posterior y precuña respecto a los controles. Tras un periodo de seguimiento de 11 a 25 meses (media: 15 meses), observan que también existe una reducción del flujo sanguíneo a lo largo del tiempo en el hipocampo izquierdo y giro parahipocámpico y en distintas áreas corticales (frontal, parietal y occipital). De este trabajo puede desprenderse que el hipocampo y giro parahipocámpico son buenos marcadores de evolución, sin embargo, nosotros creemos que es una conclusión probablemente errónea ya que estos autores realizan un estudio de casos-contrroles. Por otra parte, no han estudiado la evolución clínica de los pacientes con DCL. Por el contrario, en nuestro trabajo sí valoramos esta evolución y aunque observamos una hipoperfusión en hipocampo y giro parahipocámpico, sin embargo, no existen diferencias significativas en el flujo sanguíneo en estas áreas en los pacientes que evolucionan a demencia y los que permanecen estables. Esto nos induce a pensar que el deterioro de estas áreas debe ser precoz, saturable e inespecífico.

Una estructura que sí parece tener gran relevancia en el seguimiento evolutivo de los pacientes con DCL es la circunvolución supracallosa o cíngulo. Okamura y cols (116) han demostrado que aquellos sujetos que presentan una hipoperfusión del cíngulo posterior tienen mayor riesgo de desarrollar una EA. Ishiwata y cols (110) y Johnson y cols (117)

encuentran una hipoperfusión en el complejo hipocampo-amígdala, cíngulo posterior, tálamo y cíngulo anterior en los pacientes con DCL que evolucionan a EA. También existe una correlación entre la disminución del flujo sanguíneo temporoparietal y el grado de deterioro cognitivo (93)

Huang y cols (55) cuantifican el FSCr mediante SPECT cerebral en 54 pacientes con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 17 progresan a EA y 37 permanecen estables con DCL. Los pacientes que progresan a EA presentan una hipoperfusión en el cíngulo posterior respecto a los que permanecen estables. El área bajo la curva COR es de un 74-76%. Concluyen que la disminución del flujo sanguíneo cerebral en el cíngulo posterior aparece dos años antes de que los pacientes con DCL cumplan criterios de EA y por tanto es un predictor del desarrollo de una EA.

Aunque por los datos comentados anteriormente la hipoperfusión en el área del cíngulo posterior parece predecir la evolución a demencia, sin embargo, otros autores no han podido corroborar dichas conclusiones en su totalidad. Tanaka y cols (39) estudian con SPECT cerebral pacientes que tenían pérdida de memoria. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, el 50% de los pacientes desarrolla EA. Estos autores constatan una disminución del flujo en el cíngulo anterior y en el lóbulo parietal en los que progresan a EA. Pero, encuentran que tanto los pacientes que permanecen estables, como los que evolucionan a enfermedad de Alzheimer presentan una hipoperfusión en el temporal medial y en el cíngulo posterior. Por tanto, para estos autores la SPECT cerebral es de gran utilidad para distinguir aquellos pacientes con pérdida de memoria que desarrollarán una EA de los que

no y concretamente que las áreas con mayor especificidad son el lóbulo parietal y el cíngulo anterior.

De lo expuesto anteriormente, deducimos la importancia que tiene el cíngulo anterior en la predicción de la evolución de los pacientes con deterioro cognitivo ligero a enfermedad de Alzheimer.

El cíngulo es un área que no ha sido evaluada en nuestro trabajo realizado hasta el momento actual, pero teniendo en cuenta su importancia la analizaremos en nuestros pacientes en un proyecto posterior.

Nuestros resultados sugieren que las áreas temporales en su conjunto, aunque presentan una disminución de la perfusión precoz con la edad, sin embargo, no son buenos predictores de evolución hacia demencia, ya que la presentan tanto los sujetos con DCL que van a evolucionar a una EA como los que permanecen estables. Por lo tanto, coincidimos con Tanaka y cols (39) en que la hipoperfusión temporal medial no es útil como factor pronóstico. Muy recientemente, Korf y cols (40) afirman que la atrofia del temporal medial medida con resonancia magnética es un factor independiente de conversión de los pacientes con DCL a EA. Creemos que los resultados no son equiparables a los nuestros porque nosotros hemos utilizado la SPECT cerebral que es una técnica de neuroimagen funcional.

Por otra parte, Chantal y cols (94) encuentran que los pacientes con DCL y con EA presentan el mismo patrón metabólico en el lóbulo temporal medial en su estudio mediante espectroscopia por resonancia magnética.

Nosotros hemos realizado un estudio muy detallado de las distintas áreas corticales, analizando un total de 27 áreas de interés, aunque como se ha expuesto en el apartado del material y métodos realizamos el estudio final con 16 ADIs. Las áreas prefrontal derecha e izquierda; frontal derecha e izquierda y parietal izquierda son magníficos marcadores precoces de evolución hacia enfermedad de Alzheimer. La sensibilidad y especificidad de las áreas PFI, FRI y PAI es mayor del 75%, con áreas bajo la curva COR próximas al 80%. Estas áreas muestran una probabilidad y riesgo relativo de progresión de los pacientes con DCL a EA entre 3,1 y 3,7. Por tanto, estas áreas que no han sido evaluadas en los estudios mencionados anteriormente, creemos que pueden tener un gran valor pronóstico como marcadores de evolución hacia EA.

En el estudio multivariante combinando los resultados de los tests neuropsicológicos y del flujo cerebral hemos encontrado que el riesgo relativo de desarrollar EA en individuos con DCL aumenta dependiendo del IRF y de la puntuación de determinados tests, llegando hasta un RR de 4,7 veces cuando el IRF del área PAI es menor de un 85% y la puntuación del *CAMCOG* global es menor de 79,5. También existirían unos “factores de protección” de los pacientes con DCL.

En el modelo de regresión logística, la puntuación de dos variables cognitivas: el *CAMCOG* global y el subtest Orientación y el flujo del área FRI predicen el riesgo de

progresión del DCL a EA con una alta sensibilidad y especificidad (superiores al 80%) Estas variables clasifican correctamente la mayoría de los pacientes con DCL que progresarán o no a EA.

La mejoría obtenida en la predicción de la evolución de los pacientes con DCL a EA cuando combinamos los resultados del flujo cerebral con los de los tests neuropsicológicos coincide con la de un estudio longitudinal prospectivo realizado por Huang y cols (308). Ellos afirman que la SPECT y los tests neuropsicológicos discriminan de forma moderada los pacientes con un deterioro cognitivo que progresa y los pacientes con un deterioro cognitivo estable con un área bajo la curva COR próxima al 75-77%. Cuando se combinan los dos métodos la exactitud diagnóstica aumenta con un área bajo la curva COR próxima al 82-84%. Ellos comparan la función cognitiva medida con tests neuropsicológicos y el flujo cerebral medido con SPECT-HMPAO de 82 pacientes con DCL y 12 controles. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 54 pacientes presentan un DCLE y 28 presentan un DCLP. La valoración neuropsicológica incluye el estudio de la memoria semántica y episódica, la función visuoespacial, la atención y la función cognitiva general. Los pacientes con DCLP presentan una peor memoria episódica, función visuoespacial y una función cognitiva general respecto a las de los pacientes con DCLE. Por otra parte, los pacientes con DCLP tienen un flujo sanguíneo menor en los lóbulos parietales y mayor en el córtex prefrontal comparado con los pacientes con DCLE y los controles. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con DCLE y los controles. Nosotros también encontramos una hipoperfusión en el área parietal izquierda en los pacientes que progresan a EA, pero a diferencia de estos autores observamos una hipoperfusión en las áreas prefrontal derecha e izquierda.

También, Arnaiz y cols (21) como hemos expuesto anteriormente, afirman que la asociación de los tests neuropsicológicos y la neuroimagen funcional aumenta la exactitud diagnóstica hasta el 90% para predecir la evolución de los pacientes con DCL a EA.

Por tanto, la combinación de los tests neuropsicológicos y de la neuroimagen funcional puede diferenciar y predecir con una alta sensibilidad y especificidad si un paciente concreto tiene un deterioro cognitivo en un estadio inicial y puede ayudar a conocer el riesgo de desarrollar una demencia.

Los tests neuropsicológicos y la neuroimagen funcional son herramientas diagnósticas muy útiles disponibles en la mayoría de las Unidades de Memoria de los hospitales y como se muestra en los resultados aportan datos que tienen un gran valor cuando se evalúa a un paciente concreto que refiere quejas de pérdida de memoria y pueden predecir el riesgo relativo de progresión a demencia. Teniendo en cuenta que en la actualidad disponemos de tratamientos que ayudan a estabilizarse a los pacientes pérdida de memoria, el poder diferenciar de forma más correcta y precoz aquellos que evolucionarán a una demencia degenerativa nos puede permitir una mejor utilización de los mismos que redundará en una mayor eficacia en el tratamiento de estos pacientes y un ahorro económico.

3. Estudio genético

El estudio del genotipo del APOE sí es útil en casos de demencia establecida para llegar al diagnóstico etiológico de EA. Pero, no se ha demostrado que se puede usar como test predictivo de evolución a demencia en sujetos no dementes. Se supone que en personas con DCL e historia familiar positiva el riesgo de conversión a EA es ciertamente elevado pero no hay un consenso absoluto entre los distintos autores (310). Algunos estudios con escaso número de pacientes con DCL parecen indicar que la presencia del alelo 4 posee cierto valor predictivo de conversión a EA. No obstante, un número no despreciable de casos APOE*4 positivos no llega a evolucionar a EA y otro número de APOE*4 negativos sí lo hacen (156-158).

Existen varios estudios (152-167) que demuestran que no se encuentra ninguna asociación entre el deterioro cognitivo y la presencia del alelo 4 de la APOE en la población anciana normal, sin embargo otros autores (146-310) sí observan una asociación entre la presencia del alelo y cierto deterioro de la memoria.

Algunos autores no han encontrado una asociación entre presencia de un alelo $\epsilon 4$ y el aumento del riesgo de declinar cognitivo en los ancianos sanos.

Juva y cols (148) afirman que la presencia del alelo $\epsilon 4$ no predice la mortalidad, el desarrollo de demencia ni el declinar cognitivo a lo largo del tiempo en los ancianos de edad avanzada.

Collie y cols (149) tampoco encuentran una asociación entre la presencia del APOE*4 y la pérdida de memoria en los ancianos sanos. Ellos no observan diferencias en la proporción de ancianos que siendo portadores del alelo ϵ 4 del APOE, tienen un declinar de la memoria a lo largo del tiempo y los que no. Este estudio coincidiría con otros (150) que anteriormente habían demostrado que el genotipo APOE no influye en el deterioro cognitivo de los ancianos sanos, pacientes con pérdida de memoria ligera o con enfermedad de Alzheimer.

Para Dik y cols (151) lo importante es el estado cognitivo basal del paciente. Estos autores encuentran que el alelo ϵ 4 del APOE se asocia con un declinar de la memoria en los sujetos que ya tienen un cierto deterioro cognitivo pero no en los sujetos normales cognitivamente. Además, los individuos con deterioro cognitivo portadores del alelo ϵ 4 del APOE mayores de 75 años tienen más riesgo de presentar un declinar de la memoria.

Smith y cols (152) en su estudio observan que los sujetos con DCL y un alelo ϵ 4 presentan mayor alteración de la memoria basal que los no portadores de dicho alelo. Sin embargo, en el grupo control el alelo ϵ 4 no está asociado con una mayor alteración de la memoria.

Por el contrario, Jonker y cols (153) en su estudio longitudinal no observan una asociación entre el alelo ϵ 4 del APOE y el declinar de la memoria en sujetos no dementes con un cierto deterioro basal.

Finalmente, creemos que es importante tener en cuenta el trabajo de Wilson y cols (154), en el que estudian la influencia del alelo $\epsilon 4$ en el deterioro de distintas funciones cognitivas y en el desarrollo de una EA en ancianos sanos tras un periodo de seguimiento de 6 años. Estos autores afirman que la presencia de un alelo $\epsilon 4$ se asocia en ancianos sanos con un aumento del riesgo de desarrollar una EA y con el deterioro de algunas funciones cognitivas especialmente la memoria episódica.

En cuanto a la asociación entre la presencia de un alelo $\epsilon 4$ y el aumento del riesgo de declinar cognitivo en el transcurso del tiempo y de progresión a una enfermedad de Alzheimer en los sujetos con una pérdida de memoria asociada a la edad y con un deterioro cognitivo ligero existen discrepancias entre los distintos autores.

Coria y cols (155) afirman que el alelo $\epsilon 4$ predice la progresión a EA de los sujetos con una pérdida de memoria asociada a la edad. Encuentran que el alelo $\epsilon 4$ es más frecuente en los sujetos con AAMI (55%) y con EA (67%) al compararlo con el grupo control (18%). Los sujetos con AAMI que evolucionan a demencia tras el periodo de seguimiento presentan el alelo $\epsilon 4$ más frecuentemente (83%) que los individuos que permanecen estables (23%). En los sujetos con AAMI que permanecen estables es más frecuente el alelo $\epsilon 2$ (27%) que en los que evolucionan a demencia (0%). Estos autores no encuentran diferencias significativas en la distribución del alelo $\epsilon 4$ entre los sujetos con AAMI y los pacientes con una EA.

Petersen y cols (156) establecen que el alelo $\epsilon 4$ del APOE guarda una relación con la progresión del DCL a EA y demuestran que la presencia de un alelo $\epsilon 4$ es el predictor más potente de progresión a demencia.

También, Buerger y cols (157) afirman que los pacientes con DCL que son portadores del alelo $\epsilon 4$ progresan a EA más que aquellos que no lo son.

Por el contrario, Convit y cols (159) y Luis y cols (51) no encuentran una asociación entre la presencia del genotipo APOE*4 y el riesgo de progresión a demencia en los pacientes con DCL. También, recientemente, Amieva y cols (28) afirman que el genotipo APOE*4 no es un predictor de la evolución de los pacientes con DCL a EA. Estudian 90 pacientes con DCL. Tras un periodo de seguimiento de 2 años, 29 pacientes (32,2%) progresan a EA. En este estudio un 40% de los pacientes con DCL eran portadores APOE*4 y según estos autores el genotipo APOE*4 puede aumentar el riesgo de tener un DCL, pero no influye en la progresión del deterioro cognitivo ligero a demencia. En este sentido, De Carli y cols (12) encuentran una mayor prevalencia del genotipo APOE*4 en los pacientes con DCL.

En la misma línea que estos últimos autores, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia de los alelos 3 y 4 entre los pacientes con deterioro cognitivo ligero que evolucionaron a EA y los que no.

En el estudio del genotipo del APOE, tampoco hemos observado diferencias significativas en los pacientes homocigotos para APOE*3, en los homocigotos para

APOE*4 ni en los heterocigotos en la progresión a enfermedad de Alzheimer. Nos llama mucho la atención que en nuestra muestra de pacientes ninguno sea portador del alelo2 del APOE.

En el estudio estratificado que realizamos para encontrar asociaciones entre los grupos diagnósticos de los datos de la clínica, del FSCr y el polimorfismo genético que tuvieran las mejores sensibilidades, especificidades y magnitud de efecto (RR) tampoco hemos encontramos diferencias significativas entre los pacientes que progresaban a EA y los que no.

Algunos autores sí han encontrado una asociación entre el alelo $\epsilon 4$ y la disminución del metabolismo de la glucosa en determinadas áreas cerebrales en los ancianos sanos con un riesgo genético elevado de padecer una enfermedad de Alzheimer.

Reiman y cols (166) evalúan mediante PET-FDG a sujetos ancianos cognitivamente normales con un riesgo aumentado de padecer una enfermedad de Alzheimer, por ser homocigotos para el alelo $\epsilon 4$ del APOE y tener una historia familiar de enfermedad de Alzheimer. Encuentran que estos ancianos tienen una disminución del metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior y en la corteza prefrontal dorsolateral y también en el lóbulo temporal como los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos cambios se pueden detectar antes que la disminución del volumen del hipocampo.

Small y cols (167) realizan un estudio longitudinal, en el que cuantifican el metabolismo cerebral y el declinar cognitivo en el transcurso del tiempo de ancianos

cognitivamente sanos que tienen un riesgo genético de enfermedad de Alzheimer. Estos autores encuentran diferencias significativas en el parietal inferior izquierdo, temporal lateral y cíngulo posterior en los sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ al compararlos con los sujetos no portadores en el estudio basal. En la segunda PET-FDG observan una disminución del metabolismo de la glucosa en el parietal inferior y en el temporal lateral en los sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ pero no se observa en los no portadores. En los no portadores se observa una disminución del metabolismo en la corteza frontal, que es compatible con el envejecimiento normal.

Sin embargo, queremos destacar que en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionan a EA cuando la puntuación del *CAMCOG* global es menor de 79,5, la del subtest Orientación es menor de 8,5, la del subtest Memoria es menor de 15,5 y la del subtest Percepción es menor de 7,5.

Tampoco, hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionan a EA cuando en el área PFI el IRF es menor del 86%, en el área PFD es menor del 87%, en el área FRD es menor del 85%, en el área FRI es menor del 83% y en el área PAI es menor del 85%

No hemos observado diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionan a EA cuando la puntuación del *CAMCOG* global es mayor o igual a 79,5, la del subtest Orientación es mayor o igual a 8,5, la del subtest Memoria es mayor o igual a 15,5 y la del subtest Percepción es mayor o igual a 7,5.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia alélica de los pacientes que evolucionan a EA cuando en el área PFI el IRF es mayor o igual al 86%, en el área PFD es mayor o igual al 87%, en el área FRD es mayor o igual al 85%, en el área FRI es mayor o igual al 83% y en el área PAI es mayor o igual al 85%.

CONCLUSIONES

1. La edad, el sexo, el tiempo de evolución, los años de escolaridad, la profesión y el apoyo social de los sujetos con deterioro cognitivo ligero no tienen valor como marcadores de evolución a una enfermedad de Alzheimer.
2. Los pacientes con deterioro cognitivo ligero que progresa muestran diferencias significativas en las puntuaciones del MEC, de la escala de *Blessed*, de la escala de *Benton*, del *CAMCOG* global y de los subtests del *CAMCOG*: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción en la primera evaluación respecto a los sujetos con deterioro cognitivo ligero estable.
3. Los subtests del *CAMCOG*: Percepción, Memoria y Orientación y la puntuación global del *CAMCOG* tienen una alta sensibilidad y especificidad (mayores del 70% con áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) en la diferenciación de los pacientes que desarrollan EA a lo largo de un periodo de seguimiento de al menos 2 años (IQR p25-p75: 21-36 meses), y muestran que los sujetos que tienen puntuaciones menores a los puntos de corte de los tests tienen un riesgo relativo elevado de progresión a EA. Por tanto son útiles como marcadores de evolución.
4. Los pacientes con deterioro cognitivo que progresa tienen un índice relativo de flujo entre un 7-10% menor en las áreas prefrontal derecha e izquierda, frontal derecha e izquierda, parietal derecha e izquierda, temporal derecha e izquierda, frontoparietotemporal derecha e izquierda y temporal lateral posterior izquierda en la primera evaluación respecto a los sujetos con deterioro cognitivo ligero estable.

5. Las áreas prefrontal izquierda, parietal izquierda, frontal izquierda, frontal derecha y prefrontal derecha tienen una alta sensibilidad y especificidad (mayores del 75% con áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) en la diferenciación de los pacientes que desarrollan EA a lo largo de un periodo de seguimiento de al menos 2 años (IQR_{p25-p75}: 21-36 meses), y muestran que los sujetos que tienen un IRF menor a los puntos de corte en estas áreas tienen un riesgo relativo elevado de progresión a EA. Por tanto son útiles como marcadores de evolución.

6. La disminución del flujo sanguíneo regional cerebral en la corteza temporal medial y temporal lateral anterior no tiene valor como predictor ya que también la presentan los pacientes con deterioro cognitivo ligero que permanecen estables.

7. La combinación de los resultados del flujo cerebral con los de los tests neuropsicológicos mejora la predicción de evolución de los pacientes con DCL aEA. Las puntuaciones del CAMCOG global y del subtest Orientación y el índice relativo de flujo del área FRI son los factores predictivos independientes del riesgo de progresión del deterioro cognitivo ligero a enfermedad de Alzheimer.

8. El genotipo del APOE no es útil como marcador de evolución de los pacientes con deterioro cognitivo ligero que progresa. Los pacientes con deterioro cognitivo ligero portadores del alelo $\epsilon 4$ del APOE no presentan un riesgo aumentado de evolución a una enfermedad de Alzheimer respecto a los pacientes no portadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. Washington D.C, 1994.
2. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders*. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EK, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
4. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002;17(1):17-32.
5. De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology* 2003;2:15-21.
6. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257-260.

7. Crook T, Bartrus RT, Ferris SH. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.
8. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing AAMI: proposed improvement from the field. *Dev Neuropsychol* 1989;5:295-306.
9. Levy R. Aging-associated cognitive decline, Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-68.
10. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, McDowell I, Eastwood R, Gauthier S. Standardization of the diagnosis of dementia in the Canadian Study of Health and Aging. *Neuroepidemiology* 1996;15:246-256.
11. Ritchie K, Artero S, Touchon J: Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42.
12. De Carli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001;58:643-647.

13. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
14. Riley KP, Snowdon Da, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002;51:567-577.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004;256:183-194.
16. Petersen RC, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Tangalos EG. Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Neurology (abstract)* 2004;62:A29S.
17. Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment preceding dementia with Lewy bodies. *Neurology (abstract)* 2004;62:A86.
18. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, MPsych KR, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current Concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
19. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report

- of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
20. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Wahlund LO, de Leon M, De Carli C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment –beyond controversies, toward a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med* 2004;256:240-246.
21. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Norberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001;12:851-855.
22. Cullum C, Huppert FA, McGee M, Dening T, Ahmed A, Paykel ES, Brayne C. Decline across different domains of cognitive functioning in normal ageing: results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. *Int Geriatr Psychiatry* 2000; 15:853-862.
23. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología* 2000;15:93-101.
24. Morris JC, Storandt M, Phillip JP, McKeel D, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405.

25. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early's Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:1034-1041.
26. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster N. Mild cognitive impairment predicts dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-416.
27. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.
28. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:87-93.
29. Schofield PW, Marder K, Doonief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1997;154:609-615.
30. Johansson B, Zarit SH. Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *Int J Geriatric Psychiatry* 1997;12:53-59.

31. Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 2000;41:61-65.
32. Hogan DB, Ebly EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci* 2000;27:18-24.
33. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I Clinical assessment. *Arch Neurol* 1989;46:379-382.
34. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormik W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-765.
35. Tuokko H, Frerischs RJ. Cognitive impairment with no dementia (CIND): longitudinal studies, the findings and the issues. *Clin Neuropsychol* 2000;14:504-525.
36. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
37. Tian J, Bucks RS, Haworth J, Wilcock G. Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: Statistical significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:413-414.

38. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:31-50.
39. Tanaka M, Fukuyama H, Yamaguchi H, Narita M, Nabatame M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging* 2002;12:112-118.
40. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:94-100.
41. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290-1293.
42. Helkala EL, Koivisto K, Hanninen T, Vanhanen M, Kuusisto J, Mykkanen J, Laakso M, Riekkinen P. Stability of age-associated memory impairment during a longitudinal population-based study. *J Am Geriatric Soc* 1997;45:120-122.
43. Larrieau S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002;59:1594-1599.

44. Christiansen H, Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Mackinnon AJ. ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later. *Int Geriatr Psychiatry* 1997;12:581-586.
45. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-680.
46. Palmer K, Wang H, Backman L, Winbland B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002;59:436-442.
47. Tuokko H, Frerichs R, Graham J. Five-year follow-up of Cognitive Impairment with no dementia. *Arch Neurol* 2003;60:577-582.
48. Ingles JL, Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Five-years outcomes for dementia defined solely by neuropsychological test performance. *Neuroepidemiology* 2003;22:172-178.
49. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 2000;54:447-451.

50. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-716.
51. Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA, Crum TA, Rogaeva E, Kawarai T, George-Hyslop PS, Duara R. Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:307-313.
52. Dawe B, Procter A, Philpot M. Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia- a review. *Int J Geriatric Psychiatry* 1992;7:473-479.
53. Marquis S, Moore M, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye A, Camicioli R. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002;59:601-606.
54. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology* 2003;60:1374-1377.
55. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winbland B, Julin P. Cingulate cortex hipoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2002;12:2-7.

56. Visser PJ, Verhey FR, Scheltens P. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitive mildly impaired subjects. *J Neurol* 2002;249:312-319.
57. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Jolles J. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr* 2001;13:411-423.
58. Rubin DH, Storandt M, Miller JP et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* 1998;55:395-401.
59. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-1432.
60. Howieson DB, Dame A, Camicioli R, Sexton G, Payami H, Kaye JA. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:584-589.
61. Manubens Bertrán JM. Epidemiología del deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002;17(Suppl 7):1-9.
62. Fontán LE, Lorenzo J, Silveira A. Perfil de alteración en el *Mini-Mental State Examination* en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2004;39:316-321.

63. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000;38:252-271.
64. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer's disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004;61:59-66.
65. Ready RE, Ott BR, Grace J, Cahn-Weiner DA. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:222-228.
66. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, et al. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:214-221.
67. Almkvist O, Winblad B. Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 3:3-9.
68. Jonker C, Geerlings MI, Schmad B. Are memory complaints predictive for dementia?. A review of clinical a population studies. *Int J Psychiatry* 2000;15:983-991.
69. Black SE. Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment?. *Can J Neurol Sci* 1999;26:4-6.

70. De Leon MJ, George AE, Golomb J. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:1-11.
71. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:183-188.
72. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997;48:1297-1304.
73. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
74. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55:484-489.
75. Yamaguchi S, Menguro K, Shimada M, Ishizaki J, Yamadori A, Sekita Y. Five year retrospective changes in hippocampal atrophy and cognitive screening test performances in very mild Alzheimer's disease: The Tajiri Project. *Neuroradiology* 2002; 44:43-48.

76. Pantel J, Huger DR, Kratz B, Minneman E, Martin M, Schad LR, Essig M, Schroder J. Structural cerebral changes in subjects with mild cognitive impairment. *Nervernarzt* 2002;73:845-850.
77. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002;14:59-72.
78. Convit A, de Asis J, de Leon MJ, Tarshish CY, de Santi S, Rusinek H. Atrophy of the medial occitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:19-26.
79. Wolf H, Hensel A, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Arendt T, Wahlund LO, Gertz HJ. Structural correlates of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2004;25:913-914.
80. Insausti R, Juottonen K, Soininen H. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiology* 1998;19:659-671.
81. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *The Lancet* 1999;353:38-40.
82. Xu Y, Jack CR, O'Brien, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos RG, Petersen RC. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000;54:1760-1767.

83. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:441-447.
84. De Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA. MRI-derived entorrinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:1197-2203.
85. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, Soininen H. Hippocampous and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-310.
86. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004;23:708-716.
87. Kabani NJ, Sled JG, Shuper A, Chertkow H. Regional magnetization transfer ratio changes in mild cognitive impairment. *Magn Reson Med* 2002;47:143-148.
88. Van der Flier WM, van den Heuvel DM, Weverling-Rijsburger AW, Bollen EL, Westendorp RG, van Buchem MA, Middelkoop HA. Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:62-67.

89. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56:592-598.
90. Gómez Anson B, Ruiz E, Lleó A, Blesa R. Aportaciones de la resonancia magnética en el deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002;17(Supl 7):34-40.
91. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Koknem E, Tangalos EG, Petersen RC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A ^1H MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.
92. Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli L, Gobbi G, Senin U, Mecocci P. ^1H -MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001;12:2315-2317.
93. Parnetti L, Lowenthal D, Presciutti O, Pelliccioli G, Palumbo R, Gobbi G, Chiarini P, Palumbo B, Tarducci R, Senin U. H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Ger Soc* 1996;44:209-211.
94. Chantal S, Braun CM, Bouchard RW, Labelle M, Boulanger. Similar ^1H magnetic resonance spectroscopy metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res* 2004;1003:26-35.

95. Martínez-Bisbal MC, Arana E, Marti-Bonmati L, Molla E, Celda B. Cognitive impairment: classification by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2004;11:187-193.
96. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003;179:52-76.
97. Masdeu J. Neuroimaging in Alzheimer's disease: an overview. *Rev Neurol* 2004;38:1156-1165.
98. Scheltens P, Korf E. Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Current Opinion in Neurology* 2000;13:391-396.
99. Jobst KA, Smith AD, Baerker CS, Wear A, King EM, Smith A. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:190-194.
100. Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1243-1247.

101. Johnson KA, Holman BL, Mueller SP, Rosen TJ, English R, Nagel JS. Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease: abnormal iofetamine I 123 uptake reflects dementia severity. *Arch Neurol* 1988;45:392-396.
102. Pearlson GD, Harris GJ, Powers RE et al. Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:402-408.
103. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001;15:85-96.
104. Perani D. The role of emission tomography in dementia. *Ital J Neurol* 1999;20:254-257.
105. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung J, De Aburto MA, Chen W. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2210-22127.
106. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920-1928.
107. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987;44:258-262.

108. Brun A, Englund E. Brain changes in dementia of Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat* 1986;10:297-308).
109. Bottino CM, Almeida OP. Can neuroimaging techniques identify individuals at risk of developing Alzheimer's disease?. *Int Psychogeriatr* 1997;9:389-403.
110. Ishiwata A, Kitamura S, Nagazumi A, Terashi A. Cerebral blood flow of patients with age-associated memory impairment and the early stage of Alzheimer's disease. A study by SPECT using the ARG method. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1998;65:140-147.
111. Høgh P, Madsen N, Gade A, Waldemar. Temporal lobe hypoperfusion in isolated amnesia with slow onset: a single photon emission computer tomography study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:15-23.
112. Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Démonet JF, Ousset PJ, Puel M. Age related cognitive decline: a clinical entity?. A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:601-608.
113. McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahirney M, Chertkow H. Lack of prognosis significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999;26:23-28.

114. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000;41:1155-1562.
115. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
116. Okamura N, Shinkawa M, Arai H, Matsui T, Nakajo K, Maruyama M, Hu XS, Sasaki H. Prediction of progression in patients with mild cognitive impairment using IMP-SPECT. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000;37:974-978.
117. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50:1563-1572.
118. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001;22:529-539.
119. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H, Tsui W, Kandil E, Scherer AJ, Roche A, Imossi A, Thorn E, Bobinski M, Caraos C, Lesbre P, Schlyer D, Pirier J, Reisberg B, Fowler J. Prediction of cognitive decline in normal

- elderly subjects with 2-((18)F) fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10966-10971.
120. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, Lalevée C, Le Doze F, Dupuy B, Hannequin D, Baron J C, Eustache F. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* 2003;126:1955-1967.
121. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minosh S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1104-1113.
122. Poirier J, Dea D, Danik M. *Génétique de la enfermedad de Alzheimer. Atlas de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Novartis 2000.*
123. Scheuner D, Eckman C, Jensen M. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med* 1996;2:864-870.
124. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034-1050.

125. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance MA, Enghild J, Salvesen GS. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-1981.
126. Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and Alzheimer's disease. *Trends Neurosc* 1994;17:525-530.
127. Xu PT, Gilbert JR, Qiu HL, Rothrock-Christian T, Settles DL, Rose AD. Regionally specific neuronal expression of human APOE gene in transgenic mice. *Neurosci Lett* 1998;246:65-68.
128. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-630.
129. Weisgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv Protein Chem* 1994;45:249-302.
130. Martorell L, Virgos C, Valero J, Coll G, Figuera L, Joven J. Schizophrenic women with the APOE ϵ 4 allele has a worse prognosis than those without it. *Mol Psych* 2001;6:307-405.
131. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4725-4727.

132. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small JW. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
133. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RCP, Harrell LE. APOE-4 and age at onset of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48:139-147.
134. Meyer M, Tschanz J, Norton M, Welsh-Bohmer K, Steffens D, Wyse B. APOE genotype predicts when –not whether- one is predisposed to develop Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1998;19:321-322.
135. López OL, López-Pousa S, Kamboh MI, Adroer R, Oliva R, Lozano-Gallego M. Apolipoprotein E polymorphism in Alzheimer's disease: a comparative study of two research populations from Spain and the United States. *Eur Neurol* 1998;39:229-233.
136. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* 1996;46:673-677.
137. Farrer LA, Cupples A, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *JAMA* 1997;278:1349-1956.

138. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr. Prospective effect of apolipoprotein E type 2 for late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1994;7:180-184.
139. Gómez-Tortosa E, Izarry MC, Ingraham AO, Hyman BT. Dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 1998;985-990.
140. Verpillat P, Camuzat A, Hennequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2002;10:399-405.
141. Ingelsson M, Fabre SF, Lilius L, Anderson C, Viitanen M, Almkvist O. Increased risk for frontotemporal dementia through interaction between tau polymorphism and apolipoprotein E epsilon 4. *Neuroreport* 2001;12:905-906.
142. Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not significant risk factor for frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;44:134-138.
143. Skoog I, Hesse C, Aevansson O, Landahl S, Wahltöm J, Fredman P. A population study of apoE genotype at the age of 85: relation to dementia, cerebrovascular disease, and mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:37-43.

144. Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM. ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke* 1998;29:1401-1404.
145. Slioter AJ, Tang MX, Van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K. Apolipoprotein epsilon 4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA* 1997;277:818-821.
146. Bartres-Faz D, Junqué C, López-Alomar A, Valveny N, Moral P, Casamayor R. Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:985-990.
147. Rosich-Estragó M, Figuera-Terré L, Mulet-pérez B, Arrufat-Cardús MT, Vilella-Cuadrada E. Demencia y patrón de deterioro cognitivo: asociación con el alelo ϵ 4 del gen de la apolipoproteína E. *Rev Neurol* 2004;38:801-807.
148. Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvikoski T, Kainulainen K, Kontula K, Sulkava R. APOE (epsilon)4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology* 2000;54:412-417.
149. Collie A, Maruff P, Shaafiq-Antonacci R, Smith M, Hallup M, Schofield PR, Masters CL, Currie J. Memory decline in healthy older people. Implications for identifying mild cognitive impairment. *Neurology* 2001;56:1533-1538.

150. Growdon JH, Locascio JJ, Corkins S. Apolipoprotein E genotype does not influence rates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;47:444-448.
151. Dik MG, Jonker C, Bouter LM, Geerlings MI, van Kamp GJ, Deeg DJH. APOE- ϵ 4 is associated with memory decline in cognitive impaired elderly. *Neurology* 2000;54:1492-1497.
152. Smith GE, Bohac DL, Waring SC, Kokmen E, Tangalos EG, Ivnik RJ. Apolipoprotein E genotype influences cognitive "phenotype" in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects. *Neurology* 1998;50:355-362.
153. Jonker C, Schmand B, Lindeboom J, Havekes LM, Launer L. Association between apolipoprotein E epsilon4 and the rate of cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with and without dementia. *Arch Neurol* 1998;55:1065-1069.
154. Wilson R, Schneider J, Barnes L, Beckett L. The apolipoprotein E (epsilon)4 allele in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol* 2002;59:1154-1160.
155. Coria F, Rubio I, Bayón C, Cuadrado N, SantaEngracia N, Rodríguez-Artalejo. Apolipoprotein E allelic variants predict dementia in elderly patients with memory impairment. *European Journal of Neurology* 1995;2:1-3.

156. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN. Apolipoprotein status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273:1274-1278.
157. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, Hampel H. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002;59:627-629.
158. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996;46:149-154.
159. Convit A, de Asis J, de Leon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek L. Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:19-26.
160. Bigler ED, Kerr B, Victoroff J, Tate DF, Breitner JC. White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging and dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:161-170.
161. Bigler ED, Lowry CM, Anderson CV, Johnson SC, Terry J, Steed M. Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *Am J Neuroradiol* 2000;21:857-868.

162. Bronge L. Magnetic resonance imaging in dementia. A study of brain white changes. *Acta Radiol* 2002;428:1-32.
163. Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T. Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology* 2001;57:2223-2228.
164. Carmelli D, De Carli C, Swan GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Reed T, Guralnik JM. The joint effect of apolipoprotein E epsilon4 and MRI findings on lower-extremity function and decline in cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:1103-1109.
165. Høgh P, Knudsen GM, Kjaer KH, Jørgensen OS, Paulson OB, Waldemar G. Single photon emission computed tomography and apolipoprotein E in Alzheimer's disease: impact of the epsilon4 allele on regional cerebral blood flow.
166. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, Lewis S, Brandy D, de Leon MJ, De Santi, Convit A, Osborne D, Weaver A, Thibodeau SN. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44:288-291.
167. Small GW, Ercoli L, Silverman D, Huang S, Roses A, Barrio J, Phelps M. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease.

168. Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:224-234.
169. Buée L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000;33:95-130.
170. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4913-4917.
171. Iqbal K, Alonso AD, Gonal J. Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:213-222.
172. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993;61:1828-1834.
173. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Mol Chem Neuropathol* 1995;26:231-245.

174. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:788-793.
175. Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H. CSF total tau, Ab42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2001;24:87-97.
176. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A. Sensivity, specificity and stability of CSF t-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999;53:1488-1494.
177. Otto M, Wiltfrang J, Tumani H. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeld-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997;225:210-212.
178. Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimer Dis* 2000;2:199-206.
179. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000;285:49-52.
180. Ishiguro K, Ohno H, Arai H. Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999;270:91-94.

181. Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R. Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 2000;287:187-190.
182. Hu YY, He SS, Wang X. Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol* 2002;160:1269-1278.
183. Hesse C, Rosengren L, Andreassen N. Transient increase in CSF total tau but not phospho tau after acute stroke. *Neurosci Lett* 2000;297:187-190.
184. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H. Phospho-tau total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeld-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 2003;8:343-347.
185. Blennow K, Hampel H. Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:605-613.
186. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4245-4249.

187. Li YM, Xu M, Lai MT. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 2000;405:689-694.
188. Van Nostrand WE, Wagner SL, Shankle WR. Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor in cerebrospinal fluid of live Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2551-2555.
189. Farlow M, Ghetti B, Benson MD, Farrow JS, van Nostrand WE, Wagner SL. Low cerebrospinal-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's disease. *Lancet* 1992;340:453-454.
190. Tabaton M, Nunzi MG, Xue R, Usiak M, Autilio-Gambetti L, Gambetti P. Soluble amyloid beta-protein is a marker of Alzheimer amyloid in brain but not in cerebrospinal fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:1598-1603.
191. van Gool WA, Kuiper MA, Walstra GJ, Wolters EC, Bolhuis PA. Concentrations of amyloid beta-protein in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;37:277-279.
192. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D. Reduction of β -amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:643-648.

193. Southwick PC, Yamagata SK, Echols CL. Assessment of amyloid beta protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996;66:259-265.
194. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M. Highly conserved and disease-specific patterns of carboxy-terminally truncated A β peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. *J Neurochem* 2002;81:481-496.
195. Tamaoka A, Kondo T, Odaka A. Biochemical evidence for the long-tail from (A β 1-42/43) of amyloid β protein as a seed molecule cerebral deposits of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:834-842.
196. Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeld-Jakob disease. *Neurology* 2000;54:1099-1102.
197. Sjögren M, Davidsson P, Wallin A. Decreased beta-amyloid-42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mistreatment of β -amyloid induced by separate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:112-118.
198. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652-656.

199. Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T. Amyloid beta protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1997;148:41-45.
200. Kanai M, Matsubara E, Isoe K. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998;44:17-26.
201. Shoji M, Matsubara E, Kanai M. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998;158:134-140.
202. Fukuyama R, Mizuno T, Mori S, Nakajima K, Fushiki S, Yanagisawa K. Age-dependent change in the levels of Abeta40 and Abeta42 in cerebrospinal fluid from control subjects and a decrease in the ratio of Abeta42 to Abeta40 level in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients. *Eur Neurol* 2000;43:155-160.
203. Mehta PD, Pirttilä T, Metha SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000;57:100-105.
204. Riemenschneider M, Busch K, Schmolke M, Kurz A, Guder WG. Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1996;212:209-211.

205. Galasko D, Clark C, Chang L. Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48:632-635.
206. Arai H, Ishiguro K, Ohno H. CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* 2000;166:201-203.
207. Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A. Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:379-386.
208. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E. CSF t-tau and CSF-A β 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Alz Dis Assoc Disord* 1998;12:372-377.
209. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A β 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003;107:47-51.
210. Arai H, Nakagawa T, Kosaka Y. Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired patients. *Alzheimer's Res* 1997;3:211-213.

211. Riemenschneider M, Lautenschlager NT, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002;59:1729-1734.
212. Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-years-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:169-176.
213. Fellgiebel A, Siessmeier T, Scheurich A, Winterer G, Bartenstein P, Schmidt LG, Muller MJ. Association of elevated phospho-tau levels with Alzheimer-typical 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography findings in patients with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2004;56:279-283.
214. De Leon MJ, De Santi S, Zinkowski R, Mehta PD, Reisberg B, Tsui W, Rusinek H. MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Int Med* 2004;256:205-223.
215. Bermejo F, Vega S, Olarazán J, Fernández C, Gabriel R. Alteración cognitiva ligera del anciano. *Rev Clin Esp* 1998;198:159-165.
216. Boller F, Traykov L. Diagnosis of early Alzheimer's disease. En: Alberca R, Boller F, editores. *La enfermedad de Alzheimer: estadios iniciales*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1994;84-95.

217. Brayne C, Calloway P. Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum?. *Lancet* 1988;1:1265-1267.
218. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, Muruzábal J, Larumbe R, Guarch C. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1996;14:155-164.
219. Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larumbe R, Muruzábal J, Martínez-González Ma. Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años en Pamplona. *Neurología* 1998;13:111-119.
220. O'Brien JT, Beats B, Hill K, Howard R, Sahakian B, Levy R. Do subjective memory complaints prelude dementia? A three year follow-up of patients with benign senescent forgetfulness. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:481-486.
221. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individuals complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000;55:1724-1726.
222. Coria F, Gómez de Caso, Mínguez L, Rodríguez-Artalejo F, Clavería LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:973-976.

223. Koivisto K, Rinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Helka EL, Mykkanen L. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995;45:741-747.
224. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:775-782.
225. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkanen. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing* 1996;25:201-205.
226. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Perkins A, Hendrie HC. Prevalence of cognitive impairment. *Neurology* 2001;57:1655-1662.
227. López LO, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Carlson M, Kuller LH. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2003;60:1385-1389.
228. Busse A, Bisschkopf J, Riedel-Heller SG, Angermayer MC. Mild cognitive impairment: Prevalence and incidence according to different diagnostic criteria: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry* 2003;182:449-454.

229. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T. Mild life vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. *Neurology* 2001;45:1683-1689.
230. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J. Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1435 individuals aged 75 to 95. *Journal of Gerontology* 2000;55:322-328.
231. Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1991;12:295-312.
232. Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1681-1688.
233. Troncoso JC, Martin LJ, Dal FG, Kawas CH. Neuro pathology in controls and demented subjects from Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 1996;17:365-371.
234. Dickinson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 1992;13:179-189.

235. Crystal HA, Dickinson DW, Sliwinski MJ, Lipton RB, Grober E, Marks-Nelson H. Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. *Ann Neurol* 1993;34:566-573.
236. Muñoz DG. Neuropatología del deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002;17(Supl 7):51-55.
237. Muñoz DG. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez-Lage JM, Robles Bayón A, editores. *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2001; p.59-76.
238. López OL, Dekosky ST. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2003;37:155-163.
239. Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol* 1994;87:554-567.
240. Terry RD. The fine structure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963;22:629-642.
241. Brion JP, Passrererio H, Nunez J. Immunological detection of tau protein in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Arch Biol* 1985;96:229-235.

242. Lee VM-L, Goedert M, Trojanoski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Ann Rev Neurosci* 2001;24:1121-1159.
243. Muñoz DG, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2000;162:65-72.
244. Wang D, Muñoz DG. Qualitative and quantitative differences in senile plaque dystrophic neurites of Alzheimer's disease and normal aged brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:548-556.
245. López OL, Claassen D. Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: Clinicopathological correlations. *Dementia* 1991;2:285-290.
246. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: a central role for the amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:438-447.
247. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science* 1997;275:630-631.
248. Mann DMA, Ivatsubo T, Cirns NJ. Amyloid beta protein deposition in chromosome 14-linked Alzheimer's disease: Predominance of A-beta-42. *Ann Neurol* 1996;40:149-156.

249. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N. Visualization of A-beta-42(43) and A-beta-40 in senile plaques with and especificic A-beta monoclonals: Evidence that an initially deposited species as A-beta-42(43). *Neuron* 1994;13:45-53.
250. Citron M, Diehl TS, Gordon G. Evidence that the 42- and 40-amino acid forms of amyloid protein are generated from the beta-amyloid precursor protein by different protease activities. *Proc Natl acad Sci* 1996;93:13170-13175.
251. Yan SD, Chen X, Fu J. RAGE and amyloid-8 peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685-691.
252. Rogers J, Lubner-Narod J, Styren SD. Expression of immune system associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988;9:339-349.
253. Tan J, Town T, ParisD. Microglia activation resulting from CD40-CD40L interaction after beta-amyloid stimulation. *Science* 1999;286:2352-2355.
254. Mrak RE, Sheng JG, Griffin WST. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995;26:816-823.
255. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer's disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:149-158.

256. Griffin WST, Stanley LC, Ling C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down Syndrome and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7611-7615.
257. Delacourte A, David JP, Sergeant O. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158-1165.
258. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:358-368.
259. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239-259.
260. Terry RD, Masliah E, Hansen LA. The neuropathology of Alzheimer's disease the structural basis of its cognitive alterations. In Terry RD, Kantzman R, Bick KL, Sisodia SS, eds. *Alzheimer's disease, second edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.187-206.
261. Lewis J, Dickson DW, Lin WL. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293:1487-1491.
262. Jahn R, Schiebler W, Quinent C. A 38,000 dalton membrane protein (p38) present in synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4237-4141.

263. Scheff SW, DeKosky ST, Price DA. Quantitative assessment of cortical synaptic density in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;301:44-54.
264. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlations with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-464.
265. Zhan S, Beyreuther K, Schmitt H. Quantitative assessment of the synaptophysin immuno-reactivity of the cortical neuropil in various neurodegenerative disorders with dementia. *Dementia* 1993;4:66-74.
266. Masliah E, Terry RD, Alford M. Cortical and subcortical patterns of synaptophysinlike immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1991;138:235-246.
267. Masliah E, Ellisman M, Carragher B. Three dimensional analysis of the relationship between synaptic pathology and neuropil threads in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:404-414.
268. Perry G, Kawai M, Tabaton. Neuropil threads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. *J Neurosci* 1991;11:1748-1755.
269. Hirano A, Dembitzer HM, KurlandLT. The fine structure of some intraganglionic alterations, neurofibrillary tangles, granuovacuolar bodies and rod-like structures as

- seen in Guam amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;27:167-182.
270. Goldman JE. Association of actin with Hirano bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42:146-152.
271. Galloway PG, Perry G, Kosik KS. Hirano bodies contain tau protein. *Brain Res* 1987;403:337-340.
272. Ball MJ, Lo p. Granulovacuolar degeneration in the aging brain and in dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977;36:474-487.
273. Price DL, Atschuler RJ, Struble RG. Sequestration of tubulin in neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986;385:305-310.
274. Dickson Dw, Ksiezak-Reding H, davies P. A monoclonal antibody that recognizes a phosphorylated epitope in Alzheimer neurofibrillary tangles, neurofilaments, and tau proteins immunostains granulo-vacuolar degeneration. *Acta Neuropathol* 1987;73:254-258.
275. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: A neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathology* 2000;10:378-384.

276. Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Lanz M. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56:713-718.
277. Duyckaerts C, Hauw JJ. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know?. *Neurobiol Aging* 1997;18:362-369.
278. Mackenzie IR. Senile plaques do not progressively accumulate with normal aging. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;87:520-525.
279. Thal DR, Rub U, Schultz C, Sassin I, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Sequence of Abeta-protein deposition in the human medial temporal lobe. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:733-748.
280. Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW Jr, Rubin EH. Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:361-367.
281. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-376.
282. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM. In vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-467.

283. Morris JC, Price AL. Pathological correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001;17:101-118.
284. Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP, Marin D, Khan K, Lantz M. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1185-1191.
285. Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of Layer II enthorinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.
286. Braak H, Braak E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92:197-201.
287. Davis KL, Mohs Rc, Marin D. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease. *JAMA* 1999;281:1433-1434.
288. DeKosky ST, Ikonomic MD, Paulin ME. Cognitive, cholinergic, and neuropathologic changes in normal aging, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease (Abstract). *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A78.
289. Gilmore ML, Erikson JD, Varoqui H. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the

- elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1999;411:693-704.
290. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of the elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002;51:145-155.
291. Martínez-Lage P, Muñoz DG. Prevalence and disease associations of argyrophilic grains of Braak. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:157-164.
292. Pantoni L, Leys D, Fazekas F, Longstreth WT Jr, Inzitari D, Wallin A. Role of white matter lesions in cognitive impairment of vascular origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13(suppl 3):49-54.
293. Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993;50:492-497.
294. Muñoz DG. The pathologic basis of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991;5:77-90.
295. García de la Rocha ML, Olarazán Rodríguez J. Trastorno cognitivo asociado a la edad frente a deterioro cognitivo ligero. En: *Guías e demencias*. Grupo de Estudio de

- Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN. Barcelona: Masson S.A., 2000
p:9-13.
296. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ. The Global Deterioration Rating Scale: an instrument on the assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
297. Lobo A, Ezquerro J, Gómez FB et al. El Mini-Mental cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Acta Luso-Esp Psiquiatr Psicol Med* 1979;3:189-202.
298. Hachinski VC, Liff LD, Zilkha E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
299. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measure of dementia and change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
300. Blessed, Black SE, Butter Y. The diagnosis of dementia in the elderly. A comparison of CAMCOG (the cognitive section of CAMDEX), the AGE-CAT program, DSM-III, the Mini Mental State Examination and some short rating scale. *Br J Psychiatry* 1991;159:193-198.

301. Weschler D. Manual for the Weschler Adult Intelligence scale. The psychological corporation. New York, 1955.
302. Yesavage JA, Bink TL, Rose TL. Development and validation of a geriatric depression reating scale. A preliminary report. J Psychiatr Res 1983;17:37-49.
303. Lawton MP, Brody EM. Assessmnet of older people: self main training and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-186.
304. Report of the Quality Standards Subcommittee of The American Academy of Neurology. Practice parameters for diagnosis and evaluation of dementia (Summary Statement). Neurology 1994;44:2203-2206.
305. Benton A: The Revised Visual Retention Test: clinical and experimental applications. The psychological corporation. New York 1963.
306. Zivelin A, Rosberg N, Pertez H, Amit Y, Kornbot N, Seligsohn U. Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphims by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. Clinical Chemistry 1997;43:1657-1659.
307. Mc Khann G, Drachaman 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 Deparment of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984;34:939-944.

308. Huang C, Wahlund L, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, Winblad B, Julin P. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137-1144.
309. Masdeu J, Arbizu J. Neuroimagen funcional en el deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002;17:41-50.
310. Frank A, Ramos MC, Bullido MJ. Genética del deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002;17(Supl 7):56-62.
311. Bartres-Faz D, Junque C, Clemente IC, Serra-Grabulosa JM, Guardia J, López-Alomar A. MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiol Aging* 2001;22:449-459.

APÉNDICE 1

PRESENTACIÓN Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTE ESTUDIO

1.1. Congresos Internacionales

1. *Regional cerebral blood flow with 99mTc-ECD-SPECT in the prefrontal area as progression marker of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment.* Poster. 15 Annual Congress European Association of Nuclear Medicine EANM'02. Viena (Austria).
2. *Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients by using neuropsychological tests and brain SPECT.* Poster. 8th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders. Estocolmo (Suecia) 2002.
3. *Prediction of Alzheimer's disease development in mild cognitive impairment.* Poster. XII World Congress of Psychiatry. Yokohama (Japón) 2002.

1.2. Congresos nacionales

1. *Utilidad del estudio del flujo sanguíneo regional cerebral medido con ^{99m}Tc -ECD-SPECT como predictor de evolución hacia enfermedad de Alzheimer.* Comunicación. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN). Sevilla 2002.
2. *Valoración cognitiva como marcador evolutivo de pacientes con deterioro cognitivo leve.* Comunicación. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Murcia 2002.
3. *Patrones de perfusión cerebral en áreas temporales en pacientes con deterioro cognitivo leve.* Comunicación. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Murcia 2002.
4. *Papel del declinar cognitivo y su asociación a marcadores genéticos y de FSCr como factor de riesgo de evolución a enfermedad de Alzheimer.* Poster. VI Congreso Nacional de Psiquiatría. Barcelona 2002.
5. *Polimorfismos de los genes APOE, PSI, CHRNA4, AACT, DRD4 y SLC6A4 y flujo sanguíneo regional (^{99m}Tc ECD-SPECT) como marcadores evolutivos del deterioro cognitivo ligero a enfermedad de Alzheimer.* Poster. VI Congreso Nacional de Psiquiatría. Barcelona 2002.

1.3. Publicaciones

1. José Antonio Cabranes, Ramón de Juan, Marta Encinas et al. Relevance of functional neuroimaging in the progression of mild cognitive impairment. *Neurological Research* 2004;26:496-501.
2. Marta Encinas, Ramón de Juan, Alberto Marcos et al. Regional cerebral blood flow assessed with ^{99m}Tc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1473-1480.

1.4. Premios

1. **Premio Pañella Casas 2002 Area Clínica a la mejor comunicación oral. CONGRESO NACIONAL DE GERIATRÍA: "Patrones de perfusión cerebral en áreas temporales en pacientes con deterioro cognitivo leve".**
2. **II Premio SNC a los mejores posters. VI CONGRESO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA 2002: "Papel del declinar cognitivo y su asociación a marcadores genéticos y de FSCr como factor de riesgo de evolución a enfermedad de Alzheimer".**

APÉNDICE 2

BECAS

A Marta Encinas Mejías se le concedió una **Beca Complutense Predoctoral en España de Formación de Personal Investigador**. En el centro de aplicación: Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense, bajo la dirección de D. José Antonio Cabranes Díaz para la realización de esta tesis doctoral. Madrid. 1999-2003.

Este estudio ha sido parcialmente financiado por **La Comunidad de Madrid**.
Expediente: 08.5/009/98.

ANEXO

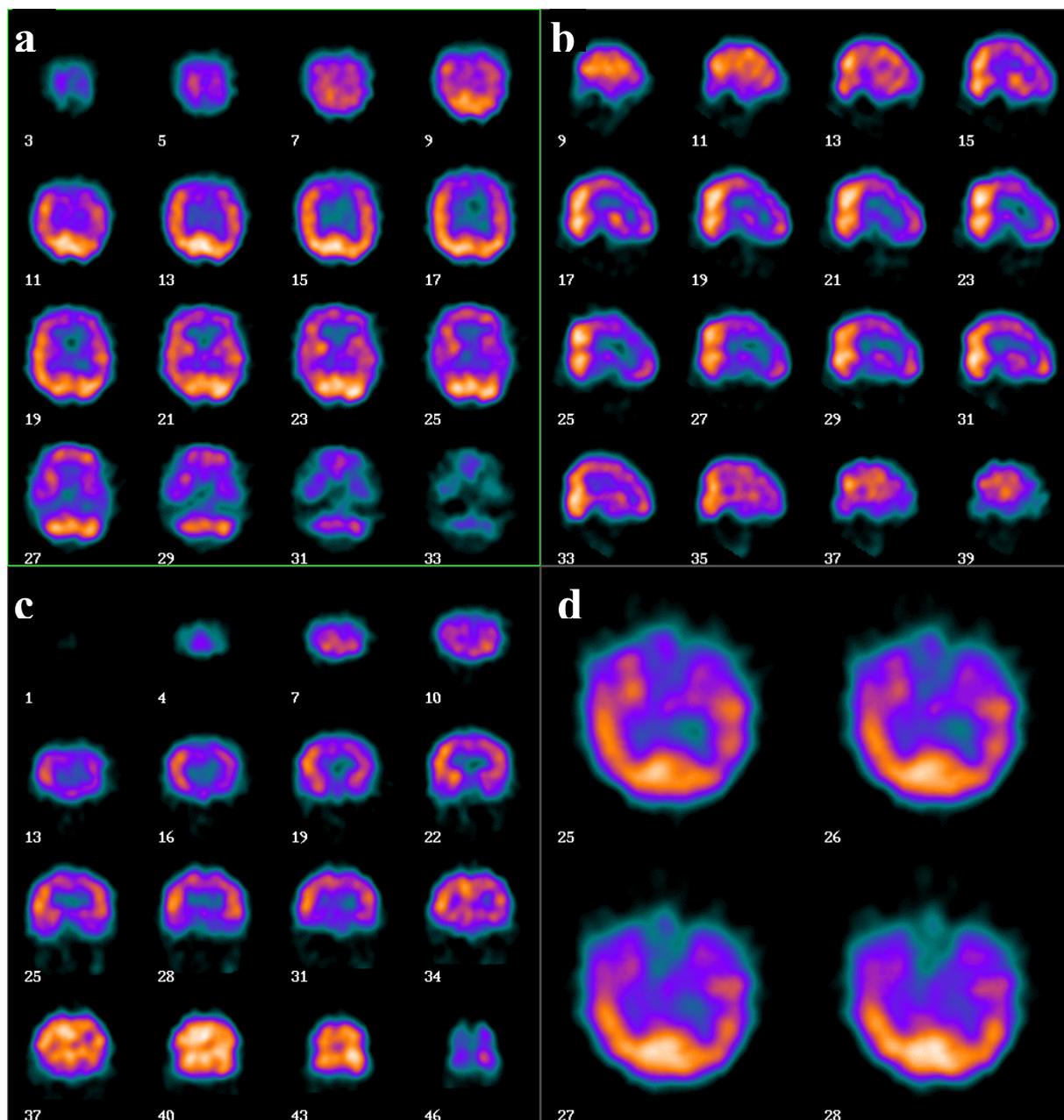


Figura 10. SPECT cerebral de un paciente con deterioro cognitivo ligero que progresa. a Cortes transversales, b Cortes sagitales, c Cortes coronales, d Cortes transtemporales.

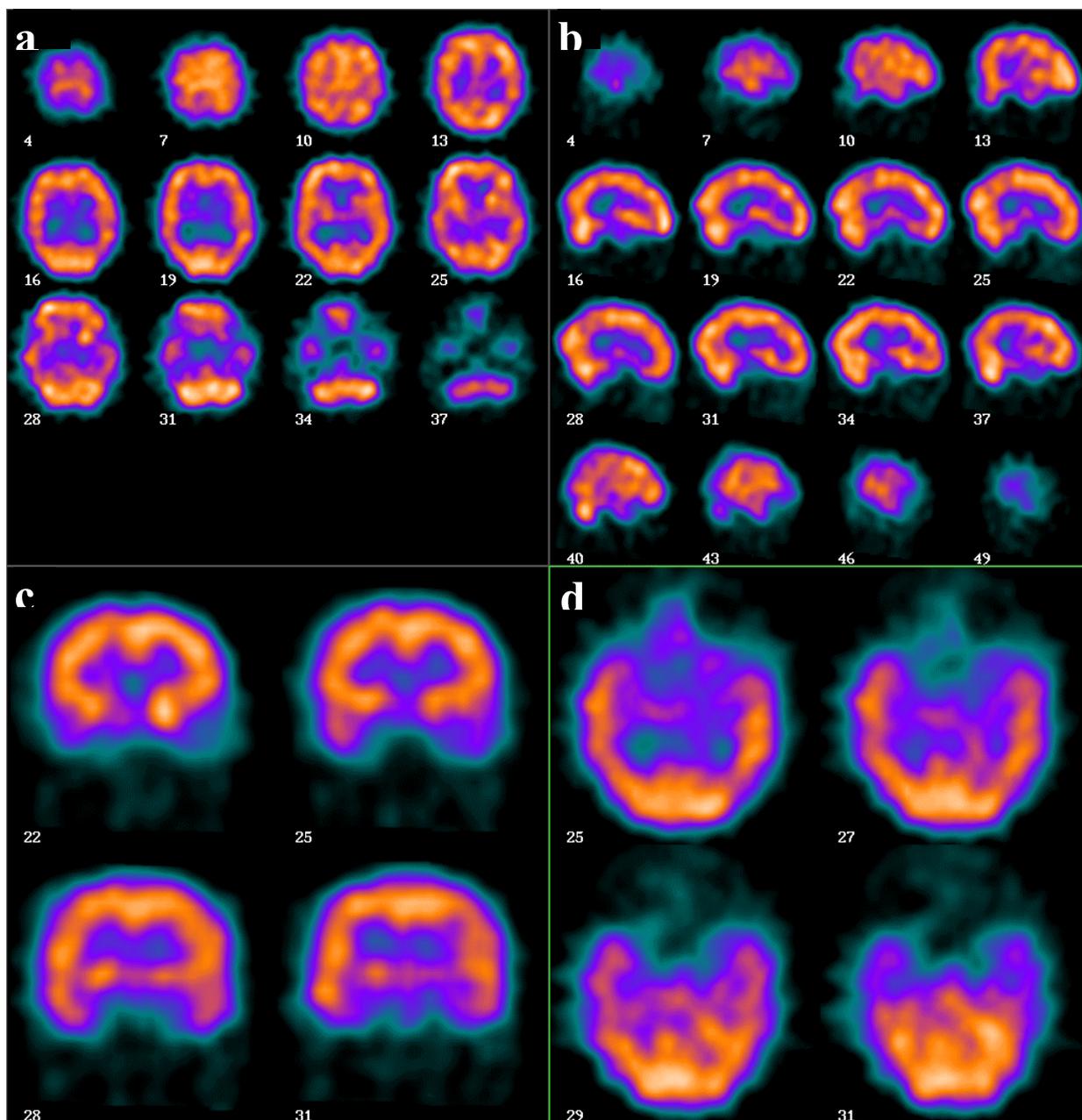


Figura 11. SPECT cerebral de un paciente con deterioro cognitivo ligero estable.
a Cortes transversales, **b** Cortes sagitales, **c** Cortes coronales, **d** Cortes transtemporales.

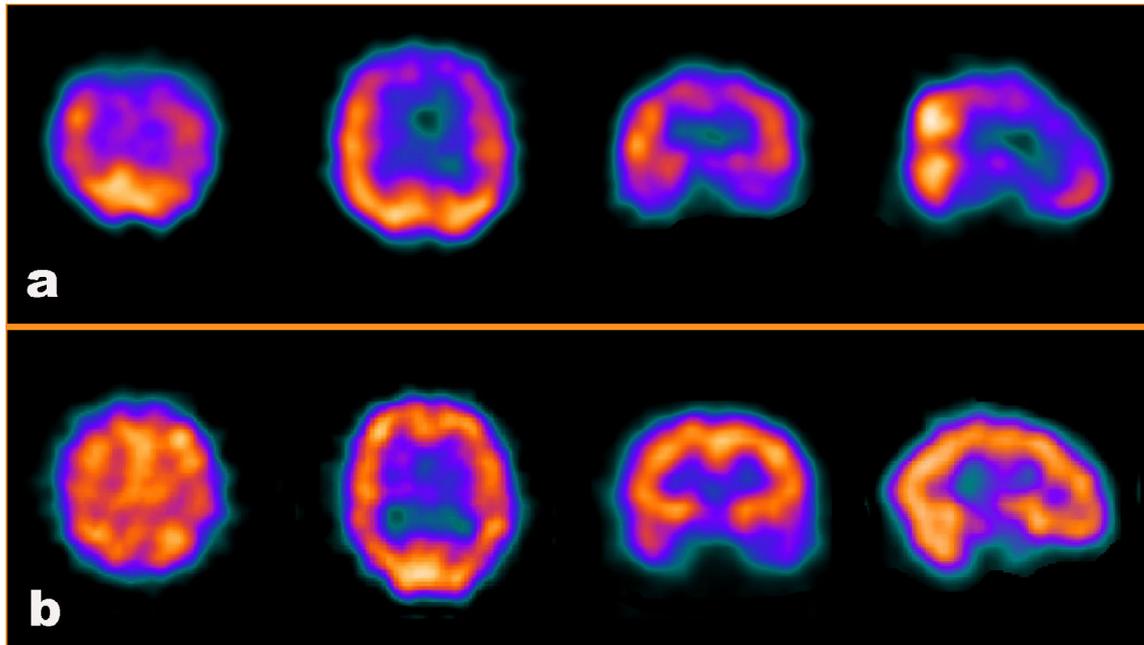


Figura 12. SPECT cerebral de dos pacientes con DCL. a Paciente con DCL que progresa a EA. Hipoperfusión en los lóbulos prefrontal, parietal y temporal. **b** Paciente con DCL que permanece estable. Hipoperfusión en el lóbulo temporal.