



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**EVALUACIÓN DE LA PET-FDG CEREBRAL EN LA
VALORACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER EN PACIENTES CON DETERIORO
COGNITIVO LEVE DE TIPO AMNÉSICO.**

Memoria presentada por D. Edgar Fernando Guillén Valderrama para
obtener el Grado de Doctor.

Pamplona, 2021

D. Javier Arbizu Lostao, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y **D. Mario Riverol Fernández**, Profesor Contratado Doctor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra,

CERTIFICAN:

Que D. Edgar Fernando Guillén Valderrama ha realizado bajo su dirección el trabajo de tesis doctoral titulado **“Evaluación de la PET-FDG cerebral en la valoración de la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico”**.

El resultado de su investigación queda expuesto en esta memoria, que una vez revisada, reúne los requisitos de calidad y originalidad requeridos. Por ello, dan su conformidad para su presentación y defensa ante el tribunal que lo ha de juzgar con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y surta efectos oportunos, expiden el presente certificado en Pamplona, a 20 de mayo de 2021.



Dr. Javier Arbizu Lostao



Dr. Mario Riverol Fernández

A Dios y a mi familia.

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios su constante presencia en mi vida, por sustentarme en los momentos de adversidad, por su infinita misericordia y por todas las bendiciones que me ha brindado.

En segundo lugar, a todos los que de alguna forma han contribuido a la realización de este proyecto:

A mis padres, que con tanto esfuerzo me han dado todo lo que he necesitado y más, sin sus enseñanzas, su infinito amor y paciencia no sería la persona que soy hoy en día. A mi hermana, por enseñarme el valor de la educación y de la amistad, por ser un ejemplo de tenacidad y empuje.

A la clínica Universidad de Navarra y al Dr. José Ángel Richter por haberme brindado la oportunidad de formarme como especialista y creer en mis capacidades para continuar trabajando en el proyecto de CUN Madrid.

Gracias, Dr. Javier Arbizu por dirigir este trabajo de tesis doctoral, por todo el apoyo moral, académico y financiero, por sus enseñanzas. Además, de su paciencia y comprensión en mis momentos de silencio e introspección.

Gracias, Dr. Mario Riverol por ejercer de codirector, por su disponibilidad, por brindar una visión clínica crítica durante todo el proceso de este trabajo y por su trato siempre amable y cercano.

Al departamento de Medicina Nuclear de la clínica Universidad de Navarra:

- A los Doctores José Richter, Javier Arbizu, Jeusep Martí, María José García-Velloso, Macarena Rodríguez, Elena Prieto, Iván Peñuelas y Gema Quincoces por ser un ejemplo de excelencia académica y científica, por invertir parte de su tiempo en mi formación profesional y como ser humano.
- A las enfermeras de CUN Pamplona por haber sido tutoras y amigas durante mi formación, en especial a Merche Vidaurreta y Elena Frances por ejercer un rol de madres y escuchar mis alegrías y tristezas.

- Al personal de laboratorio GMP, protección radiológica y microPET por vuestro ejemplo de un hacer excelente en el trabajo, de un trato amable y de la mejor disposición para cuando requerí de vuestra ayuda.
- A Rocío Ramos y Verónica Morán por su amistad, su apoyo incondicional dentro y fuera de la clínica y por hacer más llevaderos mis días difíciles. Espero contar con vosotras en mi vida muchos años más.
- Al Dr. Pedro Pessini y al grupo AB255 por apoyar este proyecto de tesis y brindar toda la información necesaria para su ejecución.
- A mis compañeros médicos, enfermeras y técnicos de CUN Madrid por la ayuda en las actividades del día a día, por su paciencia en los momentos en que la mía desaparecía y por la confianza depositada para poder compaginar la ejecución de este trabajo de tesis doctoral y el de CUN Madrid.

Índice

I. Introducción	1
1. Enfermedad de Alzheimer.....	1
1.1 Epidemiología	2
1.2 Neuropatología.....	3
1.3 Modelo fisiopatológico.....	4
1.4 El continuo clínico de la enfermedad de Alzheimer	7
1.4.1 Fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer.....	7
1.4.2 Fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer	8
1.4.2.1 Concepto clínico de deterioro cognitivo leve	8
1.4.2.2 Criterios diagnósticos.....	10
1.4.3 La demencia por enfermedad de Alzheimer	13
1.4.3.1 Concepto de demencia	14
1.4.3.2 Criterios diagnósticos de demencia	14
1.4.3.3 Fenotipos clínicos de la EA.....	17
2. Biomarcadores	18
2.1 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo	19
2.2 Biomarcadores en sangre	21
2.3 Biomarcador de susceptibilidad genética ApoE.....	22
2.4 Biomarcadores de imagen	24
2.4.1 Resonancia magnética nuclear.....	24
2.4.2 PET cerebral amiloide.....	27
2.4.3 PET cerebral tau	30
2.4.4 PET cerebral con ¹⁸ F-FDG.....	31
II. Hipótesis de Trabajo y Objetivos	38
1. Hipótesis de trabajo	40
1. Objetivos	40
III. Material y Métodos	42
1. Población.....	44
2. Criterios de selección.....	44
2.1 Participantes sanos (grupo control)	44
2.2 Sujetos con DCL-a probable:.....	45
2.3 Criterios de exclusión (comunes para ambos grupos):	46

2.4	Criterios de progresión.....	47
3.	Exploraciones clínicas.....	48
3.1	Valoración médica inicial.....	48
3.2	Valoración cognitiva	49
3.3	Exámenes de laboratorio	50
3.4	Genotipado de ApoE.....	50
3.5	Otras exploraciones	51
3.6	Cronograma de exploraciones.....	51
4.	Realización de estudios PET	52
4.1	PET con ¹⁸ F-FDG	52
4.1.1	Preparación del paciente	52
4.1.2	Dosis y protocolo de administración del radiofármaco	52
4.1.3	Adquisición de las imágenes.....	53
4.2	PET cerebral amiloide.....	53
4.2.1	Preparación del paciente	53
4.2.2	Dosis y protocolo de administración del radiofármaco	53
4.2.3	Adquisición de las imágenes.....	54
5.	Análisis de las imágenes PET.....	54
5.1	PET con ¹⁸ F-FDG	54
5.1.1	Análisis visual.....	54
5.1.2	Comparación con base de datos de normalidad	55
5.1.3	Análisis paramétricos CUN	57
5.1.3.1	Desarrollo del modelo de predicción AD-Conversion Score.....	57
5.2	Análisis de los parámetros de la PET-FDG en función de la presencia de amiloide cerebral.....	62
6.	Análisis estadístico.....	63
6.1	Análisis de la imagen PET con ¹⁸ F-FDG.....	63
6.1.1	Análisis visual y visual asistido de los estudios PET-FDG	63
6.1.2	Valoración prospectiva del método de análisis semicuantitativo AD-Conversion Score	64
6.1.3	Evaluación de la contribución de la PET-FDG a la predicción de conversión a demencia por EA.....	64
6.1.4	Evaluación de la contribución de la valoración visual asistida a la predicción de conversión a demencia por EA	65

6.2	Análisis de los parámetros de la PET-FDG en función de la presencia de amiloide cerebral.....	66
-----	---	----

IV. Resultados 67

1.	Población.....	69
1.1	Características	69
1.2	Evolución del estado cognitivo.....	72
2.	Análisis visual y visual asistido de los estudios PET-FDG	74
2.1	Variabilidad interobservador	74
2.2	Variabilidad intraobservador	76
2.3	Correlaciones con el diagnóstico de consenso.....	77
3.	Valoración prospectiva del método de análisis semicuantitativo AD-Conversion Score	81
3.1	Análisis de los parámetros cuantitativos: AD-PET y MCI-PET Índice.....	81
3.2	Validación externa del modelo del AD-Conversion Score	84
4.	Evaluación de la contribución de la PET-FDG a la predicción de conversión a demencia por EA.....	88
4.1	Contribución del método paramétrico semicuantitativo: PET-FDG (MCI-PET Índice)	88
4.1.1	Modelos de regresión logística múltiple a 24 meses	88
4.1.1.1	Modelo de variables clínicas	88
4.1.1.2	Modelo de variables clínicas con ApoE	90
4.1.1.3	Modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET Índice)	92
4.1.1.4	Modelo de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET Índice)	94
4.1.1.5	Comparación de los diferentes modelos.....	96
4.1.2	Modelos de regresión logística múltiple a 12 meses	101
4.1.2.1	Modelo de variables clínicas	101
4.1.2.2	Modelo de variables clínicas con ApoE	103
4.1.2.3	Modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-Índice)	105
4.1.2.4	Modelo de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-Índice) ..	107
4.1.2.5	Comparación de los diferentes modelos.....	109
4.2	Contribución de la valoración visual asistida y paramétrica (MCI-PET Índice) de la PET-FDG.....	115
4.2.1	Modelos de regresión logística múltiple a 24 meses	115
4.2.1.1	Modelo de variables clínicas y PET-FDG mediante valoración visual asistida	115

4.2.1.2	Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y ApoE	117
4.2.1.3	Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y PET-FDG (MCI-PET índice)	119
4.2.1.4	Modelo completo con valoración visual asistida	121
4.2.1.5	Comparación de los diferentes modelos.....	123
4.2.3	Modelos de regresión logística múltiple a 12 meses	127
4.2.3.1	Modelo de variables clínicas con valoración PET-FDG visual asistida	127
4.2.3.2	Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y ApoE	129
4.2.3.3	Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y MCI-PET índice.....	131
4.2.3.4	Modelo completo con valoración PET-FDG visual asistida	133
4.2.3.5	Comparación de los diferentes modelos.....	135
5.	Análisis del metabolismo cerebral de glucosa y la carga de amiloide cortical.	141
5.1	Características de la población.....	141
5.2	Valoración cuantitativa de la carga cerebral de amiloide.	142
5.3	Correlación de los parámetros cuantitativos de la PET-FDG y de la PET-Amiloide.....	144
5.4	Correlación entre la carga cerebral de amiloide y el modelo de predicción de progresión a demencia AD-Conversion score.	145
5.5	Predicción de la progresión a demencia por EA.....	146
V.	Discusión	151
1.	Características de la población	154
1.1	Seguimiento clínico de la población estudiada	159
2.	Metodología de análisis de las imágenes PET-FDG	163
2.1	Análisis visual clásico.....	163
2.2	Análisis visual asistido	164
3.	Predicción de la progresión a demencia tipo EA en sujetos con DCL-a	169
3.1	Valoración prospectiva del modelo AD-Conversion Score	169
3.2	Contribución de la PET-FDG al modelo de conversión	171
3.2.1	Patrones de hipometabolismo cerebral asociados con un mayor riesgo de progresión a demencia por EA.	171
3.2.2	Análisis visual clásico.....	173
3.2.3	Análisis visual asistido.	174

3.2.4	Valoración cuantitativa del grado de hipometabolismo cerebral en la PET-FDG.	176
3.2.5	Modelos de predicción de progresión a demencia con PET-FDG.....	178
4.	Metabolismo cerebral de glucosa y la carga de amiloide cortical.....	181
4.1	Características de la población	182
4.2	Relación entre el metabolismo cerebral de glucosa y la presencia de amiloide cortical.	183
4.3	La PET-amiloide como biomarcador de progresión a demencia por EA.....	184
VI.	Conclusiones	188
VII.	Bibliografía	193
VIII.	Listado de Tablas e Ilustraciones	212
IX.	Anexos.....	223

Abreviaturas

A β	Proteína β -amiloide.
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
AD-Conversion Score	Alzheimer's Disease Conversion Score.
ADNI.	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
AD-PET Index	Alzheimer's Disease PET Index.
ADRDA.	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.
AEMPS.	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
ApoE.	Apolipoproteína E.
APP.	Proteína precursora de amiloide.
AUC.	Área bajo la curva ROC (Area Under the ROC Curve).
CDR.	Clinical Dementia Rating.
CEIC.	Comité ético de investigación clínica.
DCL.	Deterioro cognitivo leve.
DCL-a.	Deterioro cognitivo leve de tipo amnésico.
DCL-na.	Deterioro cognitivo leve de tipo no amnésico.
DCL-md.	Deterioro cognitivo leve multidominio.
DCS.	Deterioro cognitivo subjetivo.
DFT.	Demencia frontotemporal.
DICOM.	Digital Imaging and Communication on Medicine.
DLB.	Demencia por cuerpos de Lewy.
DLFT.	Degeneración lobar frontotemporal.
DMS.	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
DTI.	Diffusion tensor imaging.

DWI.	Diffusion weighted imaging.
EA.	Enfermedad de Alzheimer.
EADC.	The European Consortium on Alzheimer's Disease.
EANM.	The European Association of Nuclear Medicine.
EARL.	EANM Research Ltda.
FAQ.	Functional Activities Questionnaire.
FCSRT.	Free and Cued Selective Reminding Test.
GDS.	Geriatric Depression Scale.
GLUT.	Glucose transporter.
HCI	Hypometabolic Convergence Index.
IDDD.	Interview for deterioration in daily activities in dementia.
IWG.	International Working Group.
LCR.	Líquido Cefalorraquídeo.
MAO-B	Monoamino oxidasa – B.
MCI- PET Index.	Mild Cognitive Impairment PET Index.
MetaROI.	Sistema de análisis del hipometabolismo cerebral mediante un grupo de regiones de interés predefinidas basadas en coordenadas.
MMSE.	Minimental State Examination.
NFL.	Neurofilamento.
NIA-AA.	National Institute of Aging - Alzheimer's Association.
NINCDS.	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke.
OMS.	Organización Mundial de la Salud.
ONF.	Ovillos Neurofibrilares.
OSEM.	Reconstrucción iterativa Ordered Subsets Expectation Maximitation.

PALZ.	The PMOD Alzheimer's discrimination analysis tool.
PET.	Tomografía por emisión de positrones (Positron emission tomography).
PiB.	Pittsburgh Compound B.
PSEN 1 y 2.	Presenilina 1 y 2.
PSF.	Función de dispersión del punto (point spread function).
PSP.	Parálisis supranuclear progresiva.
RC.	Teoría de la reserva cognitiva.
RIC.	Rango intercuartil.
RM.	Resonancia Magnética Nuclear.
ROC.	Curva ROC (Receiver Operating Characteristic)
ROI.	Región de interés (Region of interest).
SCB.	Síndrome corticobasal.
SNC.	Sistema nervioso central.
SNMMI.	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.
SPM.	Statistical parametric mapping.
SSP.	Standard stereotactic surface projection.
SUV.	Standard Uptake Value.
SUVr.	Standard Uptake Value ratio.
TOF.	Tiempo de Vuelo (time-of-flight).
VOI	Volumen de interés (Volume of interest).
WMS-III.	Test de aprendizaje y recuerdo diferido de una lista de palabras de la escala de memoria de Weschler.

Introducción

1. Enfermedad de Alzheimer

El patólogo y psiquiatra Alois Alzheimer publicó en 1906 los hallazgos clínicos y neuropatológicos de una paciente, Augusta Deter, que a los 51 años comenzó con un cuadro clínico consistente en pérdida de memoria, desorientación en tiempo y espacio, dificultades en el lenguaje, así como un trastorno de conducta con ideación delirante de perjuicio y celotipia, falleciendo a los 56 años en un estado de demencia avanzada. En un principio, los hallazgos descritos por Alois Alzheimer pasaron inadvertidos para la comunidad científica, hasta que cuatro años más tarde, el psiquiatra Emil Kraepelin en su manual de Psiquiatría, describe nuevamente el descubrimiento de Alzheimer y, establece la enfermedad como una entidad clínico-patológica específica ¹. Inicialmente, la enfermedad de Alzheimer (EA) fue considerada una causa poco frecuente de demencia presenil de predominio no amnésico, a diferencia de la demencia senil, de instauración más tardía y con una clínica preferentemente amnésica que se creía propia del envejecimiento.

A finales de los años 60, Sir Martin Roth y sus colaboradores demostraron que la mayoría de los pacientes con demencia senil presentaban en su cerebro los mismos hallazgos neuropatológicos que los pacientes con EA de inicio más joven. Una vez que la separación entre la EA y la demencia senil fue eliminada, se pudo comprobar que la EA era, en realidad, la causa de la mayor parte de las demencias de los pacientes en edades tardías de la vida ².

En 1984, fueron publicados los primeros criterios diagnósticos de la EA, más orientados hacia el fenotipo clínico de inicio tardío. Para el diagnóstico, primero era preciso cumplir los criterios de demencia, siendo condición necesaria la afectación de la memoria además de otro dominio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia o disfunción ejecutiva) y la repercusión funcional sobre las actividades ocupacionales, sociales o domésticas ³. Sin embargo, estos criterios presentan dos dificultades importantes en su aplicación: la primera, el no poder diagnosticar la enfermedad hasta que el paciente cumple con los criterios de demencia. La segunda, el no englobar de forma completa la heterogeneidad clínica de esta entidad, siendo difícil su aplicación en pacientes con afectación predominante de otros dominios cognitivos diferentes a la memoria ⁴. Durante las tres últimas décadas, el concepto de la EA ha sufrido cambios importantes, pasando de

identificarla como un cuadro clínico de demencia a una entidad clínico-patológica con diferentes fases, siendo la más tardía de ellas la demencia.

1.1 Epidemiología

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia que afecta alrededor de 50 millones de personas en el mundo, con unos 10 millones de casos nuevos cada año, siendo la EA la forma más frecuente de presentación (60-70% de los casos según la OMS). Se estima que la cifra de personas afectadas ascenderá a alrededor de 152 millones para el año 2050 ⁵.

Dependiendo de la zona geográfica, la prevalencia se sitúa entre el 5 y el 8% para mayores de 60 años, con un incremento exponencial con la edad, duplicándose cada 5 años, aproximadamente, y afectando de forma más notoria a las mujeres. En Europa, los estudios poblacionales indican una prevalencia entre el 4,7 y 6,8% ⁶. En España, se calcula que alrededor de 800.000 personas padecen demencia por EA en el momento actual, diagnosticándose unos 40.000 nuevos casos cada año. La cifra de afectados podría aumentar al millón de casos para el año 2050. Además, la Sociedad Española de Neurología estima que entre un 30-40% de los casos de EA no son diagnosticados ⁷. Su incidencia oscila entre el 5,5 y el 5,8% en mayores de 65 años, con una incidencia acumulada estimada para mayores de 60 años de 52,8 por 1000 y una tasa de incidencia del 17,1 por 1000 personas/año ^{8,9}.

Las demencias en general y, en particular la debida a la EA, supone un gran reto socio-sanitario, ya que es la principal causa de discapacidad en personas mayores, además de una de las principales causas de institucionalización, con un coste por paciente entre 27.000 y 30.000 euros anuales en España. Según el informe de la *Alzheimer's Disease International* de 2019, el coste mundial generado por las demencias es de 1 billón de dólares, gasto que posiblemente se duplicará para el año 2030. En nuestro entorno, la mayor parte de este gasto es asumido por la propia familia del paciente (hasta el 87% del coste total) ^{7,10}.

Si bien no existe actualmente una cura para la EA, una reducción en el tiempo del diagnóstico, conlleva la posibilidad de una instauración precoz de tratamientos que, conjuntamente con un estilo de vida saludable, ayudan a retrasar la evolución del cuadro clínico, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo el gasto sanitario ¹¹.

1.2 Neuropatología

Los hallazgos neuropatológicos que caracterizan a la EA son la acumulación extracelular de la proteína β -amiloide ($A\beta$) y la agregación intraneuronal de la proteína tau, al igual que la pérdida sináptica y la degeneración neuronal ^{12,13}.

La proteína $A\beta$ es sintetizada de forma normal en el cerebro, como subproducto de la proteína precursora amiloide (APP), codificada por el gen APP situado en el cromosoma 21. Las isoformas más abundantes son la $A\beta_{40}$ y la $A\beta_{42}$, siendo esta última menos soluble y más propensa a la agregación espontánea ¹⁴. Su depósito extracelular está relacionado con la formación de diferentes tipos de agregados. Los más pequeños llamados oligómeros, se consideran mediadores críticos de la disfunción celular y sináptica. Su acúmulo conduce a la formación de las placas neuríticas, también conocidas como placas seniles o amiloideas, formadas por un núcleo homogéneo, rodeado por células inflamatorias (microglía y astrocitos) y restos de neuritasⁱ degeneradas. La proteína $A\beta$ también interviene en el desarrollo de la angiopatía amiloide, depositándose en las paredes de las arteriolas leptomenígeas y de los vasos penetrantes ¹⁵. Su agregación en el interior del cerebro sigue una secuencia llamada progresión de *Thal*, afectando inicialmente al neocórtex, luego al hipocampo, los ganglios basales y el mesencéfalo, para finalmente comprometer la protuberancia y el cerebelo ¹⁶.

Por otra parte, la proteína tau es codificada por el gen MAPT, localizado en el cromosoma 17q21. A partir de este gen se pueden generar hasta seis isoformas de esta proteína. Sus isoformas más frecuentes son la 3R y la 4R, que indican el número de uniones con los microtúbulos neuronales. En la EA se produce una hiperfosforilación de la proteína tau, que posteriormente se agrega y forma los característicos ovillos neurofibrilares (ONF) ^{17,18}. Cuando la célula muere, los ONF permanecen en el neuropiloⁱⁱ denominándoseles ovillos fantasma ¹⁴. Su distribución cerebral se describe mediante los estadios de *Braak y Braak*; en los estadios I y II se ve afectada la corteza transentorrinal y entorrinal adyacente, en los estadios III y IV, aumenta la afectación de las regiones ya mencionadas y existe una progresión hacia el hipocampo a través de la región CA1 y finalmente en los estadios V y VI se observa un compromiso del neocórtex (Ilustración 1)¹⁹.

ⁱ Proceso neuronal que se refiere a cualquier proyección del soma de una neurona, ya sea una dendrita o un axón.

ⁱⁱ Región comprendida entre varios cuerpos celulares o somas de neuronas de la sustancia gris del encéfalo y la médula espinal.

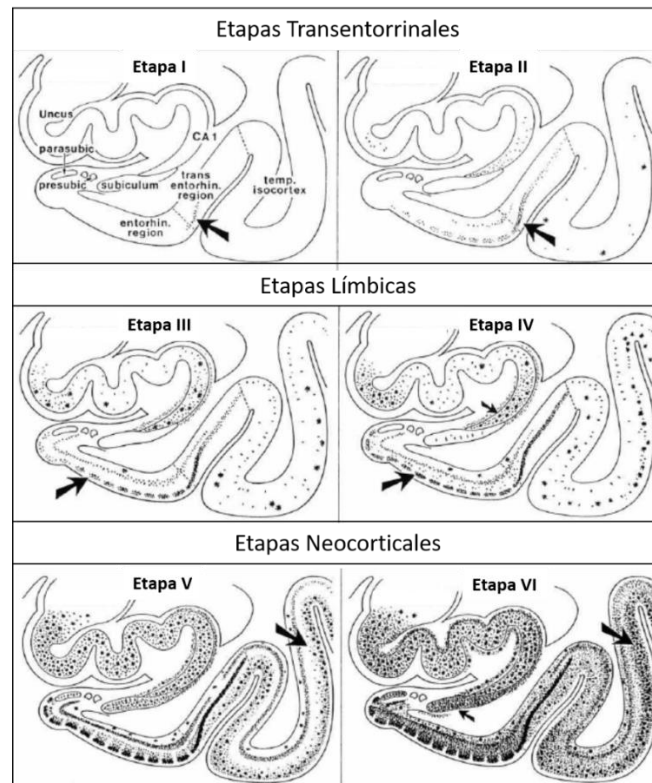


Ilustración 1. Etapas de Braak y Braak (1991). Las flechas señalan las áreas de afectación predominante en cada etapa.

Desde el punto de vista macroscópico, la EA produce una atrofia cerebral que tarda años en desarrollarse y que involucra inicialmente a las áreas afectadas por la taupatía, como lo son la corteza entorrinal, el hipocampo y la amígdala. Existe una fuerte asociación entre la pérdida neuronal y la atrofia del hipocampo. También se aprecian cambios menos severos en el cuerpo calloso, más notorios a nivel de la rodilla y el esplenio. Se puede identificar angiopatía amiloidea por el acúmulo de esta proteína en la pared de arterias, capilares y en algunos casos en las venas, principalmente por la isoforma $A\beta_{40}$, que es mucho más soluble. Aunque a simple vista el cerebelo y los ganglios basales pueden parecer normales, también existen en su interior depósitos de $A\beta$. A nivel del tallo cerebral, la despigmentación del locus cerúleo es el principal hallazgo ²⁰.

1.3 Modelo fisiopatológico

En 1991, Dennis J. Selkoe propuso que la neurodegeneración observada en la EA era desencadenada principalmente por el depósito de $A\beta$ en forma de placas en el tejido cerebral. En su hipótesis denominada “*la cascada amiloide*” postula que el aumento del depósito de amiloide cerebral puede ser consecuencia, tanto de un defecto en la eliminación de esta proteína, como de un aumento en su

producción, por ejemplo, en el caso de ciertas mutaciones en los genes APP, PSEN1 o PSEN2.

Inicialmente, el depósito de A β , principalmente de A β ₄₂, en forma de placas difusas a nivel de las sinapsis neuronales originaría efectos tóxicos sutiles en esta estructura. Posteriormente, el acúmulo continuado ocasionaría la formación de placas seniles que impulsaría una respuesta inflamatoria local, con la consiguiente activación de las células microgliales, astrocitos, el complemento y una serie de citoquinas proinflamatorias. La inflamación repetida en el tiempo alteraría las uniones sinápticas y la homeostasis del calcio neuronal, generando un estrés oxidativo y el desequilibrio de la actividad cinasa y fosfatasa intraneuronal. Este desequilibrio enzimático sería el causante de la formación de especies hiperfosforiladas de tau, principal constituyente de los ONF. Todas estas alteraciones terminarían llevando a la disfunción sináptica y neuronal, al déficit de neurotransmisores, a la aparición del deterioro cognitivo y finalmente, a la pérdida de capacidad funcional observada en los pacientes con EA ^{21,22}.

Basados en la hipótesis de la cascada amiloidea *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* propone, en el año 2010, un modelo de progresión de biomarcadores que permiten identificar los procesos fisiopatológicos asociados a la EA. Para ello, asume que el depósito de A β puede ser valorado mediante el análisis de los niveles de A β ₄₂ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los estudios de PET-amiloide, y que el daño y la disfunción neuronal mediada por la taupatía, puede valorarse mediante la resonancia magnética nuclear (RM), la PET-FDG y los niveles de t-tau y p-tau en el LCR. En este modelo, la tasa de variación de cada biomarcador en el tiempo sigue una curva sigmoidea que, cuando alcanza su máximo, se mueve de forma secuencial al siguiente biomarcador. De esta forma, el acúmulo sostenido de A β en el tiempo conllevaría al desarrollo de la taupatía que, finalmente, conduciría a la disfunción neuronal y a la atrofia cerebral. No obstante, existiría un retraso entre la identificación de los procesos fisiopatológicos mediante los diferentes biomarcadores y el desarrollo del deterioro cognitivo, que probablemente dependerían de la resistencia cerebral o de la reserva cognitiva de cada sujeto ²³ (Ilustración 2).

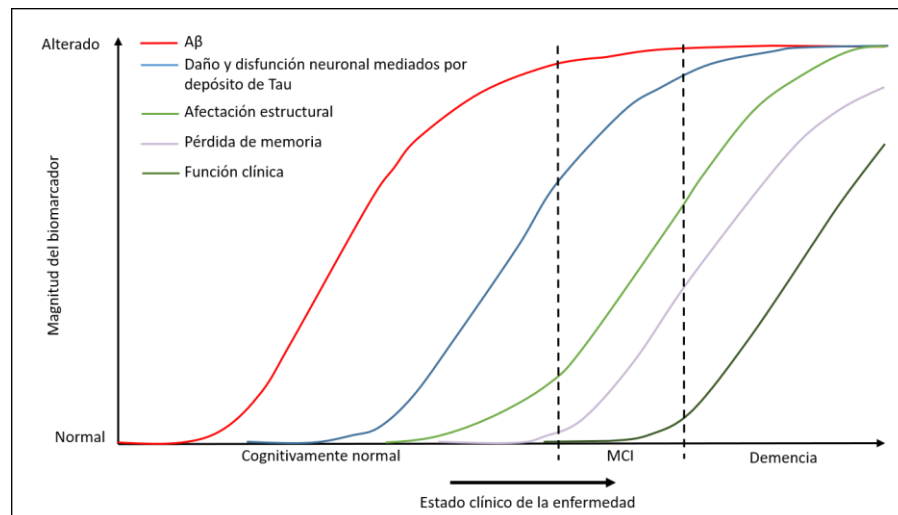


Ilustración 2. Modelo de progresión de biomarcadores de la EA propuesto en 2010. Modificado de Clifford R y col²⁴.

Por otra parte, y en contraposición a lo sugerido por el modelo inicial de Selkoe, algunos estudios anatomopatológicos sugieren que la taupatía precedería al depósito de A β ²⁵, lo cual plantea que, tanto el depósito de A β como el de tau serían factores independientes generadores de la EA. Según esta hipótesis, inicialmente existiría una agregación subcortical de tau que es sólo detectable mediante inmunohistoquímica y que precedería al depósito de A β ; el cual, comienza su agregación de forma más tardía e independiente a la taupatía ya existente. No obstante, y por mecanismos que aún no se conocen de forma clara, el depósito de A β parece acelerar la taupatía subcortical existente, llevando a que la afectación progrese al neocórtex (Ilustración 3 y 4)^{26,27}.

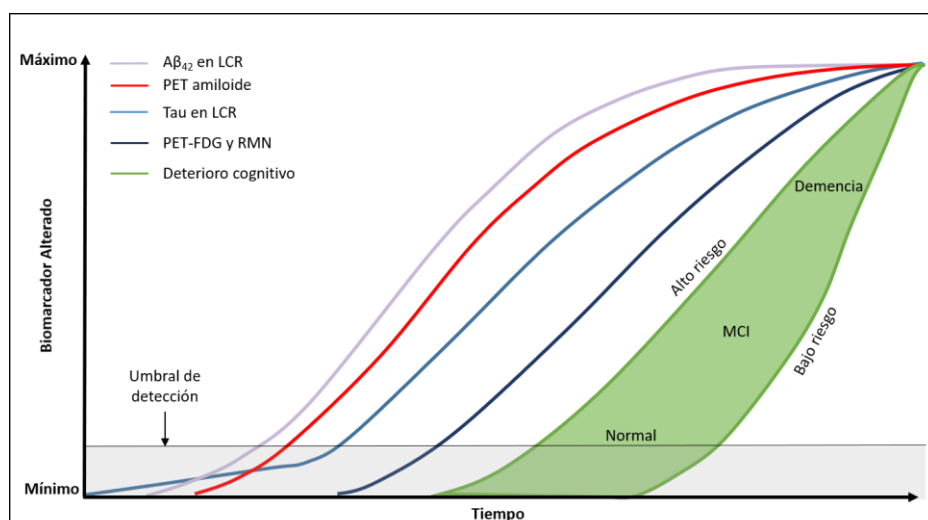


Ilustración 3 Modelo de progresión de biomarcadores propuesto en 2013. Modificado de Clifford R y col²⁴.

De esta forma, ambos agregados proteicos conducen a un estrés oxidativo, a la disfunción microvascular y a la disrupción de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente aparición de una respuesta inflamatoria a nivel cerebral que produce daño neuronal y finalmente la neurodegeneración ²⁸.

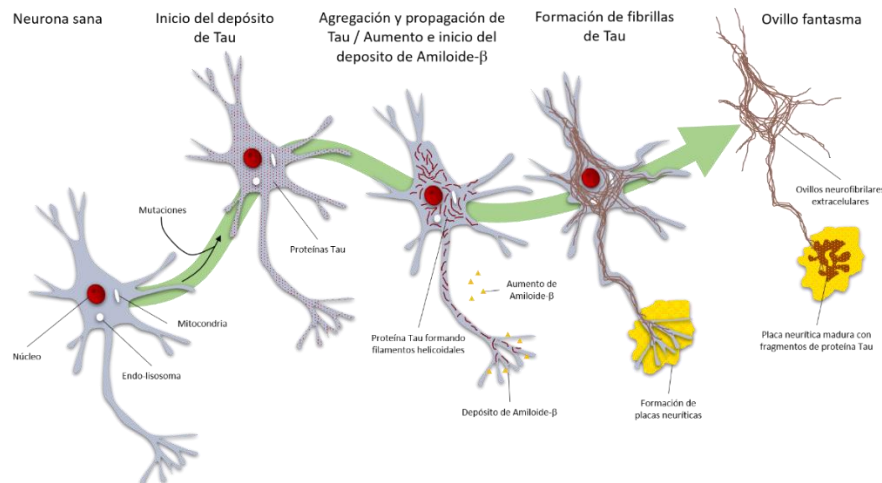


Ilustración 4. Modelo hipotético del deterioro neuronal en la EA. Imagen modificada de visualmedics.com

1.4 El continuo clínico de la enfermedad de Alzheimer

Como se ha comentado previamente, el concepto de la EA ha variado considerablemente en las últimas décadas, pasando de una entidad que cursa con demencia a una entidad clínico-patológica. En el momento actual, la historia natural de la EA se divide en tres fases: una fase preclínica, en la que no es posible identificar síntomas sugestivos de deterioro cognitivo de forma objetiva; una fase prodrómica, en la que los pacientes presentan síntomas cognitivos objetivos, sin embargo, estos no tienen una repercusión aparente sobre las actividades cotidianas (esta fase incluiría el concepto clínico de deterioro cognitivo leve o DCL); y una fase de demencia, en la que el deterioro cognitivo sí repercute en la funcionalidad del paciente ²⁹.

1.4.1 Fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer

Engloba el periodo en el que se suceden los cambios anatomopatológicos de la enfermedad a nivel cerebral, sin que existan síntomas clínicos que permitan diferenciar a un individuo afecto de otro sano, de su mismo grupo de edad y formación. Dentro de este grupo de personas, existen algunos sujetos que aquejan una disminución de su rendimiento cognitivo con respecto a etapas previas de la vida, pero a pesar de ello, los instrumentos de valoración cognitiva

no muestran un deterioro mayor del que se espera de forma ajustada por edad y formación. Este subgrupo de sujetos, se definen dentro de la entidad clínica actualmente denominada deterioro cognitivo subjetivo (DCS), aunque históricamente se han utilizado otros términos semejantes como quejas subjetivas de memoria o deterioro subjetivo de memoria ³⁰. La incidencia del DCS se encuentra entre el 25-50% y una prevalencia del 56% en la población de más de 65 años, no siendo todos los casos representativos de la fase preclínica de la EA ³¹. De hecho, en este grupo se incluyen causas diversas como el envejecimiento normal, enfermedades sistémicas y psiquiátricas, como la ansiedad o la depresión, la enfermedad cerebrovascular o el traumatismo cerebral.

Si bien esta fase de la EA no permite un abordaje clínico, sí reviste un gran interés desde el punto de vista de la investigación. La posibilidad de una correcta caracterización de los pacientes mediante el uso de biomarcadores, permitiría en teoría, el uso de terapias precoces potencialmente modificadoras de la enfermedad ^{13,32}.

1.4.2 Fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer

En esta fase ya es posible identificar síntomas cognitivos objetivos con respecto a sujetos de su misma edad y formación, sin que se lleguen a cumplir los criterios clínicos de demencia. Sin embargo, estos sujetos sí cumplen los criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve (DCL).

1.4.2.1 Concepto clínico de deterioro cognitivo leve

Ronald Petersen y sus colaboradores de la Clínica Mayo en 1999, describieron un grupo de sujetos que presentaban quejas de memoria, con un rendimiento cognitivo por debajo de lo esperado para su grupo de edad y formación, sin que esto repercutiera en el desarrollo de sus actividades cotidianas ³³. A este estado intermedio entre una función cognitiva normal y el desarrollo de síntomas leves por demencia se le denominó DCL. Su etiología incluye causas tan variadas como las alteraciones metabólicas, los traumatismos, los problemas vasculares, las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas (Tabla 6). Se estima que entre un 50-70% de los casos de DCL son secundarios a una EA ³⁴. El DCL se ha clasificado principalmente en dos grupos: el amnésico, con afectación de la memoria, y el no amnésico (*Ilustración 5*), en el que se ve comprometido otros

dominios cognitivos. Dentro de estas categorías, también se determina si el deterioro sólo afecta a un único dominio o a varios (multidominio)³⁵.

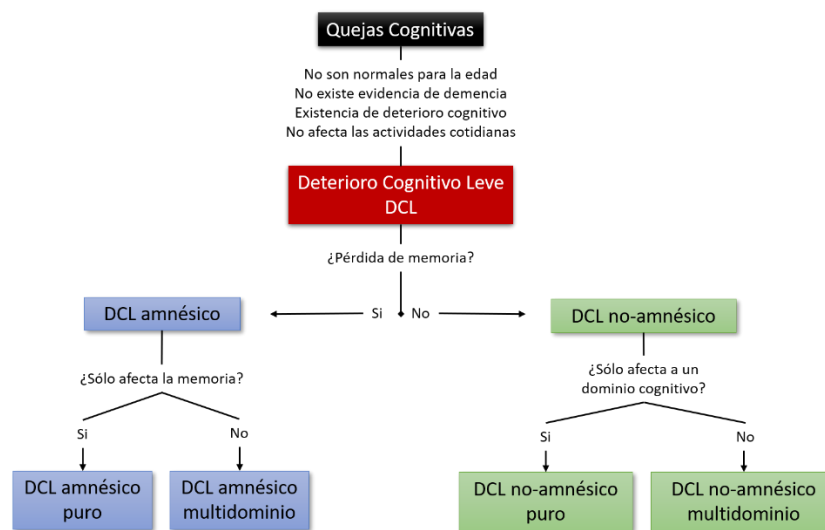


Ilustración 5. Proceso de clasificación del DCL. Adaptado de Ronald C. Petersen 2016.³⁶

La prevalencia del DCL en la población general se sitúa entre el 12 y el 18% en sujetos mayores de 60 años, siendo la incidencia de DCL en la población general del 5-6% al año, la cual aumenta con la edad y con el descenso en el nivel educativo. Hay que tener en cuenta que el DCL puede permanecer estable durante un largo periodo de tiempo, evolucionar a otras demencias diferentes a la EA o incluso regresar a un estado cognitivo normal³⁷. Dentro de los tipos de DCL, el amnésico es el doble de frecuente que el no-amnésico (*Ilustración 6*)³⁶.

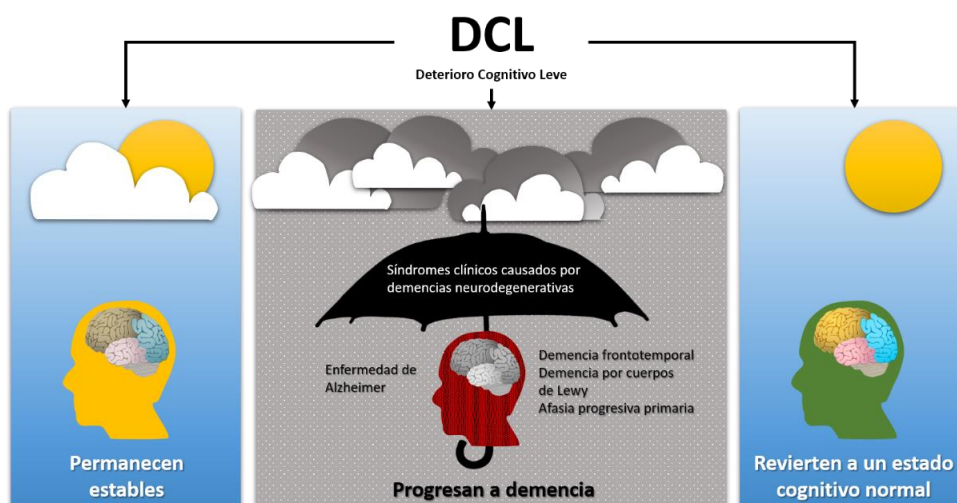


Ilustración 6. Posibles cursos de progresión del deterioro cognitivo leve.

1.4.2.2 Criterios diagnósticos

Los criterios inicialmente propuestos por Petersen y colaboradores en 1999 se desarrollaron para identificar las primeras etapas sintomáticas de la EA, centrados principalmente en la alteración de la memoria (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Petersen y col. 1999.

-
- Queja de memoria, preferiblemente corroborada por un informador.
 - Déficit de memoria documentado con respecto a un grupo de referencia ajustado por edad y formación.
 - Rendimiento normal en otros dominios cognitivos distintos a la memoria.
 - Preservación de las actividades de la vida diaria.
 - No cumple criterios de demencia.
-

Sin embargo, se hizo evidente que no todas las alteraciones leves del estado cognitivo representaban una EA incipiente, ni todos los pacientes tenían sólo afectación de la memoria³⁸. Para abordar esta situación, en el año 2004, un grupo de consenso internacional se encargó de modificar los criterios originales de Petersen. Con esta modificación se logró ampliar el esquema de clasificación a otros dominios cognitivos, se reconocieron otras posibles causas etiológicas del DCL y se posibilitó una mínima afectación de las actividades más complejas de la vida diaria (Tabla 2)³⁹.

Tabla 2. Criterios de Winbland y col. 2004.

-
- No existe normalidad cognitiva, pero tampoco demencia.
 - Se objetiva un empeoramiento cognitivo que se cumple con las siguientes condiciones:
 - Queja cognitiva del propio sujeto y/o de un informador y evidencia objetiva de disminución del rendimiento en pruebas cognitivas.
 - y/o
 - Evidencia de disminución del rendimiento en pruebas cognitivas objetivas.
 - Preservación de las actividades básicas de la vida diaria, pero puede existir una mínima afectación de las actividades instrumentales más complejas.
-

En el año 2011, el grupo de trabajo del *National Institute of Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) regresan al concepto clínico del DCL propuesto por Petersen, pero ampliando el espectro a otros dominios cognitivos e introduciendo varias novedades. En primer lugar, el concepto de DCL por EA, el cual se aplicaría a los sujetos que cumplieren los criterios clínicos, después de descartar otras causas secundarias como la enfermedad cerebrovascular, los traumatismos craneoencefálicos u otras alteraciones sistémicas y, cuando fuera posible, proveer evidencia del deterioro cognitivo de forma longitudinal y de posibles factores de riesgo genéticos asociados a la EA (Tabla 3) ⁴⁰.

Tabla 3. Criterios de la NIA-AA, Albert y col. 2011.

Criterios clínicos del DCL
<ul style="list-style-type: none"> • Preocupación en relación con un cambio cognitivo comparado con un nivel previo considerado normal (indicado por el paciente, un informador o un clínico) • Evidencia objetiva de un déficit en uno o más dominios cognitivos • Preservación de las actividades de la vida diaria (se acepta una mínima afectación de las actividades instrumentales más complejas) • No cumple criterios de demencia
Criterios clínicos del DCL por EA
<ul style="list-style-type: none"> • Se cumplen los criterios clínicos de DCL • Se descartan otras causas de deterioro cognitivo como vascular, traumática o sistémica • Se establece, en la medida de lo posible, la evidencia de deterioro cognitivo progresivo mediante valoración longitudinal • Se establecen evidencias de factores genéticos asociados a la EA, cuando sea relevante.

En segundo lugar, se establecieron unos criterios de investigación del DCL por EA, basados en el uso de biomarcadores específicos de la enfermedad y, que clasifican en dos grupos: los que identifican el depósito cerebral de amiloide y los de daño neuronal. En el primer grupo, se incluye la medición de $A\beta_{42}$ en LCR y el PET-amiloide. En el segundo grupo, se incluye la medición de tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) en el LCR, la medición del volumen hipocampal y de la atrofia temporal en RM, la valoración del metabolismo cerebral mediante la PET-FDG o de la perfusión cerebral mediante SPECT (Tabla 4)⁴⁰.

Tabla 4. Criterios de Investigación del DCL por EA.

Categoría diagnóstica	Probabilidad de etiología por EA según biomarcadores	Marcador de amiloidosis cerebral	Marcador de neurodegeneración
DCL por EA con probabilidad intermedia	Intermedia	Positivo	No valorado
		No valorado	Positivo
DCL por EA con probabilidad alta	Alta	Positivo	Positivo
DCL por EA con probabilidad baja	Baja	Negativo	Negativo

En el año 2016, una reunión conjunta del *International Working Group* (IWG) y el grupo de trabajo del NIA-AA, promovió la integración de los biomarcadores en la definición de la EA, lo que llevaría a un cambio de la definición clínico-patológica a una puramente biológica, basada en la presencia de los principales biomarcadores de la enfermedad (amiloidosis y taupatía), independiente del estado clínico, el cual se consideraría ahora un indicador del grado de progresión de la enfermedad ⁴¹.

Con el propósito de afianzar esta nueva definición biológica de la EA, el grupo de trabajo del NIA-AA publicó en el 2018, nuevos criterios enfocados al ámbito de la investigación. Estos criterios proponen un nuevo sistema de clasificación para los principales biomarcadores involucrados en la fisiopatología de la EA, denominado A/T (N). La sigla A hace referencia a la amiloidosis, la T a la taupatía y la N a neurodegeneración o daño neuronal. Los biomarcadores que valoran amiloidosis serían el PET-amiloide y la concentración de $A\beta_{42}$ medida en el LCR. Los biomarcadores que valoran la presencia de taupatía serían el PET-tau y la concentración de p-tau medido en el LCR. Finalmente, la neurodegeneración se valora mediante la PET-FDG, la concentración de t-tau en el LCR y la atrofia cerebral en la RM. De esta forma se establecen perfiles de biomarcadores que permiten clasificar a los sujetos en diferentes categorías, que incluyen los hallazgos patológicos negativos, las diferentes etapas evolutivas de la EA y los hallazgos patológicos asociados a otros procesos neurodegenerativos (Tabla 5).⁴²

Tabla 5. *Estadificación cognitiva sindrómica combinada con biomarcadores.*

Perfil de biomarcadores	Estado cognitivo		
	Sin deterioro	Deterioro leve (DCL)	Demencia
A- T- (N)-	Biomarcadores EA negativos, sin deterioro cognitivo	Biomarcadores EA normales con DCL	Biomarcadores EA normales con demencia
A+ T- (N)-	Cambios patológicos de EA preclínica	Cambios patológicos de EA con DCL	Cambios patológicos de EA con demencia
A+ T+ (N)- A+ T+ (N)+	EA preclínica	EA prodrómica	Demencia por EA
A+ T- (N)+	Sospecha concomitante de cambios patológicos por EA o no EA, sin deterioro cognitivo	Sospecha concomitante de cambios patológicos por EA o no EA, con DCL	Sospecha concomitante de cambios patológicos por EA o no EA, con Demencia
A- T+ (N)- A- T- (N)+ A- T+ (N)+	Cambios patológicos no EA, sin deterioro cognitivo	Cambios patológicos no EA con DCL	Cambios patológicos no EA con demencia

1.4.3 La demencia por enfermedad de Alzheimer

En esta última fase, el progresivo deterioro cognitivo comienza a tener repercusión en las actividades cotidianas, hasta llegar a interferir en la autonomía de la persona afectada. La mayor parte de los casos se producen por encima de los 65 años, pero hasta un 5% de los afectados pueden estar por debajo de esta edad, denominándose EA de inicio temprano ⁴³. Tras el diagnóstico, la supervivencia de los pacientes puede oscilar entre 4 y 20 años.

Inicialmente, cuando los síntomas son leves, se aprecia un deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria, permaneciendo conservadas las básicas como el vestir, la higiene personal o la capacidad para comer de forma autónoma. En estados más avanzados aparece la dependencia, incluso para las actividades básicas, la dificultad para el movimiento, la pérdida de las habilidades de comunicación y de la capacidad de responder de forma adecuada al entorno, lo que finalmente conlleva a un encamamiento ²⁸. A parte de las alteraciones cognitivas, en la EA también pueden presentarse trastornos del ánimo y la conducta como ansiedad, depresión, irritabilidad, apatía, alucinaciones e ideación delirante.

1.4.3.1 Concepto de demencia

Desde el punto de vista clínico, el término demencia se lleva utilizando desde hace varios siglos. Inicialmente se refería a un cuadro cognitivo-conductual, pero hoy en día, este concepto engloba un amplio conjunto de síntomas asociados no sólo a la pérdida de la memoria, sino a otras habilidades del pensamiento. Las causas de demencia se pueden agrupar en dos grandes bloques: neurodegenerativa o no neurodegenerativa, algunos ejemplos se muestran en la tabla 6 ⁴.

Tabla 6. Ejemplos de procesos que cursan con demencia.

Neurodegenerativo	No neurodegenerativo
- Enfermedad de Alzheimer	- Demencia vascular (multiinfarto, enfermedad isquémica de pequeño vaso, hematomas subdurales, encefalopatía hipóxica-isquémica)
- Demencia por cuerpos de Lewy	- Hidrocefalia de presión normal
- Demencia por enfermedad de Parkinson	- Casusas metabólicas (hipotiroidismo, uremia crónica, malnutrición, síndrome de Cushing)
- Degeneración lobar frontotemporal	- Causas autoinmunes (encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto)
- Atrofia multisistema	- Depresión y trastorno bipolar
- Trastornos del movimiento no parkinsonianos (enfermedad de Huntington y de Wilson)	- Origen paraneoplásico
- Encefalopatía traumática crónica	- Origen infeccioso (sífilis, VIH)
- Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal)	- Causas Tóxicas (arsénico, pesticidas con organofosforados)
- Demencia asociada a esclerosis múltiple	- Vasculitis (enfermedad de Behçet, vasculitis primaria del sistema nervioso central)
- Enfermedades de motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria)	- Deficiencia de vitaminas (B12, tiamina, niacina, ácido fólico)

1.4.3.2 Criterios diagnósticos de demencia

En el año 1984, McKhann y sus colaboradores publicaron los criterios de la EA unidos a los criterios de demencia establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). Para cumplir criterios de demencia era condición necesaria la afectación de la memoria junto con otro dominio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia o disfunción ejecutiva) y la repercusión funcional sobre las actividades de la vida diaria. Así mismo, se debían excluir la presencia de delirium o patología psiquiátrica (Tabla 7) ³.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de demencia DSM.

-
- Desarrollo de múltiples déficits de las funciones superiores previamente adquiridos, que incluye un trastorno de la memoria y de otro dominio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia y/o alteración de la función ejecutiva)
 - Estos déficits alteran la función social u ocupacional, repercutiendo sobre las actividades de la vida diaria
 - No se explica por la presencia de delirium o patología psiquiátrica
-

Posteriormente, se aplicaban los criterios para el diagnóstico de EA, que podía tener tres grados de certeza: probable, posible o definitiva. La EA probable fue el término utilizado para describir el síndrome clínico más frecuente en la EA. La EA posible era el término utilizado cuando el síndrome clínico era compatible, pero existía evidencia de otro proceso que podía explicarlo, o cuando su presentación clínica o evolución eran atípicas. Por último, la EA definitiva era aquella confirmada mediante el estudio neuropatológico (Tabla 8) ³.

Tabla 8. Criterios clínicos de demencia por EA NINCDS-ADRDA, Mckhann y col. 1984.

EA probable
<ul style="list-style-type: none"> • Se cumplen los criterios de demencia • Instauración progresiva • Comienzo entre los 40-90 años (más frecuentes en mayores de 65 años) • Ausencia de alteraciones sistémicas o neurológicas que justifiquen los síntomas
EA posible
<ul style="list-style-type: none"> • Se cumplen los criterios de demencia • Existe otra causa que pudiera justificar el cuadro clínico, aunque con baja probabilidad a juicio del clínico • Ausencia de otra causa, pero evolución y/o presentación atípica
EA definitiva
<ul style="list-style-type: none"> • Cumple criterios de EA probable • Confirmación neuropatológica

En el año 2011 se publicaron los nuevos criterios clínicos de demencia, siendo estos más flexibles que los previos, ya que permiten establecer el diagnóstico sindrómico de demencia con la afectación de al menos dos dominios cognitivos, sin que necesariamente la memoria tenga que ser uno de ellos. Además, se establece como dominio cognitivo la presencia de alteraciones conductuales. Por otro lado, el diagnóstico de demencia por EA precisa del diagnóstico previo de demencia y también se clasifica en distintos grados de certeza: posible, probable y probada fisiopatológicamente. Esta última categoría es similar a la EA definitiva de los criterios de 1984. El criterio de probable demencia por EA también es similar al previo, pero excluyendo el criterio de edad e incluyendo que la clínica puede ser típica (con afectación predominante de la memoria) o atípica (con afectación predominante del lenguaje, la función visuoespacial o de las funciones ejecutivas). Por último, la probable demencia por EA se establece cuando existe un curso atípico o cuando se sospecha que pudiera asociarse a otra patología concomitante (Tablas 9 y 10). Al igual que en el caso del DCL por EA, se establecen criterios de investigación apoyados en biomarcadores de amiloidosis cerebral y de neurodegeneración ⁴⁴.

Tabla 9. Criterios clínicos NIA-AA de demencia, Mckhann y col. 2011.

Criterios clínicos de demencia
<p>Existen síntomas cognitivo-conductuales que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interfieren en las actividades de la vida diaria. • Representan un deterioro con respecto al nivel funcional previo. • No se explican por un delirium o patología psiquiátrica. • El deterioro cognitivo es detectado por la historia clínica y la valoración cognitiva del paciente. • La alteración cognitiva o conductual involucra al menos a dos de los siguientes aspectos: <ul style="list-style-type: none"> a) Capacidad alterada para adquirir y recordar nueva información. b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio. c) Alteración de las capacidades perceptivas y visuoespaciales. d) Alteración de las funciones del lenguaje. e) Cambio de personalidad o en el comportamiento.

Tabla 10. Criterios clínicos NIA-AA de demencia por EA, Mckhann y col. 2011.

Criterios clínicos de demencia por EA
<p><i>Probable demencia por EA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cumple los criterios de demencia. • Inicio insidioso. • Curso progresivo. • Clínica inicial puede ser amnésica o no amnésica. • Se excluye si hay patología cerebrovascular u otras causas de demencia de tipo neurodegenerativa o no neurodegenerativa.
<p><i>Posible demencia por EA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se cumplen los criterios de demencia. • Existe una evolución clínica atípica y/o • Existe una causa concomitante de demencia.
<p><i>Demencia por EA probada fisiopatológicamente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cumple los criterios de probable demencia por EA • El estudio neuropatológico demuestra la presencia de patología tipo EA

1.4.3.3 Fenotipos clínicos de la EA

La forma más común de presentación de demencia por EA es la de tipo amnésica, también denominada variante típica. Acontece, principalmente, en sujetos mayores de 65 años y se caracteriza por una alteración de la memoria episódica que dificulta el almacenamiento de nueva información y por ende del aprendizaje. Esta pérdida de capacidad para retener nueva información produce una desorientación en el tiempo, que les dificulta recordar en qué fecha actual se encuentran. Los pacientes olvidan de forma frecuente compromisos y citas, pierden objetos con facilidad y se vuelven reiterativos en preguntas o detalles durante las conversaciones.

En una proporción menor, cerca del 30% de los pacientes, la enfermedad se manifiesta clínicamente de forma atípica, sin afectar de forma predominante a la memoria. Con base en la sintomatología clínica predominante, las formas de presentación atípica se clasifican en tres categorías, principalmente: con afectación predominante del lenguaje, afectación visoperceptiva y, como un síndrome disejecutivo y/o conductual. En la primera, los pacientes suelen cumplir los criterios diagnósticos de la afasia progresiva primaria variante logopénica. De forma más característica, se aprecia una dificultad para evocar palabras, lo que

produce un discurso con frecuentes pausas, y dificultad para repetir frases complejas y extensas. No suelen tener problemas para la comprensión del lenguaje ni agramatismo. Sin embargo, si la presentación es de tipo afasia no fluente, se observan parafasias fonémicas y agramatismo ⁴⁵.

La variante visoperceptiva de la EA, se manifiesta como un síndrome de atrofia cortical posterior, con afectación de la agudeza visual en ausencia de alteraciones oculares que lo expliquen. Los pacientes presentan incapacidad para reconocer objetos familiares o personas (agnosia visual progresiva) y pérdida de la capacidad para realizar movimientos complejos sin que existan alteraciones en la fuerza muscular que lo justifique (apraxia). Presentan también una pérdida progresiva de la capacidad de lectura, la escritura y el cálculo. La combinación de problemas visuales y la apraxia repercuten en actividades como el vestir, cocinar o el uso del teléfono móvil, sin embargo, áreas como la memoria, el lenguaje hablado, el entendimiento y el juicio, suelen estar relativamente conservados hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. Este tipo de presentación clínica también se puede observar en la demencia con cuerpos de Lewy, la degeneración corticobasal o en enfermedades priónicas ^{46,47}

La variante conductual y/o disejecutiva, tiene una presentación clínica similar a la variante del comportamiento de la demencia frontotemporal (DFT) en la que los pacientes presentan un cuadro de apatía progresiva, desinhibición conductual, comportamientos repetitivos o estereotipados, con pérdida de las normas de comportamiento social. Tienen dificultades a la hora de planear actividades, organizar información, concentrar su atención o retener información. ⁴⁸.

2. Biomarcadores

Un biomarcador se define según el *National Institute of Health Biomarkers Definitions Working Group* como: “un parámetro que se mide y que se evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, patogénicos o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”⁴⁹. En el caso de la EA, el biomarcador ideal debería cumplir las siguientes características: a) ir dirigido a la fisiopatología fundamental de la enfermedad, b) tener la capacidad de identificar la presencia de la enfermedad por sí mismo, c) ser eficaz en etapas prodrómicas e incluso preclínicas de la EA, d) que pueda ser utilizado como un indicador de la gravedad de la enfermedad y a su vez, para control de respuesta a los

tratamientos, e) ser económico y no invasivo. Que una sola prueba cumpla con todas estas características es complicado, sin embargo, en la práctica clínica actual se dispone de un conjunto de pruebas que permiten explorar los procesos fisiopatológicos de la EA y que se pueden clasificar en dos grandes grupos: los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y los de neuroimagen. De igual forma, existe un interés creciente en el desarrollo de biomarcadores en sangre que, por ahora, necesitan una mayor evidencia de su potencial clínico ⁵⁰⁻⁵³.

2.1 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

El LCR se encuentra en íntimo contacto con el espacio extracelular cerebral, convirtiéndose en un reflejo de los cambios bioquímicos que en éste suceden, por ello, mediante su estudio es posible valorar los cambios fisiopatológicos asociados a la EA u otras patologías del sistema nervioso central (SNC) ⁵⁴. Los tres biomarcadores más consistentemente estudiados y validados para la EA son la concentración de $A\beta_{42}$, de t-tau y la de p-tau. En el caso de pacientes con demencia por EA o en estadios prodrómicos, el $A\beta_{42}$ se encuentra disminuido en el LCR, ya que se encuentra depositado en forma de placas neuríticas. En el caso de la proteína tau, su concentración total es un indicador de daño neuronal agudo, por lo cual se puede observar en entidades como los infartos cerebrales, los traumatismos y las encefalitis. No obstante, la medición de su concentración en su forma fosforilada (p-tau₁₈₁ y p-tau₂₃₁) es un reflejo de la formación de ONF, que se aprecia tanto en los estados prodrómicos de la EA como en la fase de demencia ^{55,56}.

Los valores de normalidad para los diferentes biomarcadores en LCR pueden variar entre laboratorios. Sin embargo, de forma mayoritaria, se consideran valores patológicos una disminución del 50% en la concentración de $A\beta_{42}$ y en el caso de proteína tau, un aumento del 200% para la p-tau y de un 300% para la t-tau ^{54,57}. No obstante, esta variabilidad es mucho menor en el momento actual, gracias a las nuevas plataformas que realizan una medición automatizada de estos biomarcadores. Se han reportado en la literatura valores de sensibilidad del 80% y de especificada del 82% para el $A\beta_{42}$, de 82% y 90% para el t-tau y de 80 y 83% para el p-tau, a la hora de clasificar sujetos con EA con respecto a controles sanos. Sin embargo, el rango de sensibilidad es mucho más variable cuando se habla de sujetos con DCL que, en el caso del t-tau oscila entre 51-90% y para el p-tau entre 40-100% ⁵⁸.

También se ha valorado la capacidad de estos biomarcadores de diferenciar a la EA de otras demencias. Por ejemplo, en el caso de la demencia por cuerpos de Lewy (DLB), los sujetos también presentan niveles bajos de $A\beta_{42}$ comparados con controles normales, sin embargo, los niveles de t-tau o p-tau pueden ser normales, o estar aumentados en un valor menor al que suelen presentar los sujetos con EA. En el caso de la DFT, se ha visto que los niveles de $A\beta_{42}$ son menores respecto a sujetos sanos, pero mayores que los que suelen presentar los pacientes con EA, mientras que el t-tau y el p-tau son mayores respecto a los sujetos sanos, pero menores que el de los pacientes con EA³⁷. Sin embargo, la capacidad discriminativa comparada con la observada entre sujetos sanos y la EA es menor, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 67% para el $A\beta_{42}$, de 79% y 80% para el t-tau y de 78 y 75% para el p-tau.^{37,58}

En búsqueda de mejorar la precisión diagnóstica de estos biomarcadores, se han diseñado también ratios como el t-tau/ $A\beta_{42}$ y el p-tau/ $A\beta_{42}$ para diferenciar a pacientes con EA y DFT, o mediante el uso de otros péptidos de menor tamaño como el $A\beta_{37}$, $A\beta_{38}$ y $A\beta_{40}$, mediante las ratios $A\beta_{42}/A\beta_{37}$ y la $A\beta_{42}/A\beta_{38}$ para discriminar entre la EA y la DLB. Por otra parte, la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ mejora la precisión diagnóstica e incluso funciona mejor que el valor del $A\beta_{42}$ por sí solo, dado que la inclusión del $A\beta_{40}$ funciona como un factor de normalización de la carga total de amiloide cerebral, mostrando una buena correlación con la positividad para la presencia de placas de amiloide observada en estudios PET. Esta medición muestra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 82% para discriminar a sujetos con EA frente a otras demencias^{37,59-62}.

Por otro lado, la neurogranina es una proteína que se expresa en las espinas dendríticas de las neuronas excitatorias y que podría ser de utilidad como biomarcador en la EA. Normalmente, la neurogranina se expresa de forma abundante en las áreas corticales de asociación, sin embargo, en los sujetos con EA se aprecia una marcada disminución en el hipocampo y en la corteza frontal, que sería un reflejo de la disfunción sináptica y neuronal. Su elevada concentración en el LCR se ha asociado con la atrofia del hipocampo en los estudios de RM y con la disminución del metabolismo cerebral en los estudios con PET-FDG. Además, parece ser exclusiva de la EA, no evidenciándose en otras patologías neurodegenerativas⁶³⁻⁶⁵.

2.2 Biomarcadores en sangre

Desde un principio la obtención de biomarcadores en sangre periférica ha sido todo un reto, si tenemos en cuenta que las enfermedades neurodegenerativas, en su gran mayoría, progresan lentamente y dentro de un espacio confinado por la barrera hematoencefálica, cuya principal función es la de proteger la entrada al SNC de posibles sustancias tóxicas. Sin embargo, este mecanismo también actúa de forma inversa, restringiendo el movimiento de proteínas de gran tamaño hacia la circulación periférica^{66,67}. No obstante, el LCR es filtrado todos los días hacia el torrente sanguíneo; permitiendo, aunque en poca cantidad, el intercambio de algunos péptidos que pueden ser detectados en suero o plasma, como el A β y la proteína tau⁶⁸.

Si bien los estudios que comparan los niveles de amiloide en LCR entre controles y sujetos con EA, presentan una buena correlación con los hallazgos realizados en los estudios de PET-amiloide, no se han apreciado los mismos resultados en las mediciones en sangre, donde los valores observados en diferentes estudios son contradictorios⁶⁹⁻⁷³. Estos resultados parecen ser el reflejo de formas de A β originadas en el tejido periférico y no del metabolismo o recambio cerebral⁷⁴.

No obstante, nuevos métodos de medición como la matriz de molécula única (Simoa) o el análisis espectrométrico de masas parecen estar teniendo mejores resultados que los métodos clásicos por ELISA o mediante inmunoensayo. Con estos nuevos métodos, la valoración de la concentración total en plasma de A $\beta_{42/40}$ ha mostrado una buena correlación con el depósito cerebral de amiloide y de tau en los estudios PET. Asimismo, se ha observado una fuerte correlación entre la disminución de la ratio A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ medida en plasma con la medida en el LCR. Como se describió en el apartado anterior, la reducción de la ratio A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ en el LCR mayor a un 50% es indicativa de amiloidosis cerebral asociada a EA, mientras que en las pruebas realizadas en plasma este valor es menor, de aproximadamente un 14%, con una precisión diagnóstica cercana al 90%⁷⁵⁻⁷⁷.

En el caso de la proteína tau, las técnicas de inmunoensayo ultrasensible también permiten su medición en sangre, encontrando valores levemente aumentados en pacientes con EA que, sin embargo, tienen una importante superposición con los valores observados en sujetos sanos, lo que ha dificultado su implementación clínica⁷⁶.

En el caso de la proteína tau, las técnicas de inmunoensayo ultrasensible también permiten su medición en sangre, encontrando valores levemente aumentados en pacientes con EA que, sin embargo, tienen una importante superposición con los valores observados en sujetos sanos, por lo cual no han tenido mucho éxito en su implementación clínica ⁷⁶.

Otro biomarcador emergente tanto en LCR como en plasma, ha sido la medición de los niveles de la cadena ligera de los neurofilamentos (NFL) mediante el método Simoa. Los NFL están formados por tres tipos de cadenas proteicas que difieren en su peso molecular: la cadena ligera pesa 68kD, la intermedia 150kD y la pesada entre 190 y 210kD y hacen parte del citoesqueleto axonal. Por ello, cuando existe daño axonal se produce su liberación al espacio extracelular y por ende al LCR y al plasma ⁷⁸. Un estudio llevado a cabo en la población de sujetos del estudio ADNI (*Alzheimer's disease neuroimaging initiative*) evidenció un marcado incremento en la concentración de NFL en el plasma de sujetos con EA, un 149% más que el de los sujetos control. Sin embargo, la elevación en sujetos con DCL parece ser menos pronunciada ⁷⁹. Otro estudio realizado en 99 sujetos con patología EA (25 con DCL, 33 en fases tempranas de demencia y 41 cognitivamente normales) observó una sensibilidad del 84%, una especificidad del 72% y una precisión diagnóstica del 82% para diferenciar entre sujetos con EA y controles cognitivamente sanos ⁷⁸. Sin embargo, estos niveles aumentados de NFL no son exclusivos de la EA y pueden verse en otros procesos neurodegenerativos como la DFT, la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y el síndrome corticobasal (SCB) ^{80,81}.

2.3 Biomarcador de susceptibilidad genética ApoE

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína de 34 kDa que interviene en el transporte del colesterol y los triglicéridos en múltiples tejidos, incluyendo el cerebro. El gen codificador está localizado en el cromosoma 19 y puede dar lugar a tres isoformas: ApoE- ϵ 2, ApoE- ϵ 3 y ApoE- ϵ 4, las cuales difieren entre sí, por la sustitución de un aminoácido en las posiciones 112 y 158. En el caso del ApoE- ϵ 2 existe una cisteína en ambas posiciones, en el ApoE- ϵ 3, en la posición 112 existe una cisteína y en la 158 una arginina y, para el ApoE- ϵ 4, una arginina en ambas posiciones ⁸².

La mayor parte de la ApoE circulante en plasma se produce en el hígado, seguida por el tejido cerebral donde participan los astrocitos, la microglía y las neuronas. La isoforma predominante en cerebro es la $\epsilon 2$, cuyo catabolismo se sucede de forma más lenta respecto a la $\epsilon 3$ y la $\epsilon 4$ ^{83,84}.

La ApoE como proteína transportadora de colesterol, regula y coordina su movilización entre células, así como, su redistribución a nivel intracelular. Esta función es muy importante a nivel del sistema nervioso, tanto central como periférico, ya que garantiza el buen estado de la mielina y del remodelado de las membranas celulares, necesario para el recambio sináptico y para la reorganización dendrítica ⁸⁵. En relación con el A β , la ApoE funciona como una proteína chaperona, con puntos de unión en las regiones 230 a 243, que permiten el ingreso del A β del torrente circulatorio al interior de las células, facilitando así su degradación mediante lisosomas ⁸⁶. No obstante, la afinidad de unión al A β y la capacidad de inducir otras respuestas a nivel celular es diferente en cada isoforma. Por ejemplo, la interacción entre A β y ApoE- $\epsilon 4$ facilita su oligomerización, lo que predispone al incremento de su depósito cerebral, siendo este efecto mucho menor en las otras dos isoformas. El ApoE- $\epsilon 4$ también se ha asociado a un menor suministro de colesterol y otras grasas esenciales a las neuronas, lo que aumenta el riesgo de disrupción de la membrana celular. Además, los portadores de esta isoforma parecen tener menor capacidad de unión a la proteína tau para prevenir su fosforilación, mostrando de forma consistente valores elevados de t-tau, p-tau y en la ratio tau/A β 42; contrario a lo que sucede con la isoforma $\epsilon 3$ que tienen una mayor capacidad de unión, lo que le confiere un papel protector. Bajo condiciones de estrés oxidativo, citotóxico o de daño neuronal, las neuronas tienden a aumentar la producción de ApoE, sin embargo, la isoforma $\epsilon 4$ en su proceso de síntesis, bajo estas condiciones, genera productos de desecho que resultan neurotóxicos. Todos estos mecanismos explican por qué los sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ del ApoE tienen un mayor riesgo de desarrollar EA ⁸⁷⁻⁹⁴.

Desde el punto de vista clínico, cerca del 60% de las personas diagnosticadas de EA son portadoras del alelo $\epsilon 4$. En el caso de los portadores homocigotos la media de edad al diagnóstico es de 68 años, en los heterocigotos ronda los 76 años, mientras que en los no portadores es de unos 84 años. Por otro lado, en portadores homocigotos, cognitivamente sanos, alrededor de los 40 años, un 15%

presentan depósito cerebral de amiloide, mientras que, en sujetos heterocigotos, su depósito se inicia unos 10-15 años más tarde ^{95,96}.

2.4 Biomarcadores de imagen

A diferencia de los biomarcadores en LCR y en sangre, los de imagen tienen la ventaja de ofrecer información de los procesos patológicos neuronales *in vivo*, permitiendo un seguimiento de lo que sucede en diferentes estadios de la EA y otros síndromes neurodegenerativos; además, de resultar menos invasivos para los sujetos de estudio ⁹⁷. Su uso tiene una doble funcionalidad, la primera, identificar los hallazgos específicos de la EA y la segunda, descartar otros posibles trastornos neurológicos.

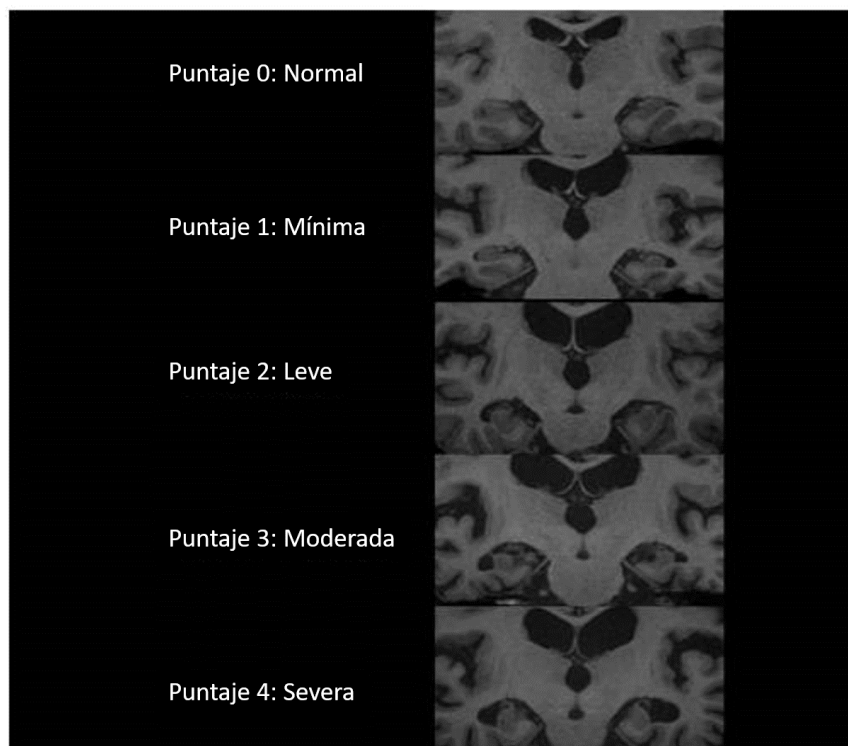
2.4.1 Resonancia magnética nuclear

Esta técnica de imagen es una de las más empleadas dada su amplia disponibilidad y a la excelente resolución espacial que posee, permitiéndole valorar la atrofia cerebral como un componente asociado a la neurodegeneración y descartar otras posibles entidades neurológicas como los tumores, los hematomas subdurales, la patología cerebrovascular u otras alteraciones asociadas a diferentes enfermedades neurodegenerativas ⁹⁸. Las secuencias potenciadas en T1 son las más utilizadas, ya que permiten una buena diferenciación de la sustancia gris y la consiguiente monitorización de los procesos atróficos relacionados con la neurodegeneración en la EA ⁹⁹. En las fases tempranas de la enfermedad, la atrofia compromete a los lóbulos temporales mediales, principalmente al hipocampo, pero también se pueden ver comprometidas otras áreas como el cíngulo posterior. Con el paso del tiempo la atrofia se disemina a través de toda la corteza temporal hasta la corteza de asociación temporo-parietal, además de los lóbulos frontales. Esta secuencia de atrofia cerebral es similar a la descrita por Braak y Braak en la progresión de los ONF.

El grado de atrofia en los lóbulos temporales mediales se ha asociado con diferentes estadios de la EA y con el DCL. Para su medición se han utilizado diferentes métodos, uno de los más empleados es la escala visual subjetiva propuesta en 1992 por Scheltens y colaboradores, en la que se valora el ancho de la fisura coroidea, del cuerno temporal y la altura del hipocampo (ilustración 7). Aunque es un método práctico y fácil de emplear en la práctica habitual, en el

ámbito de la investigación es menos empleado, ya que existe una gran variabilidad interobservador con un coeficiente de correlación (k) entre 0,59 y 0,62¹⁰⁰. La segmentación manual de las estructuras cerebrales es un método que mejora la precisión a la hora de valorar la atrofia, pero, consume bastante tiempo y requiere de cierto grado de experiencia por parte de quién la realiza. Sin embargo, con el devenir de los programas de segmentación automática, este es un problema que se ha resuelto.

Ilustración 7. Escala de valoración visual de la atrofia del lóbulo temporal.



Puntaje	Ancho de la fisura coroidea	Ancho del cuerno temporal	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Otra de las estructuras consideradas como biomarcador de neurodegeneración es el hipocampo, el cual presenta una disminución significativa de su volumen en las fases iniciales de la EA y que continúa de forma progresiva con el tiempo. En los sujetos sanos, la tasa de atrofia anual en el hipocampo es de 1,41%, mientras que

en los sujetos con EA es de 4,66% ¹⁰¹. También se ha descrito en la literatura que existe una reducción entre un 10-15% en el volumen del hipocampo en los sujetos con DCL-a en comparación con sujetos sanos, entre un 15-30% en los estadios iniciales de la EA y entre un 15-40% en la fase clínica de la enfermedad ¹⁰².

Otras estructuras afectadas en el proceso neurodegenerativo de la EA son la corteza entorrinal y la amígdala, las cuales juegan un papel relevante en la memoria. La primera, conecta el hipocampo con el neocórtex y, la segunda, contribuye a la fijación de los recuerdos asociados con emociones. En los sujetos con DCL-a el grado de atrofia de la corteza entorrinal parece ser un mejor predictor de progresión a demencia tipo EA en comparación con la observada en el hipocampo. Por otro lado, la reducción del volumen de la amígdala entre un 15-20% se ha asociado con EA moderada y, parece ser más severa en la EA de inicio tardío en comparación con la de instauración temprana ^{103,104}. En la actualidad la morfometría por RM no es la prueba de elección en las fases preclínicas de la EA, no obstante, es de gran utilidad a la hora de identificar otras posibles alteraciones estructurales causantes de alteraciones neurológicas.

En los últimos años se ha explorado la utilidad de otras secuencias de adquisición de imágenes más complejas como la difusión por RM (Diffusion tensor imaging - DTI). Este método valora la capacidad de difusión de las moléculas de agua a través de los tejidos en las tres dimensiones. La media de los tres vectores de difusión se conoce como la difusividad media (MD), mientras que la dirección preferente de difusión como la fracción de anisotropía (FA). En los pacientes con EA se ha observado una disminución de la FA con un aumento de la MD en estructuras como el cuerpo calloso, el cíngulo posterior, el fascículo longitudinal posterior y el fórnix, por pérdida de la integridad a nivel de los tractos de sustancia blanca. Si bien, algunos estudios han encontrado alteraciones en las secuencias DTI en estas mismas estructuras en los pacientes con DCL, otros estudios reportan alteraciones mínimas o ninguna ¹⁰⁵.

Otras secuencias de adquisición como la espectroscopía, la transferencia de magnetización, la perfusión tisular (Arterial Spin Labeling) o la medición funcional de redes en estado de reposo parecen ser también de utilidad para identificar cambios tempranos en el proceso evolutivo de la EA o aportar información complementaria; sin embargo, no han sido sometidas aún a una validación exhaustiva ¹⁰⁶⁻¹¹⁴. La tabla 11 detalla los valores de sensibilidad y especificidad

para clasificar a sujetos con DCL-a y con demencia tipo EA mediante las principales mediciones realizadas en RM que han sido reportados en diferentes estudios ⁹⁹.

Tabla 11. Valores de precisión de la RMN para identificar DCL y demencia tipo EA.

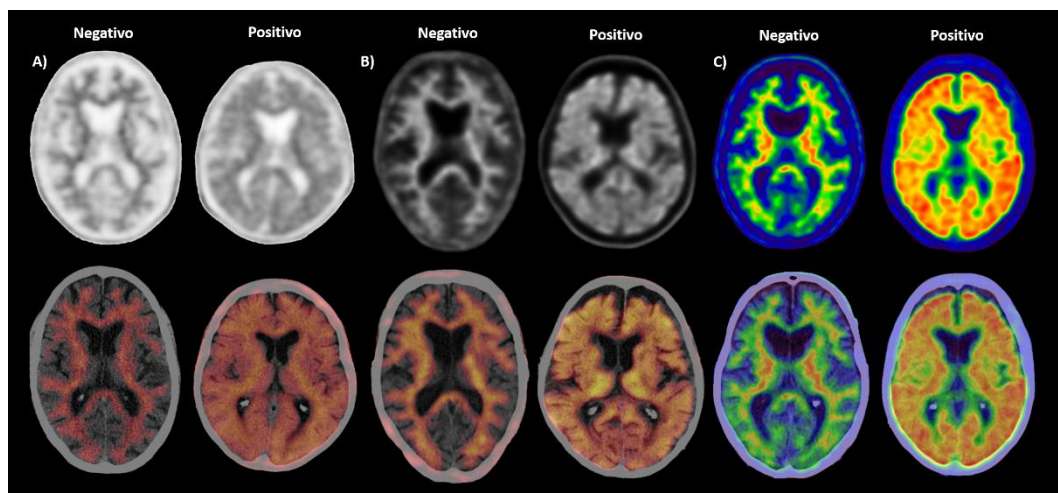
Estructura y tipo de medición	DCL-a		Demencia tipo EA	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Valores en % e intervalo de confianza (IC 95%)				
Lóbulo temporal				
Medición lineal	40 (17-69)	100 (63-100)	70 (63-76)	87 (82-91)
Hipocampo				
Visual	60 (51-68)	75 (67-82)	70 (65-74)	79 (75-83)
Segmentación manual	58 (47-68)	81 (73-87)	79 (76-82)	82 (78-85)
Segmentación automática	70 (63-76)	66 (61-71)	72 (67-77)	81 (77-85)
Corteza entorrinal				
Visual	86 (56-97)	78 (54-91)	58 (49-68)	86 (81-90)
Segmentación manual	66 (56-76)	72 (61-83)	83 (78-88)	76 (70-81)
Segmentación automática	57 (49-66)	66 (59-72)	71 (64-77)	85 (79-89)
Amígdala cerebral				
Visual	NA	NA	69 (58-78)	88 (75-95)
Segmentación manual	NA	NA	79 (73-84)	77 (69-83)

2.4.2 PET cerebral amiloide

Una de las características principales de la definición anatomopatológica de la demencia causado por la EA es el depósito de placas de amiloide que, hasta hace algunos años, sólo era posible de verificar en estudios *postmortem* ¹¹⁵. No obstante, en la actualidad contamos con diferentes radiotrazadores que permiten la visualización del depósito de amiloide a nivel cerebral *in vivo* mediante estudios PET. Estos radiotrazadores se unen a las formas fibrilares insolubles de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ que constituyen los principales componentes de las placas neuríticas y de los depósitos vasculares cerebrales ¹¹⁶. El primero utilizado en humanos fue el ¹¹C-PiB pero, dada su corta vida media de 20 minutos, su uso se veía limitado a los

centros que poseían un ciclotrón para su elaboración ¹¹⁷. Para facilitar su acceso a un mayor número de centros hospitalarios se desarrollaron compuestos marcados con 18-Flúor, el cual posee una vida media de 110 minutos ¹¹⁶. Actualmente existen tres compuestos aprobados para su uso en España, que son el 18F-Florbetapir, el 18F-Florbetaben y el 18F-Flutemetamol, los cuales se muestra en la ilustración 8 ¹¹⁸⁻¹²¹.

Ilustración 8. Ejemplos de estudios con radiotrazadores PET para la identificación del depósito cerebral de amiloide.



A) 18F-Florbetapir B) 18F-Florbetaben y C) 18F-Flutemetamol. En primera línea los estudio PET con las escalas de color propias para cada radiotrazador. En la segunda línea las imágenes de fusión con el estudio radiológico CT.

La retención de estos radiotrazadores a nivel cerebral es mayor en los sujetos con EA en comparación con controles sanos, siendo las zonas más notoriamente comprometidas la corteza frontal, parietal, cingular, el precúneo, el estriado y la corteza temporal lateral, mientras que, áreas como la corteza occipital, la corteza sensoriomotora y la región temporal mesial se ven menos afectadas o lo hacen en estadios más tardíos. El patrón de retención observado es similar al descrito en estudios *postmortem*, con afectación inicial de la corteza orbitofrontal, temporal inferior, giro cingular y precúneo; afectando posteriormente, el resto de la corteza prefrontal, la corteza temporal lateral y la parietal ^{34,122}. Este proceso de acumulación se inicia 20-30 años antes de la aparición de los síntomas clínicos y, aunque permanece en el tiempo, puede ir disminuyendo en las fases más avanzadas de la enfermedad ⁹¹.

La sensibilidad de la PET-amiloide para identificar sujetos con EA es muy alta, de un 95% (IC95% entre 89-97%) y con un rango de especificidad un poco más amplio de 63-93% ¹²³.

El depósito de amiloide no es exclusivo de la EA. Otras entidades como la angiopatía cerebral amiloide y la demencia por cuerpos de Lewy, también pueden presentarla, aunque el patrón de retención puede variar ¹⁵. La PET-amiloide también es de ayuda en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas cuyas manifestaciones clínicas pueden ser similares a la EA, pero a diferencia de ésta, no suelen presentar depósito de amiloide, como la demencia frontotemporal y la demencia puramente vascular ¹²⁴⁻¹²⁷.

Los estudios PET-amiloide son de gran utilidad a la hora de clasificar a sujetos con DCL con riesgo de desarrollar EA, ya que, aproximadamente un 50 a 70% tienen una alta carga de amiloide cortical, lo que permite clasificarlos como DCL debido a EA ³⁴. Sin embargo, la existencia de un depósito elevado de amiloide cerebral en sujetos con DCL, aunque necesaria, no es por si sola una causa suficiente para determinar la progresión a demencia tipo EA. Por otro lado, un estudio PET-amiloide negativo en un paciente con síntomas clínicos de demencia, descarta con una alta probabilidad la EA como causal de sus síntomas, ya que la presencia de placas neuríticas es un hallazgo fundamental en los pacientes con EA ¹²³.

En el año 2013, un grupo de expertos de la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)* publicó unas recomendaciones para el uso del PET-amiloide en pacientes con enfermedades neurodegenerativas asociadas a demencia, considerando adecuado su uso en pacientes con DCL persistente o progresivo de causa inexplicada, en sujetos con posible demencia por EA de presentación o evolución atípica o de etiológica mixta y en pacientes con demencia progresiva de inicio anormalmente temprano (usualmente ≤ 65 años). No debería usarse en pacientes que cumplen los criterios clínicos para probable demencia por EA y que tengan una edad de presentación típica, ni para determinar la severidad de la enfermedad, tampoco en pacientes con historia familiar de demencia o la presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE, ni en sujetos con quejas cognitivas que nos son evidenciadas en los test neuropsicológicos o en individuos asintomáticos ¹¹⁶.

2.4.3 PET cerebral tau

Es uno de los biomarcadores de imagen de más reciente aparición, existiendo en la actualidad una gran cantidad de compuestos en fase de desarrollo. Los más empleados en estudios clínicos son el ^{11}C -PBB3, ^{18}F -THK-5317, ^{18}F -THK-5351 y el ^{18}F -AV-1451. Su utilidad radica en la posibilidad de explorar *in vivo* a uno de los principales marcadores fisiopatológicos de la EA, la proteína tau fosforilada, que es el componente esencial de los ovillos neurofibrilares ³⁴.

Los estudios de PET-tau que se han llevado a cabo, principalmente en el ámbito de la investigación, en los últimos años, han permitido entender e identificar de mejor manera los patrones de depósito y progresión de la proteína tau. Por ejemplo, en los pacientes con EA, se aprecia principalmente captación del radiotrazador en el lóbulo temporal medial y lateral, el cíngulo posterior y la corteza de asociación temporo-parietal. En estadios iniciales de la enfermedad, la afectación se encuentra más limitada a la corteza temporal medial y, a medida que la enfermedad progresa, se aprecia compromiso de la corteza temporal inferior y lateral con posterior diseminación hacia la corteza de asociación temporo-parietal, el precúneo y el cíngulo posterior. Finalmente, en estadios avanzados se observa un compromiso más generalizado a nivel cortical con cierto grado de conservación de la corteza primaria motora. En el caso de los sujetos con EA de inicio temprano, la retención cortical es más marcada que en los sujetos con un inicio tardío y, en los sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ del ApoE se ha observado una menor retención en la corteza occipital y parietal, pero relativamente aumentada en la corteza entorrinal, en comparación con los sujetos no portadores ¹²⁸.

En pacientes con DCL, se aprecia un patrón de captación similar al descrito en los pacientes con EA, aunque con una menor intensidad de captación, mientras que, en sujetos sanos, la afectación suele limitarse principalmente a la corteza temporal medial. Por lo tanto, sujetos sanos, con DCL y con demencia por EA comparten en los estudios PET la retención del radiofármaco en la corteza temporal medial, aunque en diferente grado de intensidad. Sin embargo, en los sujetos sanos la retención parece no estar asociada al depósito de amiloide, a diferencia de lo que parece suceder a nivel de las regiones neocorticales, en donde la identificación de placas de A β precede a la detectabilidad de tau. No obstante, el depósito de forma difusa de tau a nivel cortical también se ha observado en sujetos que no presentan deterioro cognitivo, lo cual parece significar que, para que se desarrollen síntomas clínicos, debe de existir un compromiso de áreas específicas relacionadas con la

cognición. Este compromiso de áreas específicas se correlaciona con las áreas de hipometabolismo observadas en los estudios PET-FDG en cada entidad ³⁴.

En otras taupatías, como la parálisis supranuclear progresiva, se ha observado una retención de trazadores de tau a nivel subcortical, principalmente en los ganglios basales, de donde progresa al mesencéfalo, tálamo y finalmente al neocórtex, principalmente al precúneo y la región posterior del lóbulo frontal. En la degeneración corticobasal, también se observa mayor retención en los ganglios basales y, a medida que progresa la enfermedad, se compromete la corteza primaria motora y la región posterior del lóbulo frontal, para finalmente afectar el precúneo, la corteza temporal medial y otras estructuras subcorticales como el tallo cerebral y el cerebelo. En la demencia con cuerpos de Lewy, se aprecia acúmulo de proteína tau en la corteza de asociación temporo-parietal, el precúneo y la región occipital, diferenciándose de la EA por no presentar una afectación en la corteza temporal medial ^{129,130}.

Sin embargo, los primeros compuestos empleados que se unen a la hoja- β de la proteína tau, también pueden tener afinidad por otras formas fibrilares de la proteína A β , del TDP-43 o de la α -sinucleína o con áreas cerebrales donde existe una alta producción de la enzima MAO-B, lo que ha limitado la validez de estos radiotrazadores para su uso clínico. Por tal motivo, se viene trabajando en una segunda generación de radiotrazadores con un mejor perfil de afinidad y selectividad, como el 18F-RO-948, 18F-MK-6240 o el 18F-PI-2620, que permitan a futuro el empleo de esta técnica en la práctica clínica habitual y que conjuntamente con la PET-FDG y la PET-amiloide faciliten la identificación de forma más precisa de las diferentes entidades neurodegenerativas ¹³⁰.

2.4.4 PET cerebral con ¹⁸F-FDG

La glucosa es la principal fuente de energía utilizada por el cerebro, el cual consume alrededor del 25% de la cantidad circulante en nuestro organismo. Su paso a través de la barrera hematoencefálica está mediado principalmente por los transportadores de glucosa GLUT1 y en las membranas neuronales por el GLUT3, que es más eficiente ¹³¹. El aumento del consumo de glucosa a nivel cerebral es un reflejo de la actividad excitatoria neuronal, ya que la liberación y la reutilización del principal neurotransmisor excitatorio, el glutamato, requiere de un alto consumo energético (Ilustración 9) ¹³².

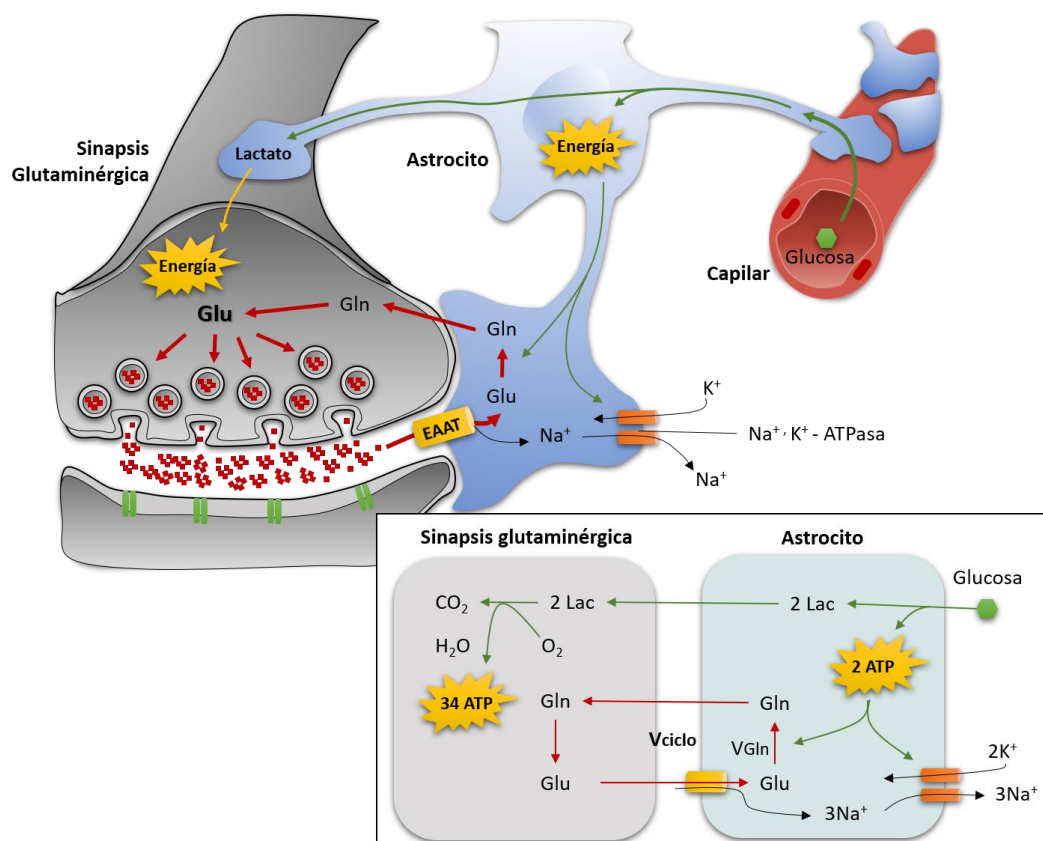


Ilustración 9. Mecanismo por el cual la actividad sináptica está asociada al consumo de glucosa.

En las sinapsis glutaminérgicas, el glutamato despolariza a las neuronas actuando sobre receptores específicos. Una vez finalizada la acción excitatoria, el glutamato es reutilizado mediante un eficiente sistema de recaptación, localizado principalmente en los astrocitos y mediado por canales de Na⁺. El aumento de la concentración de Na⁺ intracelular estimula la activación de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa, que obtiene su energía a partir de la glucólisis que, además, genera lactato, el cual también puede ser utilizado como fuente de energía por las neuronas. **Glu:** Glutamato, **Gln:** Glutamina, **ATP:** Adenosintrifosfato, **Lac:** Lactato **Vciclo:** ciclo de conversión de glutamato a glutamina en el astrocito. **EAAT:** Transportador de glutamato tipo 1 y 2. Modificado de Magistretti et. al. ¹³²

Los estudios de neuroimagen PET-FDG ofrecen información de las alteraciones metabólicas asociadas a la neurodegeneración observada en la EA, que pueden identificarse años antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad ¹³³. En etapas tempranas de la EA, se observa una disminución del metabolismo cerebral en la corteza de asociación temporo-parietal incluyendo el giro angular, el precúneo y el cíngulo posterior, especialmente en la región del retrosplenio. A medida que la enfermedad progresa, el compromiso metabólico se extiende a la corteza de asociación frontal, permaneciendo relativamente conservada la actividad metabólica en la corteza primaria motora, auditiva y visual, en el estriado, el tálamo y el cerebelo. Generalmente, el hipometabolismo suele ser bilateral, pudiendo existir diferentes grados de asimetría (Ilustración 10).

La magnitud del hipometabolismo en el lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala es más difícil de identificar, dado que el consumo metabólico en esta región es menor respecto a la corteza cerebral, incluso en sujetos sanos ^{134,135}.

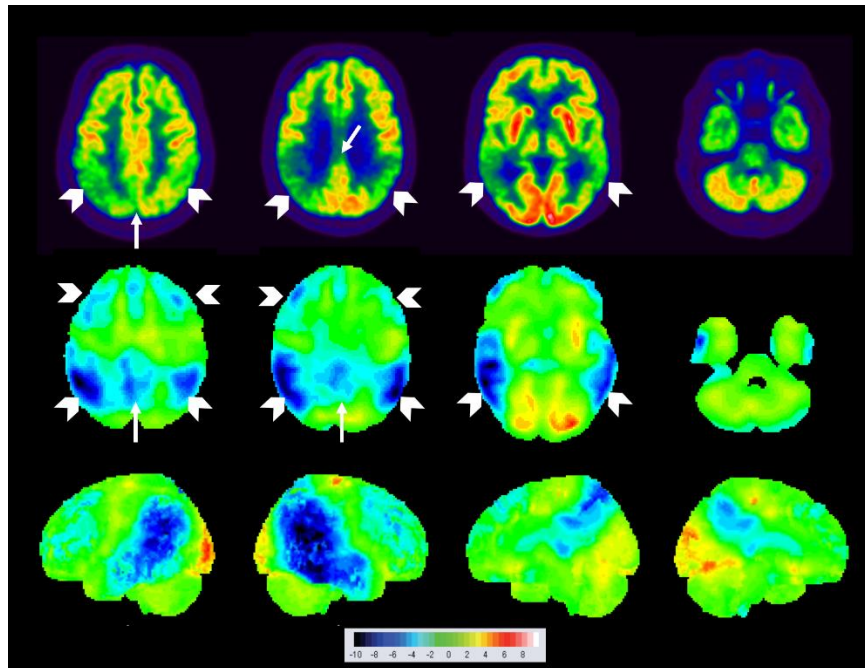


Ilustración 10. Patrón de hipometabolismo observado en la enfermedad de Alzheimer.

Línea superior: cortes tomográficos en el plano axial donde se indica con flechas blancas las áreas de hipometabolismo cerebral típicas de la EA. **Línea media:** representación del grado de hipometabolismo en los mismos cortes tomográficos al comparar con una base de datos de sujetos normales. Las diferencias se muestran mediante una escala de color que representa el número de desviaciones estándar, correspondiendo los tonos azules a las áreas con disminución de la actividad metabólica. **En la línea inferior,** se representa mediante una proyección 3D-SSP el patrón de hipometabolismo identificado en los cortes tomográficos. De izquierda a derecha: el plano lateral izquierdo, el lateral derecho, el medial derecho y el medial izquierdo. Se aprecia también la afectación típica temporo-parietal bilateral, de cíngulo posterior y precúneo, al igual que, frontal leve en ambos hemisferios.

Cuando los estudios PET-FDG cerebrales son valorados mediante el método de interpretación visual clásico, presentan una sensibilidad entre 57-78% y una especificidad entre 78-90% para diferenciar a sujetos con demencia por EA de sujetos sanos, valores que mejoran cuando se utilizan programas informáticos de valoración visual asistida como Neurostat[®], con valores de sensibilidad entre 85-94% y especificidad entre 84-91% ⁹⁹.

Los estudios con PET-FDG también son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de otros cuadros clínicos que cursan con demencia, por ejemplo, la

demencia frontotemporal (DFT), caracterizada desde el punto de vista clínico por síntomas conductuales y/o del lenguaje. Habitualmente, distinguir ambas demencias desde el punto de vista clínico no suele ser complicado, sin embargo, la presentación clínica de algunos pacientes con DFT puede comenzar con una alteración marcada de la memoria episódica similar a la observada en la EA o, por el contrario, pacientes con EA pueden tener presentaciones atípicas similares a la variante del comportamiento de la DFT. Además, el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa administrado en pacientes con EA no está recomendado en pacientes con DFT ya que en algunos casos puede empeorar la irritabilidad. El patrón de hipometabolismo más típico en la DFT afecta a la región frontal, incluyendo la corteza cingular anterior y el polo anterior de los lóbulos temporales. Cuando el hipometabolismo frontal es muy acusado, puede observarse compromiso de los ganglios basales y diasquisis cerebelosa cruzada. En la DFT puede existir algún grado de hipometabolismo de la corteza parietal; sin embargo, es menos marcado que el observado en la región frontal. Si bien puede existir afectación de la corteza de asociación posterior en la DFT y de la corteza frontal en la EA, el grado de hipometabolismo frontal suele ser más acusado que el parietal en la DFT y viceversa en la EA (Ilustración 11). La PET-FDG presenta una sensibilidad entre el 80-99% y una especificidad entre el 63-98% para diferenciar a sujetos con EA de sujetos con DFT ¹³⁵⁻¹³⁷.

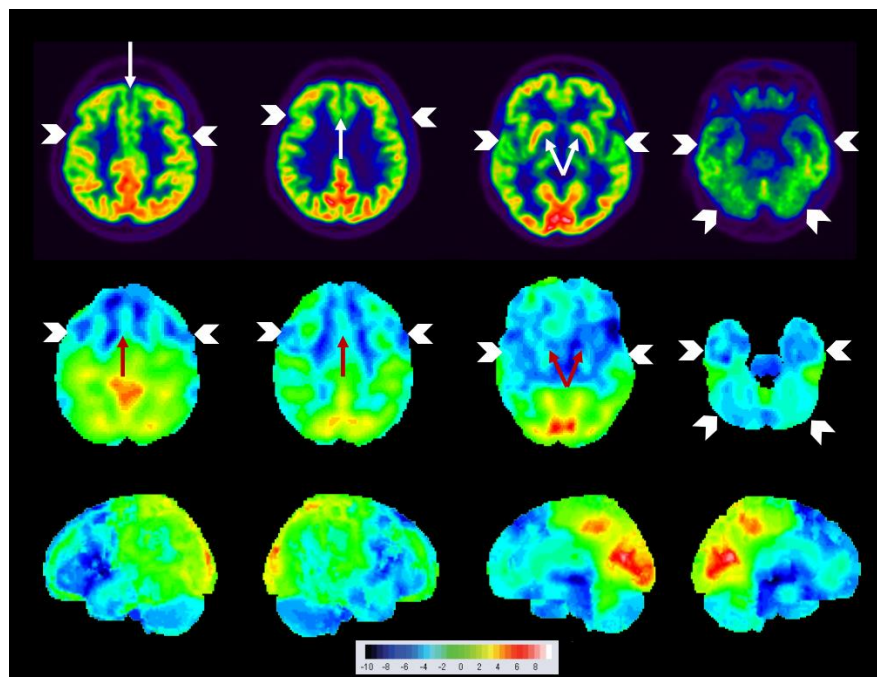


Ilustración 11. Patrón de hipometabolismo observado en la demencia frontotemporal.

Línea superior: cortes tomográficos en el plano axial donde se indica con flechas blancas las áreas de hipometabolismo cerebral en la demencia frontotemporal. **Línea media:** representación del grado de hipometabolismo en los mismos cortes tomográficos al comparar con una base de datos de sujetos normales. Las diferencias se muestran mediante una escala de color que representa el número de desviaciones estándar, correspondiendo los tonos azules a las áreas con disminución de la actividad metabólica. **En la línea inferior,** se representa mediante una proyección 3D-SSP el patrón de hipometabolismo identificado en los cortes tomográficos. De izquierda a derecha: el plano lateral izquierdo, el lateral derecho, el medial derecho y el medial izquierdo. Se aprecia además de la afectación típica frontal y del polo temporal, afectación en ganglios basales talamos, mesencéfalo y cerebelo.

Otro ejemplo es la demencia con cuerpos de Lewy (DLB), que presenta un cuadro de deterioro cognitivo similar al de la EA que, además, se acompaña de alucinaciones visuales, fluctuaciones cognitivas y síntomas de parkinsonismo. Diferenciar entre ambas entidades es importante, ya que la terapia con neurolépticos administrada en algunos pacientes con EA, puede empeorar los síntomas de parkinsonismo de los pacientes con DLB. El patrón de hipometabolismo en la DLB compromete también a la corteza de asociación posterior temporo-parietal y el cíngulo posterior. Sin embargo, la existencia de un compromiso de la corteza occipital es propia de la DLB y permite diferenciarla de la EA con una sensibilidad entre 70-92% y una especificidad entre 72-96%. Otro hallazgo altamente específico (100%) que ayuda a diferenciar a los sujetos con DLB, es la preservación del metabolismo en la corteza cingular media y posterior, lo que se conoce como el signo de la isla (Ilustración 12) ¹³⁸.

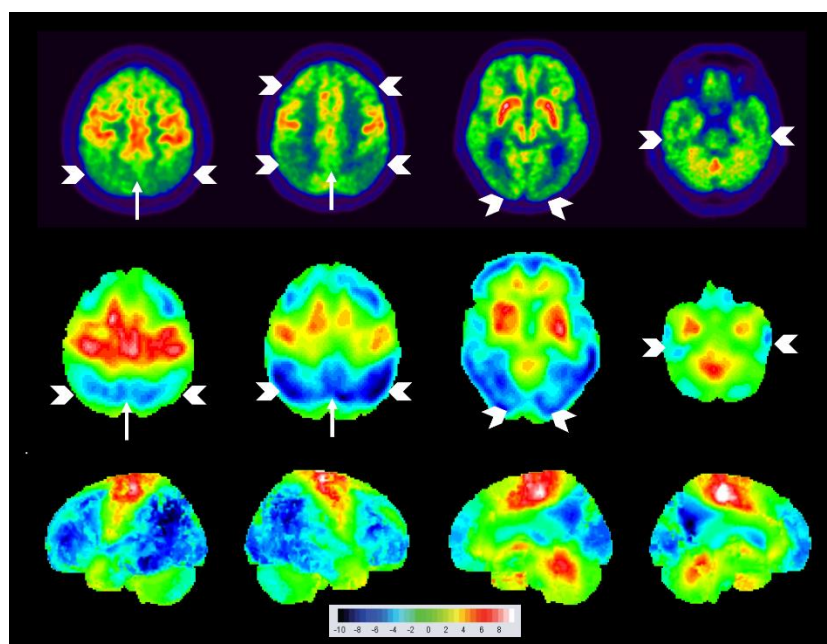


Ilustración 12. Patrón de hipometabolismo observado en la demencia por cuerpos de Lewy.

Línea superior: cortes tomográficos en el plano axial donde se indica con flechas blancas las áreas de hipometabolismo cerebral en la demencia por cuerpos de Lewy. **Línea media:** representación del grado de hipometabolismo en los mismos cortes tomográficos al comparar con una base de datos de sujetos normales. Las diferencias se muestran mediante una escala de color que representa el número de desviaciones estándar, correspondiendo los tonos azules a las áreas con disminución de la actividad metabólica. **En la línea inferior,** se representa mediante una proyección 3D-SSP el patrón de hipometabolismo identificado en los cortes tomográficos. De izquierda a derecha: el plano lateral izquierdo, el lateral derecho, el medial derecho y el medial izquierdo. Se aprecia además del patrón de afectación temporoparietal con extensión a la corteza visual, del cíngulo posterior y precúneo, afectación de la corteza frontal de forma bilateral.

En los casos en los que no existe afectación de la corteza occipital o del cíngulo posterior, diferenciar la EA de la DLB mediante la PET-FDG no es posible. Pero, la valoración mediante estudios de imagen como la SPECT con 123-I Ioflupano o la PET con ¹⁸F-FDOPA, permiten identificar las alteraciones dopaminérgicas presentes en la DLB que no se observan en la EA ¹³⁴⁻¹³⁶. Sin embargo, hasta un 29% de los sujetos con DLB y un 35% con DFT pueden presentar patrones de hipometabolismo similares al de la EA ¹³⁹.

En el caso del DCL, al ser un estado prodrómico previo al desarrollo de diferentes tipos de demencia, los patrones de hipometabolismo observados son más heterogéneos. Por ejemplo, sujetos con DCL-multidominio y DCL-a, que se consideran desde el punto de vista clínico, con un mayor riesgo de progresión a demencia por EA, presentan hasta en un 79% y un 41% respectivamente, un patrón de hipometabolismo similar al de la EA. En otros casos, los sujetos con DCL-a también pueden presentar una afectación más circunscrita al cíngulo posterior o en la región del hipocampo. En sujetos con DCL con afectación de un único dominio diferente a la memoria, puede observarse en un 18% de los casos, compromiso aislado de la región hipocampal, en otro 18% un patrón de hipometabolismo similar al de la DLB y, en un 9% similares al de la EA o de la DFT. Estos patrones de afectación permiten diferenciar a los pacientes con DCL de sujetos sanos con una sensibilidad entre el 88-97% y una especificidad 60-84% ^{99,139,140}.

Otra de las utilidades explorada de la PET-FDG durante los últimos años, es su capacidad para predecir a corto plazo, la progresión a demencia en los sujetos con DCL, en la que diversos autores han explorado diferentes métodos de valoración, que incluyen la interpretación visual clásica, el desarrollo de escalas de puntuación y la combinación con otros biomarcadores de imagen, genéticos, en el LCR, en la sangre o con distintas pruebas neuropsicológicas que, reflejan el

amplio trabajo que se ha estado desarrollando para comparar y validar los diferentes biomarcadores y herramientas analíticas desarrolladas. No obstante, no existe actualmente evidencia suficiente que apoye o desapruebe el uso clínico de la PET-FDG en sujetos con DCL-a, como marcador de progresión a demencia ^{141,142}. Por lo tanto, son necesarios estudios prospectivos que proporcionen soporte sobre el papel en la práctica clínica real de la PET-FDG para predecir el desarrollo de demencia tipo EA en sujetos con DCL-a ^{136,143}.

Hipótesis de Trabajo y Objetivos

1. Hipótesis de trabajo

La presencia de un patrón de hipometabolismo sugestivo de EA en el estudio de PET cerebral con ^{18}F -FDG realizado a pacientes con DCL-a es una herramienta pronóstica útil para establecer la probabilidad individual de desarrollo de demencia en los dos años siguientes a la realización del estudio.

1. Objetivos

- **Objetivo global:** Evaluar la utilidad del PET cerebral con ^{18}F -FDG en la predicción individual del desarrollo de demencia por EA en una población de pacientes con DCL-a.
- **Objetivos secundarios:**
 - Analizar la contribución del análisis visual asistido de las imágenes de PET-FDG mediante el software Database Comparison (3D-SSP) de Siemens® en la predicción del desarrollo de demencia.
 - Valoración prospectiva del método de análisis semicuantitativo Alzheimer's Disease Conversion Score (AD-Conversion score) desarrollado en el Departamento de Medicina Nuclear de la CUN.
 - Analizar la contribución específica de los parámetros cualitativos y cuantitativos obtenidos mediante los métodos de análisis de la PET-FDG utilizados en la predicción del desarrollo de demencia por EA.
 - Estudiar la relación entre los resultados de la PET-FDG y la carga de amiloide cerebral.

Material y Métodos.

1. Población

Se trata de un análisis de los datos obtenidos en los sujetos reclutados en el ensayo clínico multicéntrico (proyecto AB255) aprobado por la AEMPS y ya finalizado: “*Estudio rendimiento diagnóstico de los kits ABtest40 y ABtest42 de determinación de niveles en sangre de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ y estudio longitudinal de 24 meses de los cambios de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ en sangre y su valor predictivo de progresión del deterioro cognitivo y/o desarrollo de demencia por EA en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (DCL-a) probable*”.

El estudio fue realizado en 13 unidades especializadas en los trastornos de memoria (Tabla 12), con carácter prospectivo, longitudinal, estratificado y ciego en cuanto al conocimiento del diagnóstico de los participantes por parte del laboratorio que determinaba los péptidos en sangre y de los especialistas en imagen diagnóstica que valoramos las pruebas de imagen.

Tabla 12. Unidades especializadas en trastornos de memoria.

	Nombre de la Unidad	País
1	Fundació ACE	España
2	Hospital Vall D’Hebron	España
3	Hospital de la Santa Creu I Santa Pau	España
4	Hospital del Mar	España
5	Hospital Clínico San Carlos	España
6	Hospital Universitario de la Paz	España
7	Hospital 12 de octubre	España
8	Hospital Divino Vallés	España
9	Hospital virgen de la Arrixaca	España
10	Centro de Atención Especializada Oroitu	España
11	Hospital Clínico Universitario Lozano Bleza	España
12	Azeida Ospedaliera Spedali Civili di Brescia	Italia
13	Karolinska Institutet	Suecia

2. Criterios de selección

2.1 Participantes sanos (grupo control)

- Hombres o mujeres de 65 a 85 años.
- Anamnesis (en presencia preferiblemente, aunque no necesario, de un informador fiable) y exploración neurológica normal. Específicamente: sin quejas de memoria u otros déficits cognitivos, función cognitiva general normal y sin sintomatología psiquiátrica (ansiosa, afectiva o de otro tipo) significativa. Se permiten quejas subjetivas de memoria que se consideren de escasa relevancia por parte del examinador (dificultad para el recuerdo

de datos muy concretos como nombres de personas, ir a un lugar de la casa y no recordar para qué o similares).

- Ausencia de antecedentes personales de enfermedad neurológica o psiquiátrica significativas.
- Autonomía para actividades instrumentales y básicas de la vida diaria.
- Rendimiento normal (según edad y nivel de escolaridad) en el examen Minimental State Examination (MMSE).
- Rendimientos normales (puntuación escalar ajustada por edad de 8 o superior) en el ítem de reconocimiento de la prueba de aprendizaje y recuerdo diferido de una lista de palabras de la escala de Memoria de Weschler (WMS) y en el test de recuerdo selectivo libre y facilitado (FCSRT de Buscke).
- Puntuación en la escala Clinical Dementia Rating (CDR=0).
- Puntuación en la escala isquémica de Hachinski ≤ 4 .
- Puntuación en la escala de Depresión Geriátrica < 11 .
- Buen estado de salud general.
- Capacidad para realizar las pruebas cognitivas: nivel educativo de al menos estudios primarios; suficientes condiciones de agudeza visual y auditiva.
- Sujetos sin antecedentes de demencia en padre y/o madre.

2.2 Sujetos con DCL-a probable:

- Hombres o mujeres mayores de 65 a 85 años.
- Quejas de memoria expresadas por el sujeto o el acompañante/informador que el examinador considera relevantes y que exceden lo esperable para la edad del sujeto (olvido consistente y repetido de conversaciones, hechos recientes autobiográficos o de actualidad, recados, encargos o citas, excesiva repetición de lo que pregunta o lo que se cuenta, dificultad repetida para recordar dónde se guardan las cosas, etc.).
Puede haber o no síntomas de déficit en otras áreas cognitivas (dificultad para encontrar las palabras, desorientación, síntomas disejecutivos, déficit visuoperceptivos, etc.).
- Ausencia de antecedentes personales de enfermedad neurológica o psiquiátrica significativas.
- Autonomía para actividades instrumentales y básicas de la vida diaria.

- Rendimiento normal (según edad y nivel de escolaridad) en el examen MMSE.
- Rendimiento bajo (puntuación escalar ajustada por edad inferior a 8) en el ítem de reconocimiento de la prueba de aprendizaje y recuerdo diferido de una lista de palabras de la escala WMS y en el test FCSRT de Bushcke.
- Puntuación en la escala CDR=0,5 y puntuación en el área de memoria en la escala CDR=0.5 o 1.
- Puntuación en la escala isquémica de Hachinski ≤ 4 .
- Puntuación en la escala de Depresión Geriátrica < 11 .
- Puntuación ≤ 39 en la escala de actividades de la vida diaria “*Interview for deterioration in daily activities in dementia*” (IDDD).
- Se permite la presencia de síntomas de ansiedad o síntomas depresivos leves que no expliquen por sí mismos el déficit de memoria.
- Presencia de un acompañante/informador fiable.
- Buen estado de salud general.
- Capacidad para realizar las pruebas cognitivas: nivel educativo de al menos estudios primarios; suficientes condiciones de agudeza visual y auditiva.

2.3 Criterios de exclusión (comunes para ambos grupos):

- Cualquier enfermedad neurológica anterior o actual como enfermedad de Parkinson, infartos cerebrales sintomáticos, infartos cerebrales asintomáticos localizados en regiones cerebrales involucradas en la memoria, enfermedad de Huntington, hidrocefalia, tumores cerebrales o cualquier otra patología ocupante de espacio que pueda interferir con las funciones cognitivas, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, esclerosis múltiple, epilepsia, infecciones del sistema nervioso, traumatismo craneal seguido de déficit neurológico persistente.
- Participantes que hayan recibido tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- Cualquier enfermedad psiquiátrica como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo u otras que pudieran ser causa de déficit de memoria.
- Abuso o consumo excesivo de alcohol o drogas.
- Retraso mental.
- Déficit visual o auditivo que impida la administración de pruebas cognitivas.

- Falta de fluencia suficiente en el idioma en el que se hayan de administrar las pruebas cognitivas.
- Cualquier circunstancia que contraindique la realización de la RM: claustrofobia, presencia de marcapasos, válvulas cardíacas mecánicas, implantes cocleares, restos metálicos o cualquier otra prótesis metálica ferromagnética.
- Los sujetos con patología vascular significativa en el estudio de RM que podrían explicar los déficits de memoria y/o que tenían contraindicaciones para la realización del estudio PET-FDG.
- Alteraciones significativas en los parámetros analíticos hematológicos o bioquímicos y muy especialmente los relativos a niveles de vitamina B12, ácido fólico o pruebas tiroideas.
- Presencia de enfermedad sistémica grave cuyo pronóstico límite la participación en el estudio durante el periodo establecido de dos años de seguimiento.

2.4 Criterios de progresión

Se definieron como pacientes que progresan aquellos que empeoraron sus puntuaciones cognitivas en memoria y a los que desarrollaron demencia durante el seguimiento, cumpliendo con los criterios del DSM-IV ¹⁴⁴:

- Deterioro de la memoria, y alguna de las siguientes alteraciones:
 - afasia
 - apraxia
 - agnosia
 - deficiencia en funciones ejecutivas
- Las alteraciones previas tienen una intensidad suficiente como para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa en esas funciones.
- Las alteraciones no aparecen exclusivamente durante un síndrome confusional agudo.
- Evidencia clínica, o por pruebas complementarias, de que no se debe a una causa orgánica o al efecto de una sustancia tóxica.

Cuando se cumplían los criterios para demencia, a continuación, se aplicaban los criterios diagnósticos específicos para:

- Enfermedad de Alzheimer (Criterios NINCDS-ADRDA).
- Demencia vascular (criterios NINDS-AIREN).
- Enfermedad con cuerpos de Lewy.
- Degeneración lobar frontotemporal.

Estos criterios se detallan en el apartado de Anexos ^{3,145-147}.

3. Exploraciones clínicas

3.1 Valoración médica inicial

El estudio AB255, siguiendo las recomendaciones generales sobre investigación clínica, fue sometido a la consideración del comité ético de investigación clínica (CEIC) de la Fundació ACE tutelado por el Hospital Clínic y Provincial de Barcelona. Además, fue sometido a la valoración del CEIC de los diferentes centros participantes y descritos en la tabla 12. Los sujetos del estudio fueron informados de las características y objetivos de este, firmando en el caso de estar de acuerdo el correspondiente consentimiento informado.

Se realizó una completa y detallada historia clínica en la que se recolectó la información correspondiente a características demográficas y clínicas generales: género, edad, nivel de estudios, número de años de escolaridad, grupo étnico, hábito tabáquico y enólico; antecedentes personales de relevancia como comorbilidades, tratamientos farmacológicos concomitantes y antecedentes familiares. Otras características asociadas al proceso de deterioro cognitivo como el tipo de síntomas (alteraciones en la memoria, lenguaje, desorientación espacial y temporal, razonamiento y planificación, apatía, cambios de carácter, ideas delirantes), el inicio y tiempo de evolución de los síntomas, posibles alteraciones en actividades como el manejo del dinero, salir solo, manejo de la medicación, la realización de labores domésticas, uso de electrodomésticos, compras y cuidado del aspecto personal.

Así mismo, se realizó una exploración física general (peso, talla, constantes vitales y revisión por sistemas) y una exploración neurológica más detallada que incluyó: la valoración de la orientación temporal, de los diferentes pares craneales, la

coordinación, la fuerza, el tono muscular, la sensibilidad y los reflejos en extremidades, así como las características de la marcha, posibles praxias y alteraciones del lenguaje.

3.2 Valoración cognitiva

Durante la valoración médica inicial o de screening se realizaron las siguientes pruebas neuropsicológicas:

- Minimental State Examination (MMSE).
- Test de aprendizaje y recuerdo diferido de una lista de palabras de la escala de memoria de Weschler (WMS-III).
- Test de recuerdo selectivo libre y facilitado de Buschke – “Free and Cued Selective Reminding Test” (FCSRT).
- Escala de depresión geriátrica (Sheikh y Yesavage).
- Test de acentuación de palabras.
- Clinical Dementia Rating (CDR).
- Cuestionario de actividades funcionales (IDDD).

Posteriormente, en aquellos sujetos que se consideraron elegibles para el estudio, se realizaron un segundo grupo de pruebas, consideradas sensibles para la valoración de funciones cognitivas como: la orientación en la realidad, atención, capacidad de aprendizaje y memoria verbal, memoria visual, lenguaje, gnosias visuales, praxias y funciones ejecutivas ¹⁴⁸, las cuales se llevaron a cabo en tres periodos: uno basal y dos de seguimiento, a los 12 y 24 meses. El segundo grupo de pruebas consto de:

- MMSE
- Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-Cog)
- Test de denominación de Boston.
- Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey.
- Test de copia y recuerdo diferido de la figura compleja de Rey.
- Test de 15-objetos.
- Test de rastreo (“*trail making*”) partes A y B.
- Fluencia de categorías (animales), fluencia con clave fonética (palabras hincadas por “p”).
- Test de dígitos y símbolos (WAIS).

- Prueba de cubos (WAIS).
- CDR.
- Cuestionario de actividades funcionales (IDDD).

3.3 Exámenes de laboratorio

Con el propósito de descartar alteraciones metabólicas o anomalías fisiológicas que pudiesen ser causal de los síntomas neurológicos, se realizaron las exploraciones consignadas en la tabla 13. La extracción de la muestra se realizó en ayunas, sin ejercicio previo, habiendo consumido una dieta blanda y libre de alcohol la noche anterior.

Tabla 13. Parámetros de laboratorio.

Hematología	Bioquímica	Inmunología
- Hematíes (Recuento y volumen corpuscular)	- Glucosa	- Inmunoglobulinas (incluye IgA, IgM, IgG)
- Hemoglobina	- Urea	- Proteína C reactiva
- Hematocrito	- Colesterol total	- Medición de apolipoproteína E
- Leucocitos (Recuento y Fórmula)	- HDL Colesterol	
- Plaquetas (Recuento)	- LDL Colesterol	
	- Triglicéridos	
	- Albúmina	
	- Ácido Úrico	
	- Creatinina	
	- Proteínas Totales	
	- Homocisteína	
	- Ferritina	
	- Vitamina B12	
	- Ácido fólico	
	- Insulina basal	
	- T3	
	- T4	

3.4 Genotipado de ApoE

En los sujetos que cumplieron con los criterios de selección durante la visita basal, se les realizó una genotipificación del ApoE, mediante la obtención de una muestra de 5 ml de sangre, realizando una amplificación del ADN de las células sanguíneas y el análisis de restricción del patrón de fragmentos obtenidos después de la digestión con HhaI.¹⁴⁹

3.5 Otras exploraciones

Previa a la realización del estudio PET-FDG se realizó una RM cerebral con el propósito de descartar otras posibles etiologías de demencia diferentes a la neurodegeneración y que incluyó las secuencias que se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14. Protocolo de secuencias de imágenes de resonancia magnética.

Secuencia/Parámetros	Sagital T1	Axial T2 Flair	Axial T2	Sagital MPR	Axial T2*
Tiempo de relajación	500 ms	9280 ms	4540 ms	2060 ms	800 ms
Tiempo de excitación	14 ms	108 ms	115 ms	3,93ms	26 ms
Nº de cortes	20	20	20	192	20
Grosor	5	5	5	1	5
Espaciado	30%	30%	30%	30%	30%
Orientación	230 mm	230 mm	230 mm	255 mm	230 mm
Fase	A-P	R-L	R-L	A-P	R-L
Promedios	2	2	2	1	2
Concatenaciones	1	1	1	1	1
Antena	Head Coil	Head Coil	Head Coil	Head Coil	Head Coil
TI	--	2500	--	1100	--
Ángulo de inclinación	90	180	150	15	20
Resolución Base	256	256	512	256	256
Resolución Fase	75%	100%	82%	100%	75%
Tiempo	3:14	3:54	3:06	8:47	3:52

3.6 Cronograma de exploraciones

El estudio contó con dos periodos. El primero, incluyó una visita de screening, en la que se realizó la valoración médica inicial, los test neuropsicológicos de screening y se programó la realización de la analítica y de las pruebas de neuroimagen dentro de un periodo de 15 días. A continuación, se realizó la visita basal, en la que se valoraron las pruebas programadas en la visita de screening, excluyendo del estudio a los sujetos con alteraciones significativas en las pruebas analíticas o en las de neuroimagen según lo relatado el apartado 2.3 (criterios de exclusión). Además, se completaron las pruebas neuropsicológicas y se clasificaron los pacientes en los diferentes grupos de estudio. El segundo periodo o de seguimiento, incluyó dos visitas de control, a los 12 y 24 meses, en las cuales se repitieron las pruebas neuropsicológicas en búsqueda de signos de progresión, control de analíticas y enfermedades concomitantes. También se llevaron a cabo dos llamadas telefónicas de control, preguntando por posibles cambios cognitivos

que fuesen sugestivos de progresión a demencia. En la ilustración 13 se resume el cronograma de valoración de los sujetos del estudio AB255.

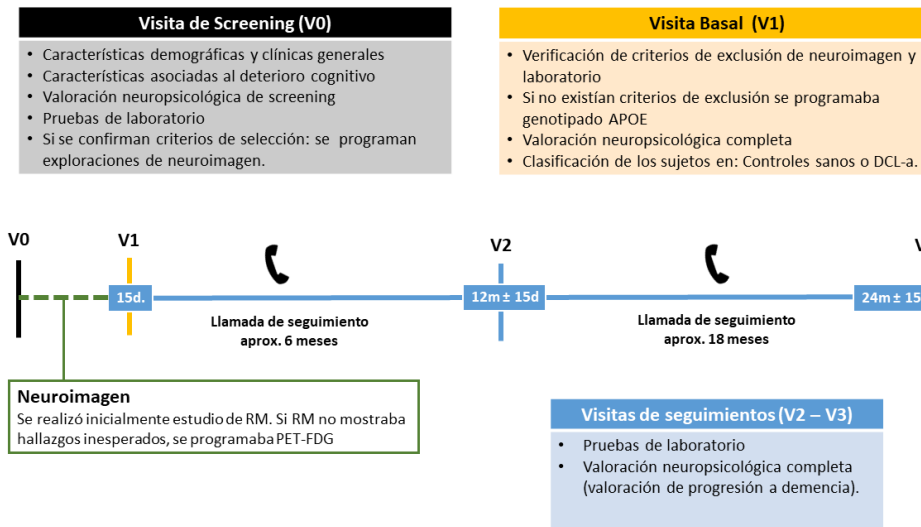


Ilustración 13. Esquema de los periodos de observación en el estudio AB255.

4. Realización de estudios PET

4.1 PET con ¹⁸F-FDG

Diez centros PET participaron en la adquisición de los estudios, cumpliendo el siguiente protocolo:

4.1.1 Preparación del paciente

Acudieron al centro PET con un ayuno mínimo de 4 horas. Una vez allí se les realizó una determinación de glucosa capilar, que debía de ser inferior a 110 mg/dl para poder continuar con el procedimiento. En los casos en que los valores de glucosa se encontraban discretamente elevados, se les indicó a los pacientes pasear durante 30 minutos aproximadamente para disminuir su valor a los requeridos para la prueba.

4.1.2 Dosis y protocolo de administración del radiofármaco

Se canalizó una vía venosa periférica en una de las extremidades superiores mediante catéter, administrando una actividad de 10 mCi (370 MBq) en un volumen entre 3-10 ml de suero salino. Una vez inyectado el paciente permaneció en reposo sobre una camilla en una habitación sin ruidos, con luz tenue, despierto

con los ojos abiertos, en silencio, durante los 40 minutos de incorporación del radiofármaco.

4.1.3 Adquisición de las imágenes

Los pacientes fueron posicionados en decúbito supino, utilizando un sistema dedicado para apoyar confortablemente la cabeza, ligeramente inclinada hacia adelante, fijándola mediante cintas para evitar movimientos involuntarios. La adquisición se inició a los 40 minutos tras la administración del radiofármaco, con un periodo de duración de 20 minutos. El método de adquisición de imágenes fue 3D. Las imágenes de corrección de atenuación del cerebro se realizaron con fuentes de Ge 68 de 5-10 minutos de duración tras la adquisición del estudio de emisión en los equipos PET dedicados o con fuentes de rayos-X en los equipos PET-CT. Los estudios realizados en los diferentes centros PET fueron enviados al Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica Universidad de Navarra en formato DICOM para su posterior análisis.

4.2 PET cerebral amiloide

En un subgrupo de 59 pacientes se realizó adicionalmente una valoración PET con ^{11}C -PiB con el propósito de correlacionar los resultados con los valores obtenidos en una serie de mediciones paramétricas llevadas a cabo en los estudios PET-FDG.

4.2.1 Preparación del paciente

El estudio fue adquirido en un día diferente a la valoración inicial con ^{18}F -FDG. Los sujetos no requerían control de glucemia ni ayuno previo a la prueba.

4.2.2 Dosis y protocolo de administración del radiofármaco

Se canalizó una vía venosa periférica en una de las extremidades superiores mediante catéter, administrando una actividad de 10,8 mCi (400 MBq) en un volumen entre 3-10 ml de suero salino. Una vez inyectado el paciente permaneció en reposo sobre una camilla en una habitación sin ruidos, con luz tenue, despierto, en silencio, durante los 50 minutos de incorporación del radiofármaco.

4.2.3 Adquisición de las imágenes

Los pacientes fueron posicionados en decúbito supino, utilizando un sistema dedicado para apoyar confortablemente la cabeza, ligeramente inclinada hacia adelante, fijándola mediante cintas para evitar movimientos involuntarios. La adquisición se inició a los 50 minutos tras la administración del radiofármaco, con un periodo de duración de 20 minutos. El método de adquisición de las imágenes fue 3D.

5. Análisis de las imágenes PET

5.1 PET con ^{18}F -FDG

El análisis de las imágenes DICOM se llevó a cabo de tres formas: la primera, mediante el método de análisis visual clásico realizado por dos especialistas en Medicina Nuclear. La segunda, mediante el análisis visual de los estudios tras ser comparados con una base de datos de normalidad y finalmente, mediante un método de análisis automático desarrollado en el laboratorio de imagen del Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universidad de Navarra, que valora de forma cuantitativa el hipometabolismo cerebral, utilizando como base el software Statistical Parametric Mapping (SPM) ¹⁵⁰. A continuación, se describe cada uno de los métodos con más detalle.

5.1.1 Análisis visual

El análisis visual se llevó a cabo en la plataforma syngo.via[®] de SIEMENES, por dos especialistas en Medicina Nuclear (un evaluador senior y un junior) de forma independiente, sin el conocimiento de los datos clínicos de los sujetos del estudio. Las imágenes en formato DICOM fueron reorientadas en el plano orbito-meatal y visualizadas mediante la escala de color "spectrum", ajustando la ventana de saturación entre 4% y 107%, para ser interpretadas en los planos axial, coronal y sagital como se muestra en la ilustración 14.

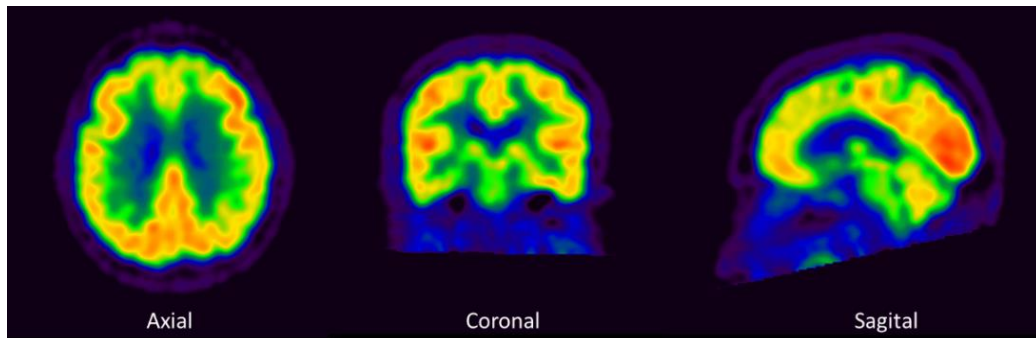


Ilustración 14. PET Cerebral en sus diferentes cortes: axial, coronal y sagital. Estas imágenes corresponden a las de un paciente sano.

Los resultados se clasificaron de acuerdo a los criterios definidos por W. Jagust y colaboradores ¹⁵¹ en dos grupos diagnósticos: 1) Estudio normal y 2) Patrón patológico EA. Se evaluó la variabilidad interobservador y, en los casos en los que existieron discrepancias en el diagnóstico, tras una revisión conjunta de las imágenes, se llegó a un diagnóstico de consenso.

5.1.2 Comparación con base de datos de normalidad

Existen diferentes opciones de este tipo de programas en el mercado, para este trabajo de tesis se ha utilizado el “DatabaseComparison” de SIEMENS®, el cual está basado en el programa Neurostat®, diseñado en el laboratorio de neuroimagen y biotecnología de la Universidad de Utha en EE.UU. por Minoshima y col. Este programa informático calcula el valor del metabolismo cerebral mediante la morfometría basada en vóxel (voxel-wise) y, lo compara con una base de datos de sujetos con estudios normales. Las diferencias estadísticamente significativas, son representadas mediante una proyección de superficie estereotáctica tridimensional (3D-SSP) en dos grupos de 8 imágenes. El primer grupo, es una representación de la actividad metabólica cerebral respecto al valor de máxima intensidad registrado (Ilustración 15). El segundo, resalta las áreas donde la captación del radiotrazador es diferente respecto a la media estimada para la población de sujetos sanos, la cual se representa mediante una escala de color que traduce el número de desviaciones estándar (Ilustración 16) ^{152,153}.

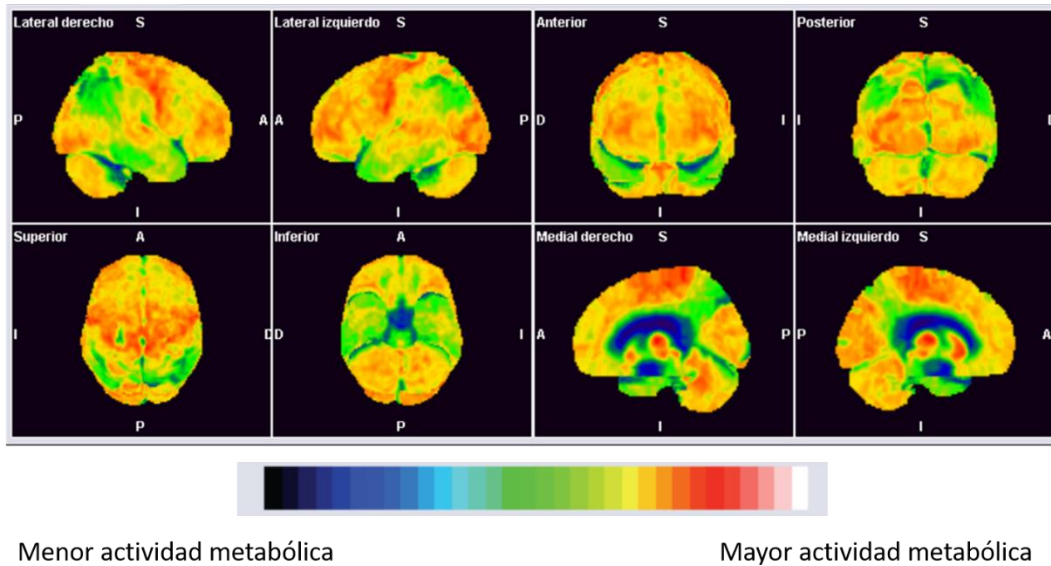


Ilustración 15. Proyección SSP cerebral representando la actividad metabólica respecto al valor de máxima intensidad del estudio.

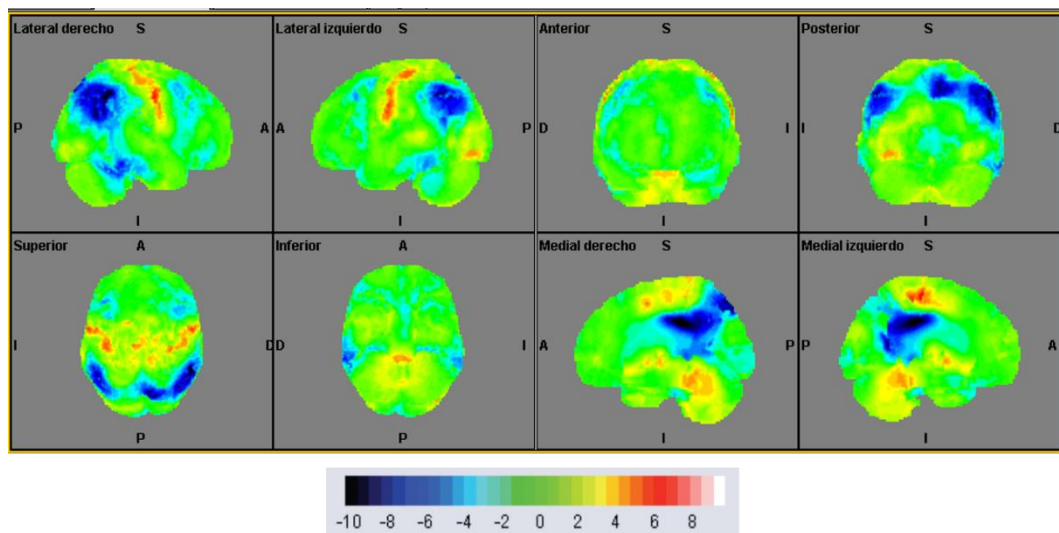


Ilustración 16. Proyección SSP cerebral comparada con sujetos normales. La escala de color muestra las zonas con menor (tonos azules), igual (tonos verdes) y mayor actividad metabólica (tonos cálidos) y su equivalente en número de desviaciones estándar.

De forma similar al análisis visual clásico, los resultados se clasificaron en dos grupos diagnósticos: 1) Estudio normal 2) Patrón alterado EA. Se evaluó la variabilidad interobservador y, en los casos en los que existieron discrepancias en el diagnóstico, tras una revisión conjunta de las imágenes, se llegó a un diagnóstico de consenso. Posteriormente, se calculó el coeficiente de correlación entre la valoración visual clásica y la asistida por ordenador de cada evaluador y para los diagnósticos de consenso. Además, se buscaron posibles diferencias estadísticas entre los diferentes coeficientes de correlación.

5.1.3 Análisis paramétricos CUN

Mediante el uso del software SPM se creó un programa de análisis de imágenes que permite extraer información cuantitativa de los cambios de actividad metabólica de una determinada área cerebral y compararla con una población de sujetos sanos. Con esta información se desarrollaron dos índices: el AD-PET index, que calcula el valor del hipometabolismo cerebral de un sujeto y lo compara con un patrón de hipometabolismo asociado a la EA y, el MCI-PET index, que calcula el grado de hipometabolismo observado en la región del cíngulo posterior. Posteriormente, con la información de ambos índices y otras covariables clínicas de relevancia para la EA, se construyó un modelo de predicción de progresión de DCL-a a demencia tipo EA a dos años, como se describe a continuación.

5.1.3.1 Desarrollo del modelo de predicción AD-Conversion Score.

Para su elaboración se utilizó un total de 274 estudios PET (86 sujetos sanos, 121 con DCL y 67 con EA) obtenidos de la base de datos del proyecto *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Este proyecto está formado por un consorcio de universidades y centros médicos en Estados Unidos y Canadá, con el propósito de desarrollar procedimientos estandarizados de protocolos clínicos, de adquisición de imágenes cerebrales, estudios genéticos y otros biomarcadores para la detección, seguimiento y estudio de la EA ¹⁵⁴.

Los sujetos pertenecientes a los grupos sano (HS) y con EA (AD), fueron divididos en 2 subgrupos de forma aleatoria pareados por edad y género (HS-1, HS-2, AD-1, AD-2), con el propósito de construir un mapa patrón del hipometabolismo observado en la EA y someterlo posteriormente a verificación.

Procesado de las imágenes

El procesado se realizó mediante el programa informático Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of neurology, London UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) y constó de las siguientes fases:

1. Normalización en intensidad: los niveles de intensidad del metabolismo cerebral varían en gran medida entre distintos sujetos, e incluso, en un mismo sujeto cuando se valora en el tiempo. Esto puede deberse a factores como la diferencia de dosis de radiofármaco administrada, los tiempos de adquisición y las características propias de los equipos PET.

Uno de los métodos de corrección el cual utilizamos en nuestro caso, es el de dividir el valor de cada vóxel por el valor medio en la protuberancia, de modo que, el valor medio de todas las medidas sea idéntico.

2. Normalización espacial: para que las imágenes puedan ser comparadas con la imagen modelo o patrón de EA, deben ser puestas en el mismo espacio estereotáxico; es decir, que los datos de cada vóxel deben de corresponder a la misma zona del cerebro. Para ello, las imágenes sufren una serie de transformaciones espaciales mediante deformaciones lineales y no lineales (Ilustración 17).

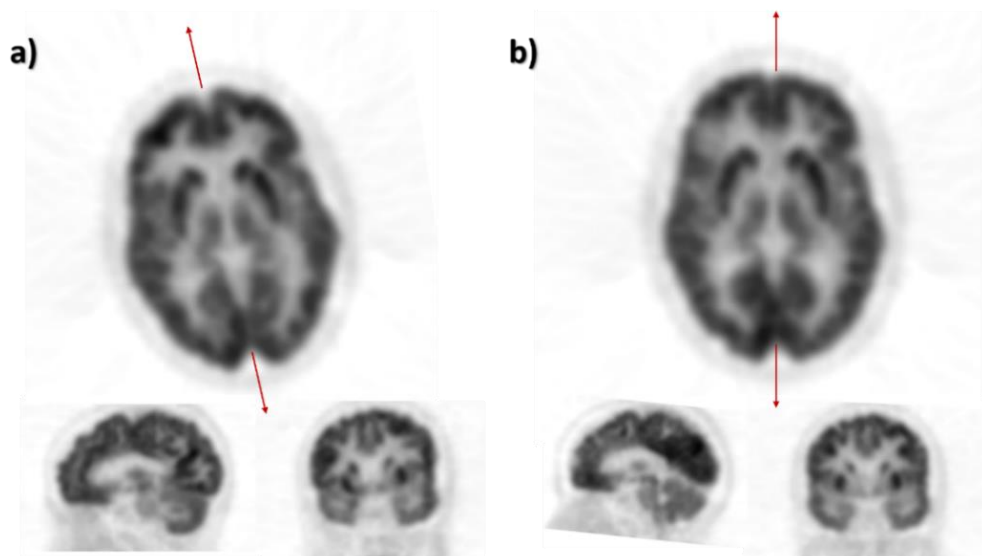


Ilustración 17. Normalización espacial de las imágenes. **a)** orientación de la imagen sin normalizar **b)** imagen normalizada espacialmente.

3. Suavizado: finalmente, las imágenes son sometidas a un proceso de suavizado que elimina principalmente el componente de ruido de la imagen, mejorando de esta forma la relación señal-ruido. Esto hace que las diferencias observadas, sean lo suficientemente amplias como para que tengan una relevancia significativa desde el punto de vista metabólico, una vez que se han aplicado las anteriores correcciones (Ilustración 18).

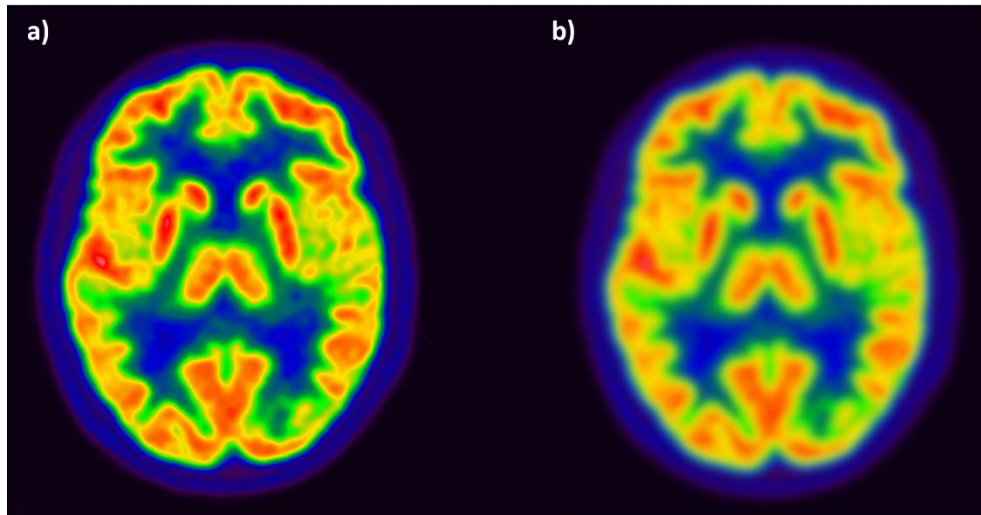


Ilustración 18. Ejemplo de un filtro de suavizado gaussiano. **a)** sin filtro de suavizado **b)** con filtro de suavizado

Creación del mapa patrón de la enfermedad de Alzheimer

Inicialmente se creó un patrón de hipometabolismo (z-score) representativo de la EA según la definición realizada por W. Jagust¹⁵¹, que consiste en una afectación temporal bilateral, parietal bilateral o ambas, hipometabolismo temporoparietal asimétrico o hipometabolismo del cíngulo posterior. Se utilizaron 43 estudios PET-FDG de pacientes sanos y 34 pacientes con EA (HS-1 y AD-1), comparando ambos grupos mediante una prueba *t* de Student para dos muestras (SPM). Se realizó corrección por múltiples comparaciones (tasa de error Family-wise) y el grado de significación estadística se estableció con una $p < 0.05$ y un umbral de extensión mínima de 2000 vóxeles. El patrón obtenido se muestra en la Ilustración 19.

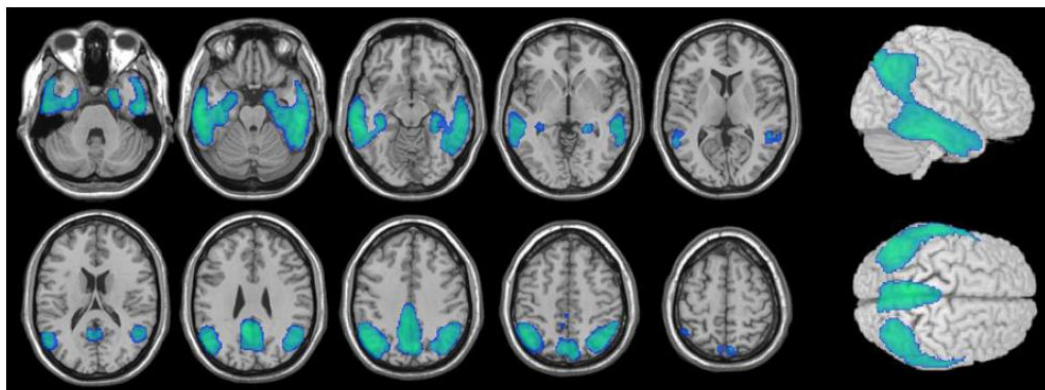


Ilustración 19. Representación axial del mapa de diferencias observado entre el grupo de sujetos sanos (HS-1) y el grupo con EA (AD-1) en el análisis basado en vóxeles.

Mapa individual de hipometabolismo

Una vez las imágenes fueron sometidas al proceso de homogenización, se calculó el patrón de hipometabolismo de cada individuo, comparando cada sujeto con el grupo de pacientes sanos de ADNI (HS-1), mediante un *t-test*. El grado de significación estadística se estableció con una $p < 0,05$ (no corregida para múltiples comparaciones) y un umbral de extensión se estableció en 100 vóxeles. A continuación, se compararon las similitudes entre el mapa de hipometabolismo (z-score) de cada sujeto con el patrón de EA, mediante un análisis morfométrico vóxel a vóxel. La suma de todos los vóxeles en el cerebro dividido por 1000, se definió como el **AD-PET Índice**, que es la representación numérica de la similitud entre cada sujeto y el patrón de EA (Ilustración 20).

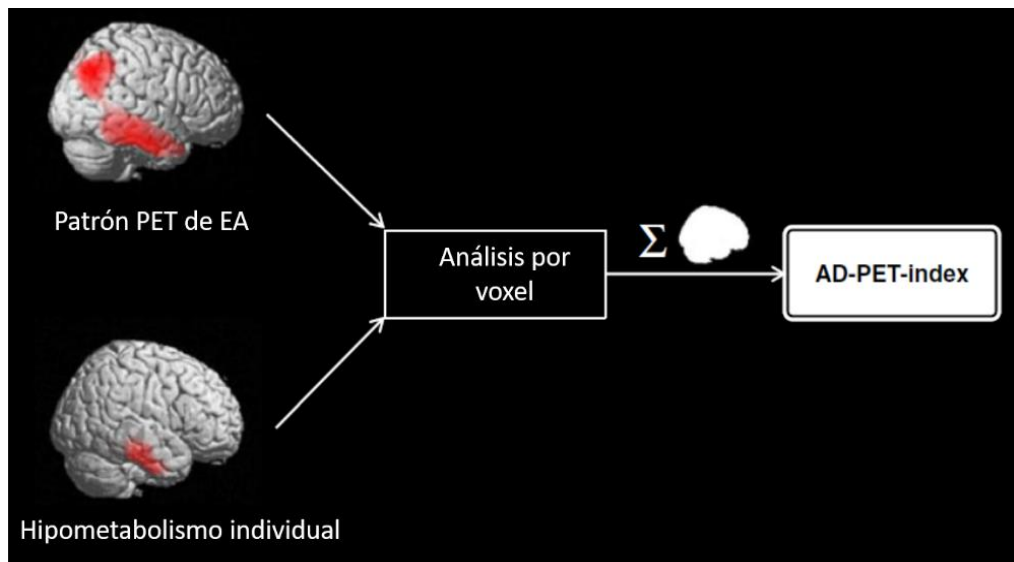


Ilustración 20. Esquema de procesado para la obtención del AD-PET Índice

Modelo de detección automática de la enfermedad de Alzheimer

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística múltiple que incluyó el cálculo del AD-PET índice, la edad y el sexo de cada sujeto, al que se denominó **AD-Score** y, que calculaba la probabilidad de cada sujeto de tener EA. La validez de este modelo se comprobó con las poblaciones de ADNI HS-2 y AD-2, obteniendo un área bajo la curva de 0,879 que demostró la capacidad discriminatoria entre sujetos sanos y con EA para este modelo.

Modelo de predicción de conversión de DCL-a a EA.

Un modelo similar al anterior en el que se incluía la edad y el género se empleó en la población con DCL-a de la base de datos de ADNI, con el propósito de diferenciar los sujetos que convertían a EA, de los que no lo hacían. No obstante, se realizaron algunas variaciones: la primera, fue la fragmentación del AD-PET *índex* en varios *índices*. Cada uno de ellos estaba relacionado con un área anatómica cerebral demarcadas de forma automática y clasificadas en cinco grupos: parietal izquierdo, parietal derecho, temporal izquierdo, temporal derecho y cíngulo posterior. La segunda, fue la inclusión de otras variables clínicas como los años de educación, el puntaje del MMSE y la presencia o ausencia de al menos uno de los alelos $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (ApoE).

Cada una de estas variables independientes fue sometida a un análisis de regresión logística uni y multivariable para identificar aquellas con capacidad predictiva relevante de conversión a EA. El criterio de posible inclusión para el modelo multivariable fue un valor de p. univariable $< 0,25$ y un valor p. multivariable (ajustado) $< 0,05$.

La positividad para uno de los alelos $\epsilon 4$ de la ApoE y el valor del MMSE presentaron valores estadísticamente significativos, tanto en el análisis univariable como en el multivariable. Sin embargo, el nivel educativo no reportó ningún peso estadístico. Cuando se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) para el modelo incluyendo el ApoE, el MMSE, la edad y el género, se obtuvo un valor de 0,742 (95% IC 0,646 – 0,838).

De los cinco grupos de regiones corticales valoradas, sólo el área del cíngulo posterior presentó valores estadísticamente significativos en el estudio multivariable. A efectos prácticos, al valor de hipometabolismo observado en el cíngulo posterior se le denominó **MCI-PET *índex***. Cuando esta variable se incluyó en el modelo, el AUC mejoró notablemente 0,804 (95% IC 0,714 – 0,894). De esta forma, las variables con peso estadístico como el ApoE, el valor del MMSE, el MCI-PET *índex*, corregidas por edad y el género, constituyeron la base para el modelo probabilístico de progresión **AD-Conversion Score** (Ilustración 21).

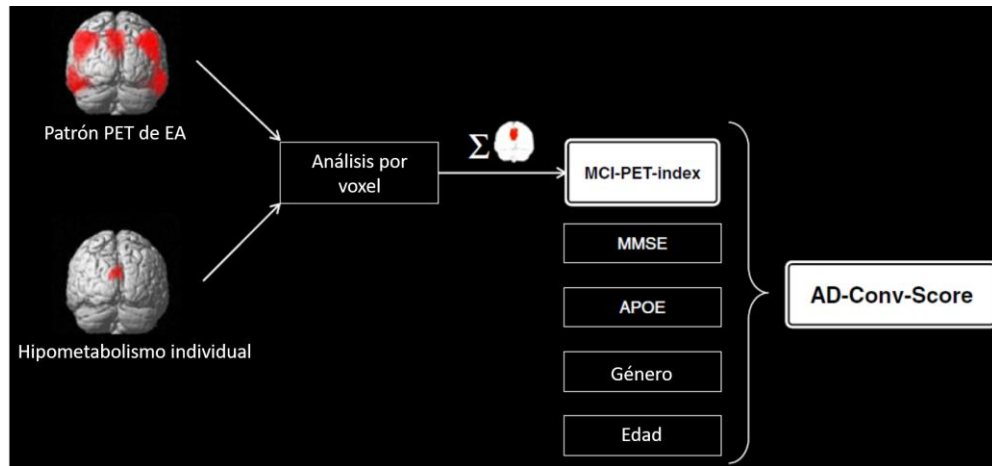


Ilustración 21. Esquema de procesamiento para el cálculo del MCI-PET index y de la probabilidad de conversión a EA según el modelo probabilístico AD-Conv score.

5.2 Análisis de los parámetros de la PET-FDG en función de la presencia de amiloide cerebral.

Las imágenes fueron sometidas a un análisis semicuantitativo automático mediante el programa informático *Fundació ACE Pipeline for Neuroimaging Analysis*¹⁵⁵, que realiza un coregistro de los estudios de RMN y ¹¹C-PiB con el fin de segmentar las imágenes de acuerdo a las principales áreas cerebrales: lóbulos frontales, cíngulo anterior y posterior, cortezas parietales y temporales laterales. Con esta información se obtienen volúmenes de interés (VOI) que permiten la medición de parámetros semicuantitativos como el SUVmax y el cálculo de índices de retención del radiotrazador en la corteza cerebral con respecto a la corteza cerebelosa. Los índices mayores o iguales a 1.4 fueron considerados como positivos para un depósito elevado de A β (Ilustración 22).

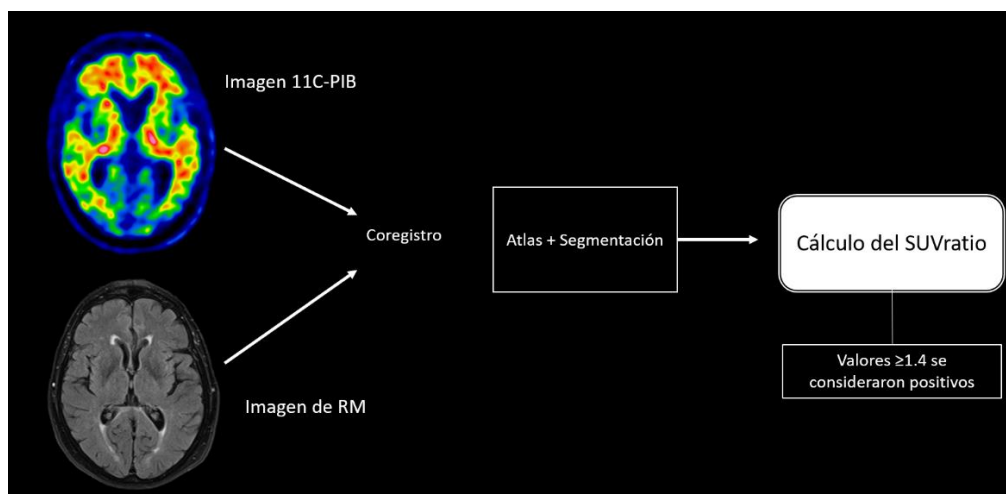


Ilustración 22. Esquema de procesamiento de los estudios ¹¹C-PIB para la determinación del SUVRatio.

La positividad o negatividad para la presencia de depósito de amiloide cerebral en las imágenes PET se correlacionó con el valor de los análisis paramétricos AD-PET y MCI-PET índice obtenidos en las imágenes PET-FDG, al igual que, con el valor obtenido en el modelo probabilístico AD-Conversion Score.

6. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante los programas informáticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Versión 23) y STATA (Software for Statistics And Data Science, Versión 15).

Los datos demográficos y otras características basales de los sujetos se describen mediante índices estadísticos descriptivos, para el global de los pacientes y para cada uno de los grupos de estudio (Control y DCL-a). Las variables continuas se resumen mediante media y desviación estándar (SD), y las normales mediante mediana y rango intercuartil (RIC) según el caso. Las diferencias entre el grupo control y con DCL-a, al igual que, entre los grupos DCL-a progresor a 12 meses y a 24 meses se valoraron mediante t-student y U de Mann Whitney según las características de cada variable. Las diferencias en las características demográficas entre los grupos control, DCL-a no progresor y DCL-a progresor se valoraron mediante ANOVA o un test de Kruskal Wallis según las características de cada variable. Se realizaron posteriormente pruebas post-hoc o comparación entre pares para identificar las diferencias relevantes entre grupos.

Los valores de probabilidad se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p era menor de 0,05.

6.1 Análisis de la imagen PET con ^{18}F -FDG

6.1.1 Análisis visual y visual asistido de los estudios PET-FDG

Se calculó el coeficiente de correlación kappa (k) entre el método visual clásico y el visual asistido por ordenador para cada evaluador (senior y junior), al igual que, la variabilidad entre ambos observadores. Para los casos discrepantes se llegó a un diagnóstico de consenso, valorando también el coeficiente de correlación (k) entre el método visual clásico y el visual asistido. Se buscaron posibles diferencias entre los coeficientes de correlación calculados mediante una prueba de chí2. Finalmente, para el diagnóstico de consenso visual clásico y asistido por

ordenador, se calculó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo para predecir conversión de DCL-a a demencia por EA. Además, Se valoró la existencia de posibles diferencias estadísticas entre los valores de precisión diagnóstica para el método visual clásico y el asistido mediante el test de Kosinski.

6.1.2 Valoración prospectiva del método de análisis semicuantitativo AD-Conversion Score

Los valores del AD-PET y el MCI-PET índice, así como del AD-Conversion Score, fueron valoradas para los grupos control y con DCL-a mediante el test de Mann-Whitney. Las diferencias de los índices PET entre controles, DCL-a no progresor y DCL-a progresor se valoraron mediante el test de Kruskal Wallis.

Se calculó el valor de la curva ROC para el modelo AD-Conversion Score en la población del estudio AB255 a 12 y 24 meses, comparándola con el modelo inicial realizado con la población de la base de datos ADNI. Con el cálculo de los deciles de cada modelo, se crearon cuatro grupos de riesgo de progresión a demencia (muy bajo, bajo, medio y alto) y se calcularon los porcentajes de conversión a 24 meses. También se valoró el riesgo de progresión de manera dicotómica, con un grupo de riesgo alto y otro bajo para los cuales se calcularon los porcentajes de conversión y sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

6.1.3 Evaluación de la contribución de la PET-FDG a la predicción de conversión a demencia por EA.

Para conocer la capacidad de predicción de conversión a demencia por EA que, por si sola pueda aportar la PET-FDG al diagnóstico clínico de DCL-a, se crearon cuatro modelos de regresión logística múltiple:

- El modelo base o **modelo de variables clínicas**, constituido por la información que se puede obtener en la práctica clínica habitual de un especialista en Neurología, como lo son la impresión diagnóstica y la exploración del MMSE, corregidos por la edad y el género del paciente.
- Dos modelos que incluían biomarcadores de riesgo de progresión a demencia por EA. Uno basado en la positividad para al menos uno de los

alelos $\epsilon 4$ del genotipo ApoE o **modelo de variables clínicas con ApoE** y, otro con el valor del MCI-PET índice o **modelo de variables clínicas con PET-FDG**.

- Finalmente, se creó un modelo que incluyó todas las anteriores variables; es decir, el diagnóstico clínico, el genotipo ApoE y el MCI-PET índice, corregidos por edad y género; para valorar el rendimiento conjunto de todos ellos.

Para estos cuatro modelos se calcularon las curvas ROC, se crearon cuatro grupos de riesgo de progresión (muy bajo, bajo, medio y alto) utilizando como medida de posición el decil. Posteriormente, el riesgo fue dicotomizado como bajo y alto y se calcularon el valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo a 12 y 24 meses. También se realizó una comparación por parejas de las diferentes AUC mediante un test de χ^2 y de su solidez matemática mediante medidas escalares de ajuste (Fitstat).

6.1.4 Evaluación de la contribución de la valoración visual asistida a la predicción de conversión a demencia por EA

Para medir la utilidad que puede brindar la valoración visual asistida del PET-FDG a la capacidad de predicción de progresión a demencia por EA, también se crearon cuatro modelos de regresión logística múltiple. Se tomó como base los modelos descritos en el apartado anterior y se incluyó en cada uno de ellos el resultado de consenso de la valoración visual asistida.

Los modelos se denominaron de la siguiente forma:

- Modelo de variables clínicas con valoración visual asistida.
- Modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE.
- Modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y MCI-PET índice.
- Modelo de variables clínicas con valoración visual asistida, ApoE y MCI-PET índice o modelo completo.

Particularmente, podría parecer redundante la información que aportaría el MCI-PET índice y la valoración visual asistida en un mismo modelo. No obstante, cabe aclarar que el MCI-PET índice ofrece un valor del grado de hipometabolismo

observado en la región del cíngulo posterior, identificada como una variable con relevancia estadística para predecir progresión a demencia tipo EA, en el modelo probabilístico AD-Conversion Score, mientras que los resultados de la valoración visual asistida son reportados como variables categóricas (patrón EA, patrón no EA o patrón normal).

Para estos cuatro modelos también se calcularon las curvas ROC, se realizó su correspondiente calibración en los cuatro grupos de riesgo y su posterior valoración dicotómica. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos tanto positivo como negativo. Se compararon las posibles diferencias en el AUC y la solidez matemática mediante las medidas escalares de ajuste (fitstat).

6.2 Análisis de los parámetros de la PET-FDG en función de la presencia de amiloide cerebral.

Para las variables continuas se utilizó la mediana junto con el rango intercuartil (RIC) o la media junto con el intervalo de confianza del 95% según fuera necesario.

Las características demográficas de MMSE y años de educación fueron valoradas mediante un test de Mann-Whitney. La edad mediante una T de student. El género, el número de sujetos con DCL-a y la positividad para el factor de riesgo genético ApoE mediante una prueba de chi-2.

Las diferencias del AD-PET y MCI-PET índice, al igual que del AD-Conversion Score entre el grupo con DCL-a no progresor y DCL-a progresor se llevaron a cabo mediante un test de Mann-Whitney. Además, se analizó la posible correlación entre la carga cerebral de amiloide y el valor del AD-Conversion Score mediante la prueba Rho de Spearman.

Resultados

1. Población

1.1 Características

El estudio AB255 se llevó a cabo entre el 7 de julio de 2010 y el 10 de diciembre de 2014, reclutando un total de 228 sujetos. Durante la visita basal 83 sujetos fueron incluidos dentro del grupo sano y 145 en el grupo con DCL-a. No obstante, 52 sujetos no se tuvieron en cuenta para los análisis de esta tesis, 37 por no haber completado los estudios de neuroimagen, 4 fueron descartados por causas médicas al inicio del estudio o durante el periodo de seguimiento, 8 pacientes decidieron finalmente no participar en el estudio durante la visita basal, 2 sujetos se perdieron durante las visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses y, uno fue diagnosticado de demencia por EA a los 12 meses, pero en el control posterior a los 24 meses se estableció un diagnóstico final de demencia por cuerpos de Lewy (Tabla 15).

Tabla 15. Detalle de los sujetos del estudio AB255 excluidos del análisis en este estudio según el grupo al que pertenecían inicialmente.

	Total	Grupo Control	DCL-a
	228	83	145
Neuroimagen	37		
No realizaron PET-FDG	35	33	2
No realizaron RM	2	0	2
Causas médicas	4	1	3
		carcinoma mandibular	1 fallece por IAM 1 presenta un Ictus 1 diagnóstico de ELA
Pacientes que deciden no participar en el estudio	8	5	3
No realizan seguimiento	2	0	2
Otras causas	1	0	1
			Progresión a demencia por cuerpos de Lewy
Total de sujetos incluidos	176	44	132

IAM: Infarto agudo al miocardio. ELA: Esclerosis lateral amiotrófica. RM: Resonancia magnética nuclear. PET-FDG: PET cerebral con ¹⁸F-FDG.

Una vez verificado el cumplimiento del tiempo de seguimiento y la realización de las diferentes pruebas, 176 sujetos fueron incluidos en este trabajo de tesis, 132 dentro del grupo con DCL-a y 44 en el grupo control.

En cuanto a las características demográficas de la población, la edad media del grupo control fue de 71 años, mientras que en el grupo con DCL-a fue de 73,9 años. El porcentaje de hombres y mujeres en cada grupo fue similar, con un 50% de mujeres en el grupo control y un 52,3% en el grupo con DCL-a. Por otra parte, la mayoría de los sujetos presentaba un nivel educativo básico o menor de 12 años, equivalente a un 61,4% en el grupo control y un 83,3% en el grupo con DCL-a. En el caso de la valoración neuropsicológica básica, el valor medio del MMSE en el grupo con DCL-a fue de 27,1, siendo menor que el valor medio observado en el grupo control de 29,7.

Por último, de los 176 sujetos incluidos en este trabajo, 76 presentaron positividad para el genotipo ApoE ϵ 4, lo que equivale a un 43,2% de la población. 72 sujetos pertenecían al grupo con DCL-a y 4 al grupo control. En el caso de cada grupo, el porcentaje de sujetos positivos fue de 9,1% en el grupo control y de un 54,5% en el grupo con DCL-a. En la tabla 16 se resumen los valores de p observados al comparar entre ambos grupos para cada una de las variables descritas.

En resumen, el número de sujetos con DCL-a fue mayor que el de controles, presentando una media de edad mayor, un menor nivel educativo, puntuaciones más bajas en el MMSE y un mayor porcentaje de sujetos con positividad para la presencia del alelo ϵ 4 del ApoE, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No se observaron diferencias significativas al comparar por género entre ambos grupos.

Tabla 16. Características de la población de estudio en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE según los grupos de clasificación inicial.

	Total	Grupo Control	DCL-a	Valor de p
	176	44 (25%)	132 (75%)	
Edad (años)	73,2 \pm 5,1	71 \pm 4,5	73,9 \pm 5,1	0,001
Media \pm SD (rango)	(65 - 85)	(65 - 84)	(65 - 85)	
Sexo				
Mujeres n ^o (% del grupo)	91 (51,7)	22 (50)	69 (52,3)	0,794
Nivel educativo				
Básico <12 años (% del grupo)	137 (77,8)	27 (61,4)	110 (83,3)	0,002
Superiores >12 años (% del grupo)	39 (22,2)	17 (38,6)	22 (16,7)	
MMSE	27,7 \pm 2,1	29,7 \pm 1,2	27,1 \pm 2,1	< 0,001
Media \pm SD (rango)	(20 - 30)	(28 - 30)	(20 - 30)	
ApoE $\epsilon 4$ positivo	76 (43,2)	4 (9,1)	72 (54,5)	< 0,001
(% del grupo)				

Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias entre grupos con valor de $p < 0,05$. SD: desviación estándar. MMSE: Minimental State Examination. ApoE: Apolipoproteína E.

1.2 Evolución del estado cognitivo

Durante los dos años de seguimiento, ninguno de los sujetos pertenecientes al grupo control presentó deterioro de su estado cognitivo. Sin embargo, 58 de los 132 sujetos pertenecientes al grupo con DCL-a, equivalente a un 44%, progresaron a demencia por EA tras el periodo de seguimiento de dos años. Dentro de este último grupo, 27 progresaron a demencia por EA en los primeros 12 meses (20,5%), y entre los 12 y 24 meses, progresaron 31 sujetos (23,5%). El porcentaje de conversión observado para el total de sujetos de la muestra fue de un 33% (Tabla 17).

Cuando se comparó el grupo de pacientes con DCL-a que progresó a demencia por EA, respecto a los que permanecieron cognitivamente estables y al grupo control, se observó que la media de edad de 74,7 fue mayor con respecto al grupo con DCL-a no progresor, de 73,3 años, y al del grupo control, de 71. En cambio, el nivel educativo fue menor en el grupo que progresó a demencia, con un mayor porcentaje de sujetos con formación básica y un porcentaje menor con formación superior (86,2% y 13,8%, respectivamente), en comparación con el grupo con DCL-a no progresor (81,1% y 18,9%, respectivamente) y al grupo control (61,4% y 31,6%, respectivamente). De igual manera, el valor basal del MMSE de 26,7 fue menor respecto al grupo DCL-a no progresor de 27,4 y al del grupo control de 29,7. El porcentaje de sujetos con positividad para la presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE también fue mayor en el grupo con DCL-a progresor, con un 63,8% de los sujetos positivos, mientras que en el grupo DCL-a no progresor y el grupo control fue de un 47,3% y un 2,3% respectivamente. No obstante, las diferencias observadas en cuanto a edad ($p=0,001$), el nivel educativo ($p=0,008$), valor basal del MMSE y el porcentaje de sujetos con presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE ($p < 0,001$), sólo fueron significativas cuando se comparó el grupo control respecto a los otros dos grupos. Los valores anteriormente descritos se encuentran agrupados en la tabla 17.

Posteriormente, los sujetos que progresaron a demencia por EA se clasificaron en dos grupos, los que progresaron durante los primeros 12 meses de seguimiento y los que lo hicieron posteriormente, no observando diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas al comparar entre estos dos grupos. En la tabla 18 se resumen los valores de p observados al comparar entre grupos para cada una de las variables descritas.

En resumen, un 44% de los sujetos con DCL-a progresaron a demencia por EA durante los dos años de seguimiento, presentando una media de edad mayor, con un nivel educativo más bajo, un valor basal del MMSE inferior y un mayor porcentaje de positividad para el alelo $\epsilon 4$ del ApoE respecto a los sujetos que no progresaron a demencia y al grupo control. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas al comparar el grupo control respecto a los otros dos grupos.

Tabla 17. Características generales en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE, en los grupos control, DCL-a no progresor y el de sujetos que progresan a demencia tipo EA.

	Grupo Control	DCL-a no Progresor	DCL-a Progresor	Valor de p
	44	74	58	
Edad (años)	71 \pm 4,5	73,3 \pm 5,2	74,7 \pm 4,8	0,001
Media \pm SD (rango)	(65 - 84)	(65 - 85)	(65 - 85)	
Sexo				
Mujer n ^o (% del grupo)	22 (50)	38 (51,4)	31 (53,4)	0,940
Nivel educativo				
Básico <12 años (% del grupo)	27 (61,4)	60 (81,1)	50 (86,2)	0,008
Superiores >12 años (% del grupo)	17 (38,6)	14 (18,9)	8 (13,8)	
MMSE	29,7 \pm 0,5	27,4 \pm 1,9	26,7 \pm 2,1	< 0,001
Media \pm SD (rango)	(28 - 30)	(20 - 30)	(20 - 30)	
ApoE $\epsilon 4$ positivo	4 (2,3)	35 (47,3)	37 (63,8)	< 0,001
(% del grupo)				

Las diferencias observadas entre grupos sólo fueron significativas al comparar el grupo control respecto a los otros dos grupos.

SD: desviación estándar. MMSE: Minimental State Examination. ApoE: Apolipoproteína E.

Tabla 18. Características generales en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE, de los sujetos DCL-a que progresan a los 12 y 24 meses.

DCL-a Progresor	12 meses 27	24 meses 31	Valor de p
Edad (años)	74,4 (4,3)	74,8 (5,3)	0,743
Media \pm SD (rango)	(65 - 85)	(65 - 84)	
Sexo			0,203
Mujer n ^o (% del grupo)	12 (44,4)	19 (61,3)	
Nivel educativo			0,334
Básico <12 años (% del grupo)	22 (81,5)	28 (90,3)	
Superiores >12 años (% del grupo)	5 (18,5)	3 (9,7)	
MMSE	26,4 \pm 1,8	26,9 \pm 2,3	0,352
Media \pm SD (rango)	(21 - 29)	(20 - 30)	
ApoE $\epsilon 4$ positivo	17 (63)	20 (64,5)	0,903
(% del grupo)			

SD: desviación estándar. MMSE: *Minimental State Examination*. ApoE: *Apolipoproteína E*.

2. Análisis visual y visual asistido de los estudios PET-FDG

A pesar del interés del análisis semicuantitativo en el ámbito de la práctica clínica, las imágenes cerebrales obtenidas con PET-FDG clásicamente se interpretan mediante un análisis visual de los cortes tomográficos¹⁵⁶. Teniendo en cuenta que los tomógrafos PET/CT más actuales vienen equipados con programas de análisis de imágenes que comparan los estudios con bases de datos de normalidad, se planteó analizar las diferencias entre el método clásico de análisis visual y el asistido por ordenador, atendiendo a la experiencia del observador. Se exploró la variabilidad inter e intraobservador de un especialista experimentado (senior) y otro novel (junior), y las correlaciones respecto a un diagnóstico de consenso entre ambos.

2.1 Variabilidad interobservador

Cuando se comparó la impresión diagnóstica de ambos evaluadores para cada uno de los 176 estudios mediante el método de interpretación visual clásico, el evaluador senior considero que 126 sujetos presentaban un patrón de metabolismo no sugestivo de EA (No EA) y 50 alteraciones metabólicas

sugestivas de EA, mientras que el evaluador junior considero que, 111 sujetos presentaban un patrón de metabolismo No EA y 65 de tipo EA, lo que equivale a un porcentaje de acuerdo del 85% con un índice kappa de 0,654 (Tabla 19).

Tabla 19. Coeficiente de correlación para la valoración visual clásica entre el evaluador senior vs junior.

Visual Senior	Visual Junior		Total
	No EA	EA	
No EA	105	21	126
EA	6	44	50
Total	111	65	176

% de Acuerdo	Kappa	SE	IC 95%	Valor de p.
84.66	0,654	0,074	0,537– 0,771	< 0,001

EA: patrón de hipometabolismo sugestivo de EA. **No EA:** Patrón de metabolismo normal o con alteraciones mínimas no sugestivo de EA.

La principal diferencia de acuerdo observada en la valoración visual clásica se apreció en el número de sujetos considerados con patrón positivo para EA, donde de los 65 casos clasificados por el evaluador junior como con patrón de EA, 21 fueron considerados como No EA por el evaluador senior. Sin embargo, la concordancia entre ambos evaluadores para el patrón EA mejoró con el método visual asistido por software (3D-SSP), pasando de 44 estudios concordantes en la valoración visual clásica a 48 con el método visual asistido por software.

Cuando se compararon las impresiones diagnósticas realizadas mediante el método de interpretación asistido por software (3D-SSP), el evaluador senior consideró que 122 sujetos presentaban un patrón de metabolismo No EA y 54 un patrón tipo EA, mientras que el evaluador junior consideró que, 114 sujetos presentaban un estudio con patrón No EA y 62 de tipo EA, lo que equivale a un porcentaje de acuerdo del 89% con un índice kappa de 0,743 (Tabla 20).

Tabla 20. Coeficiente de correlación para la valoración visual asistida por software (3D-SSP) entre el evaluador senior vs. junior

Visual Asistida Senior	Visual Asistida Junior		Total
	No EA	EA	
No EA	108	14	122
EA	6	48	54
Total	114	62	176

% de Acuerdo	Kappa	SE	IC 95%	Valor de p.
88.64	0,743	0,075	0,639– 0,848	< 0,001

EA: patrón de hipometabolismo sugestivo de EA. **No EA:** Patrón de metabolismo normal o con alteraciones mínimas no sugestivo de EA.

2.2 Variabilidad intraobservador

En el caso del evaluador senior, cuando se valoraron las diferencias diagnósticas entre cada método de interpretación, se encontró que el principal cambio diagnóstico sucedió en el grupo de sujetos considerados con un patrón No EA con el método visual clásico, en donde de los 126 sujetos iniciales, 7 fueron considerados con patrón EA con el análisis visual asistido. Este cambio se dio principalmente al observar alteraciones en el cingulo posterior que no eran tan evidentes en la valoración visual clásica. El porcentaje de acuerdo observado para ambos métodos fue de un 94% con un índice kappa de 0,864 (Tabla 21).

Tabla 21. Coeficiente de correlación entre la valoración visual vs. la visual asistida para el evaluador senior.

Visual Senior	Visual Asistida Senior		Total
	No EA	EA	
No EA	119	7	126
EA	3	47	50
Total	122	54	176

% de Acuerdo	Kappa	SE	IC 95%	Valor de p.
94,32	0,864	0,075	0,782 – 0,945	< 0,001

EA: patrón de hipometabolismo sugestivo de EA. **No EA:** Patrón de metabolismo normal o con alteraciones mínimas no sugestivo de EA.

Al contrario de lo observado en el evaluador senior, los principales cambios en el evaluador junior se dieron en el grupo de sujetos considerados con patrón EA en el método visual clásico, donde de los 65 sujetos iniciales, 7 fueron reclasificados como con patrón No EA. El porcentaje de acuerdo para ambos métodos fue de un 94%, con un índice kappa de 0,865.

Tabla 22. Coeficiente de correlación entre la valoración visual vs. La visual asistida para el evaluador junior.

Visual Junior	Visual Asistida Junior		Total
	No EA	EA	
No EA	107	4	111
EA	7	58	65
Total	114	62	176

% de Acuerdo	Kappa	SE	IC 95%	Valor de p.
93,75	0,865	0,075	0,787 – 0,942	< 0,001

EA: patrón de hipometabolismo sugestivo de EA. **No EA:** Patrón de metabolismo normal o con alteraciones mínimas no sugestivo de EA.

2.3 Correlaciones con el diagnóstico de consenso

Una vez valorados los estudios PET mediante ambos métodos de interpretación, los evaluadores revisaron de forma conjunta las exploraciones en las cuales el diagnóstico había sido diferente, llegando posteriormente a un diagnóstico de consenso. En el caso de la valoración visual clásica, el porcentaje de sujetos con un patrón de EA fue de un 30,7%, y para el visual asistido por software (3D-SSP) fue de 35,2%. El porcentaje de acuerdo entre ambos métodos para el diagnóstico de consenso fue del 96%, con un índice kappa de 0,897. El principal cambio diagnóstico se apreció en el grupo de sujetos clasificados inicialmente como con patrón No EA en el método visual clásico, donde de los 122 estudios, 8 fueron reclasificados como con un patrón de EA con el método visual asistido (Tabla 23).

Tabla 23. Coeficiente de correlación entre el consenso diagnóstico de la valoración visual clásica vs. el consenso de la valoración visual asistida por software (3D-SSP).

Consenso Visual	Consenso Visual Asistida		Total
	No EA	EA	
No EA	114	8	122
EA	0	54	54
Total	114	62	176

% de Acuerdo	Kappa	SE	IC 95%	Valor de p.
95,45	0,897	0,075	0,828 – 0,966	< 0,001

Normal: Metabolismo cerebral normal **EA:** patrón de hipometabolismo sugestivo de EA. **No EA:** Alteraciones metabólicas relevantes no sugestivas de EA.

También se exploraron otras posibles diferencias entre los coeficientes kappa, comparando el grado de acuerdo del método visual clásico de ambos evaluadores respecto al asistido por ordenador, el cual, aunque no fue estadísticamente significativo, si mostró una tendencia cercana a la significación $p=0,075$. En el caso de la variabilidad intraobservador no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los coeficientes kappa de ambos especialistas ($p=0,986$) (Tabla 24).

Tabla 24. Comparativa entre los coeficientes kappa de ambos métodos.

Comparativa	Coefficiente observado	SD	IC 95%	Valor de p. (una cola)
Visual senior y junior vs. Visual asistida senior y junior	-0,089	0,050	-0,190 – 0,006	0,037
Senior visual y asistido vs. Junior visual y asistida	0,001	0,052	-0,103 – 0,099	0,493

Se calculó para cada método de consenso (visual y visual asistida por software) la precisión diagnóstica para identificar progresión. En el caso de la valoración visual clásica cuando se describió un patrón de EA se observó un porcentaje de conversión del 65%, con una sensibilidad del 60%, una especificidad del 84%, un valor predictivo positivo del 65% y un valor predictivo negativo del 81% (Tabla 25).

Tabla 25. Porcentajes de conversión observados en el diagnóstico de consenso del análisis visual clásico y sus valores de precisión diagnóstica.

Consenso Visual	Convierte		Total	% Conversión
	Si	No		
No EA	23	99	122	18,9
EA	35	19	54	64,8
Total	58	118	176	

	%	IC95%		%	IC95%
Especificidad	83,9	76,2 – 89,4	VPN	81,1	73,3 – 87,1
Sensibilidad EA	60,3	47,5 – 71,9	VPP EA	64,8	51,5 – 71,8

Sensibilidad EA: Sensibilidad para el patrón EA, **VPN**: Valor predictivo Negativo, **VPP**EA: Valor predictivo positivo para el patrón EA.

En la valoración visual asistida, el porcentaje de conversión observado para el patrón EA fue del 63%, para una sensibilidad del 67%, una especificidad del 81%, un valor predictivo positivo del 63% y un valor predictivo negativo del 83% (Tabla 26).

Tabla 26. Porcentajes de conversión observados en el diagnóstico de consenso del análisis visual asistido por software (3D-SSP) y sus valores de precisión diagnóstica.

Consenso Asistida	Convierte		Total	% Conversión
	Si	No		
No EA	19	95	114	16,7
EA	39	23	62	62,9
Total	58	118	176	

	%	IC95%		%	IC95%
Especificidad	80,5	72,4 – 86,6	VPN	83,3	75,4 – 89,1
Sensibilidad EA	67,2	54,4 – 77,9	VPP EA	62,9	50,5 – 73,8

Sensibilidad EA: Sensibilidad para el patrón EA, **VPN**: Valor predictivo Negativo, **VPP**EA: Valor predictivo positivo para el patrón EA.

Finalmente, las diferencias de sensibilidad observadas entre ambos métodos de valoración visual (visual clásica 61% vs visual asistida 67%) mostraron ser estadísticamente significativa ($p=0,046$), mientras que los valores de especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo no mostraron diferencias (Tabla 27).

Tabla 27. Comparación de porcentajes de precisión diagnóstica en ambos métodos de valoración visual de la PET-FDG.

	Visual Asistida (A)	Visual (B)	Diferencia absoluta A -B	Proporción
% Sensibilidad	67,2	60,3	6,9 (0,4 -13,4)*	1,11 (1 -1,24)*
% Especificidad	80,5	83,9	3,4 (-3,1 – 9,9)*	0,96 (0,92 – 1)*
Prueba post-test				
Positivo	62,9	64,8	La prueba A es más sensible $p=0,046$	
Negativo	83,3	81,1	La prueba B es más específica $p=0,305$	
Odds ratio	8,5	7,9	Diferencias en el VPP $p=0,451$	
Positivo	3,4	3,7	Diferencias en el VPN $p=0,125$	
Negativo	0,4	0,5		

* con un IC 95% entre paréntesis

En resumen, la variabilidad diagnóstica interobservador fue mayor en el método visual clásico que en el asistido por ordenador. Sin embargo, la variabilidad de cada especialista (senior y junior) para cada método de interpretación fue similar. No obstante, el diagnóstico de consenso para ambos métodos mostró el mayor porcentaje de acuerdo (95%), observándose cambios diagnósticos principalmente en los sujetos que habían sido considerados en el análisis visual clásico con patrón No EA. El análisis visual clásico de las imágenes de estos sujetos no permitía apreciar las alteraciones del metabolismo en el cíngulo posterior, características de la EA que se ponían de manifiesto en el estudio asistido por software (3D-SSP). Por tanto, el método de análisis visual asistido por ordenador mejoró la sensibilidad para predecir progresión a demencia respecto a la valoración visual clásica (67% vs. 60%), sin modificar de forma significativa los valores de especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

3. Valoración prospectiva del método de análisis semicuantitativo AD-Conversion Score

En este apartado se desglosa el proceso de análisis semicuantitativo que se llevó a cabo en cada una de las imágenes PET-FDG de la población del estudio AB255. Las variables incluidas fueron el cálculo del AD-PET índice o valor del patrón de hipometabolismo representativo de la EA, MCI-PET índice o el valor del hipometabolismo en la región del cíngulo posterior y, el riesgo de progresión a demencia según el modelo probabilístico AD-Conversion Score.

3.1 Análisis de los parámetros cuantitativos: AD-PET y MCI-PET índice

Al comparar el valor del AD-PET índice entre el grupo de sujetos con DCL-a y el grupo control, se observó que fue significativamente mayor en los pacientes con DCL-a (grupo control: 0,25 (RIC 0 -1,85), grupo DCL-a: 15,45 (RIC 4,2 – 65,5), $p < 0,001$).

Al comparar el valor del MCI-PET índice entre el grupo de sujetos con DCL-a y el grupo control, se observó que, igualmente, fue significativamente mayor en los pacientes con DCL-a (grupo control: 0 (RIC 0 – 0,75), grupo DCL-a: 1,9 (RIC 0 – 12,75), $p < 0,001$). Estas diferencias se muestran en el gráfico 1.

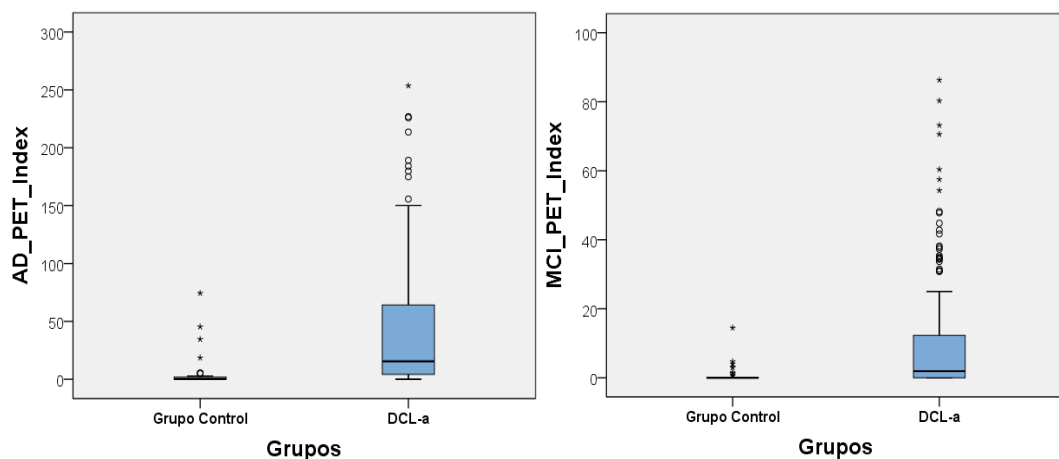


Gráfico 1. Diferencias observadas entre el grupo control y el grupo con DCL-a en los valores del AD-PET y el MCI-PET índice.

A continuación, se exploraron las diferencias de los índices entre el grupo control, el grupo con DCL-a que permaneció cognitivamente estable y el grupo de sujetos que progresó a demencia por EA. Se observó que el valor del AD-PET índice del grupo que progresó a demencia por EA fue mayor que el del grupo con DCL-a que

permaneció estable y al del grupo control (grupo control: 0,25 (RIC 0 – 1,85), grupo DCL-a no progresor: 11,15 (RIC 1,38 – 31,93), grupo DCL-a progresor: 25 (RIC 8,78 – 97,50), $p < 0,001$). El valor p de las diferencias observadas entre el grupo que progresó a demencia por EA y el que permaneció estable fue de 0,001.

Un comportamiento similar se observó para el MCI-PET índice, que presentó un valor significativamente mayor en el grupo que progresó a demencia por EA respecto al grupo que permaneció cognitivamente estable y al grupo control (DCL-a progresor: 4,5 (RIC 0,55 - 32,1), DCL-a no progresor: 0,5 (RIC 0 – 10,13) y grupo control: 0 (RIC 0 – 0,75), con una $p < 0,001$ entre el grupo control y los otros dos grupos, mientras que, entre el grupo que progresó a demencia por EA y el grupo no progresor fue de $p=0,002$). Las diferencias de valores en cada grupo para ambas mediciones se muestran en el gráfico 2.

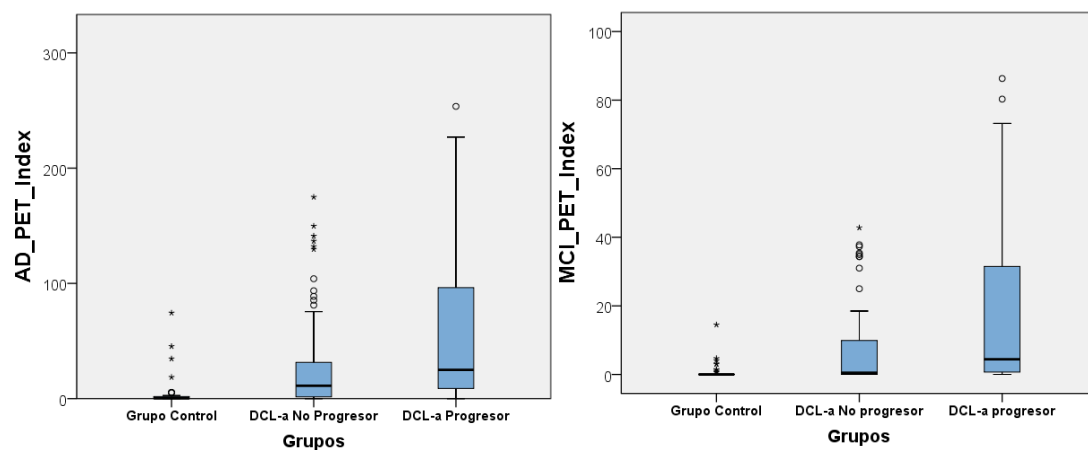


Gráfico 2. Diferencias observadas entre los grupos: Control, DCL-a No progreso y progresor a demencia tipo EA para el AD-PET y el MCI-PET índice.

Finalmente, al comparar el valor del AD-PET índice entre el grupo de sujetos que progresó a demencia por EA durante los primeros 12 meses de seguimiento y los que lo hicieron a los 24 meses, se observó que su valor fue significativamente mayor en los pacientes que progresaron a 12 meses (grupo DCL-a prog 12m: 61,5 (RIC 15,6 – 122,7), grupo DCL-a prog 24m: 15,9 (RIC 6,4 – 34,8), $p=0,03$).

En el caso del MCI-PET índice, también se observó un valor significativamente mayor en los pacientes que progresaron a demencia por EA a 12 meses (grupo DCL-a prog 12m: 11,4 (RIC 2,3 – 41,7), grupo DCL-a prog 24m: 2,0 (RIC 0 – 8,2), $p=0,02$). En el gráfico 3 se muestran las diferencias entre el grupo progresor a 12 y a 24 meses para ambas mediciones.

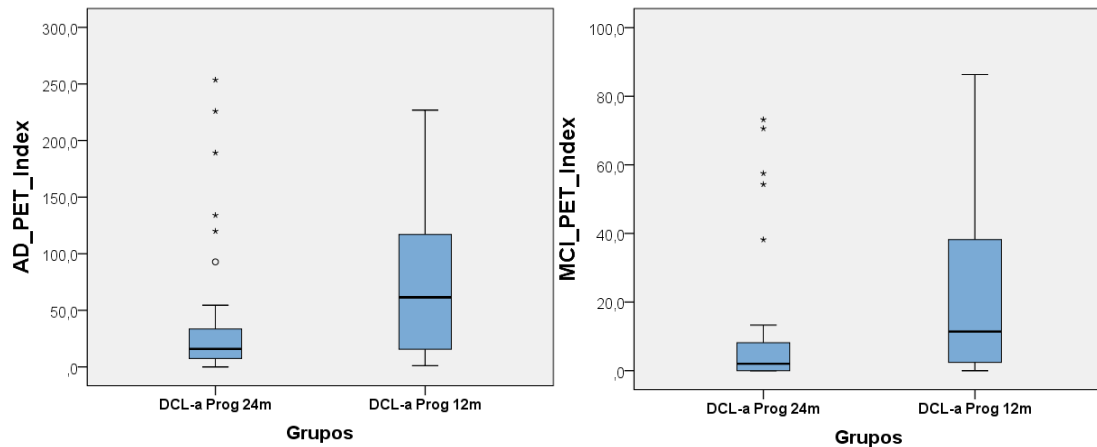


Gráfico 3. Diferencias observadas en el valor del AD-PET y el MCI-PET índice entre el grupo de sujetos con DCL-a que progresan a 12 y 24 meses.

En resumen, los valores del AD-PET índice y MCI-PET índice fueron significativamente mayores en el grupo de sujetos con DCL-a respecto al grupo control. Así mismo, los valores determinados en el grupo de sujetos que progresaron a demencia por EA fueron más altos que los de los sujetos que permanecieron cognitivamente estables durante el seguimiento del estudio. Por último, el grupo de pacientes con DCL-a que progresaron durante los primeros 12 meses de seguimiento presentaron valores en ambos índices significativamente más elevados que los pacientes que progresaron a los 24 meses.

3.2 Validación externa del modelo del AD-Conversion Score

La validez de este modelo se realizó inicialmente en un grupo de 29 pacientes con DCL-a, conformado por 22 sujetos no conversores y 7 conversores a 24 meses, valorados en la Clínica Universidad de Navarra ¹⁵⁰. Sin embargo, la población del estudio AB255, que contó con un mayor número de sujetos de investigación y un seguimiento evolutivo a dos años llevado a cabo mediante un amplio número de pruebas neuropsicológicas y de laboratorio, ofrece un mejor soporte estadístico para valorar nuevamente el modelo.

El análisis de los resultados en este apartado consta de dos partes. En la primera, se analiza la capacidad del modelo AD-Conversion Score para diferenciar entre controles sanos y sujetos con DCL-a, al igual que, entre los sujetos que permanecen cognitivamente estables y los que progresan a demencia por EA durante el seguimiento a dos años. En la segunda, se comparan los resultados obtenidos en la población del estudio AB255 con los del modelo inicial realizado a partir de la base de datos del estudio ADNI.

Cuando se compararon los puntajes obtenidos mediante la aplicación del modelo de predicción en ambos grupos, la mediana del puntaje obtenido en el grupo con DCL-a fue mayor que la observada en el grupo control (DCL-a: 0,317 (RIC 0,179 – 0,643) y grupo control: 0,088 (RIC 0,065 – 0,108), $p < 0,001$) (Gráfico 4).

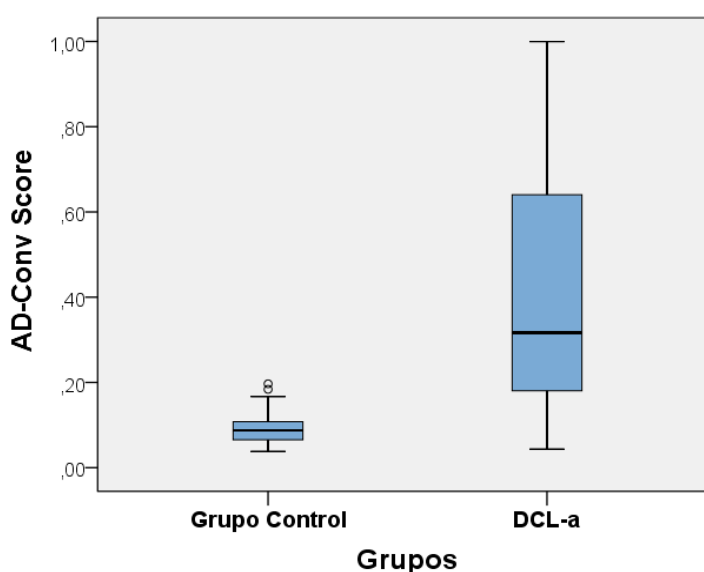


Gráfico 4. Capacidad discriminativa del modelo probabilístico AD-Conversion Score entre el grupo control y sujetos con DCL-a.

Por otra parte, cuando se comparó al grupo que progresó a demencia por EA, con el grupo con DCL-a que permaneció estable y el grupo control, se observó que el valor del AD-Conversion Score fue mayor respecto a ambos grupos (DCL-a progresor: 0,410 (RIC 0,220 – 0,831), DCL-a no progresor: 0,267 (RIC 0,137 – 0,483) y grupo control: 0,088 (RIC 0,065 – 0,108), con un valor $p=0,001$ entre el grupo DCL-a no progresor y progresor y, $<0,001$ entre el grupo control y los otros dos grupos) (Gráfico 5).

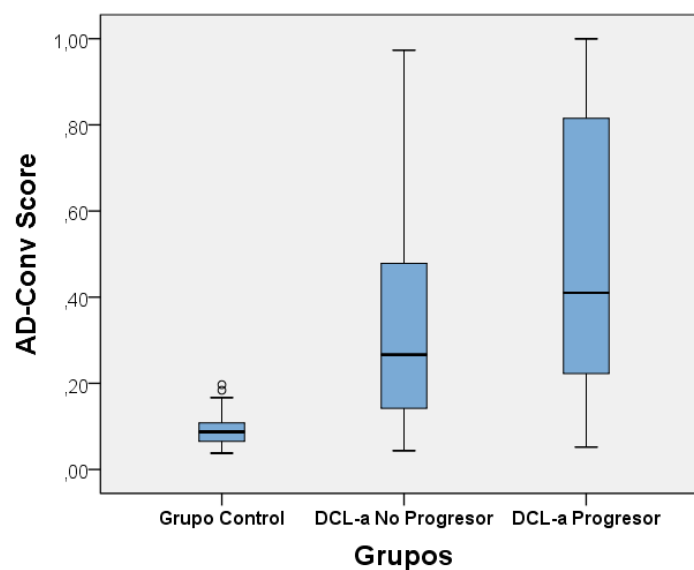


Gráfico 5. Capacidad discriminativa del modelo probabilístico AD-Conversion Score entre el grupo control, con DCL-a estable y progresor a demencia por EA.

En resumen, el valor del AD-Conversion Score es mayor en el grupo de sujetos que progresa a demencia por EA respecto al grupo con DCL-a que permaneció estable y al grupo control. Asimismo, el grupo con DCL-a que permanece estable presentó valores más elevados en comparación con el grupo control, siendo las diferencias observadas entre los diferentes grupos estadísticamente significativas.

Posteriormente, se compararon las curvas ROC del modelo inicial obtenido a partir del grupo de sujetos de la base de datos ADNI y de la población del estudio AB255. Aunque visualmente son parecidas, el valor obtenido en la población del estudio AB255 de 0,761 (IC 95%: 0,685 – 0,836) fue menor que el observado en el estudio inicial 0,804 (IC 95% 0,714 – 0,894). El gráfico 6 permite valorar la similitud de las curvas obtenidas con ambas poblaciones.

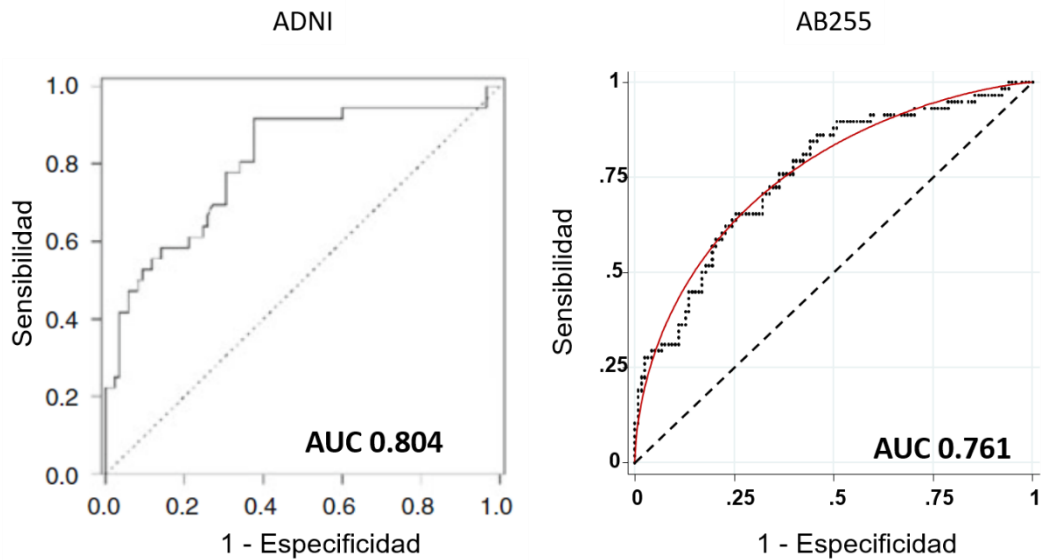


Gráfico 6. Comparativa de las curvas ROC obtenidas en el modelo inicial realizado con los sujetos de la población ADNI* (Arbizu et al) y las del estudio AB255 a 24 meses. (150).

Si bien el modelo fue inicialmente diseñado para determinar la probabilidad de conversión a 24 meses, al aplicarlo a la población que convirtió en los primeros 12 meses de seguimiento, éste sigue teniendo un buen rendimiento pronóstico con un AUC de 0,791 (IC 95% 0,711 – 0,871) (Gráfico 7).

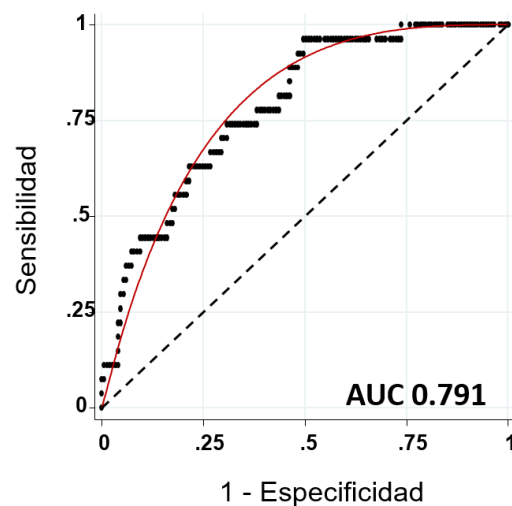


Gráfico 7. Curvas ROC obtenidas en la población del estudio AB255 a 12 meses

Con los valores obtenidos a partir del AD-Conversion score, se crearon cuatro categorías de riesgo de progresión a demencia por EA a 24 meses, las cuales se denominaron como de muy bajo, bajo, medio y alto riesgo de progresión, con un porcentaje de riesgo calculado del 9%, 18%, 34% y 82% respectivamente, similar

a lo realizado en el modelo inicial de 2013¹⁵⁰. Cuando se puso a prueba el modelo en la población del estudio AB255, se observó un porcentaje de conversión levemente superior al predicho en las tres primeras categorías: muy bajo 10,6% (95%IC 5,2 – 20,3), bajo 29,4% (95%IC 13,3 – 53,1) y medio 42,9% (95%IC 30,8 – 55,9). Sin embargo, se apreció una sobrestimación del riesgo de conversión en los sujetos clasificados como de riesgo alto, con un porcentaje de conversión observado del 59,5% (95%IC 43,5 – 73,7) (Gráfico 8).

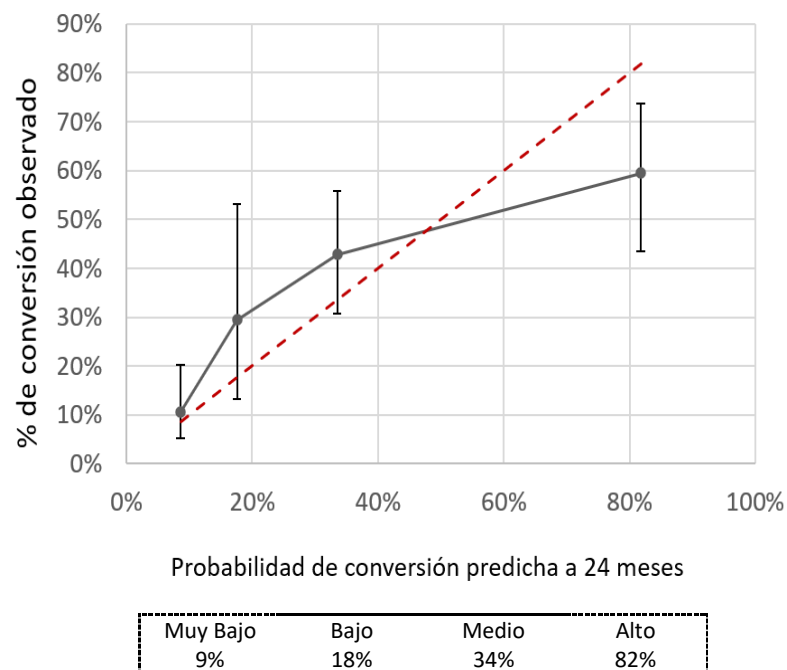


Gráfico 8. Probabilidades de conversión predichas por el AD-Conversion Score vs. las observadas en la población del estudio AB255 a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

No obstante, cuando se clasificaron los grupos de riesgo de progresión de forma dicotómica agrupando los riesgos muy bajo y bajo como de **bajo riesgo**, y los de medio y alto como de **alto riesgo**, encontramos que el porcentaje de progresión observado fue del 14,5% y 49,5% respectivamente. Esto se traduce en un riesgo 3,4 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo, en comparación con los clasificados como de bajo riesgo. Los valores de precisión diagnóstica para la clasificación dicotómica del riesgo de progresión a demencia fueron: sensibilidad del 79,3% (IC95% 67,2 – 87,7), especificidad del 60,2%

(IC95% 51,2 – 68,5), valor predictivo negativo de 86% (IC95% 76,4 – 91,5) y valor predictivo positivo de 50% (IC95% 39,5 – 59,4).

En resumen, el área bajo la curva observada en la población del estudio AB255 fue inferior a la esperada según el modelo inicial obtenido a partir de los sujetos de la base de datos ADNI. Los porcentajes de riesgo de conversión a demencia observados para las categorías muy bajo, bajo y medio fueron ligeramente superiores a las predichas por el modelo, mientras que el porcentaje de sujetos clasificados como de alto riesgo de conversión fue inferior al predicho.

4. Evaluación de la contribución de la PET-FDG a la predicción de conversión a demencia por EA

A diferencia del modelo AD-Conversion Score que se desarrolló con base en una muestra de sujetos obtenidos de la población ADNI y que exploró la conversión a demencia tipo EA a 24 meses en sujetos con DCL-a, la muestra del estudio AB255, reclutada de forma prospectiva, tuvo un control más estrecho de la condición cognitiva de la población durante el periodo de seguimiento de dos años, lo que ha permitido explorar modelos de progresión más precoces (12 meses) y otros modelos alternativos que no incluyen a la PET-FDG como se detallará en los siguientes apartados.

4.1 Contribución del método paramétrico semicuantitativo: PET-FDG (MCI-PET Índice)

A continuación, se describen con detalle los diferentes modelos de regresión logística múltiple con base en variables clínicas, de imagen y de riesgo genético a 12 y 24 meses.

4.1.1 Modelos de regresión logística múltiple a 24 meses

4.1.1.1 Modelo de variables clínicas

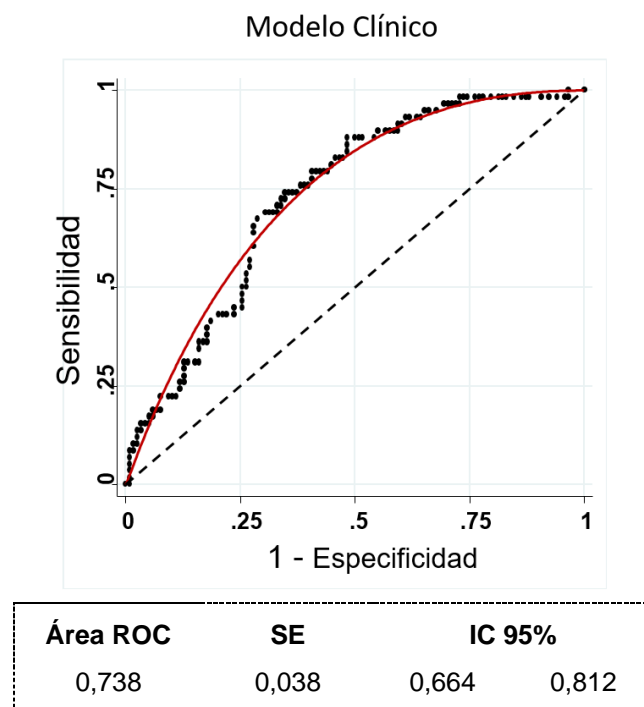
Este modelo se fundamenta en la información más básica, pero no menos importante, aportada por el paciente o su acompañante durante la consulta habitual con el especialista en Neurología. Para este modelo la información más básica consta de la edad, el género y la puntuación obtenida en la valoración basal del MMSE (Tabla 28).

Tabla 28. Modelo de regresión logística múltiple con variables clínicas a 24 meses.

Variables	Coeficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,070	0,035	0	0,138	0,045
Género (femenino)	- 0,252	0,357	- 0,950	0,447	0,480
MMSE	- 0,338	0,087	- 0,509	- 0,167	< 0,001
Constante	3,573	3,703	- 3,686	10,831	0,335

LR chi2 (3) = 24,33 p. < 0,001.

En este primer modelo se aprecia como a medida que aumenta la edad y se evidencia un valor bajo en la prueba del MMSE, existe un mayor riesgo de progresión a demencia en los sujetos con DCL-a. Sin embargo, el género no parece ser un factor que predisponga a progresión. El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 9.

Gráfico 9. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas a 24 meses.

La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo como se realizó en el AD-Conversion Score, muestra una probabilidad de progresión del 13% (IC 1,5 – 18,1) para el grupo de muy bajo riesgo, 21% (IC 11,7 – 38,1) para el de bajo riesgo, 30% (IC 19,1 – 49,2) para el riesgo medio y 51% (IC 41,3 – 64,1) para el riesgo alto. El gráfico 10 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

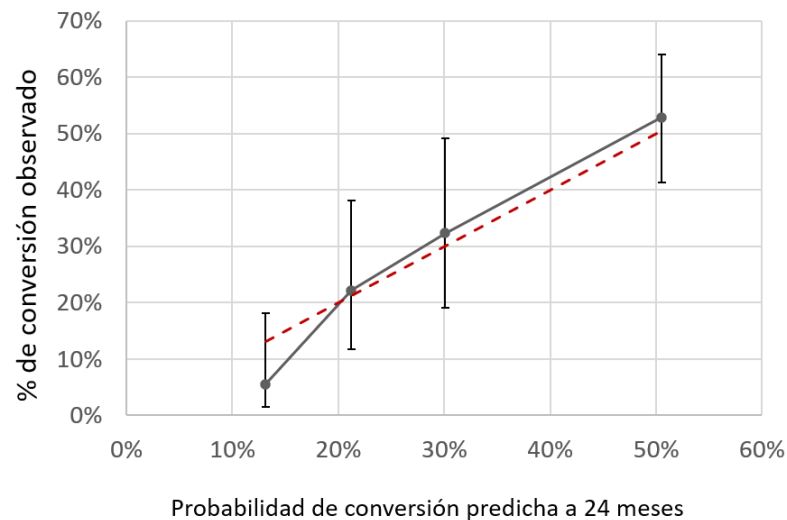


Gráfico 10. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de 13,9% y para los de alto riesgo de 46,2%, con una sensibilidad del 52,5% (IC95% 43,6 - 61,3), especificidad del 82,8% (IC95% 71,1 - 90,4), un valor predictivo positivo de 46,2% (IC95% 36,9 - 55,7) y un valor predictivo negativo de 86,1% (IC95% 76,3 - 92,3). Esto se traduce en un riesgo 3,3 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.1.2 Modelo de variables clínicas con ApoE

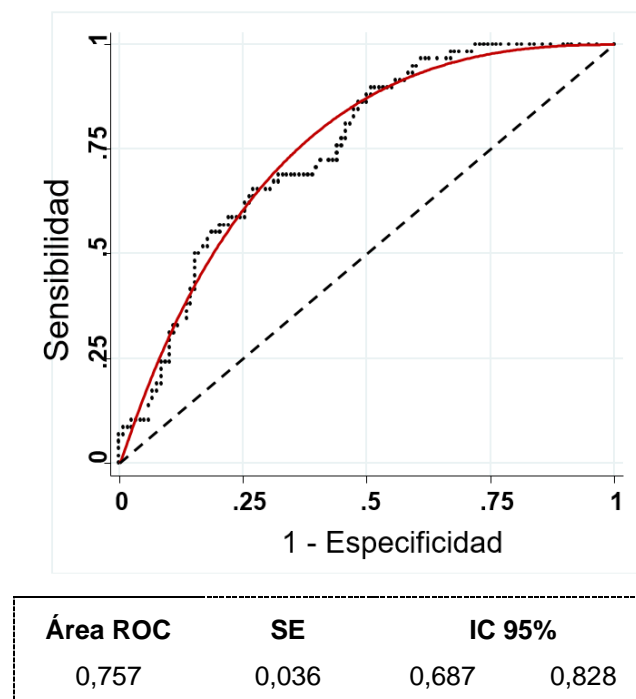
El ApoE es la principal lipoproteína chaperona del A β , que participa de forma activa en su proceso de aclaramiento a lo largo de la red vascular del SNC y de su degradación intracelular. Existen diferentes isoformas con diferentes perfiles antioxidantes, de ellas, la ϵ 4 es la que se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de EA. Por ello, este modelo incluye la positividad para la presencia de uno de los alelos ϵ 4 del ApoE como el principal biomarcador de susceptibilidad genética para desarrollar EA.

Tabla 29. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE a 24 meses.

Variables	Coeficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,071	0,035	0,002	0,141	0,044
Género (femenino)	- 0,161	0,368	- 0,883	0,447	0,662
MMSE	- 0,282	0,089	- 0,456	- 0,107	0,002
Positividad ApoE	0,980	0,360	0,275	1,686	0,006
Constante	1,390	3,728	- 5,917	8,696	0,709

LR chi2 (4) = 31,84 p. < 0,001.

Tras la valoración del modelo, se observó que está en consonancia con lo descrito en la literatura, donde la presencia de al menos uno de los alelos $\epsilon 4$ en el genotipo del ApoE predispone a un mayor riesgo de progresión a demencia por EA. Las variables clínicas de edad y valor basal del MMSE siguen siendo estadísticamente significativas dentro de este modelo (Tabla 29). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 11.

Gráfico 11. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con ApoE a 24 meses.

La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 10% (IC95% 0,5 – 14,2) para el grupo de muy bajo riesgo, 19% (IC95% 12,1 – 39) para el de bajo riesgo, 33% (IC95% 22,7 – 47,4) para el riesgo

medio y 59% (IC95% 46,1 - 71,8) para el riesgo alto. En el gráfico 12 se comparan las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

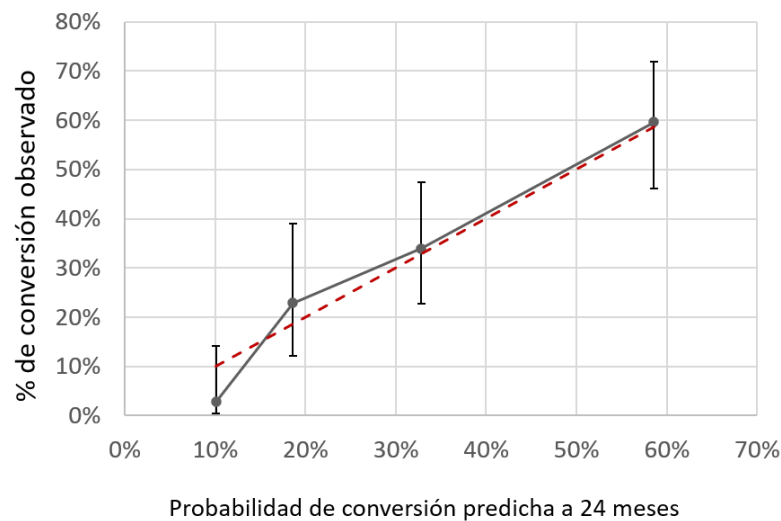


Gráfico 12. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con ApoE a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 12,7% y para los de alto riesgo un 46,7%, con una sensibilidad del 52,5% (IC95% 43,6 - 61,3), especificidad del 84,5% (IC95% 73,1 - 91,6), un valor predictivo positivo de 46,7% (IC95% 37,4 - 56,2) y un valor predictivo negativo de 87,3% (IC95% 87,3 - 93,2). Esto se traduce en un riesgo 3,7 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.1.3 Modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET Índice)

El PET-FDG ya es reconocido como un biomarcador de neurodegeneración de gran ayuda en el diagnóstico diferencial entre diferentes tipos de demencia que, además se propone como una herramienta útil a la hora de predecir progresión a demencia por EA en sujetos con DCL-a. En este caso se incluyó en el modelo la valoración semicuantitativa del cíngulo posterior medida a través del MCI-PET índice, de igual manera que, en el AD-Conversion Score.

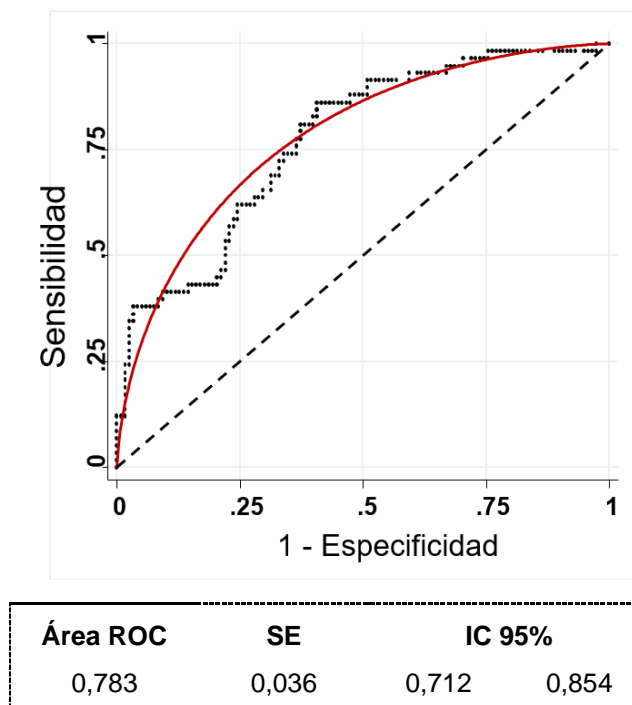
Tabla 30. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET índice) a 24 meses.

Variables	Coeficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,079	0,036	0,008	0,150	0,030
Género (femenino)	- 0,811	0,378	- 0,822	0,447	0,830
MMSE	- 0,287	0,091	- 0,466	- 0,108	0,002
MCI-PET índice	0,042	0,012	0,019	0,066	< 0,001
Constante	1,006	3,863	- 6,564	8,578	0,794

LR chi2 (4) = 39,77 p. < 0,001.

Un mayor puntaje en el MCI-PET índice se traduce en un mayor grado de hipometabolismo cerebral en la zona del cíngulo posterior, lo que conlleva a un mayor riesgo de progresión a demencia tipo EA. Las variables clínicas de edad y valor del MMSE siguen siendo estadísticamente significativas dentro de este modelo (Tabla 30). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 13.

Gráfico 13. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET índice) a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 10% (IC95% 1,5 – 17,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 17% (IC95% 8,4 – 33,5) para el de bajo riesgo, 40% (IC95% 31,2 – 51,4) para el riesgo

medio y 79% (IC95% 59 – 93,8) para el riesgo alto. El gráfico 14 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

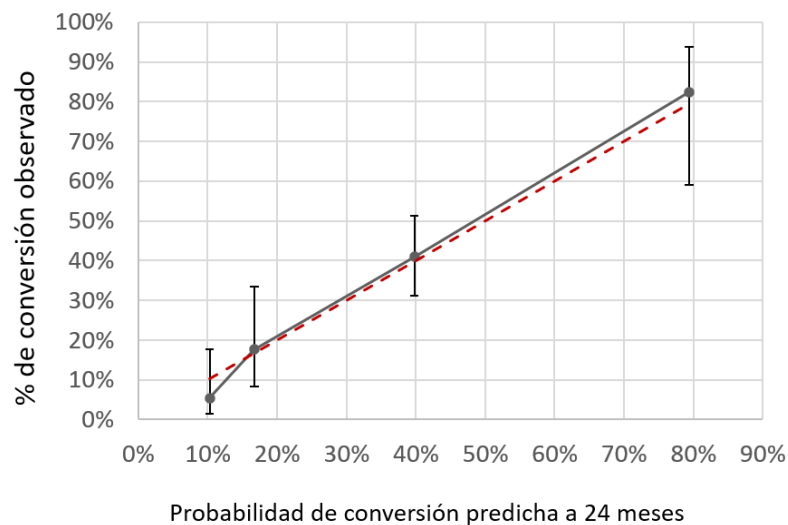


Gráfico 14. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con PET-FDG a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 11,3% y para los de alto riesgo un 47,6%, con una sensibilidad del 86,2% (IC95% 75,1 – 92,8), especificidad del 53,2% (IC95% 44,4 – 62,1), un valor predictivo positivo de 47,6% (IC95% 38,3 – 57,1) y un valor predictivo negativo de 88,7% (IC95% 79,3 – 94,2). Esto se traduce en un riesgo 4,2 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.1.4 Modelo de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET Índice)

En este caso se han incluido ambos biomarcadores al modelo, con el propósito de valorar un posible efecto sinérgico en la capacidad de predicción de ambas variables. Para evitar posibles confusiones con los nombres de los anteriores modelos cuando se realicen comparaciones, a éste se le denominará modelo completo.

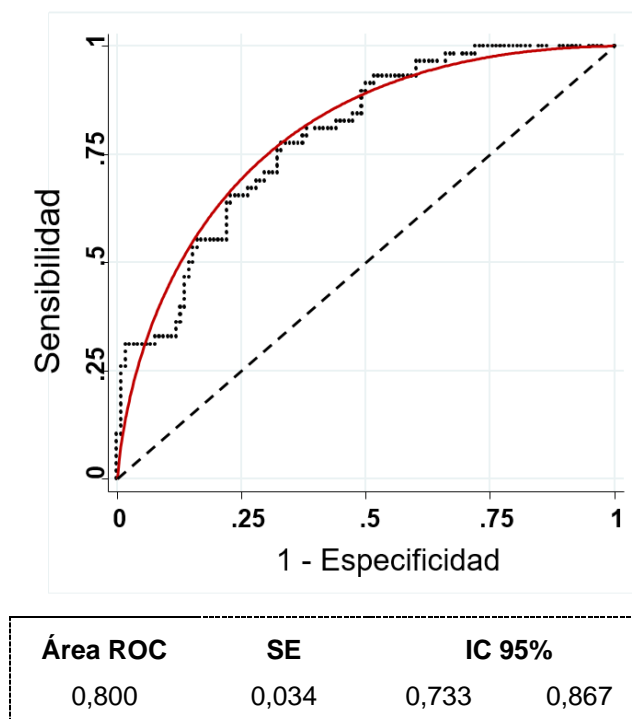
Tabla 31. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET index) a 24 meses.

Variables	Coefficiente	SE	IC 95%	Valor de p.
Edad	0,079	0,038	0,007	0,151
Género (femenino)	- 0,006	0,387	- 0,766	0,753
MMSE	- 0,243	0,093	- 0,426	- 0,060
Positividad de ApoE	0,887	0,377	0,148	1,626
MCI-PET índice	0,039	0,012	0,016	0,062
Constante	-0,690	3,889	- 8,311	6,932

LR chi2 (5) = 45,35 p. < 0,001.

Las variables de edad, MMSE, positividad para el ApoE siguen siendo relevantes desde el punto de vista estadístico, al igual que, el MCI-PET índice, que presenta un mayor peso estadístico dentro del modelo (Tabla 31). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 15.

Gráfico 15. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de completo a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 10% (IC95% 3 – 17,9) para el grupo de muy bajo riesgo, 20% (IC95% 10,2 – 42,1) para el de bajo riesgo, 36% (IC95% 22,5 – 52,4) para el riesgo

medio y 64% (IC95% 48 – 73,5) para el riesgo alto. El gráfico 16 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

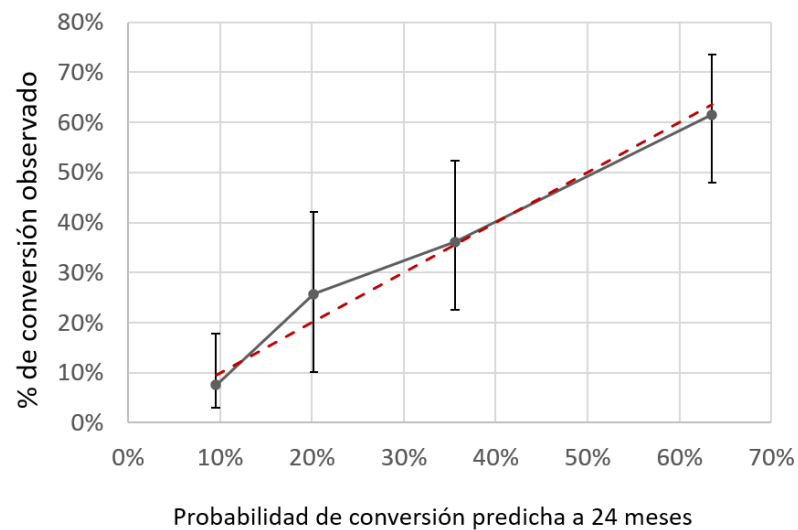


Gráfico 16. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 14,8% y para los de alto riesgo de 51,1%, con una sensibilidad del 77,6% (IC95% 65,3 – 86,4), especificidad del 63,6% (IC95% 54,6 – 71,7), un valor predictivo positivo de 51,1% (IC95% 40,9 – 61,3) y un valor predictivo negativo de 85,2% (IC95% 76,3 – 91,2). Esto se traduce en un riesgo 3,5 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.1.5 Comparación de los diferentes modelos

Cuando se comparó el área bajo la curva (AUC) entre los diferentes modelos de predicción a 24 meses, sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el modelo completo y el modelo de variables clínicas con un valor de $\chi^2(1)=5,53$ y un valor de $p=0,018$. Si bien las comparaciones entre los restantes modelos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, el modelo de variables clínicas con PET-FDG comparado con el modelo de sólo variables clínicas, fue el que más se acercó a la significación, con un valor de $\chi^2(1)=3,28$ y un valor de $p=0,070$.

La tabla 32 resume las parejas de modelos comparadas, los valores de chi2 y los niveles de significancia estadística obtenidos.

Tabla 32. Comparativa del área bajo la curva entre los diferentes modelos a 24 meses.

Modelos	AUC	Chi2	Valor de p.
Clínico vs. Completo	0,738 vs. 0,800	5,53	0,018
Clínico vs. ApoE	0,738 vs. 0,757	1,59	0,207
Clínico vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,738 vs. 0,783	3,28	0,070
ApoE vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,757 vs. 0,783	0,27	0,603
Completo vs. ApoE	0,800 vs. 0,757	3,10	0,078
Completo vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,800 vs. 0,783	1,82	0,178

En el gráfico 17 se aprecia de forma visual las diferencias entre las diferentes curvas ROC, en donde la curva del modelo completo (color negro) difiere notablemente de la del modelo clínico (color azul). Por otra parte, las curvas del modelo clínico con ApoE y clínico con PET-FDG se distribuyen dentro del área de los dos modelos anteriores, sufriendo un entrecruzamiento en la región central.

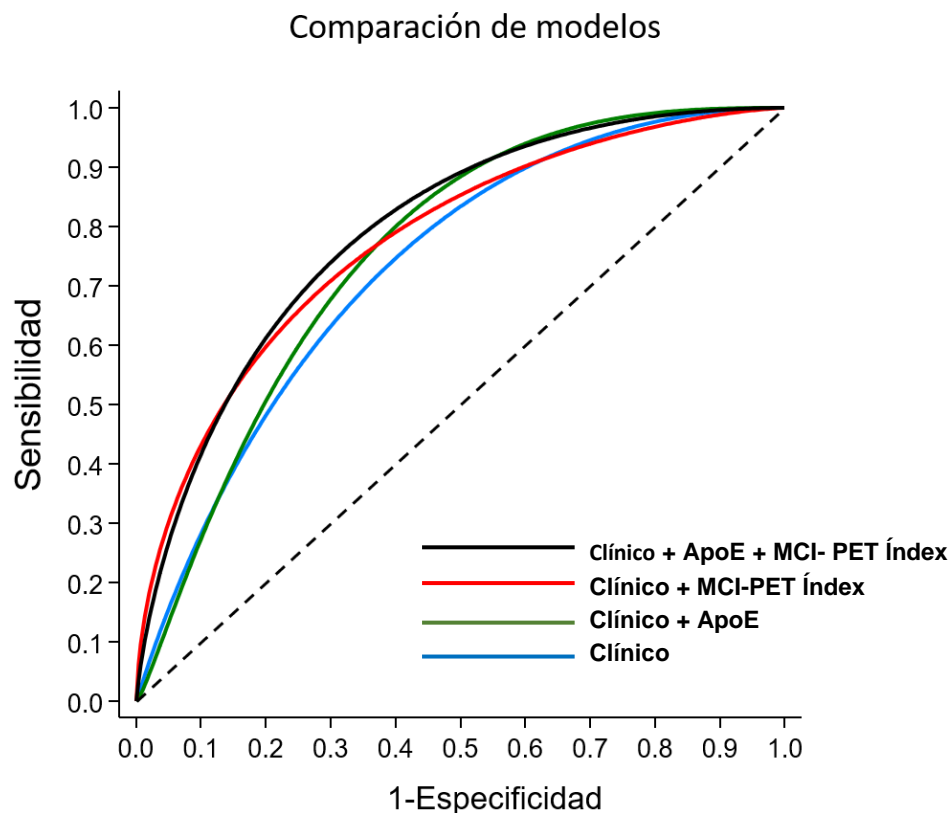


Gráfico 17. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos a 24 meses.

La tabla 33 resume las AUC de los diferentes modelos con su error estándar (SE) e intervalos de confianza (IC 95%).

Tabla 33. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.

Modelos	AUC	SE	95% IC
Clínico	0,738	0,038	0,664 – 0,812
Clínico + ApoE	0,757	0,036	0,687 – 0,829
Clínico + PET-FDG (MCI- PET Index)	0,783	0,036	0,712 – 0,854
Clínico + ApoE + PET-FDG (MCI-PET Index)	0,800	0,034	0,733 – 0,867

Finalmente, se comparó la solidez de los modelos desde el punto de vista matemático mediante las medidas escalares de ajuste (FITSTAT), donde el mejor modelo de predicción de progresión a demencia por EA fue el modelo completo, con un valor para el criterio de información Bayesiano (BIC') de -10,680. No obstante, si se compara con el modelo el clínico con PET-FDG, las diferencias observadas no permiten seleccionar de forma preferente un sobre el otro (BIC'= -0,405). Dicho de otra forma, ambos modelos son igualmente capaces de predecir progresión a 24 meses, siendo ligeramente mejor el modelo completo.

La tabla 34 detalla los valores de verosimilitud (LR) y del criterio de información Bayesiano (BIC) de cada modelo, así como sus diferencias absolutas y el grado de fortaleza desde el punto de vista matemático de cada modelo.

Tabla 34. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 24 meses.

	Modelos 1	Vs.	Modelo 2	Diferencia	Nivel de soporte para el modelo 1 vs. 2
	ApoE		Clínico		
LR	31,844		24,328	7,516	Positivo a favor del modelo con ApoE
BIC'	-11,162		-8,816	-2,345	
	PET-FDG	Vs.	Clínico		Muy fuerte a favor del modelo con PET-FDG (MCI-Índex)
LR	39,773		24,328	15,445	
BIC'	-19,091		-8,816	-10,274	
	Completo	Vs.	Clínico		Muy fuerte a favor del modelo completo
LR	45,349		24,328	21,021	
BIC'	-19,496		-8,816	-10,680	
	PET-FDG	Vs.	ApoE		Fuerte a favor del modelo con PET-FDG (MCI-Índex)
LR	39,773		31,884	7,929	
BIC'	-19,091		-11,162	-7,929	
	Completo	Vs.	ApoE		Fuerte a favor del modelo Completo
LR	45,349		31,884	13,505	
BIC'	-19,496		-11,162	-8,334	
	Completo	Vs.	PET-FDG		Débil a favor del modelo Completo
LR	45,349		39,773	5,576	
BIC'	-19,496		-19,091	-0,405	

Según el boletín técnico de STATA, las diferencias absolutas del **BIC** entre 0 - 2 representan un nivel de evidencia débil, entre 2 - 6 positiva, entre 6 - 10 fuerte y mayores de 10, muy fuerte¹⁵⁷. Por otro lado, los valores de LR positivos >10 consideran que una prueba o modelo es altamente relevante, entre 5-10 su utilidad es buena, entre 2-5 es regular y menor de 2 es mala¹⁵⁸.

La siguiente ilustración agrupa las gráficas previas de porcentajes de conversión calculada vs la observada en cada modelo para la población del estudio a 24 meses. Cuando el grupo de riesgo es muy bajo, el porcentaje de conversión calculado no supera el 6%, en el grupo bajo se encuentra entre 8-12%, en el grupo intermedio entre 15-24% y en el grupo de riesgo alto entre 33-55%. Sin embargo, el porcentaje de conversión observado en el grupo de alto riesgo para el modelo clínico con ApoE fue levemente inferior a lo estimado. Una clasificación de riesgo alto confiere un riesgo de conversión 9 veces mayor que un riesgo muy bajo, de 5 a 7 veces que un riesgo bajo y de 2 a 4 veces mayor que un riesgo intermedio.

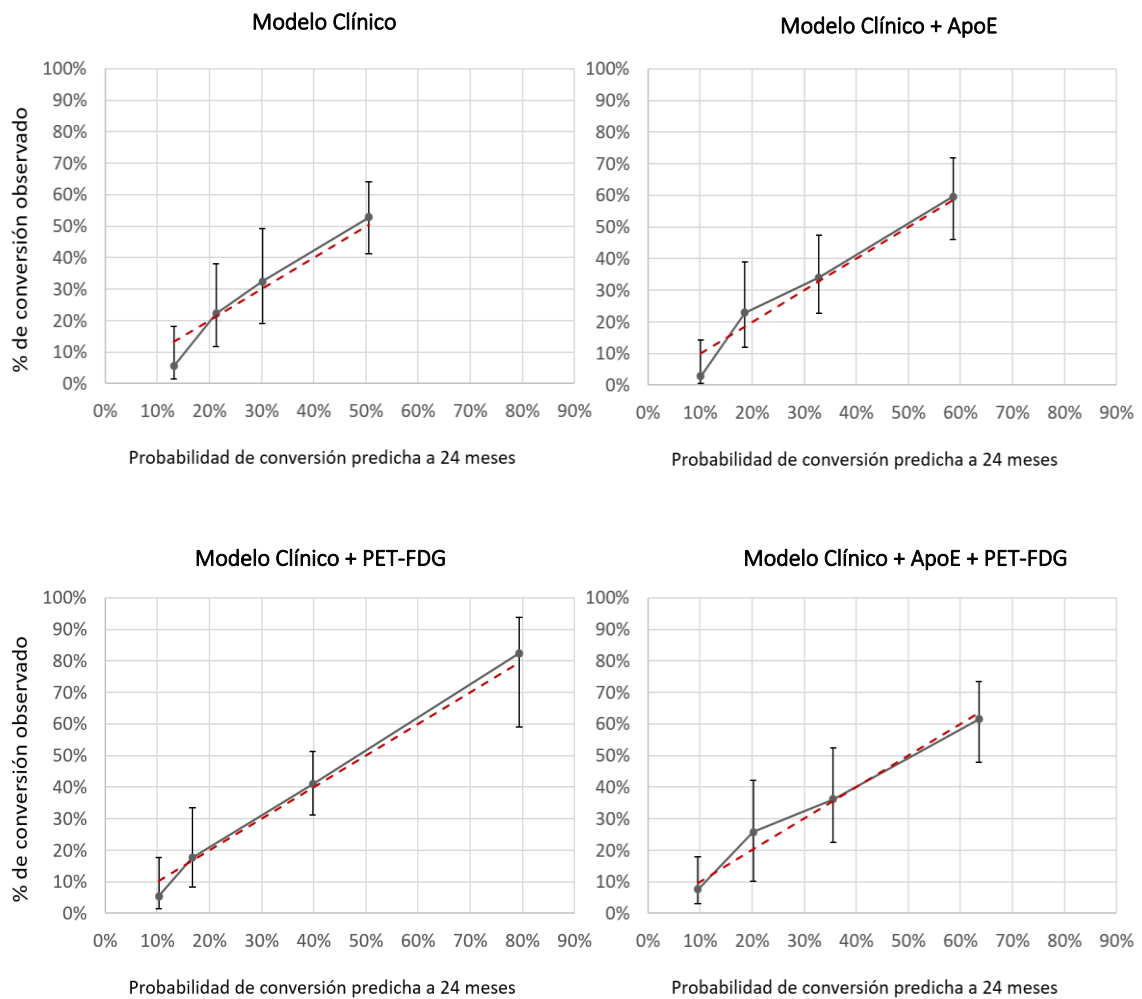


Gráfico 18. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos vs. Las observadas a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

En resumen, el modelo completo (Clínico + ApoE + PET-FDG con MCI-PET Index) presenta un valor de AUC superior a 24 meses, siendo el más sensible para predecir progresión a demencia. El modelo sin ApoE (Clínico + PET-FDG con MCI-PET Index) muestra una mayor especificidad y valor predictivo negativo. Desde el punto de vista matemático, ambos modelos son igualmente sólidos para predecir progresión a demencia a 24 meses, siendo ligeramente mejor el modelo completo. Al clasificar el riesgo de progresión de forma dicotómica, un 11% a 15% de los sujetos clasificados con bajo riesgo progresan a demencia por EA a dos años, multiplicándose el riesgo por 4 cuando se clasifican con alto riesgo (porcentaje de conversión entre el 46 y el 51%).

4.1.2 Modelos de regresión logística múltiple a 12 meses

4.1.2.1 Modelo de variables clínicas

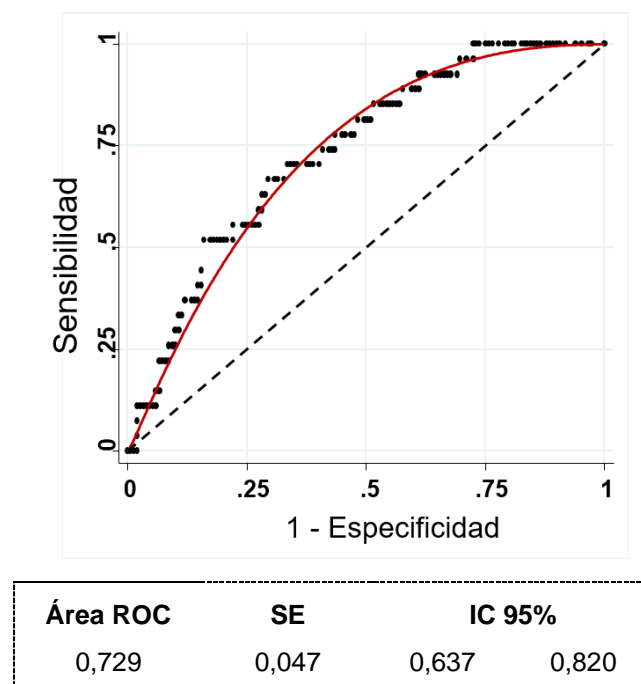
Es este caso, la edad y el género no resultan estadísticamente significativos. No obstante, el valor del MMSE sigue siendo relevante. Su coeficiente negativo, sigue mostrando que, a menor valor en la prueba, existe un mayor riesgo de progresión a demencia tipo EA (Tabla 35). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 19.

Tabla 35. Modelo de regresión logística múltiple con variables clínicas.

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,045	0,044	- 0,042	0,131	0,311
Género (femenino)	- 0,793	0,469	- 1,712	0,125	0,090
MMSE	- 0,339	0,099	- 0,534	- 0,144	0,001
Constante	4,607	4,333	- 3,886	13,100	0,288

LR chi2 (3) = 14,55 p. =0,002.

Gráfico 19. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 5% (IC95% 0 – 9,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 11% (IC95% 5,9 – 21) para el de bajo riesgo, 17% (IC95% 10 – 35,9) para el riesgo medio y 33% (IC95% 20,8 – 50,8) para el riesgo alto. El gráfico 20 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

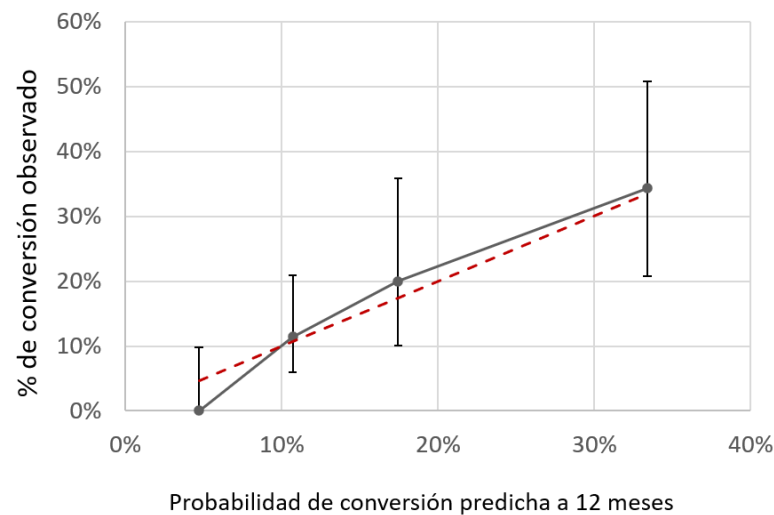


Gráfico 20. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB25 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 7,5% y para los de alto riesgo un 27,1%, con una sensibilidad del 70,4% (IC95% 51,5 – 84,1), especificidad del 65,8% (IC95% 57,8 – 72,9), un valor predictivo positivo de 27,1% (IC95% 18,1 – 38,5) y un valor predictivo negativo de 92,5% (IC95% 85,5 – 96,1). Esto se traduce en un riesgo 3,6 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.2.2 Modelo de variables clínicas con ApoE

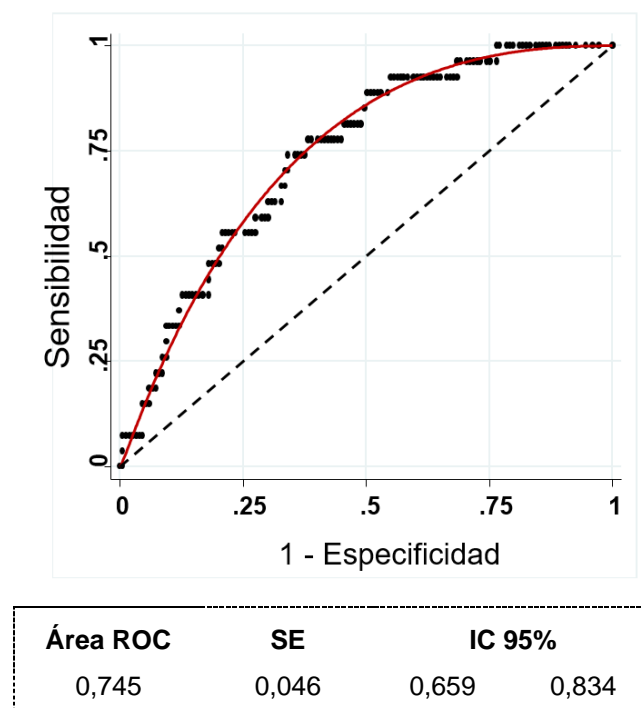
La positividad para la presencia de uno de los alelos $\epsilon 4$ en el genotipo del ApoE, no resulta significativa en el modelo a 12 meses, diferente a lo observado en el modelo de 24 meses. Lo cual parece traducir que, esta variable parece tener un mayor peso a la hora de predecir progresión a largo plazo (Tabla 36). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 21.

Tabla 36. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE a 12 meses

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,043	0,044	- 0,044	0,129	0,337
Género (femenino)	- 0,744	0,473	- 1,671	0,182	0,115
MMSE	- 0,314	0,103	- 0,515	- 0,112	0,002
Positividad ApoE	0,590	0,455	- 0,301	1,482	0,195
Constante	3,747	4,407	- 4,890	12,385	0,395

LR chi2 (4) = 16,26 p. =0,002.

Gráfico 21. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con ApoE.a 12 meses



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 6% (IC95% 1,4 – 11,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 12% (IC95% 6,3 – 29,4) para el de bajo riesgo, 21% (IC95% 14,9 – 37,6) para el riesgo medio y 42% (IC95% 17,3 – 58,7) para el riesgo alto. El gráfico 22 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

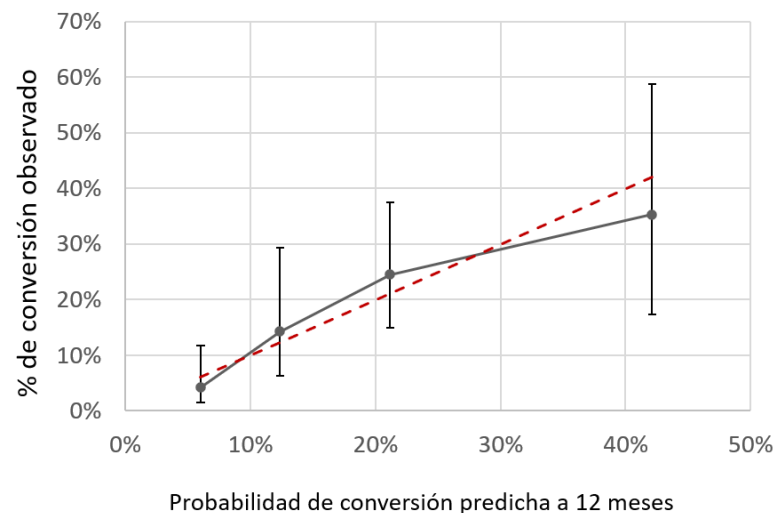


Gráfico 22. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con ApoE a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Si se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 7,5% y para los de alto riesgo un 27,1%, con una sensibilidad del 70,4% (IC95% 54,5 – 84,1), especificidad del 65,8% (IC95% 57,8 – 72,9), un valor predictivo positivo de 27,1% (IC95% 18,1 – 38,5) y un valor predictivo negativo de 92,5% (IC95% 85,8 – 96,1). Esto se traduce en un riesgo 3,6 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.2.3 Modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-Índex)

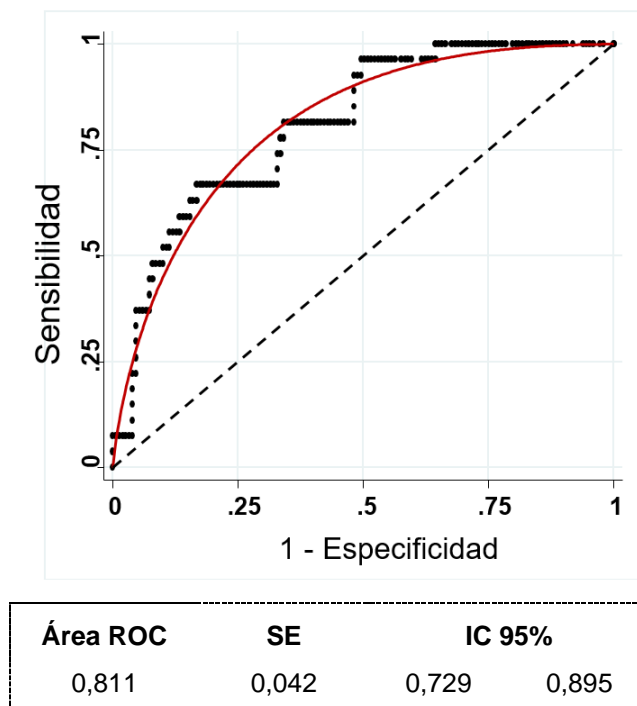
De igual manera que en el modelo a 24 meses, el MCI-PET índice sigue siendo estadísticamente significativo, con una gran relevancia comparado con el resto de las variables del modelo. La edad y el género no alcanzan nuevamente la significación estadística (Tabla 37). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 23.

Tabla 37. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con PET-FDG a 12 meses.

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,062	0,047	- 0,030	0,155	0,185
Género (femenino)	- 0,648	0,491	- 1,611	0,315	0,187
MMSE	- 0,282	0,108	- 0,494	- 0,070	0,009
MCI-PET índice	0,040	0,011	0,018	0,063	< 0,001
Constante	1,160	4,616	- 7,888	10,206	0,802

LR chi2 (4) = 27,83 p. < 0,001.

Gráfico 23. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con PET-FDG a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 4% (IC 95% 0 – 6,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 10% (IC95% 6.8 – 22,4) para el de bajo riesgo, 24% (IC95% 12,1 – 39) para el riesgo medio y 55% (IC95% 36 -78,4) para el riesgo alto. El gráfico 24 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

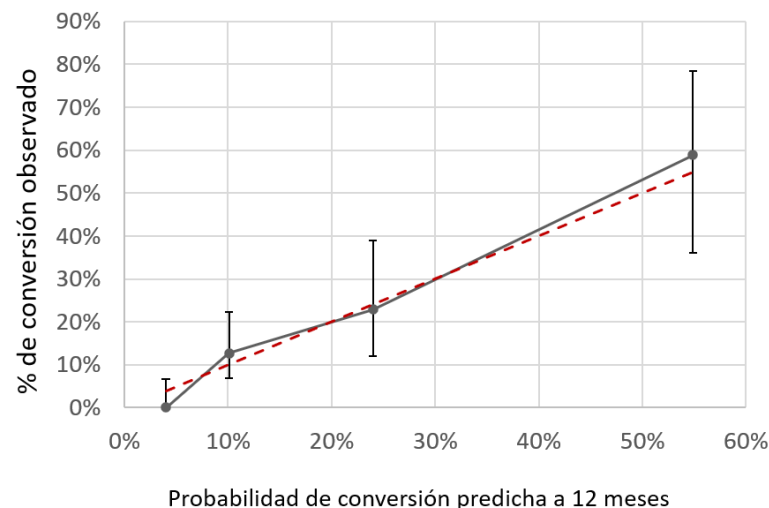


Gráfico 24. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con PET-FDG a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 7,3% y para los de alto riesgo un 34,6%, con una sensibilidad del 66,7% (IC95% 47,8 – 81,4), especificidad del 77,2% (IC95% 69,8 – 83,2), un valor predictivo positivo de 34,6% (IC95% 23,2 – 48,2) y un valor predictivo negativo de 92,7% (IC95% 86,8 – 96,1). Esto se traduce en un riesgo 4,8 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.2.4 Modelo de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-Índex)

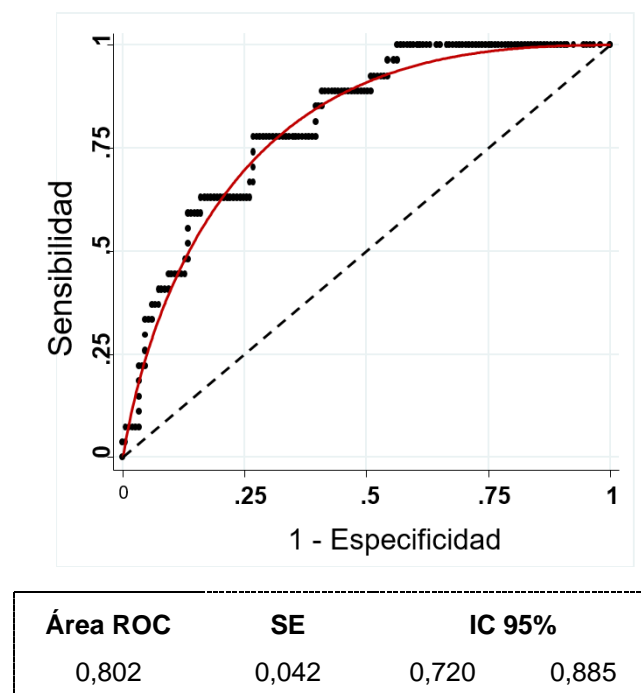
Cuando se valora el modelo completo a 12 meses, las variables edad, género y el ApoE no aportan información con peso estadístico que sugiera a corto plazo una mayor probabilidad de conversión. Mantienen su significancia estadística el MCI-PET índex y el valor basal del MMSE (Tabla 38). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 25.

Tabla 38. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET Índex) a 12 meses.

Variabes	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,063	0,047	- 0,030	0,155	0,183
Género (femenino)	- 0,599	0,495	- 1,569	0,371	0,226
MMSE	- 0,263	0,113	- 0,484	- 0,042	0,020
Positividad de ApoE	0,449	0,483	- 0,497	1,396	0,352
MCI-PET índex	0,039	0,011	0,017	0,062	0,001
Constante	0,353	4,776	- 9,008	9,714	0,941

LR chi2 (5) = 28,71 p. < 0,001.

Gráfico 25. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 4% (IC95% 0 – 6,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 8% (IC95% 3 – 22,4) para el de bajo riesgo, 15% (IC95% 9,2 – 29,2) para el riesgo medio y 42% (IC95% 28 – 59,1) para el riesgo alto. El gráfico 26 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

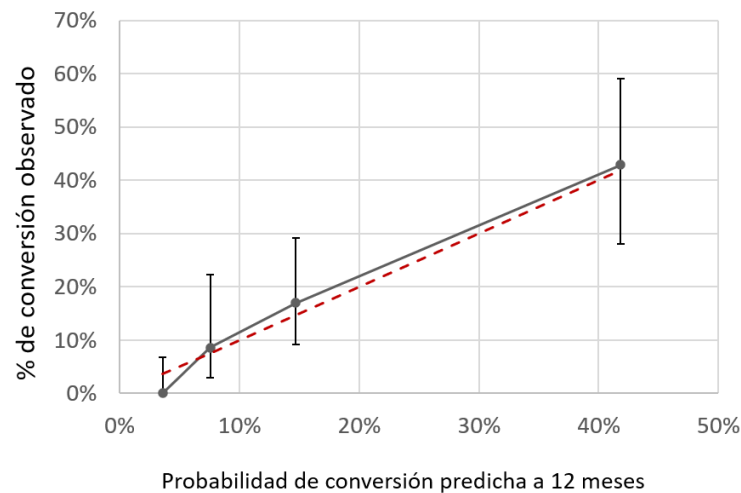


Gráfico 26. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 3,4% y para los de alto riesgo un 27,3%, con una sensibilidad del 88,9% (IC95% 71,9 – 96,2), especificidad del 57% (IC95% 49 – 64,7), un valor predictivo positivo de 27,3% (IC95% 19,1 – 37,4) y un valor predictivo negativo de 96,6% (IC95% 90,5 – 98,8). Esto se traduce en un riesgo 8 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.1.2.5 Comparación de los diferentes modelos

Cuando se comparó el AUC entre los diferentes modelos de predicción a 12 meses, la del modelo clínico con PET-FDG mejora respecto a la observada a los 24 meses (0,776 vs. 0,811), al igual que, la del modelo que incluye tanto al ApoE y a la PET-FDG (0,793 vs. 0,802). No obstante, éste último modelo presenta un menor valor respecto al modelo clínico con PET-FDG. El AUC de los dos restantes modelos disminuye en comparación al observado a los 24 meses.

La comparación entre los diferentes AUC sólo mostró diferencias cercanas a la significación estadística entre el modelo completo y el modelo con ApoE, con un valor de $\chi^2(1)=3,65$ y un valor de $p=0,056$. La tabla 39 agrupa las parejas de modelos contrastadas con sus respectivos valores de χ^2 y su nivel de significancia.

Tabla 39. Comparativa del AUC entre los diferentes modelos a 12 meses.

Modelos	AUC	Valor χ^2	Valor de P
Clínico vs. Completo	0,728 vs. 0,802	3,07	0,079
Clínico vs. ApoE	0,728 vs. 0,745	0,02	0,893
Clínico vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,728 vs. 0,811	2,65	0,103
ApoE vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,745 vs. 0,811	2,53	0,111
Completo vs. ApoE	0,802 vs. 0,745	3,65	0,056
Completo vs. PET-FDG (MCI-PET Índice)	0,802 vs. 0,811	0,14	0,708

El gráfico 27 compara las curvas ROC de los diferentes modelos. Destaca que las curvas del modelo clínico con PET-FDG y el modelo completo son casi idénticas. Lo mismo sucede con el modelo de variables clínicas y el clínico con ApoE.

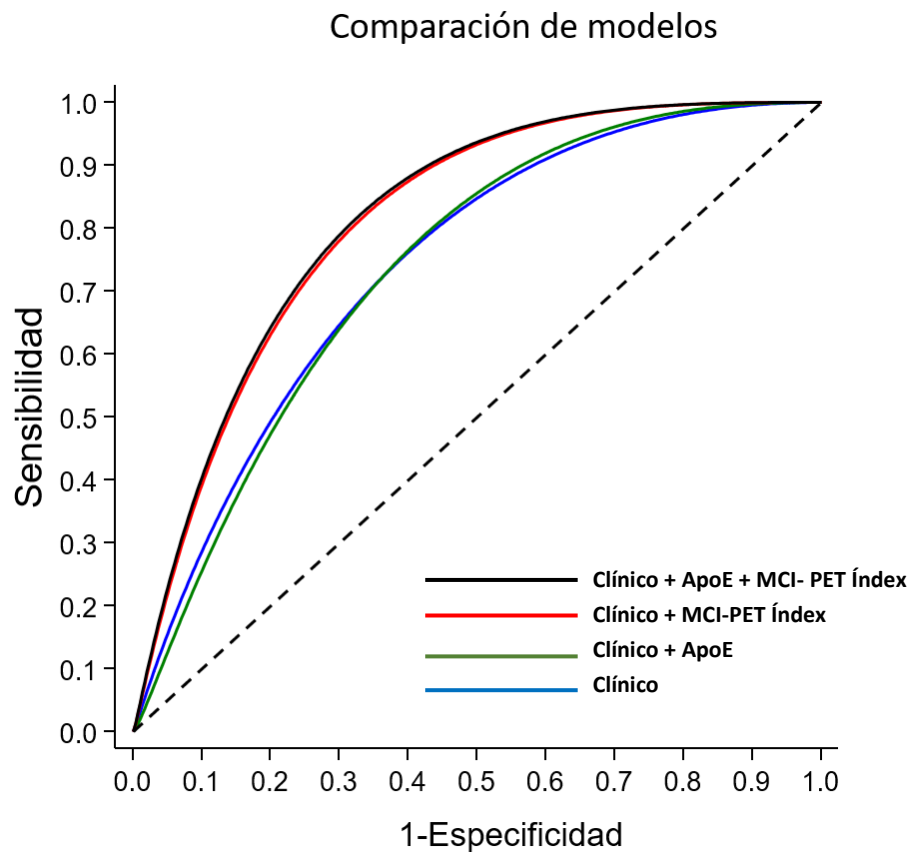


Gráfico 27. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos a 12 meses.

La tabla 40 resume el AUC de los diferentes modelos con su error estándar (SE) e intervalos de confianza (IC 95%).

Tabla 40. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 12 meses.

Modelos	AUC	SE	95% IC
Clínico	0,728	0,047	0,637 – 0,820
Clínico + ApoE	0,745	0,046	0,656 – 0,834
Clínico + PET-FDG	0,811	0,042	0,729 – 0,895
Clínico + ApoE + PET-FDG	0,802	0,042	0,720 – 0,885

La comparación por parejas de los modelos mediante medidas escalares de ajuste (FITSTAT), mostró que el mejor modelo de predicción desde el punto de vista matemático a 12 meses es el clínico con PET-FDG (BIC' = -7,153), a diferencia de lo apreciado en los modelos a 24 meses, donde no se apreciaron diferencias marcadas entre el modelo clínico con PET-FDG y el modelo completo.

La tabla 41 detalla los valores de verosimilitud (LR) y del criterio de información Bayesiano (BIC) de cada modelo, así como sus diferencias absolutas y el grado de fortaleza desde el punto de vista matemático de cada modelo.

Tabla 41. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 12 meses.

	Modelos 1	Vs.	Modelo 2	Diferencia	Nivel de soporte para el modelo 1 vs. 2
	ApoE		Clínico		
LR	16,256		14,548	1,708	Positivo a favor del modelo clínico
BIC'	4,426		0,963	3,463	
	PET-FDG	Vs.	Clínico		
LR	27,835		14,548	13,286	Fuerte a favor del modelo con PET-FDG
BIC'	-7,153		0,963	-8,116	
	Completo	Vs.	Clínico		
LR	28,707		14,548	14,158	Positivo a favor del modelo completo
BIC'	-2,854		0,963	-10,680	
	PET-FDG	Vs.	ApoE		
LR	27,835		16,256	11,579	Muy Fuerte a favor del modelo con PET-FDG
BIC'	-7,153		4,426	-7,929	
	Completo	Vs.	ApoE		
LR	28,707		16,256	12,451	Fuerte a favor del modelo Completo
BIC'	-2,854		4,426	-7,280	
	Completo	Vs.	PET-FDG		
LR	28,707		27,835	0,872	Positivo a favor del modelo con PET-DFG
BIC'	-2,854		-7,153	4,298	

Según el boletín técnico de STATA, las diferencias absolutas del BIC entre 0 - 2 representan un nivel de evidencia débil, entre 2 - 6 positiva, entre 6 - 10 fuerte y mayores de 10, muy fuerte¹⁵⁷. Por otro lado, los valores de LR positivos >10 consideran que una prueba o modelo es altamente relevante, entre 5-10 su utilidad es buena, entre 2-5 es regular y menor de 2 es mala¹⁵⁸.

El gráfico 48 agrupa de forma comparativa las gráficas previas de los porcentajes de conversión calculada vs la observada en cada modelo a 12 meses para la población del estudio. Cuando el grupo de riesgo es muy bajo, el porcentaje de conversión calculado no supera el 6%, en el grupo bajo se encuentra entre 8-12%, en el grupo intermedio entre 15-24% y en el grupo de riesgo alto entre 33-55%. Sin embargo, el porcentaje de conversión observado en el grupo de alto riesgo para el modelo clínico con ApoE fue levemente inferior a lo estimado. Una clasificación de riesgo alto confiere un riesgo de conversión 9 veces mayor que un riesgo muy bajo, de 5 a 7 veces que un riesgo bajo y de 2 a 4 veces mayor que un riesgo intermedio.

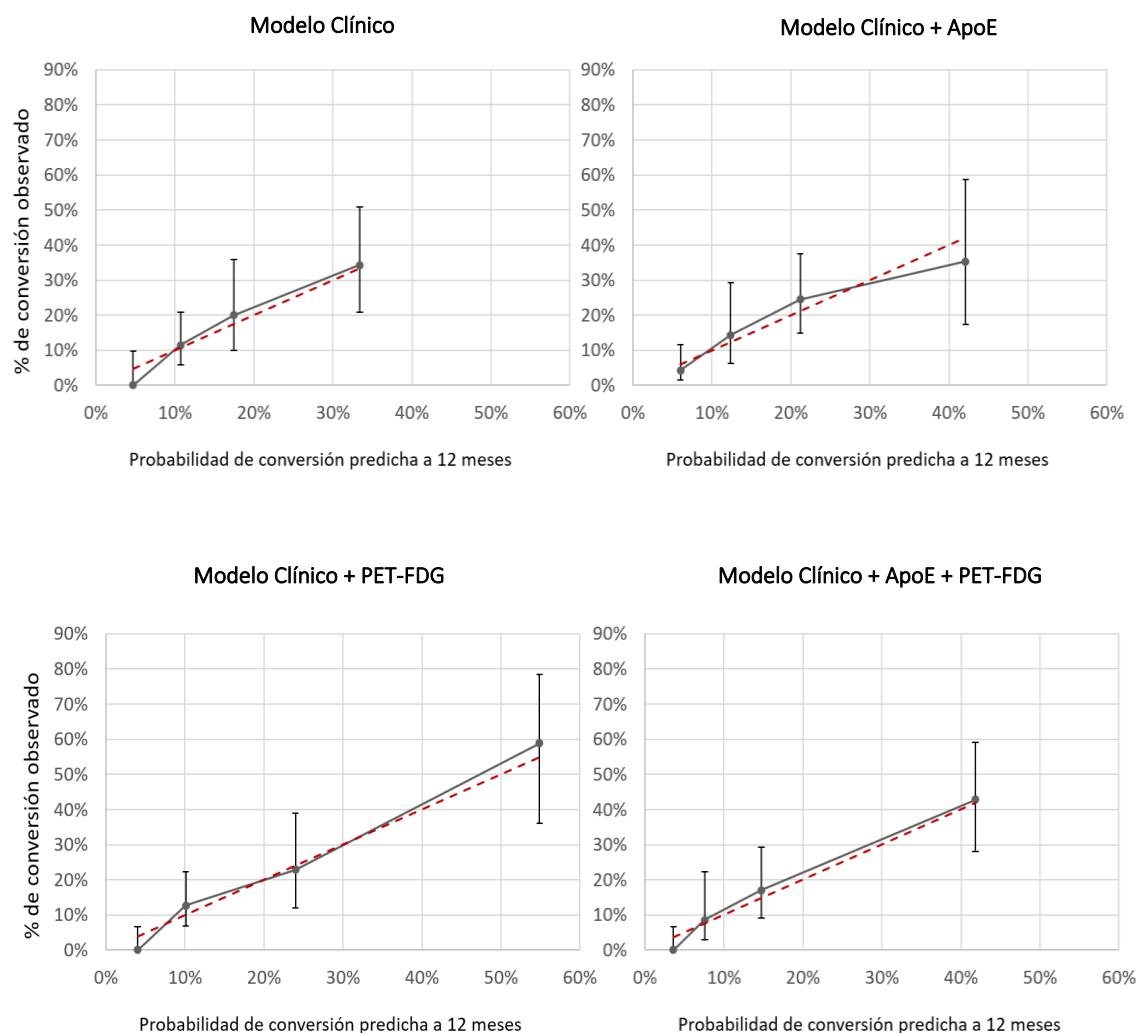


Gráfico 28. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos vs. Las observadas a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB25 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

En resumen, los resultados de predicción del riesgo de conversión a demencia de los diferentes modelos analizados son más precisos a los 12 que a los 24 meses. El modelo con PET-FDG presenta una curva ROC a 12 meses con el valor más alto de AUC (0,811), siendo el modelo con mayor especificidad (77%) y el más sólido desde el punto de vista matemático. No obstante, el modelo con mayor sensibilidad fue el modelo completo (90%) que a su vez presentó el mayor valor predictivo negativo (97%). Al clasificar el riesgo de progresión a demencia de forma dicotómica, un 3% a 8% de los sujetos con bajo riesgo progresaron a demencia por EA a 12 meses, multiplicándose por 8 cuando el riesgo fue alto (porcentaje de conversión entre el 27% y el 35%). La Tabla 42 resume los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos a 12 y 24 meses, al igual que, sus valores de precisión.

Tabla 42. Resumen de los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos a 12 y 24 meses, con sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Modelo	% de conversión predicho		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Aumento del riesgo Alto vs. Bajo
	Riesgo Bajo	Riesgo Alto					
Modelos a 24 meses							
Clínico	13,9	46,2	52,5	82,2	46,2	86,1	3,3
Clínico + ApoE	12,7	46,7	52,5	84,5	46,7	84,5	3,7
Clínico + PET-FDG	11,3	47,6	53,4	86,2	47,6	88,7	4,2
Clínico + ApoE + PET-FDG	14,8	51,1	77,6	63,6	51,1	85,2	3,5
Modelos a 12 meses							
Clínico	7,5	27,1	70	66	27,1	92,5	3,6
Clínico + ApoE	7,5	27,1	70,4	65,8	27,1	92,5	3,6
Clínico + PET-FDG	7,3	34,6	66,7	77,2	34,6	92,7	4,8
Clínico + ApoE + PET-FDG	3,4	27,3	88,9	57	27,3	96,6	8

ApoE: Apolipoproteína E, **PET-FDG:** tomografía por emisión de positrones con 18F-Fluorodeoxiglucosa

4.2 Contribución de la valoración visual asistida y paramétrica (MCI-PET Índice) de la PET-FDG

Los programas de ayuda informática para la visualización de estudios PET cerebrales que presentan sus resultados mediante una proyección de superficie estereotáctica estándar (SSP) se han generalizado en la práctica clínica en los últimos años, ya que presenta la distribución del metabolismo cerebral de forma resumida en distintas proyecciones, permiten comparar los resultados con bases de datos de sujetos normales ajustados por edad, y se encuentran incluidos en los paquetes informáticos que ofrecen los principales fabricantes de tomógrafos PET. A continuación, se estudia la posible utilidad en los modelos descritos anteriormente en el apartado 4.1, incluyendo en los modelos de progresión, los diagnósticos de consenso de EA y no EA a los que llegamos ambos evaluadores mediante la valoración visual asistida.

4.2.1 Modelos de regresión logística múltiple a 24 meses

4.2.1.1 Modelo de variables clínicas y PET-FDG mediante valoración visual asistida

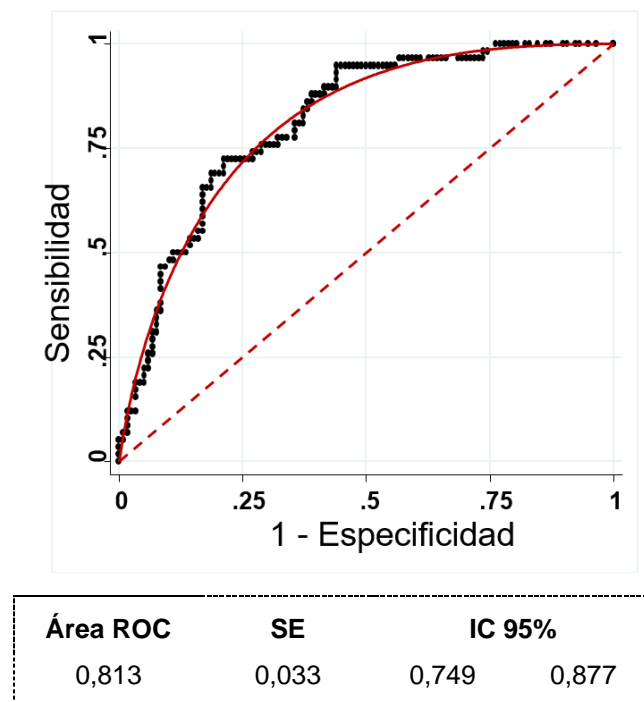
A diferencia de lo observado en el modelo clínico a 24 meses sin la valoración visual asistida, ni la edad, ni el género son factores predictores de progresión en este modelo. Cuando los pacientes son diagnosticados con un patrón de hipometabolismo compatible con EA, tienen un mayor riesgo de conversión a demencia. Por el contrario, cuando el patrón de hipometabolismo observado es diferente al patrón EA, no se aprecia correlación con progresión a demencia. Los valores bajos en la prueba basal del MMSE siguen teniendo relevancia estadística en este modelo (Tabla 43 y gráfico 29).

Tabla 43. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas y valoración visual asistida a 24 meses.

Variables	Coeficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,051	0,037	- 0,022	0,125	0,173
Género (femenino)	- 0,063	0,392	- 0,831	0,705	0,873
MMSE	- 0,279	0,093	- 0,462	- 0,096	0,003
Visual EA	2,001	0,408	1,202	2,800	< 0,001
Visual No EA	0,676	0,619	- 0,537	1,889	0,275
Constante	2,296	3,902	- 5,351	9,943	0,556

LR χ^2 (5) = 51,22 p. < 0,001.

Gráfico 29. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 8% (IC95% 1 – 12,8) para el grupo de muy bajo riesgo, 13% (IC95% 5,8 – 39,2%) para el de bajo riesgo, 38% (IC95% 29,3 – 51,7) para el riesgo medio y 71% (IC95% 54,4 – 83,7) para el riesgo alto. El gráfico 30 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

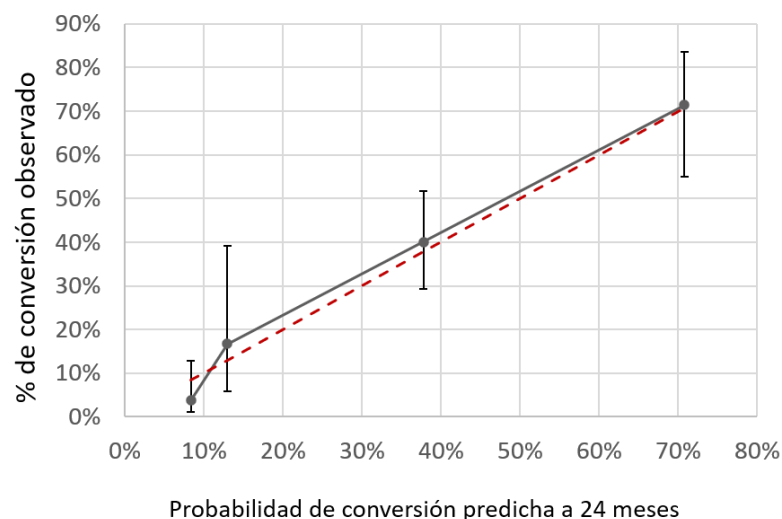


Gráfico 30. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 7% y para los de alto riesgo un 50,5%, con una sensibilidad del 88,9% (IC95% 46,9 – 64,4), especificidad del 60% (IC95% 46,9 – 64,6), un valor predictivo positivo de 50,5% (IC95% 41,1 – 59,9) y un valor predictivo negativo de 93% (IC95% 84,6 – 97). Esto se traduce en un riesgo 7,2 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.1.2 Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y ApoE

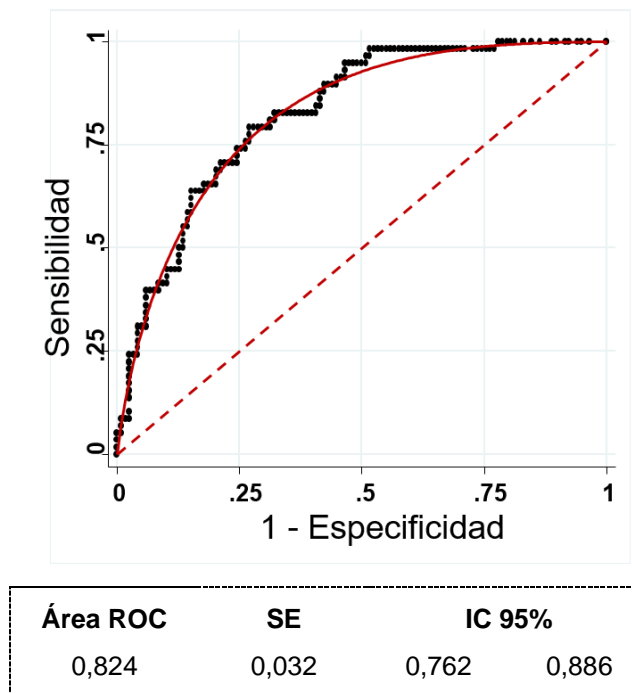
A diferencia de lo observado en el modelo clínico con ApoE a los 24 meses, en el caso de un modelo con valoración visual asistida, la positividad del ApoE pierde significación estadística. El valor basal del MMSE y el diagnóstico de un patrón de hipometabolismo tipo EA siguen siendo estadísticamente significativos (Tabla 44). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 31.

Tabla 44. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 24 meses.

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,054	0,038	- 0,020	0,128	0,152
Género (femenino)	- 0,021	0,396	- 0,798	0,755	0,957
MMSE	- 0,258	0,095	- 0,444	- 0,072	0,007
Visual EA	1,848	0,422	1,022	2,674	< 0,001
Visual No EA	0,629	0,629	- 0,603	1,861	0,317
Positividad ApoE	0,515	0,399	- 0,266	1,295	0,196
Constante	1,279	3,971	- 6,505	9,063	0,747

LR chi2 (6) = 52,87 p. < 0,001.

Gráfico 31. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 8% (IC95% 0,3 – 9,9) para el grupo de muy bajo riesgo, 17% (IC95% 14,2 – 42,1) para el de bajo riesgo, 37% (IC95% 24,8 – 55,1) para el riesgo medio y 66% (IC95% 51,1 – 76,8) para el riesgo alto. El gráfico 32 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

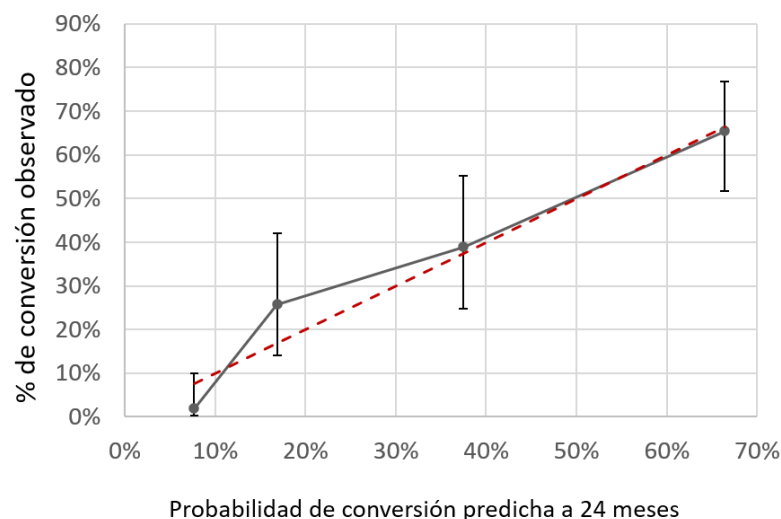


Gráfico 32. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 11,4% y para los de alto riesgo un 54,5%, con una sensibilidad del 82,8% (IC95% 71,1 – 90,4), especificidad del 66,1% (IC95% 57,2 – 74), un valor predictivo positivo de 54,5% (IC95% 44,2 – 64,5) y un valor predictivo negativo de 88,6% (IC95% 80,3 – 93,7). Esto se traduce en un riesgo 4,8 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.1.3 Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y PET-FDG (MCI-PET índice)

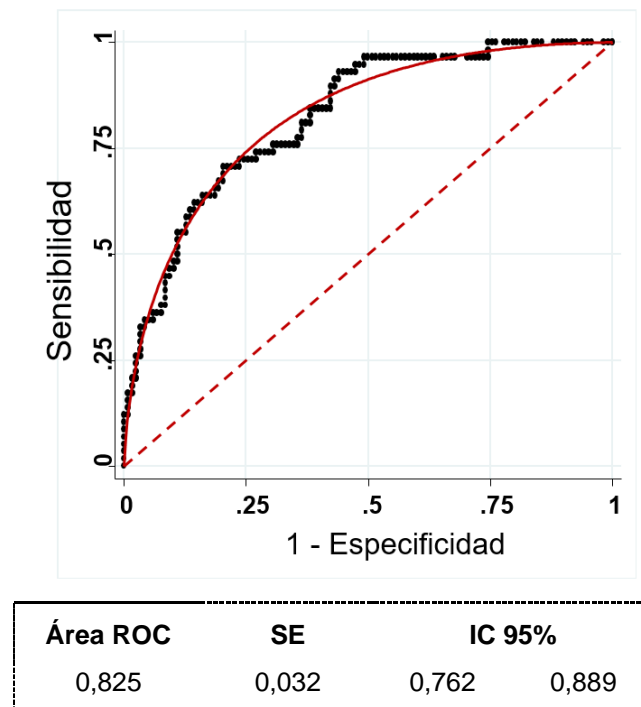
En esta modelo, el valor del índice MCI-PET índice sigue aportando información estadísticamente relevante, presentando un coeficiente positivo, lo cual traduce que, a mayor valor del índice, existe un mayor riesgo de progresión a demencia por EA. El valor basal del MMSE y el diagnóstico de un hipometabolismo tipo EA en el análisis visual asistido siguen siendo relevantes en el modelo (Tabla 45). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 33.

Tabla 45. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 24 meses.

Variables	Coeficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,060	0,038	- 0,015	0,135	0,115
Género (femenino)	0,028	0,401	- 0,758	0,815	0,944
MMSE	- 0,258	0,095	- 0,444	- 0,072	0,007
Visual EA	1,689	0,430	0,846	2,532	< 0,001
Visual No EA	0,639	0,628	- 0,592	1,869	0,309
MCI-PET índice	0,026	0,013	0,001	0,051	0,039
Constante	0,911	4,006	- 6,940	8,763	0,820

LR chi2 (6) = 56,01 p. < 0,001.

Gráfico 33. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y cálculo del MCI-PET index a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 8% (IC95% 1 – 12,8) para el grupo de muy bajo riesgo, 21% (IC95% 16,4 – 39,6) para el de bajo riesgo, 47% (IC95% 33 – 64,4) para el riesgo medio y 75% (IC95% 54,9 – 83,7) para el riesgo alto. El gráfico 34 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

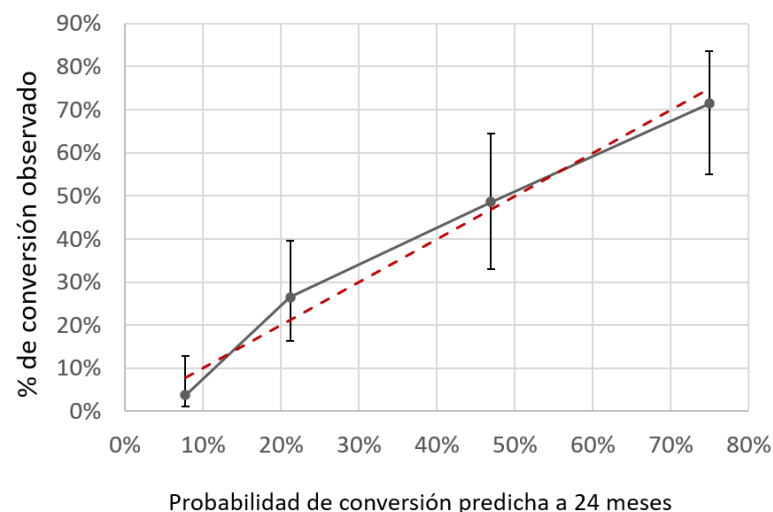


Gráfico 34. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET index a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB25 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 15,1% y para los de alto riesgo un 60%, con una sensibilidad del 72,4% (IC95% 59,8 – 82,2), especificidad del 76,3% (IC95% 67,8 – 83), un valor predictivo positivo de 60% (IC95% 48,3 – 70,7) y un valor predictivo negativo de 84,9% (IC95% 76,9 – 90,5). Esto se traduce en un riesgo 4 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.1.4 Modelo completo con valoración visual asistida

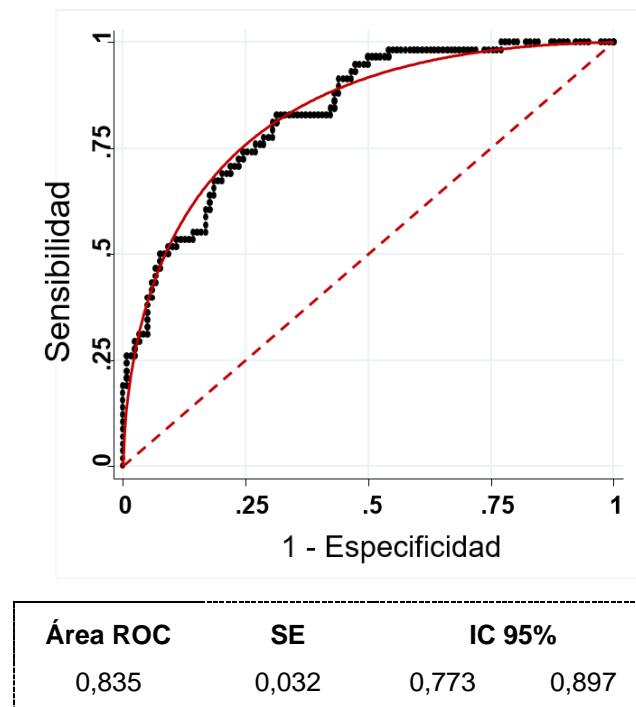
Mantienen su significación estadística dentro del modelo el valor basal del MMSE, el patrón de hipometabolismo tipo EA en la valoración visual asistida y el valor del MCI-PET índice. El ApoE, la edad y el género no resultan estadísticamente significativos (Tabla 46). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 35.

Tabla 46. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida, MCI-PET índice y ApoE a 24 meses.

Variables	Coefficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,063	0,038	- 0,012	0,138	0,102
Género (femenino)	0,071	0,405	- 0,724	0,864	0,862
MMSE	- 0,236	0,098	- 0,428	- 0,045	0,015
Visual EA	1,531	0,433	0,662	2,399	0,001
Visual No EA	0,596	0,641	- 0,660	1,852	0,352
MCI-PET índice	0,026	0,013	0,002	0,051	0,035
Positividad ApoE	0,546	0,405	- 0,248	1,341	0,178
Constante	- 0,143	4,083	- 8,146	7,860	0,972

LR chi2 (7) = 57,81 p. < 0,001.

Gráfico 35. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo con valoración visual asistida a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 7% (IC95% 0,3 – 9,9) para el grupo de muy bajo riesgo, 17% (IC95% 14,2 – 42,1) para el de bajo riesgo, 42% (IC95% 27,6 – 53,1) para el riesgo medio y 75% (IC95% 61 – 87,9) para el riesgo alto. El gráfico 36 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

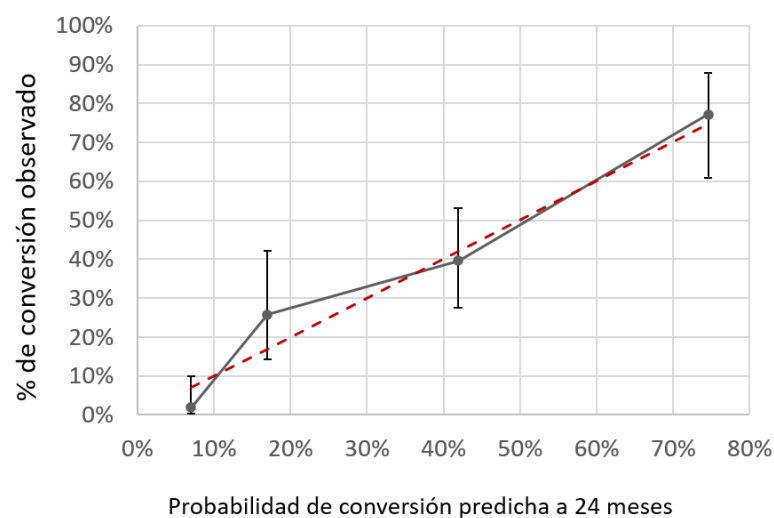


Gráfico 36. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo con valoración visual asistida a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 11,4% y para los de alto riesgo un 54,5%, con una sensibilidad del 82,8% (IC95% 71,1 – 90,4), especificidad del 66,1% (IC95% 57,2 – 74), un valor predictivo positivo de 54,5% (IC95% 44,2 – 64,5) y un valor predictivo negativo de 88,6% (IC95% 80,3 – 93,7). Esto se traduce en un riesgo 4,8 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.1.5 Comparación de los diferentes modelos

Al comparar el AUC de los diferentes modelos, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el modelo completo con valoración visual asistida y el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida con un valor de $\chi^2(1)=4,01$ y un valor de $p=0,045$. Si bien las comparaciones entre los restantes modelos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida con ApoE vs. el modelo completo con valoración visual asistida, fue la que más se acercó a la significación, con un valor de $\chi^2(1)=3,75$ y un valor de $p=0,053$ (Tabla 47).

Tabla 47. Comparación del AUC entre los diferentes modelos que incluyen la valoración visual asistida a 24 meses.

Modelos	AUC	Chi2	Valor de p.
Clínico VA vs. Completo VA	0,813 vs. 0,835	4,01	0,045
Clínico VA vs. ApoE	0,813 vs. 0,824	1,70	0,503
Clínico VA vs. MCI-PET índice	0,813 vs. 0,825	4,01	0,192
ApoE vs. MCI-PET índice	0,824 vs. 0,825	0,38	0,540
Completo VA vs. ApoE	0,835 vs. 0,824	3,75	0,053
Completo VA vs. MCI-PET índice	0,835 vs. 0,825	2,34	0,126

VA: valoración visual asistida, ApoE: apolipoproteína E

En el gráfico 37 se comparan las curvas ROC de los diferentes modelos, no apreciándose diferencias muy notables entre las curvas del modelo de variables clínicas con valoración visual asistida respecto al modelo con ApoE, mientras que el modelo completo y el modelo con el MCI-PET índice tienden a ser más parecidas.

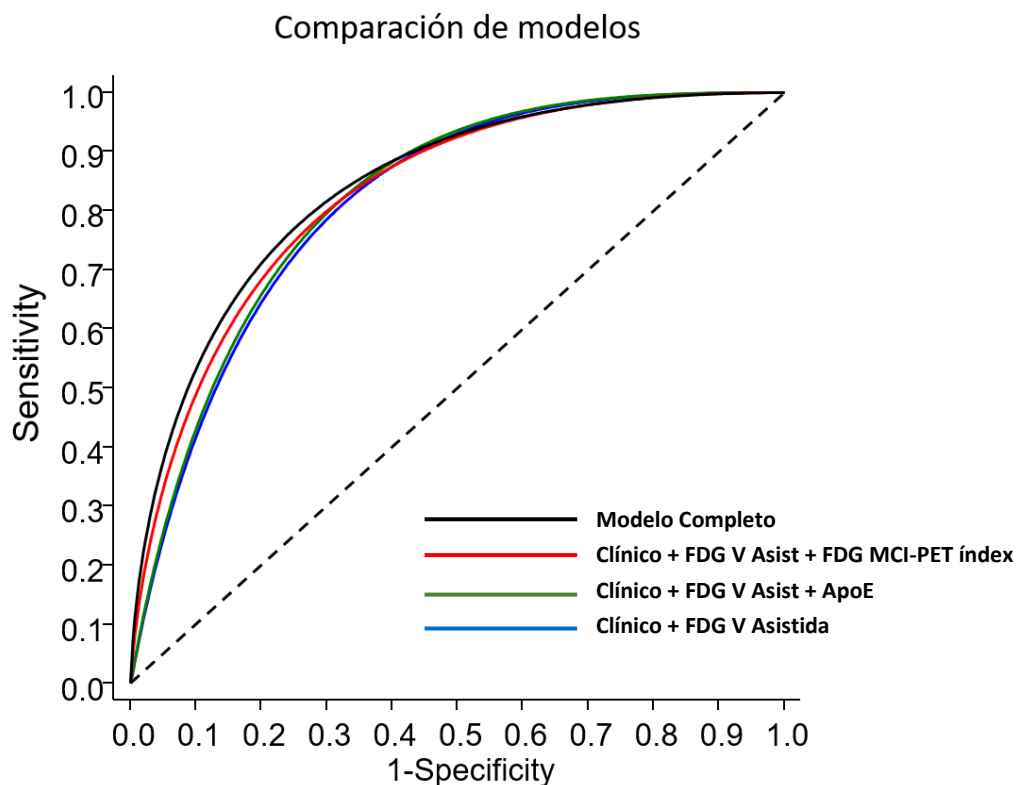


Gráfico 37. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos con valoración visual asistida a 24 meses.

La tabla 48 resume las AUC de los diferentes modelos con su error estándar (SE) e intervalos de confianza (IC 95%).

Tabla 48. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.

Modelos	AUC	SE	95% IC
Clínico VA	0,813	0,033	0,749 – 0,877
Clínico VA + ApoE	0,824	0,032	0,762 – 0,886
Clínico VA + MCI-PET índice	0,825	0,032	0,762 – 0,889
Clínico VA + ApoE + MCI-PET índice (completo VA)	0,835	0,032	0,772 – 0,897

VA: valoración visual asistida, ApoE: apolipoproteína E

La comparación de los modelos mediante medidas escalares de ajuste (FITSTAT) mostró que, desde el punto de vista matemático, el mejor modelo de predicción de progresión fue el modelo clínico con valoración visual asistida, seguido por el modelo con MCI-PET índice. La comparación de estos dos modelos mostro una

débil predilección sobre el modelo clínico con valoración visual asistida, lo cual sugiere que la información aportada por los sistemas de ayuda informáticos es de gran utilidad a la hora de predecir progresión a demencia tipo EA. Por otro lado, llama la atención que el modelo con ApoE es ligeramente mejor que el modelo completo, sin embargo, no supera al modelo con MCI-PET índice. Parece ser que, el modelo completo al ser más complejo no predice de forma clara el riesgo de progresión.

La tabla 49 detalla los valores de verosimilitud (LR) y del criterio de información Bayesiano (BIC) de cada modelo, así como sus diferencias absolutas y el grado de fortaleza desde el punto de vista matemático de cada modelo.

Tabla 49. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 24 meses.

	Modelos 1		Modelo 2		Nivel de soporte para el
	ApoE	Vs.	Clínico VA	Diferencia	modelo 1 vs. 2
LR	52,870		51,217	1,635	Positivo a favor del modelo clínico VA
BIC'	-21,847		-25,365	3,518	
	MCI-PET índice	Vs.	Clínico VA		
LR	56,013		51,217	4,796	Débil a favor del modelo clínico VA
BIC'	-24,991		-25,365	0,374	
	Completo VA	Vs.	Clínico VA		
LR	57,814		51,217	6,596	Positivo a favor del modelo clínico VA
BIC'	-2,620		-25,365	3,745	
	MCI-PET índice	Vs.	ApoE		
LR	56,013		52,870	3,144	Positivo a favor del modelo con MCI-PET índice
BIC'	-24,991		-21,847	-3,144	
	Completo VA	Vs.	ApoE		
LR	57,814		52,870	4,944	Débil a favor del modelo con ApoE
BIC'	-21,620		-21,847	0,227	
	MCI-PET índice	Vs.	Completo VA		
LR	56,013		57,814	-1,800	Positivo a favor del modelo con MCI-PET índice
BIC'	-24,991		-21,620	-3,370	

VA: Valoración visual asistida. Según el boletín técnico de STATA, las diferencias absolutas del **BIC** entre 0 - 2 representan un nivel de evidencia débil, entre 2 - 6 positiva, entre 6 - 10 fuerte y mayores de 10, muy fuerte ¹⁵⁷. Por otro lado, los valores de LR positivos >10 consideran que una prueba o modelo es altamente relevante, entre 5-10 su utilidad es buena, entre 2-5 es regular y menor de 2 es mala ¹⁵⁸.

A continuación, se agrupa de forma comparativa las gráficas previas de los porcentajes de conversión calculados respecto a los observados en cada modelo para la población del estudio. Cuando el grupo de riesgo es muy bajo, el porcentaje de conversión calculado no supera el 8%, en el grupo bajo se encuentra entre 13-21%, en el grupo intermedio entre 37-42% y en el grupo de riesgo alto entre 66-75%. Sin embargo, el porcentaje de conversión observado en el grupo muy bajo fue menor y en el bajo, levemente mayor a los calculados. Una clasificación de riesgo alto confiere un riesgo de conversión 9 veces mayor que un muy bajo, de 3,5 a 6 veces que un riesgo bajo y de 2 veces mayor que un riesgo intermedio.

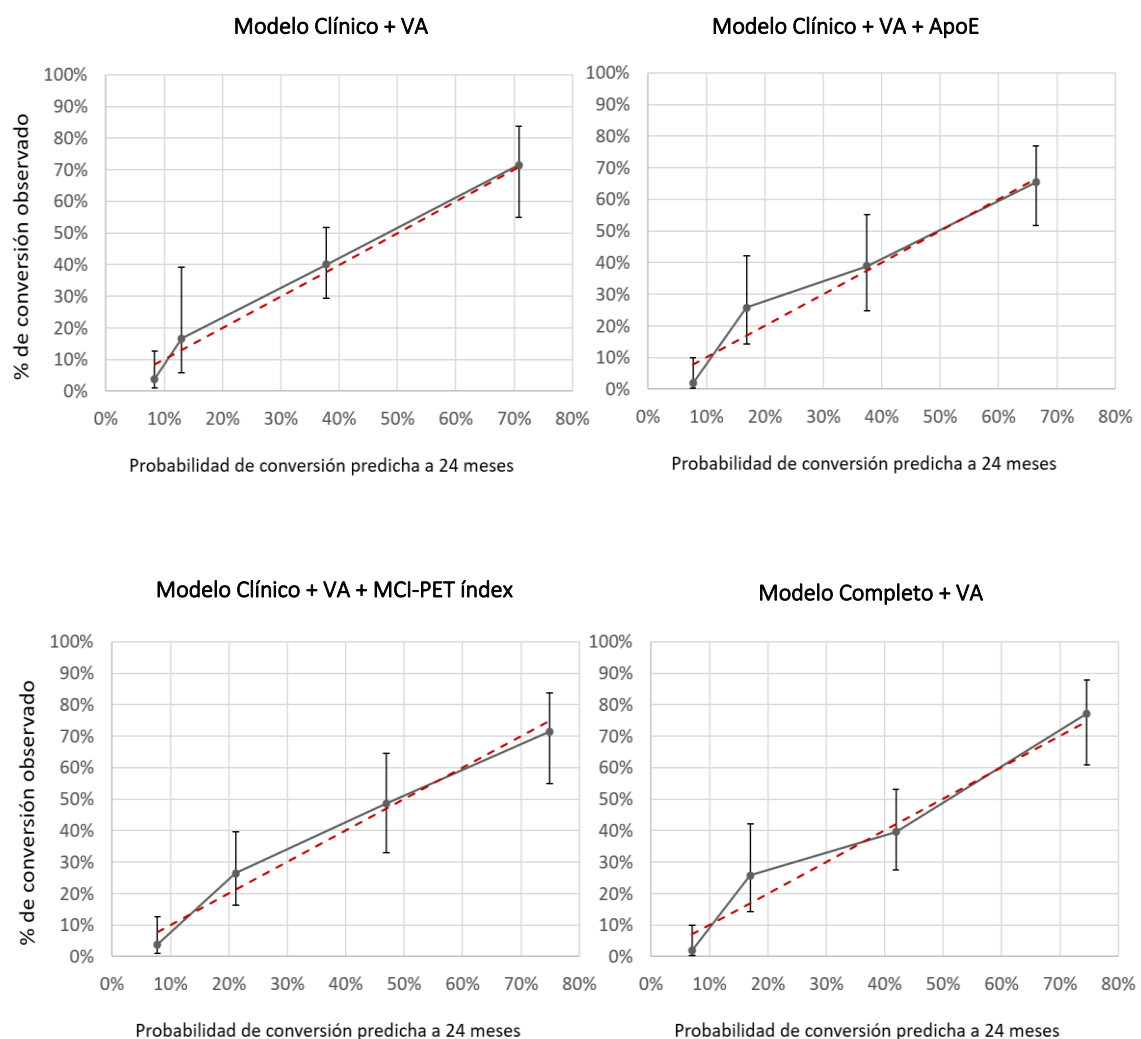


Gráfico 38. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos con valoración visual asistida vs. Las observadas a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB25 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

En resumen, la curva ROC a 24 meses del modelo Clínico + ApoE+ PET-FDG con valoración Visual Asistida + PET-FDG con MCI-PET índice presenta la mayor AUC=0,835, siendo también más específico (76%). El modelo de predicción Clínico + PET-FDG con Visual asistido fue más sensible (91%) y a su vez presentó el valor predictivo negativo más elevado (93%). Desde el punto de vista matemático, ambos modelos fueron igualmente sólidos para predecir progresión a demencia a 24 meses, siendo ligeramente mejor el modelo Clínico + PET-FDG con valoración visual asistida. Cuando el riesgo de progresión se clasifica de forma dicotómica, entre un 7% y un 15% de los sujetos con un bajo riesgo progresan a demencia por EA a dos años, aumentando de 4 a 7 veces cuando el riesgo es alto, (porcentaje de conversión entre el 50 y el 60%).

4.2.3 Modelos de regresión logística múltiple a 12 meses

4.2.3.1 Modelo de variables clínicas con valoración PET-FDG visual asistida

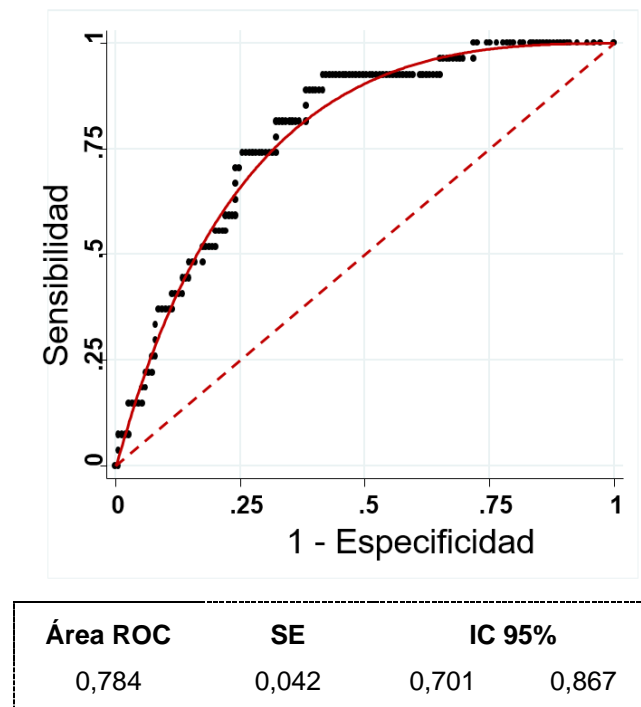
Tanto el valor basal del MMSE como la identificación de un patrón de hipometabolismo tipo EA, siguen teniendo significación estadística en un modelo de progresión a corto plazo. No obstante, la identificación de otros patrones de alteración metabólica no EA, también mostró un valor pronóstico. La edad y el género no son estadísticamente significativos (Tabla 50). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 39.

Tabla 50. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses.

Variables	Coefficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,026	0,048	- 0,067	0,120	0,528
Género (femenino)	- 0,654	0,482	- 1,600	0,291	0,175
MMSE	- 0,309	0,110	- 0,525	- 0,093	0,005
Visual EA	1,677	0,559	0,582	2,772	0,003
Visual No EA	1,587	0,745	0,127	3,047	0,033
Constante	4,024	4,639	- 5,068	13,115	0,386

LR chi2 (5) = 25,95 p. = 0,001.

Gráfico 39. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 2% (IC95% 0 – 9,5) para el grupo de muy bajo riesgo, 5% (IC95% 1,1 – 13,2) para el de bajo riesgo, 19% (IC95% 13,5 – 35,5) para el riesgo medio y 38% (IC95% 23,2 – 53,7) para el riesgo alto. El gráfico 40 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

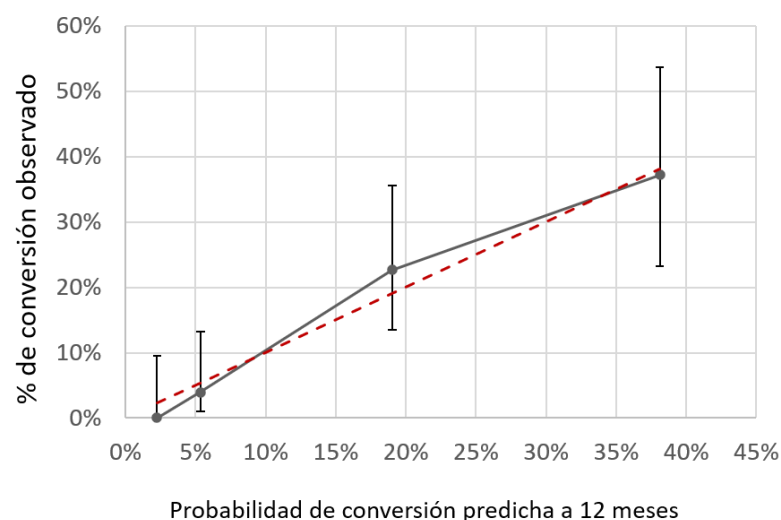


Gráfico 40. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 2,3% y para los de alto riesgo un 28,4%, con una sensibilidad del 93% (IC95% 76,6 – 97,9), especificidad del 58% (IC95% 49,7 – 65,4), un valor predictivo positivo de 28,4% (IC95% 20 – 38,6) y un valor predictivo negativo de 97,7% (IC95% 92,1 – 99,4). Esto se traduce en un riesgo 12,5 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.3.2 Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y ApoE

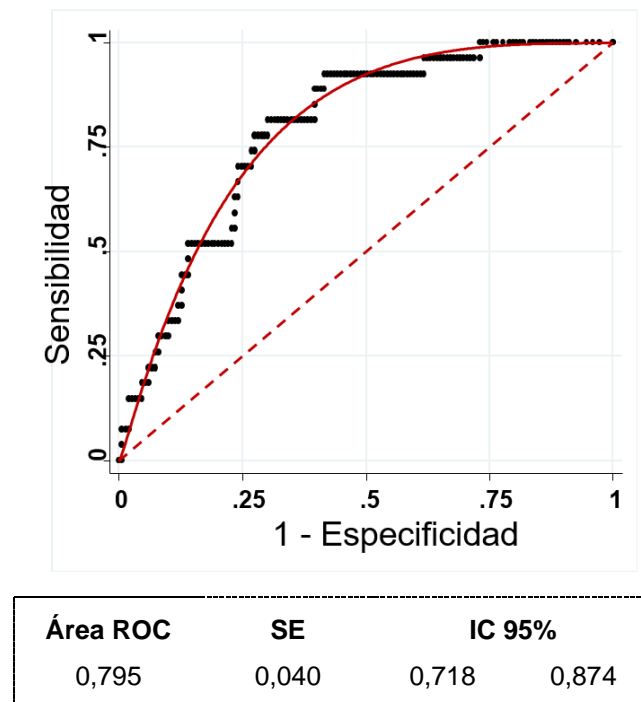
Al igual que lo observado en este mismo modelo de predicción a 24 meses. La positividad para el ApoE no presenta significación estadística en la probabilidad de conversión a muy corto plazo. El valor basal del MMSE y el diagnóstico de un patrón de hipometabolismo de tipo EA o no EA siguen siendo estadísticamente significativos (Tabla 51). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 41.

Tabla 51. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 12 meses.

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,027	0,048	- 0,067	0,128	0,575
Género (femenino)	- 0,641	0,484	- 1,590	0,308	0,185
MMSE	- 0,303	0,112	- 0,522	0,308	0,007
Visual EA	1,617	0,581	0,478	2,757	0,005
Visual No EA	1,566	0,748	0,010	3,033	0,036
Positividad ApoE	0,177	0,490	- 0,784	1,138	0,718
Constante	3,769	4,709	- 5,460	12,999	0,423

LR chi2 (6) = 26,08 p. = 0,002.

Gráfico 41. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE a 24 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 2% (IC95% 0 – 9,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 5% (IC95% 1,1 – 13) para el de bajo riesgo, 19% (IC95% 12,1 – 33,5) para el riesgo medio y 38% (IC95% 25,6 – 56,4) para el riesgo alto. El gráfico 42 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

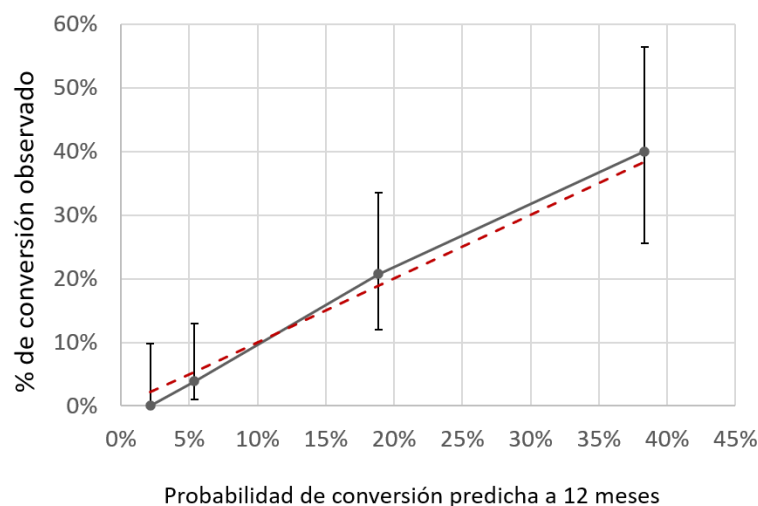


Gráfico 42. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Si se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 2,3% y para los de alto riesgo un 28,4%, con una sensibilidad del 92,6% (IC95% 76,6 – 97,9), especificidad del 57,7% (IC95% 49,7 – 65,4), un valor predictivo positivo de 28,4% (IC95% 20 – 38,6) y un valor predictivo negativo de 97,7% (IC95% 92,1 – 99,4). Esto se traduce en un riesgo 13 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.3.3 Modelo de variables clínicas, valoración PET-FDG visual asistida y MCI-PET índice

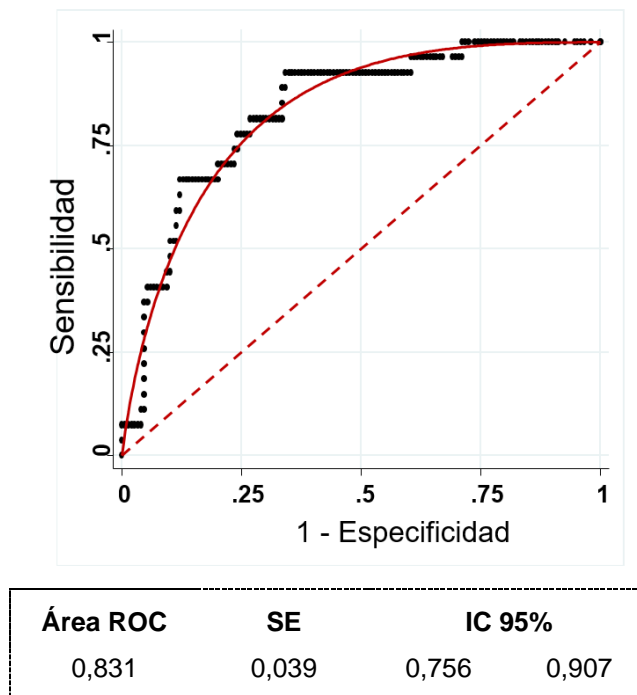
Al igual que en el modelo a 24 meses, el valor del MCI-PET índice, el valor basal del MMSE y el diagnóstico de un hipometabolismo tipo EA en el análisis visual asistido siguen siendo relevantes en el modelo (Tabla 52). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 43.

Tabla 52. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 24 meses.

Variables	Coficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,053	0,050	- 0,046	0,153	0,293
Género (femenino)	- 0,599	0,502	- 1,583	0,386	0,234
MMSE	- 0,275	0,118	- 0,505	- 0,044	0,020
Visual EA	1,101	0,611	- 0,097	2,299	0,072
Visual No EA	1,520	0,752	0,046	2,994	0,043
MCI-PET índice	0,033	0,013	0,008	0,057	0,009
Constante	0,955	4,967	- 8,780	10,691	0,847

LR chi2 (6) = 33,19 p. < 0,001.

Gráfico 43. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y MCI-PET índice a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 2% (IC95% 0 – 9,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 5% (IC95% 1,1 – 13) para el de bajo riesgo, 16% (IC95% 7,9 – 27,1) para el riesgo medio y 43% (IC95% 33 – 64,4) para el riesgo alto. El gráfico 44 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

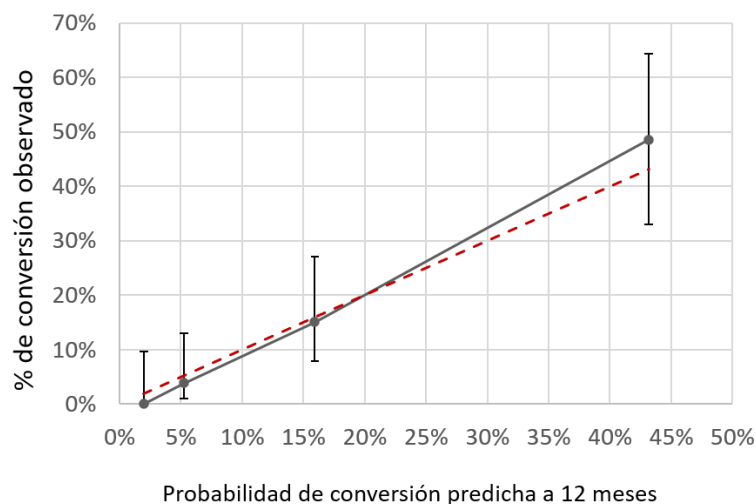


Gráfico 44. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 2,3% y para los de alto riesgo un 28,4%, con una sensibilidad del 72,4% (IC95% 76,6 – 97,9), especificidad del 58% (IC95% 49,7 – 65,4), un valor predictivo positivo de 28,4% (IC95% 20 – 38,6) y un valor predictivo negativo de 97,7% (IC95% 92,1 – 99,4). Esto se traduce en un riesgo 13 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.3.4 Modelo completo con valoración PET-FDG visual asistida

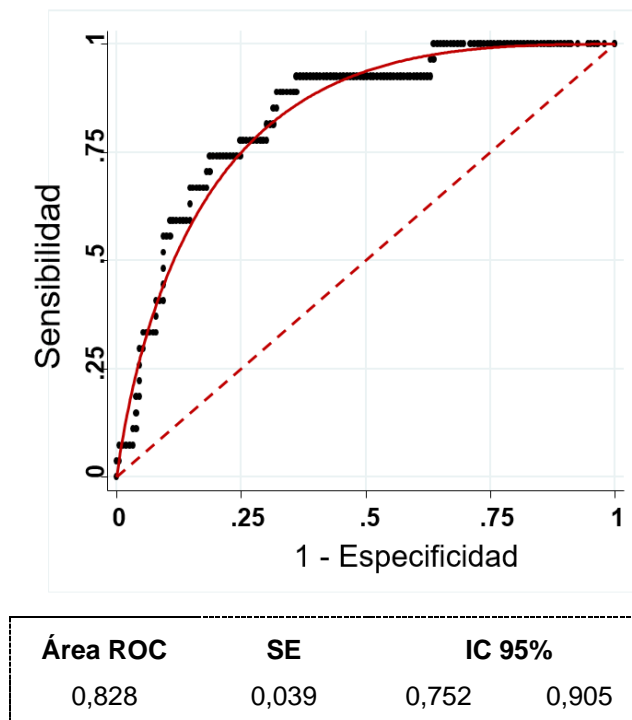
Mantienen su significación estadística dentro del modelo las variables MMSE y el patrón de hipometabolismo tipo no EA. Llama la atención que, el observar un patrón de hipometabolismo tipo EA no es siempre indicativo de conversión a corto plazo. Sin embargo, el grado de hipometabolismo en la corteza cingular posterior, medida mediante el MCI-PET índice, sigue aportando información estadísticamente significativa al modelo. Las restantes variables no fueron significativas desde el punto de vista estadístico (Tabla 53). El área bajo la curva ROC obtenida para este modelo se muestran en el gráfico 45.

Tabla 53. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida, MCI-PET índice y ApoE a 12 meses.

Variables	Coefficiente	SE	IC 95%		Valor de p.
Edad	0,055	0,051	- 0,045	0,154	0,281
Género (femenino)	- 0,574	0,505	- 1,564	0,416	0,256
MMSE	- 0,264	0,120	- 0,501	- 0,028	0,029
Visual EA	1,024	0,626	- 0,203	2,251	0,102
Visual No EA	1,495	0,758	0,010	2,980	0,048
MCI-PET índice	0,033	0,013	0,008	0,057	0,008
Positividad ApoE	0,260	0,505	- 0,730	1,250	0,607
Constante	0,449	5,109	- 9,566	10,462	0,930

LR chi2 (7) = 33,45 p. < 0,001.

Gráfico 45. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo con valoración visual asistida a 12 meses.



La calibración del modelo en cuatro categorías de riesgo muestra una probabilidad de progresión del 2% (IC95% 0 – 6,7) para el grupo de muy bajo riesgo, 8% (IC95% 4,6 – 10,3) para el de bajo riesgo, 18% (IC95% 10 – 15,9) para el riesgo medio y 43% (IC95% 15,2 – 16,1) para el riesgo alto. El gráfico 46 compara las probabilidades predichas con las observadas en la muestra.

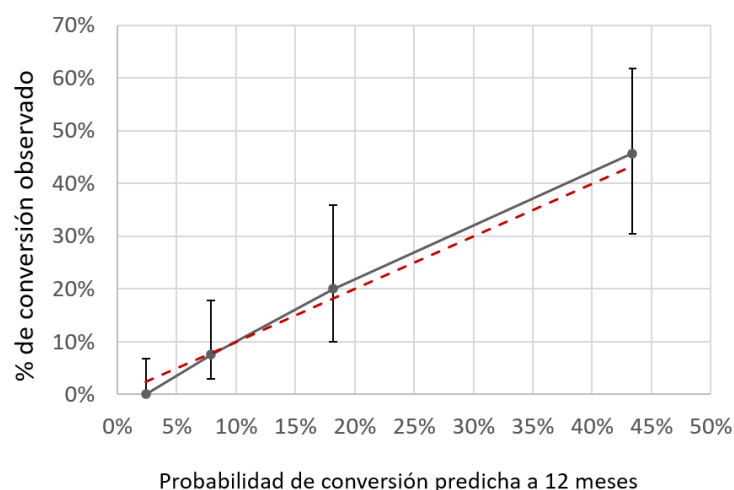


Gráfico 46. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo con valoración visual asistida a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza

Cuando se clasifican las categorías de riesgo de manera dicotómica, el porcentaje de progresión observado en el grupo de bajo riesgo es de un 11,4% y para los de alto riesgo un 32,9%, con una sensibilidad del 85,2% (IC95% 67,5 – 94,1), especificidad del 68,5% (IC95% 60,6 – 75,4), un valor predictivo positivo de 32,9% (IC95% 23 – 44,5) y un valor predictivo negativo de 96,2% (IC95% 90,7 – 98,5). Esto se traduce en un riesgo 9 veces mayor de progresión en los sujetos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo.

4.2.3.5 Comparación de los diferentes modelos

Al comparar el AUC de los diferentes modelos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la comparación entre el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE vs. el modelo completo con valoración visual asistida, fue la que más se acercó a la significación, con un valor de $\chi^2(1)=3,65$ y un valor $p=0,056$. Este resultado parece estar en consonancia con lo observado en la comparativa de las AUC de los modelos a 12 meses sin la valoración visual asistida y que indicaría que, a muy corto plazo, la positividad en el ApoE parece no ser un buen predictor de conversión a demencia tipo EA (Tabla 54).

Tabla 54. Comparación del AUC entre los diferentes modelos que incluyen la valoración visual asistida a 12 meses.

Modelos	AUC	Chi2	Valor de p.
Clínico VA vs. Completo VA	0,784 vs. 0,828	0,44	0,505
Clínico VA vs. ApoE	0,784 vs. 0,796	2,05	0,152
Clínico VA vs. MCI-PET índice	0,784 vs. 0,831	0,25	0,618
ApoE vs. MCI-PET índice	0,796 vs. 0,831	2,53	0,119
Completo VA vs. ApoE	0,828 vs. 0,796	3,65	0,056
Completo VA vs. MCI-PET índice	0,828 vs. 0,831	0,14	0,709

VA: valoración visual asistida, ApoE: apolipoproteína E

En el gráfico 47 se aprecia como las curvas del modelo completo con valoración visual asistida y del modelo con MCI-PET índice son muy similares, diferenciándose notoriamente de los otros dos modelos.

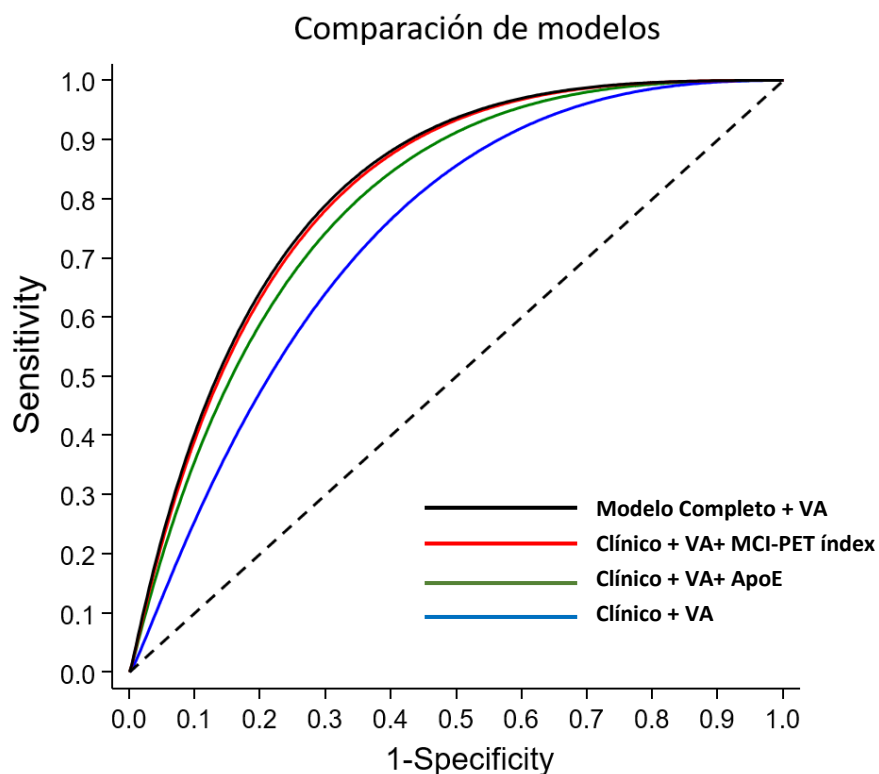


Gráfico 47. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos con valoración visual asistida a 12 meses.

La tabla 55 resume las AUC de los diferentes modelos con su error estándar (SE) e intervalos de confianza (IC 95%).

Tabla 55. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.

Modelos	AUC	SE	95% IC
Clínico con VA	0,784	0,042	0,701 – 0,867
Clínico VA + ApoE	0,796	0,040	0,718– 0,874
Clínico VA + MCI-PET índice	0,831	0,039	0,756 – 0,907
Clínico VA + ApoE + MCI-PET índice (completo VA)	0,828	0,039	0,759 – 0,905

VA: valoración visual asistida, ApoE: apolipoproteína E

La comparación de los modelos mediante medidas escalares de ajuste (FITSTAT) mostró que, desde el punto de vista matemático, el mejor modelo de predicción de progresión fue el modelo clínico con valoración visual asistida y el MCI-PET índice, a diferencia de lo observado en los modelos de predicción a 24 meses, donde el modelo clínico con valoración visual asistida era el mejor. De igual forma

a lo observado en los modelos a 24 meses, el modelo completo no es tan buen predictor de conversión a corto plazo. La tabla 56 detalla los valores de verosimilitud (LR) y del criterio de información Bayesiano (BIC) de cada modelo, así como sus diferencias absolutas y el grado de fortaleza desde el punto de vista matemático de cada modelo.

Tabla 56. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos con valoración visual asistida a 12 meses.

	Modelos 1		Modelo 2		Nivel de soporte para el
	ApoE	Vs.	Clínico VA	Diferencia	modelo 1 vs. 2
LR	26,081		25,951	0,131	Positivo a favor del modelo clínico VA
BIC'	4,942		-0,098	5,040	
	MCI-PET index	Vs.	Clínico VA		
LR	33,188		25,951	7,237	Positivo a favor del modelo con MCI-PET index
BIC'	-2,165		-0,098	-2,067	
	Completo VA	Vs.	Clínico VA		
LR	33,454		25,951	7,503	Positivo a favor del modelo clínico VA
BIC'	2,740		-0,098	2,838	
	MCI-PET index	Vs.	ApoE		
LR	33,188		26,081	7,107	Fuerte a favor del modelo con MCI-PET index
BIC'	-2,165		4,942	-7,107	
	Completo VA	Vs.	ApoE		
LR	33,454		26,081	7,373	Positivo a favor del modelo completo VA
BIC'	2,740		4,942	-2,202	
	MCI-PET index	Vs.	Completo VA		
LR	33,188		34,454	-0,266	Positivo a favor del modelo con MCI-PET index
BIC'	-2,165		2,740	-4,905	

VA: Valoración visual asistida. Según el boletín técnico de STATA, las diferencias absolutas del **BIC** entre 0 - 2 representan un nivel de evidencia débil, entre 2 - 6 positiva, entre 6 - 10 fuerte y mayores de 10, muy fuerte ¹⁵⁷. Por otro lado, los valores de LR positivos >10 consideran que una prueba o modelo es altamente relevante, entre 5-10 su utilidad es buena, entre 2-5 es regular y menor de 2 es mala ¹⁵⁸.

A continuación, se ilustra de forma comparativa las gráficas previas de los porcentajes de conversión calculados vs los observados en cada modelo para la población del estudio. En los grupos de riesgo muy bajo y bajo, el porcentaje de conversión calculado no supera el 5% para todos los modelos, exceptuando el modelo completo con valoración visual asistida que es ligeramente mayor. En el grupo de riesgo medio el porcentaje de conversión se encuentra entre el 15-20%, mientras que el riesgo alto se encuentra entre el 35-45%. El porcentaje de conversión observado es ligeramente mayor al predicho en los grupos de riesgo intermedio y alto para todos los modelos. Una clasificación de riesgo alto confiere

un riesgo de conversión 9 veces mayor que un muy bajo o bajo riesgo y, 2 veces mayor que un riesgo intermedio.

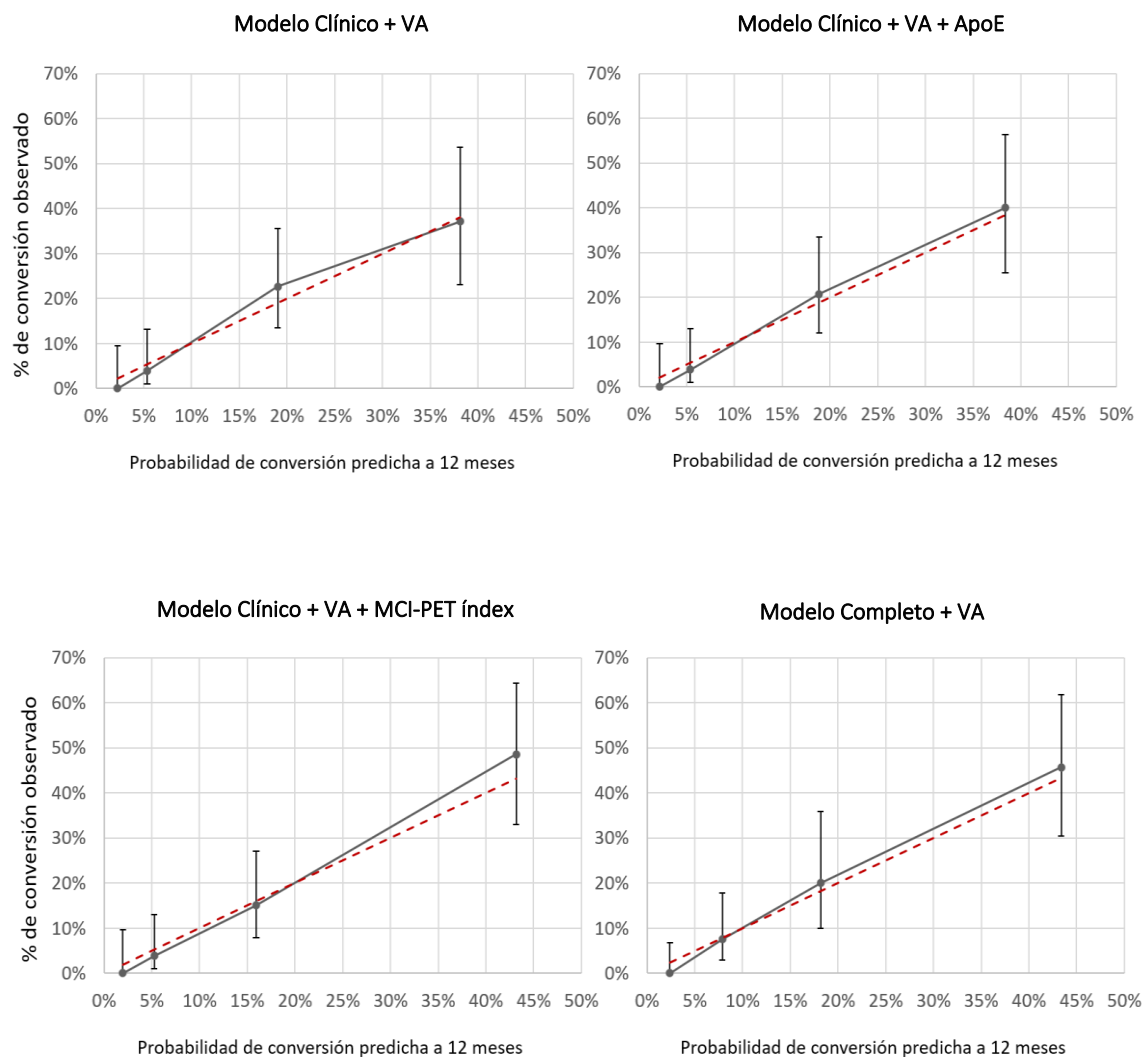


Gráfico 48. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos con valoración visual asistida vs. Las observadas a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.

En resumen, los resultados de predicción del riesgo de conversión a demencia de los diferentes modelos analizados son más precisos a los 12 que a los 24 meses. La curva ROC a 12 meses del modelo Clínico + ApoE + PET-FDG con valoración visual asistido + PET-FDG con MCI-PET índice presentó el valor más elevado de $AUC=0,828$, con la máxima especificidad (68%). Sin embargo, los restantes modelos presentan una sensibilidad (93%-92,6%), una especificidad

(58%-57,7%) y un valor predictivo negativo (97,7%) similar entre sí, aunque la sensibilidad y el valor predictivo negativo son superiores al del modelo completo. Cuando el riesgo de progresión se clasifica de forma dicotómica, entre un 2% y un 4% de los sujetos con un bajo riesgo progresan a demencia por EA a los 12 meses, multiplicándose el riesgo por 9 a 13 veces si se clasifican como alto riesgo (porcentaje de conversión 28 y el 33%). La Tabla 57 resume los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos con valoración visual asistida (3D-SSP) a 12 y 24 meses, al igual que, sus valores de precisión.

Tabla 57. Resumen de los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos con valoración visual asistida a 12 y 24 meses, con sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Modelo	Riesgo de conversión predicho en %		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Aumento del riesgo Alto vs. Bajo
	Bajo	Alto					
Modelos a 24 meses							
Clínico + VA	7	50,5	91,4	55,9	50,5	93	7,2
Clínico + VA + ApoE	11,4	54,5	82,8	66,1	54,5	88,6	4,8
Clínico + VA + MCI-PET índice	15,1	60	72,4	76,3	60	84,9	4
Clínico Completo + VA	11,4	54,5	82,8	66,1	54,5	88,6	4,8
Modelos a 12 meses							
Clínico + VA	2,3	28,4	93	58	28,4	97,7	12,5
Clínico + VA + ApoE	2,3	28,4	92,6	57,7	28,4	97,7	12,5
Clínico + VA + MCI-PET índice	2,3	28,4	93	58	28,4	97,7	12,5
Clínico Completo + VA	3,8	32,9	85,2	68,5	32,9	96,2	9

VA: valoración visual asistida por software (3D-SSP), **ApoE:** Apolipoproteína E, **MCI-PET Índice:** Valor semicuantitativo del hipometabolismo en la región del cíngulo posterior.

5. Análisis del metabolismo cerebral de glucosa y la carga de amiloide cortical.

En este apartado se explora la correlación entre las mediciones paramétricas AD-PET y MCI-PET *índex*, al igual que, del modelo probabilístico AD-Conversion Score con la presencia de amiloide cortical en un subgrupo de pacientes a los que adicionalmente se les realizó un estudio PET con ^{11}C -PIB.

5.1 Características de la población.

El estudio PET-amiloide fue realizado en un total de 56 sujetos, 38 pertenecían al grupo control y 18 al grupo con DCL-a. En 18 sujetos la exploración fue positiva para la presencia de depósito cerebral de $\text{A}\beta$, conformado por 13 sujetos del grupo con DCL-a (72,2%) de los cuales 11 presentaron positividad para el factor de riesgo genético ApoE.

Se encontraron diferencias significativas al comparar a los sujetos con estudio PET positivo respecto a los negativos, presentando una media de edad mayor (75 vs 71,7 años, $p=0,018$), una media en el valor del MMSE menor (27,4 vs 29,3), un mayor porcentaje de sujetos con DCL-a (72,2% vs 13,2%) y con positividad para el factor de riesgo genético ApoE (61,1% vs 13,2%), todos ellos con un valor $p < 0,001$. El nivel educativo mostró una tendencia a la significación estadística con una media de años de educación menor el grupo con PET-amiloide positivo (10,4 vs 12,4 años, $p=0,057$), mientras que no se apreciaron diferencias al comparar por género. En la tabla 58 se resumen los valores de p observados al comparar entre ambos grupos para cada una de las variables descritas.

Tabla 58. Características en el subgrupo con PET amiloide en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE según la positividad o negatividad del estudio.

	A β -PET (-) 38 (67,9%)	A β -PET (+) 18 (32,1%)	Valor de p.
Edad (años)			
Media \pm DS	71,7 (4,2)	75 (5,8)	0,018
Sexo			
Mujer n ^o (% del grupo)	17 (44,7)	9 (50)	0,712
Nivel educativo			
Media en años \pm DS	12,5 (4)	10,4 (4,5)	0,057
Sanos / DCL-a			
(% DCL-a)	33/5 (13,2)	5 /13 (72,2)	< 0,001
MMSE			
Media \pm DS	29,3 (1,1)	27,4 (1,9)	< 0,001
ApoE 4 positivo			
(% del grupo)	5 (13,2)	11 (61,1)	< 0,001

En resumen, Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentando los sujetos con estudios PET-amiloide positivo una media de edad mayor, un menor valor basal del MMSE, un porcentaje más elevado de sujetos con DCL-a y con presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE. Además, la media de años de educación, la cual fue menor, mostró una clara tendencia a la significación.

5.2 Valoración cuantitativa de la carga cerebral de amiloide.

El valor medio del índice de retención SUVr en el grupo de 18 sujetos con PET-amiloide positivo (SUVr $\geq 1,4$) fue de 1,65, mientras que en el grupo de 38 sujetos con estudio negativo fue de 1,10. Los valores observados para los sujetos con PET-amiloide positivo que progresaron a demencia y el de los que permanecieron estables fue similar (1,66 vs. 1,64, respectivamente).

Respecto al factor de riesgo genético ApoE en el grupo con PET-amiloide positivo, 11 sujetos fueron portadores del alelo $\epsilon 4$, los cuales mostraron un valor mayor en el índice de retención respecto a los 7 sujetos no portadores (1,71 vs. 1,55, respectivamente). Particularmente, los sujetos que permanecieron estables presentaron un valor mayor que el del grupo que progresó (1,73 vs. 1,67, respectivamente). En el caso de los 7 sujetos con estudio PET-amiloide positivo y

ApoE negativo, los 3 sujetos que progresaron mostraron un valor mayor que el de los que permanecen estables (1,64 vs 1,48, respectivamente), no obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los valores del índice de retención de amiloide SUVr anteriormente descritos se resumen en las tablas 59 y 60. Añadir valores de significación y describir aparte la $p=0,077$ de los ApoE – tendiente a la significación.

Tabla 59. Valor del índice de retención de amiloide SUVr en sujetos con PET-amiloide positivo y negativo y su relación con el factor de riesgo genético ApoE.

	A β -PET (-)	A β -PET (+)	Valor p.
Nº sujetos	38	18	
SUVr \pm (SD)	1,10 (0,07)	1,65 (0,16)	0,001
Progresan a EA	2	7	
SUVr \pm (SD)	1,07 (0,14)	1,66 (0,16)	0,001
ApoE +	5	11	
SUVr \pm (SD)	1,12 (0,10)	1,71 (0,15)	< 0,001
ApoE -	33	7	
SUVr \pm (SD)	1,09 (0,06)	1,55 (0,14)	

Tabla 60. Progresión a demencia y valores del índice de retención SUVr en relación con el factor de riesgo genético ApoE.

	Progresan a demencia EA	Permanecen estables	Valor p.
Nº ApoE +	4	7	
SUVr \pm (SD)	1,67 (0,19)	1,73 (0,13)	0,850
Nº ApoE -	3	4	
SUVr \pm (SD)	1,64 (0,15)	1,48 (0,09)	0,077

En resumen, los sujetos PET-amiloide positivo portadores del alelo $\epsilon 4$ del ApoE muestran un valor medio en el SUVr mayor al de los sujetos no portadores. Sin embargo, esta mayor carga cortical de amiloide en el grupo con ApoE positivo parece no condicionar un mayor riesgo de progresión a demencia. En el caso de sujetos no portadores del alelo $\epsilon 4$ si se apreció un valor en el índice de retención SUVr mayor que en el grupo de sujetos que progresó a demencia.

5.3 Correlación de los parámetros cuantitativos de la PET-FDG y de la PET-Amiloide.

En los sujetos con PET-amiloide positivo el valor del AD-PET índice de 15,7 (RIC 0,7 – 86,3) fue mayor que en el grupo con estudio negativo de 0,7 (RIC 0 – 4,9), al igual que en el MCI-PET índice, con un valor de 2 (RIC 0 – 14,6) en el grupo positivo y de 0 (RIC 0 - 0,40) en el grupo negativo. Este mismo comportamiento se observó en el AD-Conversion Score, con un valor de 0,29 (RIC 0,16 – 0,62) para el grupo PET-amiloide positivo y de 0,09 (RIC 0,07 – 0,13) para el grupo negativo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un valor $p=0,002$ para el AD-PET índice, de 0,006 para el MCI-PET índice y $<0,001$ para el AD-Conversion Score. Estas diferencias se muestran en el gráfico 49.

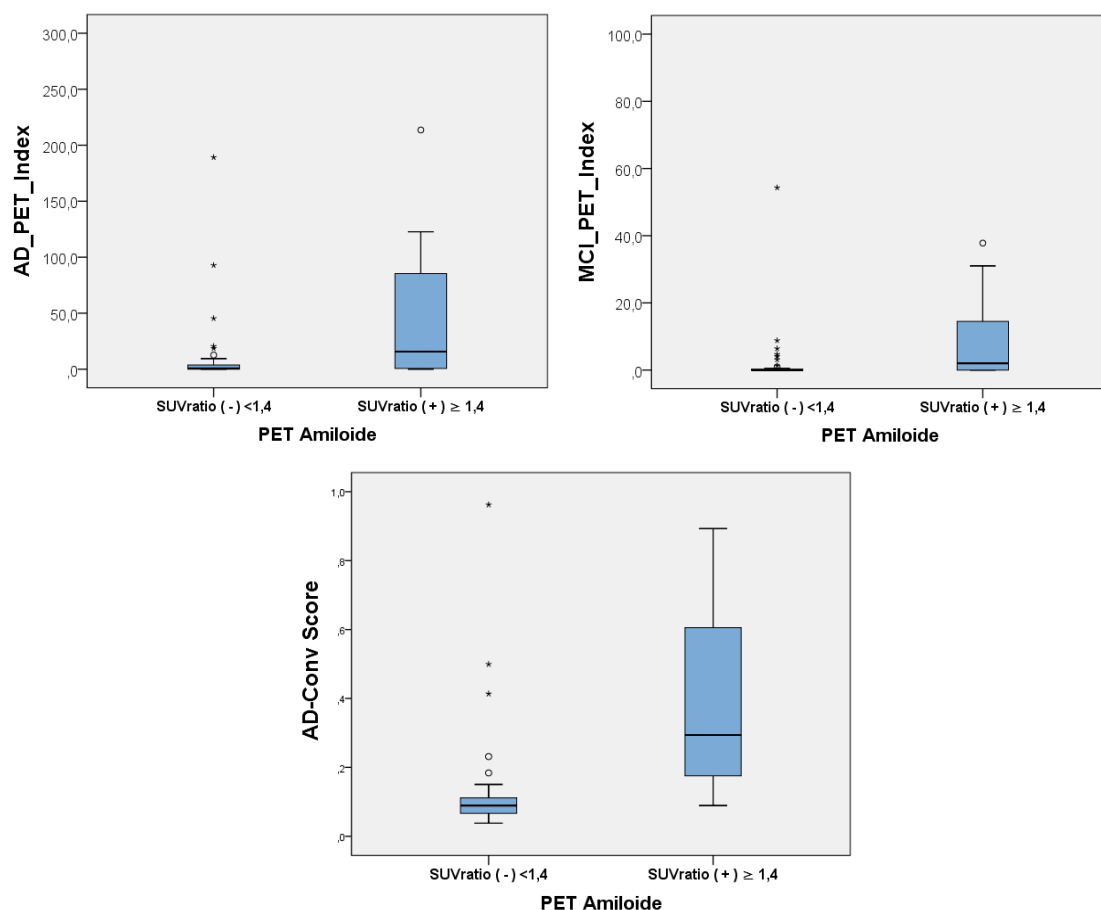


Gráfico 49. Correlación entre los valores del AD-PET índice, MCI-PET índice y del AD-Conversion score con la carga cerebral de amiloide observada en los estudios PET.

En resumen, los sujetos con estudios PET amiloide positivo mostraron valores significativamente más elevados en las medidas cuantitativas del grado de hipometabolismo cerebral AD-PET y MCI-PET índice, al igual que en el modelo probabilístico de progresión AD conversión score.

5.4 Correlación entre la carga cerebral de amiloide y el modelo de predicción de progresión a demencia AD-Conversion score.

Para la carga cerebral de amiloide y el valor del AD-Conversion Score se observó una correlación de Spearman moderada (coeficiente=0.581; $p < 0.001$). En el siguiente diagrama de dispersión (Gráfico 50), se aprecia como los sujetos con menor carga de amiloide cerebral se agrupan en el recuadro verde, presentando la gran mayoría, valores más bajos en el AD-Conversion Score. Por el contrario, en el recuadro rojo se agrupan de forma más dispersa, los sujetos con mayor carga cerebral de amiloide y con los valores más altos en el AD-Conversion Score.

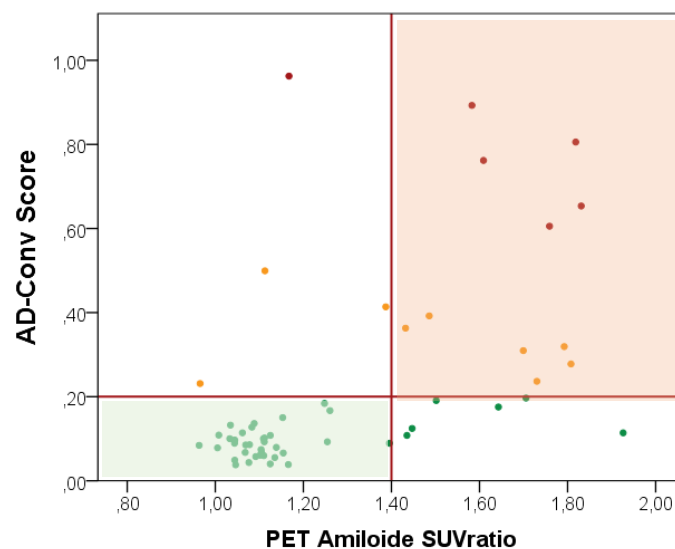


Gráfico 50. Diagrama de dispersión comparando el valor del AD-Conversion Score vs. El SUVratio del PET-amiloide.

En resumen, los sujetos que obtuvieron valores más patológicos en el AD-Conversion Score, mostraron de forma mayoritaria un depósito de amiloide cerebral más elevado.

5.5 Predicción de la progresión a demencia por EA.

De los 18 sujetos del grupo con DCL-a la mitad progresó a demencia por EA, 13 presentaban estudio PET amiloide positivo (72,2%), de los cuales 7 progresaron a demencia (53,8%), 4 a los 12 meses de seguimiento (30,7%) y 3 a los 24 meses (23%). Los restantes 6 pacientes con estudio PET-amiloide positivo (46,2%) permanecieron cognitivamente estables. Ninguno de los 38 sujetos del grupo control progresó a demencia durante los 24 meses de seguimiento, presentando sólo 5 de ellos un estudio PET amiloide positivo (13%).

Por otra parte, 8 de los 13 sujetos con PET amiloide positivo (61%) presentaban patrón de hipometabolismo tipo EA en el estudio con PET-FDG, 6 progresaron a demencia (la mitad a los 12 meses y la otra a los 24 meses) y 2 permanecieron estables. La tabla 61 resume el número de sujetos que progresa a demencia por EA y que muestra positividad para ambos biomarcadores de imagen.

Tabla 61. Progresión a demencia por EA según el valor de los biomarcadores PET-amiloide y PET-FDG en el grupo con DCL-a.

		DCL-a progresor	DCL-a No progresor
		9	9
Amiloide + 13	FDG +	6 (46,2%)	2 (15,4%)
	FDG -	1 (7,6%)	4 (30,8%)
Amiloide - 5	FDG +	2 (40%)	0
	FDG -	0	3 (60%)

La PET amiloide para este subgrupo de pacientes mostró una sensibilidad para la predicción de conversión a demencia del 77,8%, una especificidad del 76,6% un valor predictivo positivo del 38,9% y un valor predictivo negativo del 94,7%.

Dentro del grupo de sujetos que progresó a demencia destacan 3 sujetos, uno con PET-amiloide positivo y PET-FDG negativo y dos con PET-amiloide negativo y PET-FDG positivo. El primer sujeto ha sido un error de clasificación por parte de los evaluadores tanto en el análisis visual clásico como en el asistido, influenciado por la calidad de la imagen en el análisis visual clásico y en el asistido principalmente por la distribución del hipometabolismo al comparar con la base de datos de normalidad como se muestra en las ilustraciones 23 y 24.

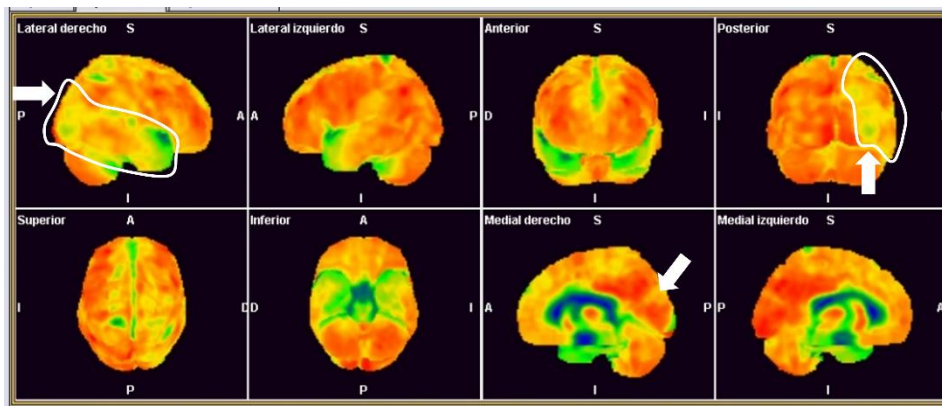


Ilustración 23. Sujeto con estudio PET-amiloide + / PET-FDG - que progresó a demencia por EA proyección 3D-SSP.

En esta proyección de máxima intensidad 3D-SSP se aprecia una asimetría del metabolismo hemisférica izquierda principalmente en la región temporo-parietal y occipital con un leve compromiso del cíngulo posterior derecho (Flechas blancas), sugiriendo un patrón de hipometabolismo atípico (variante posterior de la EA). La cuantificación del grado de hipometabolismo es bajo, con un valor del AD-PET index de 15,6 que se encuentra por debajo de la mediana de los sujetos que progresaron de 34,8. Sin embargo, el MCI-PET índice de 6,8 es ligeramente superior a la observada en el grupo progresor de 6,1.

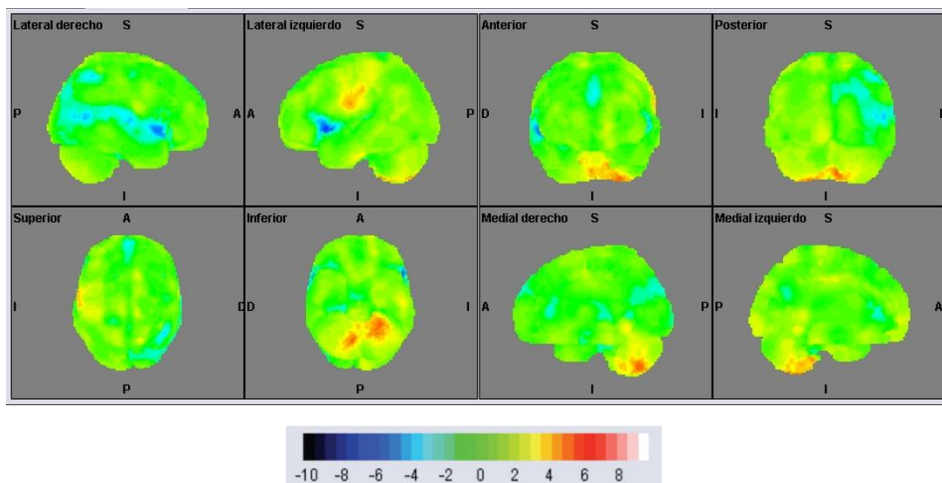


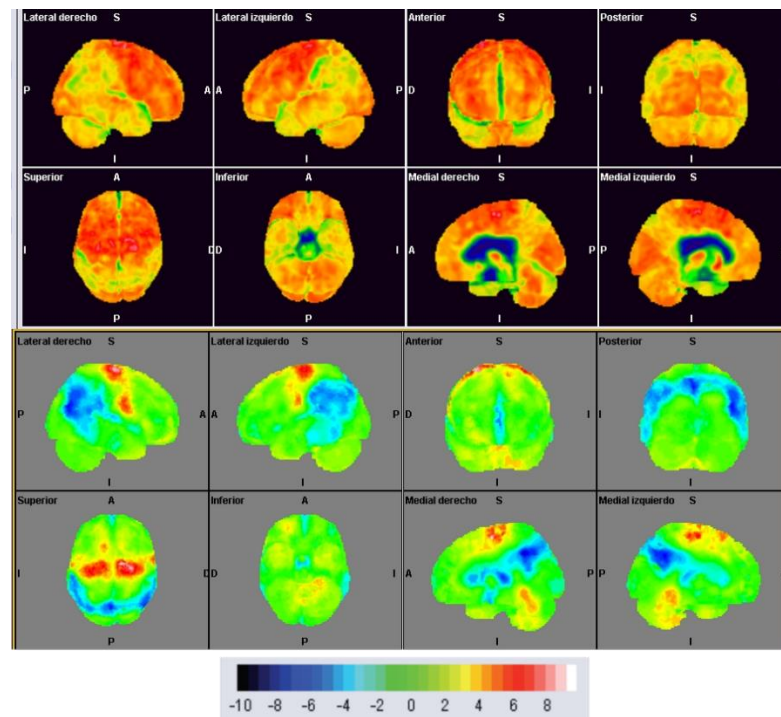
Ilustración 24. Sujeto con estudio PET-amiloide + / PET-FDG - que progresó a demencia por EA. Comparativa con sujetos normales 3D-SSP.

Se aprecia una alteración del metabolismo hemisférico izquierdo lineal que no muestra un patrón específico de neurodegeneración tipo EA. Sin embargo, la asimetría también se aprecia en este análisis, presentando el hemisferio izquierdo áreas con tonos amarillos y naranjas en hemisferio derecho, que muestran un mayor metabolismo respecto al hemisferio contralateral.

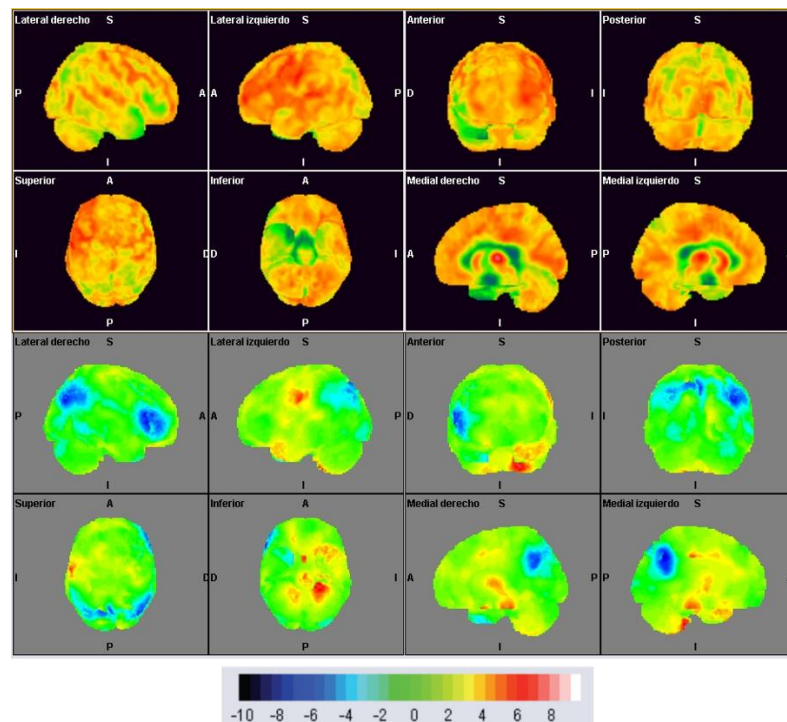
Los otros dos casos con PET-amiloide negativo que progresaron mostraba el primero de ellos un claro patrón de neurodegeneración tipo EA en el estudio PET-FDG y el segundo, aunque no era un patrón típico si comprometía áreas cerebrales asociadas con la EA como se muestra en la ilustración 25.

Ilustración 25. Casos representativos con PET-amiloide Negativo y PET-FDG positivo que progresaron a EA.

1)



2)



Imágenes en fondo negro: Proyección 3D-SSP cerebral representando la actividad metabólica respecto al valor de máxima intensidad del estudio. **Imágenes en fondo gris:** Proyección SSP comparada con base de datos de sujetos normales. **Caso 1).** Presenta un patrón de afectación de la corteza de asociación posterior, precúneo y del cíngulo posterior asociado el patrón tipo EA. Sin embargo, el valor cuantitativo del PET-amiloide fue de 0,97. **Caso 2).** Hipometabolismo parietal de predominio hemisférico izquierdo y en precúneo. Presenta una afectación frontal dorsolateral posterior en hemisferio derecho. No es un patrón de hipometabolismo típico de la EA, pero si compromete áreas corticales asociadas a esta demencia. El valor cuantitativo de PET-amiloide fue de 1,17. En ambos casos el diagnóstico clínico final concluyo una demencia tipo EA.

Con lo anterior se podría concluir que el total de los 7 sujetos con PET-amiloide y FDG-positivo progresaron a demencia (53,8%). Mientras que todos los sujetos con PET-amiloide positivo y PET-FDG negativo permanecieron cognitivamente estables (30.8%).

También se valoró la carga cerebral de amiloide con base en la positividad para el factor de riesgo genético ApoE. De los 13 sujetos con estudio PET-amiloide positivo 9 (69,2%) presentaban positividad para el factor de riesgo genético, 4 progresaron a demencia (30,8%), 2 en los primeros 12 meses y 2 a los 24 meses. De los 5 sujetos con estudio PET-amiloide negativo, 3 (60%) presentaron positividad para el factor de riesgo genético. El número de sujetos con factor de riesgo genético positivo en el grupo que progresó a demencia por EA y el que permaneció cognitivamente estable fue igual (6 sujetos). La tabla 62 resume el número de sujetos que progresa a demencia por EA y que mostraban positividad tanto para el PET-amiloide y el factor de riesgo genético ApoE.

Tabla 62. Progresión a demencia por EA según positividad para la PET-amiloide y el factor de riesgo genético ApoE.

		DCL-a progresor	DCL-a No progresor
		9	9
Amiloide + 13	ApoE -	3 (23%)	1 (7,7%)
	ApoE +	4 (30,8%)	5 (38,5%)
Amiloide - 5	ApoE -	0	2 (40%%)
	ApoE +	2 (40%)	1 (20%)

En resumen, La positividad para ambos biomarcadores de imagen confiere un mayor riesgo de progresar a demencia por EA durante los dos años de seguimiento. Por el contrario, los sujetos con PET-amiloide positivo y PET-FDG negativo tienden a permanecer cognitivamente estables. Ninguno de los sujetos con DCL-a que fueron negativos en ambos biomarcadores progresó a demencia durante el periodo de seguimiento.

Discusión

El concepto de la EA desde su inicio en 1906 ha sufrido varios cambios en los últimos 100 años, pasando de ser una entidad poco frecuente de demencia de inicio precoz, a una entidad clínico-patológica dividida en tres fases: preclínica, prodrómica y de demencia. El diagnóstico precoz y preciso de la EA se ha convertido en un área de interés médica desde hace varias décadas, fundamentalmente con el objetivo de realizar una intervención terapéutica temprana. En este sentido, el concepto clínico de DCL ha ayudado a establecer un grupo de sujetos a riesgo de progresar a demencia, normalmente por EA ¹⁵⁹.

El estudio de la fisiopatología de la EA ha contribuido en el establecimiento de una serie de biomarcadores en el LCR y de neuroimagen que ya se utilizan en la práctica clínica diaria en unidades especializadas, aunque requieren todavía de una validación adecuada ⁵¹. La PET-FDG como biomarcador de neuroimagen, brinda información esencial en la identificación de patrones de hipometabolismo cerebral asociados a diferentes procesos neurodegenerativos y se ha postulado como una herramienta útil a la hora de predecir progresión a demencia en sujetos con DCL. Por ello, el objetivo principal de este trabajo de tesis ha sido evaluar la utilidad de la PET cerebral con ¹⁸F-FDG en la predicción individual del desarrollo de demencia por EA en una población de pacientes con DCL-a.

En este trabajo podemos establecer los siguientes hallazgos relevantes:

- La valoración visual clásica de los estudios PET presentó una mayor variabilidad intra e interobservador comparada con la valoración asistida mediante el software Database Comparison (3D-SSP). El método de valoración visual asistido es de gran ayuda a la hora de identificar cambios incipientes en el metabolismo cerebral en áreas críticas asociadas al diagnóstico de neurodegeneración.
- Los valores semicuantitativos obtenidos a partir de las imágenes PET-FDG (AD-PET y MCI-PET índice) y el puntaje de riesgo de progresión obtenido a partir del modelo AD-Conversion Score (combinación del MCI-PET Índice + datos demográficos y clínicos) fueron más elevados en los sujetos con DCL-a que progresaron a demencia por EA respecto al grupo con DCL-a que permaneció estable y al grupo control. Los sujetos que progresaron de forma más temprana (primeros 12 meses) presentaron los valores más elevados en los tres tipos de análisis semicuantitativos.

- El modelo de predicción de progresión a demencia por EA que mostró una mayor sensibilidad y un mayor valor predictivo negativo a 24 meses fue el clínico + PET-FDG con valoración visual asistida, mientras que, el modelo clínico + PET-FDG con el valor semicuantitativo MCI-PET índice fue el de mayor especificidad. Para la predicción de conversión a 12 meses, los modelos clínicos + PET-FDG con valoración visual asistida + MCI-PET índice y el clínico + PET-FDG con valoración visual asistida, muestran el mejor rendimiento, presentando valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo similares. Sin embargo, el modelo Clínico + ApoE + PET-FDG con cuantificación del MCI-PET índice + PET-FDG con valoración visual asistida presentó los valores de especificidad más elevados.
- Los sujetos que en el estudio PET-FDG mostraron los valores más elevados en el AD-PET índice, MCI-PET índice y AD-Conversion Score, presentaron una carga cerebral de amiloide en el estudio PET significativamente mayor.

1. Características de la población

Una de las peculiaridades más destacadas de este trabajo es la población estudiada. Se trata de una serie de sujetos con DCL-a muy numerosa (132 sujetos), que además se reclutó de forma longitudinal prospectiva y estratificada, con un seguimiento evolutivo de 24 meses, controlada con una población de 44 sujetos cognitivamente normales.

Únicamente existen 5 estudios publicados con un diseño **prospectivo** y que contaron con una población de **sujetos control** ^{140,160-163}. Más aún, estos estudios incluyeron series cortas de sujetos con DCL, entre 49 (Ottoy y col.) y 17 sujetos (Chételat y col). Los estudios con series de pacientes con DCL más amplias corresponden a estudios de diseño **retrospectivo**, entre los que destacan los de Herholz y col. con 94 sujetos, el de Pagani y col. con 122 y el de Morbelli y col. con 82 ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Sin embargo, los sujetos incluidos en este último trabajo correspondían exclusivamente a DCL progresores a demencia por EA. Otros trabajos han utilizado series de pacientes reclutadas de forma prospectiva que están disponibles para su consulta y análisis de forma pública, como la del proyecto norteamericano de base de datos Alzheimer's Disease Neuroimaging

Initiative (ADNI), que es la que se utilizó en el trabajo que ha servido como base inicial de este trabajo de tesis (Arbizu y col. en 2013).

Son más numerosos los estudios realizados **sin una población control**, ya sean prospectivos o retrospectivos, a destacar en este apartado los estudios que contaron con un grupo mayor de sujetos con DCL que el nuestro, como el de Inui y col. de tipo prospectivo y multicéntrico con 144 sujetos y el de Sörensen y col. con 544 sujetos de la base de datos del estudio ADNI.

Otras publicaciones con series amplias de sujetos, como el de Landau y col. con 206 sujetos con DCL, realizaron comparaciones entre grupos de controles sanos, sujetos con DCL y con demencia por EA, sin que existiese realmente un control de la progresión a demencia en ninguno de ellos. Por otro lado, los estudios de Shokouhi y col. (27 sujetos) y el de Torosyan y col. (184 sujetos), se focalizaron en analizar las diferencias del metabolismo cortical mediante PET-FDG entre sujetos con DCL respecto a controles sanos ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Las características generales de los estudios de referencia respecto a nuestra población se resumen en la tabla 63.

En este trabajo, el grupo de sujetos con DCL-a y el grupo control mostraron diferencias significativas en algunos de los datos demográficos y clínicos, en concreto, la edad (media de 74 y 71, respectivamente), el nivel educativo (un porcentaje mayor de sujetos con nivel educativo básico en el grupo control), el valor del MMSE (un rendimiento menor en los sujetos con DCL-a) y la positividad para el ApoE (un porcentaje de positividad mayor en el grupo con DCL-a), variables que tradicionalmente se han asociado con un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.

En el caso de **la edad**, creemos que las diferencias observadas entre ambos grupos no representan desde el punto de vista clínico un factor determinante, teniendo en cuenta que la media de edad para ambos grupos se encuentra en la misma década (70 años), con una diferencia mínima de tres puntos entre ambos grupos. La edad como factor de riesgo tendría una relevancia importante en los cuadros de inicio precoz (<60-65 años), que se asocian a presentaciones clínicas atípicas (de tipo no amnésico) y que suelen evolucionar de forma más rápida o agresiva a demencia.

Un porcentaje menor del 1% de estos casos suelen estar asociados a mutaciones autosómicas dominantes en los genes APP, la PSEN 1 y la PSEN 2^{170,171}. En los casos de mutaciones genéticas se ha descrito un mayor grado de hipometabolismo en las áreas cerebrales típicamente asociadas a la EA (corteza temporo-parietal y cíngulo posterior), mientras que en los casos de presentaciones clínicas atípicas se han observado patrones de hipometabolismo que difieren en cierta medida de este patrón clásico, comprometiendo otras áreas cerebrales como el polo temporal izquierdo y la corteza occipital^{32,151,172}.

En cuanto al **nivel educativo**, la mayor parte de las publicaciones revisadas no reportan diferencias significativas entre el grupo control y los sujetos con DCL-a. A diferencia de estas, nuestro grupo con DCL-a mostró un porcentaje significativamente menor de sujetos con un nivel educativo alto (38,6%) y mayor de sujetos con nivel educativo básico (83,3%) respecto al grupo control. Lo cual creemos que no interfiere con el análisis del estudio. Por el contrario, un elevado número de sujetos con un nivel educativo alto en este grupo podría haber influenciado el análisis de progresión a demencia, si tenemos en cuenta que un mayor nivel educativo ha sido asociado a una mayor reserva cognitiva (RC), la cual parece actuar como un factor atenuante o modulador en la aparición y desarrollo de los síntomas asociados a demencia^{173,174}. Además, los estudios de metabolismo cerebral llevados a cabo en sujetos con deterioro cognitivo que presentan una RC alta, muestran un mayor grado de hipometabolismo cerebral respecto a sujetos con RC baja que muestran un grado de deterioro cognitivo equiparable, sugiriendo una mejor adaptación cerebral al proceso neurodegenerativo. Este mecanismo compensador parece estar mediado por el reclutamiento de diversas redes neuronales y por la hiperactivación de otras áreas corticales como la corteza prefrontal dorsolateral derecha, la cual comparte conexiones con áreas en ambos hemisferios cerebrales como la corteza parieto-temporal, el giro parahipocampal y el precúneo¹⁷⁵.

La determinación genética del **ApoE** es una de las fortalezas en este trabajo de tesis, ya que todos los sujetos fueron sometidos a dicho análisis. De los artículos revisados, solo doce realizaron determinación genética del ApoE, la mitad de ellos no contó con una población control y en los restantes estudios, no se realizó dicha determinación en la totalidad de la población estudiada. La tabla 60 resume el porcentaje de positividad para el factor de riesgo genético en las diferentes publicaciones revisadas.

Nuestro grupo con DCL-a presentó un mayor porcentaje de sujetos con positividad para el ApoE respecto al grupo control (54,7% vs. 9,1%, respectivamente), siendo esta diferencia significativa $p.<0,001$. Aunque existen reportes en la literatura que describen que hasta un 60% de los sujetos con demencia por EA pueden ser portadores de la mutación para el alelo $\epsilon 4$ del ApoE ¹⁷⁶, el alto porcentaje de positividad observado en nuestro grupo con DCL-a puede influenciar el análisis de los métodos semicuantitativos (AD-PET y MCI-PET índice) confiriéndoles de ante mano una alta probabilidad pre-test, considerando que la positividad de este factor de riesgo genético conduce a una mayor severidad en el grado de hipometabolismo frontal y temporo-parietal tanto en sujetos con EA como con DCL, comparados con aquellos que presentan un estado cognitivo similar y que no son portadores de la mutación ^{177,178}. Este mayor grado de hipometabolismo se ha asociado a una carga más severa de patología Alzheimer y a una disminución en la edad de inicio de los síntomas de demencia ¹⁷⁹.

En resumen, contamos con la población de estudio más numerosa respecto a publicaciones similares de tipo prospectivo, contando con una determinación completa para el factor de riesgo genético ApoE en todos los participantes. Las diferencias observadas en cuanto a edad y nivel educativo entre el grupo control y con DCL-a creemos que no influyen de forma negativa en el análisis de los datos según se ha explicado en los anteriores apartados.

Tabla 63. Resumen de las características generales de otros artículos de referencia en cuanto al tipo de estudio, género, valoración genética del ApoE y grupos de contraste en comparación con la población del estudio AB255.

Estudio	Tipo de estudio	Género	ApoE	Grupos de Contraste			Total
		% de M / H	% de + / -	CN	DCL	EA	
Análisis de conversión respecto a una población control							
Chételat G. 2003	Prospectivo	56 / 44	--	15	17	--	32
Morbelli S. 2009	Prospectivo	22 / 10	45 / 55 ⁺	12	20	--	32
Pagani M. 2010	Prospectivo	65 / 35	48 / 52 [♦]	14	29	--	43
Pardo J. 2010	Prospectivo	--	--	27	19		46
Herholz K. 2011	Retrospectivo	36 / 64	--	44	94	40	178
Arbizu J. 2013*	Retrospectivo	55 / 45	48 / 52	86	121	67	274
Pagani M. 2017	Retrospectivo	65 / 35	--	42	122	--	164
Morbelli S. 2017	Retrospectivo	70 / 30	--	48	82	--	130
Ottoy J. 2019	Prospectivo	49 / 51	61 / 39 ⁺	13	49	16	78
Grupo AB255	Prospectivo	52 / 48	43 / 57	44	132	--	176
	Multicéntrico						
Análisis de conversión sólo en sujetos con DCL							
Mosconi L. 2004	Prospectivo	57 / 43	16 / 21	--	--	--	32
Drzezga A. 2005	Prospectivo	53 / 46	57 / 43	--	--	--	30
Chételat G. 2005	Prospectivo	61 / 39	--	--	--	--	18
Fellgiebel A. 2007	Prospectivo	44 / 56	--	--	--	--	16
Choo IH. 2012	Prospectivo	59 / 44	56 / 44	--	--	--	77
Ito K. 2015	Prospectivo	56 / 44	--	--	--	--	88
	Multicéntrico						
Iaccarino L. 2017	Retrospectivo	67 / 33	67 / 33	--	--	--	30
	Prospectivo						
Inui Y. 2017	Prospectivo	56 / 44	--	--	--	--	144
	Multicéntrico						
Sörensen A. 2018	Retrospectivo	38 / 62	50 / 50	--	--	--	544
Caminiti SP. 2019	Retrospectivo	54 / 46	--	--	--	--	80
Paranjpe MD. 2019	Retrospectivo	29 / 71	50 / 50	--	--	--	48
Análisis entre grupos sin una población que convierte a demencia							
Landau SM 2009	Retrospectivo	35 / 65	--	102	206	95	403
Shokouhi S. 2013	Retrospectivo	47 / 53	45 / 55	24	27	--	51
Torosyan N. 2017	Retrospectivo	67 / 33	--	92	184	--	276

CN: controles normales, DCL: Deterioro cognitivo leve, EA: demencia tipo EA, -- : prueba no realizada o no se seleccionaron sujetos para ese grupo.

+ solo 13 de los 20 sujetos tenían medición del ApoE.

♦ Se realizó medición de ApoE solo en los sujetos con DCL y no en el grupo control.

* Solo 52 de un total 62 sujetos que corresponden a los pacientes de los grupos control y con DCL tenían determinación del ApoE.

* El estudio de Arbizu J. y Prieto E. de 2013, es la base del modelo probabilístico de este trabajo de tesis.

1.1 Seguimiento clínico de la población estudiada

Una de las principales dificultades con la que se enfrentan los estudios que incluyen sujetos con DCL es el diseño metodológico y de costes, pues el espacio de tiempo que puede transcurrir entre el debut del síndrome de DCL y el desarrollo de la demencia por EA es muy amplio, pudiéndose retrasar hasta 7 años ¹⁸⁰. De los estudios revisados, dos cuentan con un periodo de 12 meses, ocho entre 15-24 meses, cuatro con 36 meses, tres entre 44-48 meses y tres con un periodo mayor o igual a 60 meses. La frecuencia con la que se realizan las visitas de seguimiento es generalmente anual, algunos pocos realizan controles semestrales como en nuestro estudio y en algunos casos, no se especifica de forma clara con que periodicidad se llevaron a cabo. En la tabla 64 se resumen las principales características en cuanto al control evolutivo de los pacientes con DCL en los estudios de referencia.

El porcentaje de conversión observado en este trabajo durante el primer año fue de un 20,5%, siendo este valor ligeramente mayor al reportado en algunos artículos de la literatura científica que se encuentra entre un 10-15% ¹⁸¹⁻¹⁸⁴. Creemos que este leve incremento puede estar relacionado con el elevado porcentaje de sujetos con positividad para el marcador genético del ApoE dentro del grupo con DCL-a (54,5%), lo que supondría una elevada probabilidad pre-test de encontrar alteraciones en el metabolismo cerebral de estos sujetos.

La mayoría de las publicaciones revisadas notifican el porcentaje de conversión observado durante el periodo total seguimiento, que oscila entre un 22% en los de más corto seguimiento (1 año) y un 77% en el de mayor tiempo (5 años). En nuestra población el porcentaje total de conversión a 24 meses fue de un 44%, similar al de otros estudios con periodos de seguimiento entre 15-24 meses, que mostraron un porcentaje de conversión entre 40-48% ^{160,185-187}. Sólo los estudios de Morbelli y col. en 2009 y el de Herholz y col. con 24 meses de seguimiento reportaron valores menores al 40% (28% y 31%, respectivamente).

Tabla 64. Tiempo de seguimiento y porcentajes de progresión de DCL a demencia por EA observados en artículos de referencia.

Estudio	Seguimiento en meses	Nº controles evolutivos	Porcentaje de progresión	
Con grupo control				
Chételat G. 2003	18	3	40	Del total con DCL
Landau SM 2009	24	4	--	--
Morbelli S. 2009	23	1-4	28	Del total
Pagani M. 2010	20	3	16	Anual
Pardo J. 2010	36	--	47	Del total
Herholz K. 2011	24	3	31	Del total
Shokouhi S. 2013	48	4	--	--
Morbelli S. 2017	22	--	--	--
Torosyan N. 2017	36	3-6	45	Del total
Pagani M. 2017	60	--	77	A 5 años
Ottoy J. 2019	12	1	31	Anual
Grupo AB255	24	4	44	Del total
Sin grupo control				
Mosconi L. 2004	12	1	22	Del total
Drzezga A. 2005	15	1	40	Del total
Chételat G. 2005	18	3	44	Del total
Fellgiebel A. 2007	19	--	25	Del total
Choo IH. 2012	44	--	31,3	Del total
Ito K. 2015	36	3	47	A 3 años
Iaccarino L. 2017	26	--	47	Del total
Inui Y. 2017	60	5	14,4	Anual
Sörensen A. 2018	47	--	34	Del total
Caminiti SP. 2019	19	--	48	Del total
Paranjpe MD. 2019	72	6-9	--	--

--: No se describe la frecuencia de los controles y/o el porcentaje de progresión a demencia.

Los criterios de Petersen de 1999 o de 2003, al igual que, los de Mckhann de 1984 fueron los criterios clínicos más utilizados en los diferentes estudios para la selección de sujetos con DCL. La prueba de valoración del estado cognitivo más utilizada por su fácil aplicación en la práctica clínica habitual fue el MMSE, ya que con un corto tiempo para su realización permite obtener una estimación inicial del estado cognitivo de los sujetos evaluados y realizar un seguimiento general de su estado evolutivo.

El valor del MMSE en los diferentes estudios fue significativamente menor tanto en el grupo con DCL que progresó a demencia por EA como en el que permaneció cognitivamente estable respecto al grupo control, al igual que lo observado en nuestros análisis. Exceptuando la publicación de Chételat y col de 2003, que observó un valor en el MMSE significativamente menor en el grupo que progresó a demencia respecto al grupo que permaneció estable, los otros estudios no apreciaron diferencias significativas al comparar sujetos cognitivamente estables y progresores.

Por otra parte, las pruebas neuropsicológicas utilizada para valorar la progresión del deterioro cognitivo fueron más variables entre las diferentes publicaciones. Ahora bien, el estándar de comparación siempre fue el diagnóstico clínico de progresión a demencia por EA basado en los criterios NINCDS-ADRDA y, en los casos cuyo diseño incluía otras entidades neurodegenerativas, como la DFT, la DLB o la demencia vascular, se utilizaron los criterios diagnósticos específicos de estas patologías.

Retomando nuevamente las variables demográficas, es importante destacar que no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, género, nivel educativo. Previamente se ha discutido que **la edad** se hace más relevante en los casos de presentación clínica atípica a edades más tempranas o a medida que aumenta, con la consiguiente pérdida de la RC, factores que no interferirían en nuestros análisis si tenemos en cuenta la paridad de edad en el grupo progresor a demencia y el cognitivamente estable.

Continuando con el **género**, los reportes de prevalencia de la EA en mujeres suelen ser mayores, lo cual parece estar asociada a su mayor esperanza de vida. Sin embargo, se prevé que el aumento en la esperanza de vida en hombres en los años venideros sea similar al de las mujeres disminuyendo esta diferencia. Aun así, los reportes de incidencia para la EA entre ambos géneros son similares, lo cual estaría acorde con nuestros resultados, en los que no se apreciaron diferencias significativas entre el porcentaje de hombres y mujeres que progresan a demencia (46,6% vs 53,4%, respectivamente)¹⁸⁸. Finalmente, el contar con un elevado porcentaje de sujetos con un **nivel educativo básico** (menor reserva cognitiva), ha minimizado posiblemente el grado de severidad del hipometabolismo cerebral que se hubiese esperado encontrar en una población con una alta reserva cognitiva.

Con referencia al factor de **riesgo genético ApoE**, la alta probabilidad pre-test que se esperaba en la valoración de los estudios de imagen debida a su elevada prevalencia en el grupo con DCL-a, se hizo evidente en los análisis semicuantitativos (AD-PET y MCI-PET índice) en los que el grupo que progresó a demencia mostró valores más elevados respecto al grupo cognitivamente estable ($p=0,001$ y $0,002$, respectivamente).

Dentro de los estudios que diferencian el número de sujetos con factor de riesgo genético positivo entre el grupo que permanece cognitivamente estable y el que progresa a demencia por EA, se reporta de forma mayoritaria un porcentaje de positividad superior al 50% (50-75) en el grupo que progresa (Tabla 65), encontrándose el valor observado en nuestro grupo que progresa a demencia dentro de dicho rango (63,8%), con un valor p. cercano a la significación estadística $p=0,059$. Sólo la publicación de Choo y col. encontró diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,033$), con un 72% de sujetos con ApoE positivo en el grupo que progresó a demencia por EA¹⁸⁹. Esta significación probablemente se haya podido observar tanto en el estudio de Choo y col. como el nuestro trabajo por contar con una mayor población de estudio respecto a otras publicaciones.

Tabla 65. Numero de sujetos con positividad para el factor de riesgo genético ApoE en el grupo cognitivamente estable y en el progresor en diferentes publicaciones.

Estudio	Nº Positivos para APOE4 / total de sujetos y (% de positivos)	
	Estables	Progresan
Mosconi L. 2004	16/29 (55)	5/8 (62)
Drzezga A. 2005	8/18 (44)	9/12 (75)
Morbelli S. 2009	3/9 (33) *	2/8 (25)
Pagani M. 2009	3/7(43)	8/16 (50) ^ϕ
Choo IH. 2012	23/48 (48) ♦	18/25 (72) ♦
Iaccarino L. 2017	12/14 (86)	8/16 (50)
Grupo AB255	35/74 (47)	37/58 (63)

* De los 11 sujetos del grupo no conversor, 3 no tenían genotipo ApoE.

^ϕ De los 20 progresores sólo a 16 se les realizó el ApoE.

♦ Cuatro sujetos faltaban por determinación, 3 del control y 1 del progresor.

En resumen, Los criterios de Petersen de 1999 o de 2003, al igual que, los de Mckhann de 1984 fueron los criterios clínicos más utilizados en los diferentes estudios para la selección de sujetos con DCL. La valoración clínica y neuropsicológica varía levemente según los protocolos propios de cada centro hospitalario. El porcentaje de progresión a demencia por EA a 12 meses observado en la literatura se encuentra entre un 14-31%, a 24 meses entre 28-47%, a 36 meses entre 45-47% y el de mayor tiempo de seguimiento a 5 años mostró un 77%. Una mayor prevalencia del factor de riesgo genético ApoE parece no predisponer a un mayor riesgo de progresión a corto plazo, siendo el porcentaje de sujetos portadores y no portadores similares entre los grupos de sujetos que progresan a demencia por EA y los que permanecen estables en la mayor parte de los estudios.

2. Metodología de análisis de las imágenes PET-FDG

Los métodos de interpretación de imágenes PET en la práctica clínica se pueden clasificar en dos grupos: la valoración visual clásica de los cortes tomográficos, y la valoración visual asistida mediante un programa informático de análisis de imágenes basado en vóxel comparando los resultados con una base de datos de normalidad.

2.1 Análisis visual clásico

En la práctica clínica habitual este es el método más comúnmente utilizado, su precisión diagnóstica está directamente relacionada con la experiencia previa del evaluador para identificar adecuadamente las alteraciones del metabolismo cerebral y su posible relación con los diferentes procesos neurodegenerativos. Considerando lo anterior, conocer la variabilidad interobservador entre un especialista senior y un junior es fundamental para asegurar la coherencia en el diagnóstico y posterior seguimiento por imagen en pacientes con deterioro cognitivo.

La variabilidad interobservador reportada en diferentes publicaciones oscila entre un grado de acuerdo moderado y sustancial ($k= 0,41 - 0,80$) según la escala de Landis J. y col ¹⁹⁰. El trabajo de Brucher y col, con 25 sujetos con DCL reporta un grado de acuerdo moderado con un valor (k)=0,54, al igual que, los de Tolboom y col, que valoró a 20 sujetos con EA y 20 controles y el de Ng y col, con 15 sujetos con EA y 25 controles, ambos con un valor (k)=0,56. Por otro lado, Yamane y col,

con 76 sujetos con EA, 100 con DCL y 107 controles, así como Rabinovici y col, con 62 sujetos con EA y 45 con DLFT, encontraron un grado de acuerdo sustancial con un valor $(k)=0,67$ y $0,72$, similar al observado en nuestros análisis $(k)=0,654^{191-196}$.

Las diferencias interobservador en nuestro análisis se debieron usualmente a una tendencia por parte del especialista junior a considerar cambios asimétricos leves del metabolismo, como posibles alteraciones asociadas a un proceso neurodegenerativo. En este caso, el evaluador senior mostró una mejor capacidad discriminativa en cuanto a la relevancia de las alteraciones metabólicas visualizadas en áreas cerebrales críticas. Algo similar describieron Morbelli y col, en un estudio con 142 sujetos con DCL y 109 controles en el que se exploró el porcentaje de acuerdo específico para el patrón de EA y el de normalidad entre un especialista senior y un junior. El porcentaje de acuerdo observado para el patrón de EA fue de un 88,3%, mientras que para el patrón de normalidad fue de un 78%. Esta diferencia se debió a que cambios mínimos en el metabolismo cerebral propios de la variabilidad funcional fueron considerados por el especialista junior como patológicos¹⁹⁷. El trabajo de Pardo y col, con 19 pacientes con DCL y 27 controles, también describió algo parecido. Cuando se valoró la presencia o ausencia del patrón de hipometabolismo EA en los sujetos con DCL, el grado de acuerdo entre ambos especialistas fue cercano a la perfección $(k)=0,86$. Sin embargo, cuando se valoró en el grupo normal, clasificándolo como patrón alterado o no alterado, el grado de acuerdo disminuyó a sustancial $(k)=0,66^{163}$.

En resumen, para la valoración visual clásica, los especialistas noveles suelen presentar una mayor dificultad a la hora de interpretar cambios metabólicos incipientes propios de la funcionalidad cerebral, clasificándolos mayormente como hallazgos patológicos.

2.2 Análisis visual asistido

Los diferentes programas informáticos utilizados para el análisis de las imágenes PET cerebrales están basados en el método de comparación vóxel a vóxel, cumpliendo principalmente dos objetivos. El primero, es reducir la variabilidad en cuanto a la calidad de las imágenes tomográficas dependiente de los equipos PET, realizando de forma automática correcciones en la alineación, suavizado y saturación de los cortes tomográficos, con el propósito de homogenizar su calidad

a fin de hacerlas comparables con otras bases de datos de sujetos considerados normales. El segundo, aumentar la precisión diagnóstica del evaluador presentando la información visual de una forma más intuitiva y ofreciendo información estadística complementaria.

En nuestro caso, con el método visual clásico ya se observaba un nivel de acuerdo bastante bueno, el cual presentó una leve mejoría con el software Database Comparison. Esta mejoría fue facilitada por las proyecciones 3D-SSP, que ayudaron al especialista junior a clasificar de una forma más precisa las alteraciones leves del metabolismo cerebral en zonas críticas para la EA como hallazgos normales o patológicos.

La sensibilidad del especialista senior también mejoró levemente, al identificar cambios más sutiles en la región del cíngulo posterior que eran casi imperceptibles en los cortes tomográficos y que se hicieron evidentes durante la comparación con la base de datos de normalidad. Varias publicaciones realizadas con el sistema 3D-SSP como la de Lehman y col, que valoró la precisión de este método comparado con la valoración visual clásica en 18 sujetos con DCL, 13 con EA y 23 controles, entre dos especialistas expertos y dos noveles, observó una mejoría en el índice de fiabilidad diagnóstica entre evaluadores noveles y expertos, pasando de 3,3 a 4,0. Esto supuso una mejoría en los valores de especificidad para los especialistas noveles, que pasó de un 26% a un 63%, debido a una clasificación más adecuada en los estudios de sujetos normales. No obstante, en su estudio no encontraron cambios significativos en cuanto a la sensibilidad. Otro estudio publicado por Kim y col, en el que participaron 64 sujetos con EA, 38 con DLB y 18 con DFT, observaron una disminución del 56% en el número de falsos positivos para el patrón EA al valorar las imágenes con el sistema 3D-SPP. También reportaron una mejoría en el índice de fiabilidad, que pasó de 3,1 en la valoración visual clásica a 3,8 en la valoración visual asistida. En otra publicación realizada por Foster y col. para valorar la capacidad de la PET-FDG en diferenciar entre DFT y EA llevado a cabo en 55 pacientes, la valoración de las imágenes con proyecciones 3D-SSP mostró el grado de acuerdo más alto entre sus evaluadores con un valor $(k)=0,78$ ¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

El beneficio observado con este tipo de programas es más notorio en los evaluadores con poca o moderada experiencia, en donde la sensibilidad y la especificidad diagnóstica mejoran notablemente. En nuestros análisis, la

variabilidad intraobservador para la valoración visual clásica y la visual asistida fue muy similar para ambos especialistas, con un porcentaje de acuerdo del 94,3% para el especialista senior y de 93,8% para el junior. Retomando el trabajo de Lehman y col., ambos evaluadores, expertos y noveles, mostraron una mejor especificidad para identificar los patrones asociados a DCL y EA cuando emplearon el método de valoración visual asistido, esta mejora en la especificidad fue más notoria en los especialistas noveles, que pasaron de un 26% a un 63% de especificidad. Otro caso similar se observa en el trabajo de Ishii y col. realizado con 30 sujetos con EA y 30 controles. Las imágenes fueron valoradas utilizando un programa basado en 3D-SSP y se comparó la variabilidad entre dos evaluadores expertos y dos noveles para clasificar estudios de imagen PET como un posible patrón de EA de inicio temprano, un patrón de EA tardío o un patrón de metabolismo cerebral normal. Los resultados mostraron una mejoría en la precisión diagnóstica de los evaluadores noveles con el sistema de valoración visual asistido, clasificando de forma correcta a un mayor número de sujetos dentro del grupo con EA de inicio tardío. Otro trabajo publicado por Burdette y col. realizado en 39 sujetos con EA y 40 controles, mostró un mejor rendimiento diagnóstico para los evaluadores con mayor experiencia en el método visual clásico respecto a los noveles, pero con el sistema 3D-SSP, los evaluadores noveles puntuaron casi de forma similar a los expertos cuando se compararon las curvas ROC. Esta mejoría se debió principalmente a una mejor identificación del patrón de EA que no era tan evidente durante la valoración visual clásica ^{198,201,202}.

Otra de las ventajas de los programas informáticos de valoración visual asistida es la de poder cuantificar el grado de hipometabolismo en diferentes áreas cerebrales, algunos de ellos disponen de plantillas con regiones/volúmenes de interés que permiten valorar las áreas cerebrales típicamente afectadas por la EA. Estos datos cuantitativos son de gran utilidad a la hora de establecer escalas de clasificación o puntos de corte para diferenciar a sujetos con EA de los sanos. Algunos ejemplos de estos programas son: PALZ de PMOD[®], el índice de convergencia hipometabólica relacionado con la EA (HCI) y el SPM[®] (statistical parametric mapping). Este último, es uno de los más utilizados principalmente en el ámbito de la investigación, dado que es de acceso gratuito y permite además una amplia personalización de los análisis estadísticos que se deseen aplicar a los estudios de imagen ^{164,203–205}.

Con algunos de estos programas se ha intentado desarrollar métodos de clasificación automática que permitan diferenciar a pacientes sanos de aquellos con EA, cuantificando el grado de hipometabolismo cerebral y estableciendo puntos de corte que permitan diferenciarlos. No obstante, estas herramientas automáticas no han resultado ser tan precisas cuando los sujetos valorados se encuentran en un estado de DCL, ya que los patrones de hipometabolismo cerebral suelen presentar un menor grado de severidad, pueden tener una menor extensión cerebral o no comprometer de forma clara las áreas cerebrales típicas asociadas a la EA. Uno de los estudios realizados por Morbelli y col. observó que la precisión diagnóstica para clasificar a sujetos con DCL con el programa PALZ del 79,6% fue menor a la que obtuvieron tanto especialistas noveles como el evaluador experto del 82,3% y 89,3%, respectivamente. Grimmer y col. también describen una mejor precisión diagnóstica para sus evaluadores con el método visual clásico 54-68% frente al 50% obtenido con PALZ. Una de las posibles causas de dificultad para la correcta clasificación de sujetos con DCL por este tipo de programas se deba a que, durante su fase de desarrollo, los ejercicios de entrenamiento se realizaron con estudios de pacientes con demencia por EA con diferentes grados de severidad, más no con sujetos en estadios prodrómicos. Otros estudios en donde se ha valorado la sensibilidad de este programa en sujetos con DCL reportan valores entre el 57-79% ^{164,196,197,206}.

No existen muchos estudios que comparen el rendimiento diagnóstico de los diferentes sistemas de interpretación visual asistida y, los que lo hacen, reportan un rendimiento similar que varía levemente dependiendo de la población en la que es puesto a prueba ²⁰⁷. No obstante, una reciente revisión sistemática reporta mejores valores de rendimiento para los sistemas basados en SPM ²⁰⁸. Actualmente se realizan grandes esfuerzos para mejorar la capacidad discriminativa de este tipo de programas, incluyendo en su fase de entrenamiento a sujetos en todas las fases del continuum cognitivo (sanos, DCL y en diferentes grados de demencia por EA), que además puedan ser de ayuda a la hora de predecir una posible progresión a demencia en sujetos con DCL ^{209,210}.

Una de las limitaciones que presentó nuestro estudio fue que no se llevó a cabo un proceso de armonización de los parámetros de reconstrucción de imagen en los equipos PET utilizados en cada uno de los centros hospitalarios. Si bien, cada centro siguió el mismo protocolo en cuanto a la preparación del paciente, dosis y forma de administración del radiofármaco, tiempos de incorporación y de

adquisición de imágenes, la reconstrucción de cada estudio se realizó utilizando los parámetros específicos de cada modelo de equipo PET.

Las especificaciones técnicas de los diferentes equipos PET pueden influir en la calidad de las imágenes, como lo son el tipo de cristal de detección que utilizan, el número de anillos detectores o sus componentes electrónicos. Otro aspecto es el software de reconstrucción de las imágenes diseñado por cada fabricante. Incluso, con equipos similares, puede haber diferencias el tipo de reconstrucción utilizado (retroproyección filtrada, OSEM, TOF y PSF) y en la forma como esta ha sido programado (el número de iteraciones, de subconjuntos, el tipo de filtro, el tamaño de la matriz de adquisición, etc.).

Para solventar esta dificultad técnica en nuestro trabajo, optamos por diferentes soluciones adaptadas a cada método de valoración de las imágenes. Para la valoración visual clásica consideramos no era necesario realizar modificaciones en las imágenes obtenidas de los diferentes centros y lo único que se estandarizó fue el grado de saturación de la imagen a un máximo de 107%, ya que es lo que se suele realizar en la práctica clínica habitual. En la valoración visual asistida con el Database Comparison de SIEMENS®, el propio programa cuenta con un postprocesado automático de las imágenes, el cual realiza una normalización espacial, de la intensidad de captación y del suavizado de las imágenes de acuerdo a diferentes protocolos de reconstrucción. Finalmente, para el análisis semicuantitativo de las imágenes se realizaron los tres mismos procesos de normalización con el SPM® como se describió de forma detallada en el apartado de material y métodos.

En cuanto a la literatura revisada en este trabajo, sólo el estudio multicéntrico de Ito y col. publicado en 2015 estableció varios protocolos de reconstrucción con el fin de minimizar las posibles diferencias en la calidad de los estudios de imagen asociadas a los aspectos técnicos de los diferentes equipos PET utilizados²¹¹. La gran mayoría de las publicaciones con poblaciones similares o mayores que las nuestras han obtenido los estudios a partir de diferentes bases de datos como ADNI aplicando métodos de armonización de imágenes similares a los descritos en el apartado anterior (normalización espacial, en intensidad de captación y suavizado de imágenes), ya sea mediante el uso de programas comerciales o a través del SPM® con buenos resultados.

Desde el año 2006 The European Association of Nuclear Medicine (EANM) mediante su filial EANM Reserch Ltda (EARL) viene impulsando un programa de armonización de los estudios PET que permita reducir la variabilidad en la calidad de imagen y los parámetros de cuantificación SUV (Standard Uptake Value), debida a los aspectos metodológicos de la prueba y a los técnicos de los equipos PET-CT, con el fin de facilitar la realización de estudios multicéntrico entre los diferentes centros hospitalarios europeos ²¹².

En resumen, los programas informáticos de valoración visual asistida mejoran la precisión diagnóstica, fundamentalmente en especialistas noveles, gracias a que ofrecen una proyección más intuitiva de las alteraciones del metabolismo cerebral (3D-SSP) y a la obtención de datos estadísticos que se comparan con bases de datos de normalidad. Los métodos de diagnóstico automatizados si bien son de ayuda en la práctica clínica, requieren de más estudios para su perfeccionamiento, incluyendo en los nuevos desarrollos a sujetos que cubran todo el espectro del continuum cognitivo.

3. Predicción de la progresión a demencia tipo EA en sujetos con DCL-a

El aumento progresivo en la esperanza de vida de la población supone un incremento en la incidencia y prevalencia de muchas enfermedades asociadas al envejecimiento, dentro de ellas la demencia, siendo la EA la más frecuente. Se han realizado grandes esfuerzos en la divulgación de información que genere conciencia sobre el gran impacto de esta enfermedad en la sociedad, en los pacientes, sus cuidadores y familiares. Parte de la estrategia global también ha implicado el desarrollo de nuevos biomarcadores que permitan mejorar la precisión diagnóstica en fases más tempranas de la enfermedad que, además, puedan ser de utilidad a la hora de predecir la progresión clínica a demencia.

3.1 Valoración prospectiva del modelo AD-Conversion Score

El modelo de predicción de progresión a demencia por EA desarrollado en el año 2013 a partir de una población de sujetos seleccionada de la base de datos ADNI presentó un buen rendimiento pronóstico. El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 0,804, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo elevados (91,7% y 95%, respectivamente), aunque con unos valores moderados de especificidad y valor predictivo positivo (62% y 51%, respectivamente)¹⁵⁰.

En la validación que se hizo del modelo en una población de 29 sujetos con DCL reclutados en el Servicio de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra, el rendimiento fue mejor de lo inicialmente calculado, con un AUC de 0,968 y una capacidad de detección de conversión del 100% en los sujetos clasificados como de riesgo alto. Sin embargo, al valorar el modelo en una población notablemente más amplia (176 sujetos) como es la del estudio AB255, el AUC obtenida fue menor al observado inicialmente (0,761 vs. 0,804). Aun así, dicho valor se mantiene dentro del rango en el que una prueba se considera como de utilidad según Swets (AUC entre 0,7 y 0,9) ²¹³.

Por otro lado, los porcentajes de progresión a demencia predichos para cada categoría de riesgo en el modelo inicial (alto 75%, medio 34,1%, bajo 20% y muy bajo 7,5%) fueron similares a los predichos en la población del estudio AB255 (alto 82%, medio 34%, bajo 18% y muy bajo 9%). Sin embargo, los porcentajes de conversión observados para las categorías baja y media fueron levemente mayores a los predichos (29,4% y 42,9%, respectivamente), mientras que para la categoría alta fue inferior (59,5%). Este menor valor observado en la categoría de alto riesgo de conversión puede estar asociada a varios factores: El primero, es el tiempo de calibración de 18 meses empleado en el modelo inicial, el cual es menor al llevado a cabo en la población del estudio AB255 de 24 meses. El segundo, el porcentaje de conversión observado durante el tiempo de seguimiento. En la población de la base de datos ADNI utilizada para calibrar el modelo el porcentaje de conversión a 18 meses fue de un 29%, mientras que en la población del estudio AB255 fue de un 44%, debido probablemente a la alta prevalencia del factor de riesgo genético ApoE ϵ 4 y a un menor nivel educativo en los sujetos con DCL-a de la población AB255 (media de 9,2 años) respecto al del modelo inicial de la población ADNI (media de 16 años) lo que podría haber influenciado en un menor riesgo de conversión por una mejor reserva cognitiva.

Con el propósito de valorar mejor la contribución de la PET-FDG al modelo AD-conversión Score se llevó a cabo una deconstrucción de mismo, agrupando sus variables en 8 nuevos modelos. El primer modelo es la base de los restantes, constituido por las variables edad, género y MMSE, al que denominamos modelo clínico. Luego otros tres modelos, el clínico + ApoE, clínico + PET-FDG (con la cuantificación del MCI-PET índice) y uno que incluyó a todas las variables (edad, género, ApoE y MCI-PET índice). Finalmente, estos cuatro modelos fueron replicados adicionándoles como nueva variable el resultado de consenso de la

valoración visual asistida. Todos fueron calibrados con la población del estudio AB255 y se valoró su rendimiento a 12 y 24 meses. Los resultados se discutirán en el siguiente apartado.

En resumen, el modelo AD-Conversión score mostró un rendimiento menor en la población del estudio AB255 del observado en la población de validación reclutada en el Servicio de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra en el año 2013. Para valorar el aporte específico de la PET-FDG desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo se crearon 8 modelos con base en las variables del modelo inicial y se valoró su rendimiento a 12 y 24 meses.

3.2 Contribución de la PET-FDG al modelo de conversión

En la literatura científica se puede observar una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios que exploran la precisión diagnóstica de la PET-FDG como biomarcador de predicción de progresión a demencia en sujetos con DCL. De forma global, los valores de sensibilidad reportados varían entre un 25-100% y los de especificidad entre un 15-100%²⁰⁸. Esta heterogeneidad en los resultados viene dada por varios factores que se han venido explorando en los apartados anteriores: el tipo de estudio (retrospectivo, prospectivo, de corte transversal), el tamaño muestral, las características de los sujetos participantes (nivel educativo, presencia de factores de riesgo genético, etc.), el tiempo de seguimiento y los métodos de interpretación de imagen empleados. En los siguientes apartados se discutirán fundamentalmente los aspectos directamente asociados con la interpretación de la PET-FDG y su contribución en otros modelos de progresión.

3.2.1 Patrones de hipometabolismo cerebral asociados con un mayor riesgo de progresión a demencia por EA.

El patrón de hipometabolismo temporo-parietal con afectación del cíngulo posterior es el más característicamente descrito en la EA y el que ha sido inicialmente asociado como un factor de riesgo de conversión en sujetos con DCL²¹⁴. Sin embargo, algunos estudios de imagen sugieren áreas de hipometabolismo cerebral específicas que parecen tener un papel más relevante en la predicción de progresión a demencia. Un estudio en el que se valoró la conversión a diferentes tipos de demencia en 114 sujetos con DCL, observaron que sólo un 31% de los sujetos con DCL-a presentaba un patrón de hipometabolismo temporo-parietal, mientras que el 79% de los que presentaban

afectación multidominio (DCL-md) si presentaban dicho patrón. Además, observaron que hasta en un 57% de los sujetos con DCL-a mostraban únicamente afectación a nivel del cíngulo posterior o del hipocampo. Lo cual parece sugerir que los sujetos con DCL-a y DCL-md podrían presentar un mayor riesgo de progresión a demencia tipo EA²¹⁵. A causa de esta variabilidad de patrones observados en los sujetos con DCL se han realizados diversas investigaciones que han buscado identificar áreas cerebrales que se asocien de forma más específica a la EA en sujetos con DCL o que permitan predecir con una mayor certeza su progresión a demencia por EA.

En la década de los noventa, el grupo de Minoshima y col. buscaba establecer la relación entre el valor del MMSE y el patrón de hipometabolismo cerebral en la EA y para ello comparó los estudios PET-FDG de 66 sujetos con EA probable frente a controles sanos. Se observó que los sujetos en fases iniciales de la EA presentaban un hipometabolismo más marcado en la región del cíngulo posterior y a medida que el deterioro cognitivo progresaba, la afectación se extendía a la región temporo-parietal y más tardíamente a la corteza frontal ²¹⁶. Estudios posteriores realizados en sujetos con DLC como los de Drzezga y Hunag y col. también describieron una mayor afectación metabólica en el la región del cíngulo posterior en los sujetos que progresaban a demencia por EA respecto a los que permanecían cognitivamente estables ^{217,218}. En el artículo base de este trabajo de tesis publicado por Arbizu y col. el área del cíngulo posterior también fue la única que mostró ser un factor de riesgo independiente para predecir la progresión a demencia cuando se llevó a cabo el análisis multivariable para el diseño del AD-Conversion Score ¹⁵⁰.

A diferencia de los anteriores trabajos, otros estudios reportan compromisos en otras áreas. Pagani y col. en un estudio realizado en 29 sujetos con DCL observaron que los sujetos que empeoraban en las pruebas neurocognitivas sin llegar a cumplir por completo los criterios diagnósticos de demencia por EA presentaban un mayor hipometabolismo en la región del hipocampo izquierdo respecto a los que permanecían estables. Pero, cuando comparó el grupo control y el que progresó a demencia por EA, la región del cíngulo posterior fue la única área que mostró diferencias significativas ¹⁴⁰. De manera similar, Morbelli y col. un mayor grado de hipometabolismo en el giro temporal medio y superior izquierdo en los sujetos que progresaban a demencia por EA. Sin embargo, cuando comparó a los sujetos que progresaban con el grupo control, las diferencias se

localizaron en la región del precúneo y del cíngulo posterior izquierdo ¹⁶¹. Otras publicaciones hacen referencias a áreas como el giro parahipocampal izquierdo y el hipocampo, el lóbulo parietal inferior derecho, la corteza de asociación temporo-parietal derecha o el giro frontal inferior en asociación con el cíngulo anterior^{140,160,178}.

Otros investigadores han sugerido que la afectación observada en la región del cíngulo posterior y del retrosplenio son un hallazgo asociado al proceso fisiopatológico de pérdida de la memoria en los sujetos con DCL y no propiamente un marcador de riesgo asociado con progresión a demencia ^{161,219}.

A nuestro entender, las alteraciones que se han reportado en los diferentes estudios en la corteza temporal y en el cíngulo posterior, no tienen por qué ser excluyentes, por el contrario, se ha descrito que el deterioro del metabolismo observado en la región del cíngulo posterior y el precúneo podrían estar asociados con la pérdida neuronal identificada en la región del hipocampo en los estudios de RM, zona anatómica con la que se comparte una gran conectividad neuronal ²²⁰.

En resumen, la observación de un patrón de hipometabolismo temporo-parietal en sujetos con DCL similar al de sujetos con EA es el que más se ha asociado con riesgo de progresión a demencia. Dentro de este patrón se han descrito áreas de hipometabolismo cerebral más específicas que parecen indicar una pronta progresión a demencia, siendo citada de forma más reiterativa la corteza cingular posterior.

3.2.2 Análisis visual clásico.

Este método de valoración de los estudios PET reporta una muy buena sensibilidad (88-97%) a la hora de identificar el patrón de hipometabolismo asociado a la EA en estadios prodrómicos, mientras que su especificidad (60-84%) depende mayormente de la experiencia de quien interpreta la prueba como se ha discutido anteriormente^{99,196,197}.

En nuestra población el diagnóstico de consenso de ambos especialistas para la valoración visual clásica presentó una sensibilidad del 60,3%, una especificidad del 83,9%, un valor predictivo positivo del 64,8% y un valor predictivo negativo del 81,1%. Estos valores fueron similares a los reportados en otros estudios como el de Kang y col. con una sensibilidad del 67%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo del 58,8% y el de Grimmer y col. que reporta un valor predictivo

positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 77,8% para predecir conversión a EA ^{196,221}.

Otros dos estudios notablemente más altos en cuanto a su sensibilidad. El primero es el de Ito y col. que reportó una sensibilidad entre el 97-98% y el segundo, el de Morbelli y col. del año 2015 entre 86-90%. En el caso de Ito y col. creemos que este elevado valor de sensibilidad se debe a que casi el 80% de los estudios PET valorados presentaban un patrón de hipometabolismo temporo-parietal con diferentes grados de afectación de la corteza frontal; hallazgo que se ha descrito en estadios avanzados de neurodegeneración asociados da la EA. En el caso de Morbelli y col. el cálculo de la sensibilidad se realizó con base en la identificación del patrón de EA en los 77 sujetos que progresaron a demencia y no sobre el total de los 127 sujetos que conformaban la población con DCL, lo cual pudo llevar a una sobrestimación de este valor ^{197,211}.

En resumen, la valoración visual clásica muestra una buena especificidad y un elevado valor predictivo negativo a la hora de predecir progresión a demencia por EA en sujetos con DCL-a.

3.2.3 Análisis visual asistido.

Para este tipo de análisis el rendimiento difiere dependiendo del método empleado. Previamente se ha comentado que los programas basados en proyecciones 3D-SSP ayudan a mejorar la sensibilidad y principalmente la especificidad de los evaluadores más noveles para identificar las alteraciones metabólicas asociadas a la EA en sujetos con DCL, mientras que, los evaluadores expertos realizando una valoración visual clásica presentan un desempeño similar o ligeramente mejor.

En dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo en 2013 y 2018, el rendimiento para predecir progresión a demencia con el sistema 3D-SSP muestra también valores de rendimiento variables con una sensibilidad media del 77% (56-100%) y de especificidad media del 76% (60-90%) ^{99,208}. En nuestros análisis para el diagnóstico de consenso en la valoración visual asistida observamos una sensibilidad levemente mayor (67,2%) a la del análisis visual clásico (60,3%) y, aunque está dentro del rango descrito en los anteriores metaanálisis, su valor se encuentra por debajo de la media. Lo contrario ocurre para la especificidad que muestra un valor por encima de la media (80,5%). Este amplio rango de valores

se debe principalmente a las diferencias metodológicas (método de interpretación de imágenes empleado) y a la población de estudio empleada (población altamente seleccionada a partir de ensayos clínicos y bases de datos y la obtenida a partir de la práctica clínica habitual).

Para los **programas completamente automáticos** como el PALZ y el HCI, la sensibilidad media es de 69% (57-78%) y la especificidad media de 55% (47-64%)⁹⁹. Este menor valor probablemente se deba a que este tipo de programas no han sido diseñados para identificar los cambios metabólicos en sujetos con DCL, sino para diferenciar a sujetos sanos de aquellos con posible EA, estableciendo para ello puntos de corte en sus métodos de cuantificación (PALZ considera positivo un grado de hipometabolismo $>11,090$ para el t-sum, mientras que HCI un z-score $\geq 1,5$ DS). No obstante, la información que ofrecen de forma conjunta (mapas de hipometabolismo cerebral, valoración cuantitativa del grado de hipometabolismo y comparación con una base de datos de normalidad) interpretada por un especialista de imagen sigue siendo de gran utilidad. En el estudio de Ito y col. en el que cuantifican el grado de hipometabolismo mediante el PETscore, que es otro de los métodos de cuantificación del sistema PALZ, encontró una sensibilidad ligeramente superior a nuestro análisis visual asistido de consenso (70% vs. 67,2%), un valor predictivo negativo similar (84% vs 83,3%) y unos porcentajes superiores de especificidad (90% vs 81%) y valor predictivo positivo (79% vs. 62,9%)²¹¹, lo cual estaría a favor de que la cuantificación del grado de hipometabolismo cerebral aporta información relevante y complementaria a la del análisis visual a la hora de predecir progresión.

Otras de las ventajas de los programas automáticos son: mejoran la reproducibilidad de la técnica en cuanto al post-procesado de las imágenes (normalización espacial, saturación y suavizado de imágenes) disminuyendo la variabilidad entre observadores. En el caso de los programas que cuentan con bases de datos de normalidad para su comparación, permiten llevar a cabo controles de calidad, con el fin de corregir posibles errores en el registro entre el estudio a analizar y la plantilla de normalidad. Ofrecen múltiples datos cuantitativos y estadísticos que permiten complementar la valoración visual, que suele ser presentada de forma mucho más intuitiva mediante mapas estadísticos no paramétricos en proyecciones 3D-SSP o en cada uno de los cortes tomográficos.

Por otro lado, los estudios realizados mediante **SPM** reportan un mejor rendimiento global, con una sensibilidad media del 72% y especificidad media del 92% en la revisión sistemática de 2013 y con un rango de sensibilidad entre 77-100% y de especificidad entre 74-100% en la revisión de 2018^{99,208}. Este mayor valor tanto en la sensibilidad como en la especificidad se puede explicar en parte a la posibilidad de optimizar el análisis basado en vóxel, mediante la elección del grado de significación estadística para los diferentes análisis en los mapas de comparación z-score, el diseño personalizado de las regiones y volúmenes de interés que se aplican a las diferentes regiones cerebrales, obteniendo de ellas al mismo tiempo, información estadística de tipo cuantitativo.

En resumen, los programas de análisis visual asistido mejoran la reproducibilidad en el post-procesado de las imágenes, aportan información estadística complementaria a la valoración visual que permite mejorar la sensibilidad y especificidad a la hora de identificar patrones asociados a diferentes procesos neurodegenerativos principalmente en evaluadores nóveles.

3.2.4 Valoración cuantitativa del grado de hipometabolismo cerebral en la PET-FDG.

La cuantificación del hipometabolismo en las áreas cerebrales asociadas a la EA (corteza frontal, temporo-parietal y cíngulo posterior) también ofrece información relevante que puede ayudar a establecer grados de afectación a partir de los cuales exista un mayor riesgo de progresión. En nuestro trabajo, los sujetos con DCL-a que progresaron a demencia por EA presentaban valores en el AD-PET y en el MCI-PET índice más elevados que los sujetos cognitivamente estables. De igual forma, un estudio llevado a cabo por Caroli y col. en el que se comparó la capacidad de la PET-FDG para diferenciar entre sujetos sanos, con DCL y con EA, así como de predecir progresión a demencia con tres diferentes métodos automáticos de valoración asistida (PALZ, MetaROI y HCI) en tres poblaciones de grandes bases de datos, observaron que los sujetos que convertían de forma más rápida presentaban valores más altos en las tres mediciones (mayor grado de hipometabolismo) respecto a los que progresaban en periodos más tardíos²⁰⁷.

Los valores más elevados observados en nuestros métodos de cuantificación en los sujetos con DCL-a que progresan a demencia podría estar también condicionados por la alta prevalencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE (54,5%), factor de riesgo que se ha asociado a un mayor grado de neurodegeneración secundario a

un temprano depósito de proteína A β ²²². En nuestro grupo de sujetos que permanecen cognitivamente estable cabe destacar dos particularidades. La primera, que el porcentaje de sujetos con ApoE positivo es menor respecto al grupo que progresa (47,3% vs. 63,8%, respectivamente), diferencia tendiente a la significación estadística $p=0,059$. La segunda, la de contar con un porcentaje levemente superior de sujetos con un alto nivel educativo (18,9%) frente al grupo que progresó a demencia (13,8%), aunque esta última no fue significativa.

No obstante, no todos los sujetos con valores elevados en las mediciones cuantitativas de nuestra población y en las de otros estudios progresan a demencia, lo que probablemente denota que otros factores como el grado de RC y la plasticidad neuronal propia de cada individuo, pueden jugar un papel importante como elementos compensadores en el proceso evolutivo del deterioro cognitivo ^{223,224}. Esta RC se formaría a partir de dos vías, la primera vendría dada por las propiedades inherentes de cada individuo, es decir, la cantidad de tejido cerebral dado por el número de neuronas, sus interconexiones y su resistencia al deterioro secundario al envejecimiento o por otros factores neurotóxicos. La segunda, sería la formación de nuevas redes neuronales derivadas de los diferentes procesos de estimulación neurocognitiva durante la vida (educación, ocupación, actividades recreativas) que servirían posteriormente como redes de trabajo compensadoras ante la neurodegeneración²²⁵.

En los estudios de neuroimagen PET en sujetos con DCL-a o con probable EA que cuentan con un alto nivel educativo y/o ocupacional, se ha observado un mayor grado de hipometabolismo principalmente en la corteza de asociación posterior temporo-parietal y el precúneo, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral derecha presenta un aumento de la actividad metabólica, hallazgo que se cree corresponde con un área cerebral de posible activación funcional compensatoria ^{226,227}.

En resumen, la cuantificación de la severidad del hipometabolismo cerebral ofrece información complementaria y relevante a la hora de predecir progresión a demencia en sujetos con DCL-a, presentando un elevado grado de hipometabolismo los sujetos con mayor riesgo de progresión. La severidad del hipometabolismo puede verse influenciado por factores de riesgo genético y por el grado de reserva cognitiva de cada individuo.

3.2.5 Modelos de predicción de progresión a demencia con PET-FDG.

Con el propósito de mejorar la precisión pronóstica de los diferentes biomarcadores se han diseñado diversos **modelos de predicción** que incluyen uno o varios de los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico de la EA. Un gran número de los modelos incluye datos como el grado de escolaridad y diferentes pruebas neuropsicológicas, dentro de ellas la más empleada es el MMSE. En nuestra población, el modelo de progresión basado en las variables clínicas de edad, genero, la sospecha clínica de DCL-a y el valor del MMSE mostraron una sensibilidad (52,5%) y un valor predictivo positivos (46,2%) bajos para predecir progresión a demencia. Cuando se valoró el rendimiento de este modelo clínico a 12 meses, observamos que la sensibilidad mejoraba a un 70%, pero la especificidad disminuía de un 82% a un 66% y el valor predictivo positivo caía del 46% al 27%. Los estudios que valoran la capacidad del MMSE como predictor de conversión refieren una baja capacidad para detectar cambios leves observados en los estadios iniciales de la EA y una precisión baja para estimar progresión en periodos de seguimiento corto ^{228,229}.

Algunos estudios refieren que otras pruebas neuropsicológicas son más sensibles para identificar cambios leves del estado cognitivo en periodos más cortos de tiempo. Chételat y col. en el 2005, observaron que al comparar la PET-FDG y la valoración neuropsicológica, el test de memoria diferida y el de la valoración de la memoria semántica diferenciaban mejor a los sujetos con DCL-a que empeoraban su estado cognitivo con mayor rapidez. No obstante, en sus diferentes modelos de regresión logística la PET-FDG siempre presentó una mejor sensibilidad para predecir progresión en comparación con las pruebas neuropsicológicas realizadas¹⁸⁷. Un estudio de tipo retrospectivo con 206 sujetos con DCL controlados semestralmente durante dos años, observó que el grado de hipometabolismo a nivel temporo-parietal se correlacionaba con un posterior deterioro en el rendimiento de dos pruebas neuropsicológicas, el ADAS-cog y el FAQ. Además, se apreció que las regiones cerebrales que sufrieron una mayor disminución del metabolismo en los sujetos que presentaban un mayor deterioro cognitivo anual fueron el cíngulo posterior y el lóbulo temporal izquierdo¹⁶⁷. Otro estudio con 49 sujetos con DCL, encontró una asociación directa entre el grado de hipometabolismo basal en la región del cíngulo posterior y un menor valor en la prueba del MMSE y en el test de recuerdo diferido. Cuando se valoró el desempeño de estas pruebas en los sujetos que progresaron a demencia durante

los dos años de seguimiento, su correlación siguió siendo estadísticamente positiva. Sin embargo, la única prueba que mostró una correlación estadísticamente significativa a 12 meses fue el test de recuerdo diferido ¹⁶².

Cuando a nuestro modelo clínico se le incluyó el MCI-PET índice (grado de hipometabolismo en el cíngulo posterior) se apreció una mejoría leve en el AUC (0,738 vs. 0,783) y en los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos a dos años. No obstante, el modelo clínico con valoración visual asistida (3D-SSP) presentó una mejor AUC (0,813) y un aumento notable en la sensibilidad de 52,5% a 91% respecto al modelo clínico con MMSE. Esto sugiere que la identificación de un patrón de hipometabolismo temporo-parietal con afectación del cíngulo posterior aporta por si sola información mucho más sensible que la cuantificación aislada del cíngulo posterior. Sin embargo, tanto la identificación del patrón de hipometabolismo temporo-parietal como la información cuantitativa del MCI-PET índice aportan información complementaria, mejorando el AUC del modelo de 0,813 a 0,835, lo que repercutió principalmente en una mejor especificidad (76% vs 56%) y a un mejor valor predictivo positivo (60% vs. 51%), aunque con una disminución de la sensibilidad a un 72%. Esta disminución en la sensibilidad podría estar relacionada principalmente con un mayor número teórico de falsos positivos, es decir, sujetos con DCL-a con PET-FDG positivo que convertirán más allá del periodo de seguimiento (progresores lentos). Algo similar se reporta en el estudio de Ito K y col, que exploró la capacidad de la PET-FDG y la RM para predecir progresión a demencia por EA, observando una disminución de la sensibilidad cuando el análisis de predicción se basó en su método cuantitativo PETscore en comparación con el análisis visual clásico pasando de un 97% de sensibilidad a un 70%, con un AUC de 0,809 similar a la de nuestro modelo con valoración visual asistida y MCI-PET índice. Adicionalmente, encontraron que la asociación del PETscore con el test de recuerdo diferido mejoraba la especificidad del modelo a un 91,5% ²¹¹. Otro estudio realizado por Kang JM y col, en el que cuantificaron el grado de hipometabolismo en regiones cerebrales asociadas a la EA (Composite score) en 54 sujetos con DCL, también reportó una sensibilidad del 75% y una especificidad del 76% similar a la de nuestro modelo con valoración visual asistida y MCI-PET índice ²²¹.

Por otra parte, es bien conocido que la positividad para uno de los alelos $\epsilon 4$ del genotipo ApoE conlleva a una menor capacidad reparadora neuronal, la cual facilita el desarrollo temprano del proceso fisiopatológico asociado a la EA.

Cuando a nuestro modelo clínico se le adicionó la información sobre la positividad para este marcador genético, se apreció una mejoría del AUC que pasó de 0,738 a 0,757 esto está en consonancia con estudios que reportaron que conocer el estado del genotipo ApoE junto con la información clínica aportaba una mejor discriminación y precisión de predicción de progresión a demencia por EA en sujetos con DCL^{229,230}. Comparada con la PET-FDG, la positividad para el genotipo ApoE mostró un AUC menor (0,783 vs. 0,757), pero una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo a 24 meses bastante similares, con un valor predictivo negativo levemente mayor para la PET-FDG (89% vs. 85%). Algunos estudios sugieren que la combinación de ambos biomarcadores mejora la capacidad de predicción de progresión a demencia por EA^{178,186}. Sin embargo, llama la atención que los modelos con valoración visual asistida completo y con ApoE presentan rendimientos similares, pero menores que el modelo de valoración visual asistida con MCI-PET índice a 24 meses. Esto podría sugerir que el ApoE se comporta como un factor de confusión dentro del modelo completo, lo cual estaría en consonancia con otros estudios que han reportado que añadir el ApoE a un modelo basado en la PET-FDG no mejora de forma sustancial la predicción o la exclusión de progresión a demencia por EA^{189,231}.

La **combinación de varios biomarcadores en modelos de predicción** parece aportar en algunas ocasiones una mejoría en la precisión. Por ejemplo, Han Choo y Col valoraron varias combinaciones de biomarcadores como la PET-FDG, el ApoE, pruebas neuropsicológicas y tau-total (t-total) en LCR. Observaron que un modelo que combinaba el hipometabolismo en la región del lóbulo temporal y la concentración de t-total era el que mejor predecía el riesgo de progresión a demencia¹⁸⁹. Otro estudio realizado por Caminiti y col, en el que se compara la precisión de la PET-FDG contra los marcadores en LCR para predecir demencia encontró que el modelo con mejor capacidad de predicción era la identificación de los patrones de hipometabolismo cerebral específicos de diferentes patologías neurodegenerativas (EA, DFT, DLB) mediante análisis automático con SPM, que mostró un AUC de 0,85, seguido otro modelo basado en la ratio p-tau/A β ₄₂ con 0,84. No obstante, y de forma contraria a lo descrito en el estudio de Han Choo y col, la t-tau no mostró ser un buen predictor de conversión. En este artículo también se destaca entre los sujetos con DCL que progresaron a demencia y que mostraban un patrón de hipometabolismo tipo EA o el de sus variantes atípicas (frontal, del lenguaje y de atrofia cerebral posterior) no pudo ser diferenciado mediante el perfil de biomarcadores en LCR²³². Fellgibel y col, observaron que los

sujetos que progresaban a demencia presentaban valores más elevados de la p-tau en el LCR, sin embargo, comparada con la PET-FDG no resultó ser un mejor predictor de progresión, ni ofreció información que potenciara la precisión pronóstica²³³. Otro estudio realizado por Ottoy y col, en el que se comparan la PET-FDG, la RM y el perfil en LCR del A β y de Tau, mostró que los dos mejores predictores de progresión a demencia eran la medición del volumen del hipocampo por RM y la PET-FDG con unos valores de precisión del 83% y 80% respectivamente, pero cuando se combinaban ambas técnicas, la precisión aumentaba a un 90%¹⁶². Un estudio reciente en el que se comparó la capacidad predictiva del PET amiloide con la PET-FDG llevado a cabo en 160 sujetos con DCL de la base de datos ADNI, observó que un modelo de predicción de progresión basado en la PET-FDG presentaba un mayor valor predictivo positivo respecto a un modelo con base en la PET-amiloide. Sin embargo, llama la atención que su modelo basado en variables clínicas compuesto por la medición de ApoE y los test neuropsicológicos MMSE y FAQ, fue superior a los modelos con biomarcadores de imagen²³⁴.

En resumen, tanto la identificación de un patrón de hipometabolismo tipo EA en la PET-FDG como su cuantificación ofrecen información que puede ayudar a predecir un mayor riesgo de progresión en diferentes modelos clínicos. La combinación con pruebas neuropsicológicas y otros biomarcadores de imagen y laboratorio ofrece una mayor precisión diagnóstica. Sin embargo, la PET-FDG cuanta con la ventaja de poder diferenciar entre diferentes patologías neurodegenerativas.

4. Metabolismo cerebral de glucosa y la carga de amiloide cortical.

Algunos de los interrogantes que se han planteado en la literatura en cuanto a la capacidad pronóstica de la PET-amiloide se centran principalmente en identificar en qué momento los sujetos con elevada carga cortical de A β progresan, si existen áreas corticales cuya afectación facilitan la progresión y la asociación entre las áreas de depósito cortical de A β y el metabolismo cerebral. A continuación, valoraremos los hallazgos observados en nuestra población en cuanto a la relación del metabolismo cerebral y la presencia de amiloide cortical.

4.1 Características de la población

Dentro de la revisión bibliográfica se han encontrado 14 publicaciones que valoran la capacidad predictiva de la PET-amiloide, de las cuales solo 4 comparan de forma directa la PET-FDG y la PET-amiloide. Solo el estudio de Landau y col. contó con una población control^{91,234-246}. De los 56 sujetos de nuestro grupo de estudio, 38 pertenecían al grupo control y 18 al grupo con DCL-a. Solo los estudios de Osenenkoppelle y el de Kemppainen y col. tenían una población de sujetos con DCL menor que la nuestra con 12 y 10 sujetos respectivamente^{237,245}, mientras que los estudios con series de pacientes más amplias se corresponden con un estudio de tipo multicéntrico liderado por Wolk y col. con 232 sujetos y el de Blazhenets y col. con 319 obtenidos de la base de datos ADNI^{234,238}.

Al comparar entre el grupo de sujetos con PET-amiloide positivo y negativo se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad (media de 75 y 71,7, respectivamente), valor del MMSE (un rendimiento menor respecto a los sujetos con estudio negativo) y un mayor porcentaje de sujetos con positividad para el factor de riesgo genético ApoE. El nivel educativo mostró una tendencia a la significación estadística con un mayor grado de educación en el grupo con PET-amiloide negativo.

La carga cerebral de amiloide ha sido asociada tanto con **la edad** como con la presencia del factor de riesgo genético **ApoE**. La prevalencia de amiloide positivo en sujetos sanos mayores de 50 años se encuentra entre un 22-27%, similar a la observada dentro de nuestro grupo control que fue de un 27,7%. Sin embargo, este valor puede ser diferente si se analiza por grupos de edad, siendo de 10-14% a los 60 años, de un 20-24% a los 70 años, entre un 36-42% a los 80 años y mayor del 50% en mayores de 90 años. En el caso de positividad para el factor de riesgo genético **ApoE** este porcentaje de prevalencia aumenta pasando de 22-27% a un 36-47%²⁴⁷.

En el caso del grupo con DCL-a observamos un alto porcentaje de sujetos con positividad para el factor de riesgo genético (61,1%) lo cual podría asociarse a una mayor carga cerebral de amiloide y, por ende, a un mayor riesgo de progresión a demencia por EA. Sin embargo, este porcentaje de positividad fue similar al descrito en otros estudios que se encuentra entre un 40-66,7%²⁴⁸.

Las diferencias observadas en el valor del **MMSE** en nuestro grupo se deben principalmente a que el 86,8% de los sujetos con PET-amiloide negativo pertenecen al grupo control, los cuales suelen presentar un mejor rendimiento en esta prueba con un valor medio entre 28-30 puntos respecto a los 26-28 puntos observado en sujetos con DCL. Sin embargo, entre los sujetos con DCL con positividad para la presencia de amiloide cerebral que progresan a demencia por EA y los que permanecen cognitivamente estable, no se describen diferencias significativas en el valor basal del MMSE en el metaanálisis de Yan Ma y col ²⁴⁸. Por otro lado, si se ha descrito un menor rendimiento en el MMSE y en otras pruebas neuropsicológicas como el FAQ, CDR, GDS y el ADAs-cog en sujetos portadores del ApoE ϵ 4 respecto a los no portadores ²²².

En resumen, dentro de los estudios revisados, a excepción del estudio de Landau y col, sólo el nuestro contó con una población control. Una mayor prevalencia del factor de riesgo genético ApoE en nuestra población de sujetos con DCL-a podría influir en el análisis cuantitativo del índice de retención de amiloide SUVr.

4.2 Relación entre el metabolismo cerebral de glucosa y la presencia de amiloide cortical.

De forma general, el A β se considera un biomarcador precursor del deterioro funcional y cognitivo que inicia su depósito cerebral entre 20-30 años antes de la instauración de los síntomas de demencia, alcanzando una meseta que sufre variaciones incipientes y que incluso disminuye en edades avanzadas. Por otro lado, la PET-FDG como biomarcador de neurodegeneración parece mostrar un comportamiento más dinámico, habiéndose asociado el grado de hipometabolismo a un inicio temprano de los síntomas y como un posible factor predictor de progresión a demencia en sujetos con DCL ^{244,247}.

El patrón de retención cerebral de A β afecta inicialmente a la corteza orbitofrontal, temporal inferior, la corteza cingular y el precúneo, progresando posteriormente al resto de la corteza prefrontal, la temporal lateral y la parietal. Sin embargo, el patrón de progresión del hipometabolismo cerebral observado en los estudios PET-FDG en sujetos con DCL-a suele ser diferente, evidenciándose inicialmente una afectación más prominente en la corteza de asociación posterior temporo-parietal y del cíngulo posterior, viéndose afectada la corteza frontal en estadios avanzados de la EA ^{34,122,134,135}. Curiosamente, la disparidad entre las áreas cerebrales inicialmente afectadas por el acúmulo de A β y el de las que muestran

disminución del metabolismo cerebral en la PET-FDG parece estar asociado a la desconexión funcional de diversas redes neuronales como las que existen entre la corteza frontal y la de asociación posterior temporo-parietal, la del hipocampo con el cíngulo posterior u con otras posibles áreas cerebrales encargadas de compensar la instauración del déficit neurológico ²⁴⁹.

En nuestra población de 56 sujetos lo que encontramos fue un mayor grado de hipometabolismo en aquellos con PET-amiloide positivo, observando valores más elevados en los métodos semicuantitativos AD-PET y MCI-PET índice. Lamentablemente, la realización de un análisis de correlación entre el depósito regional de A β con el del patrón de hipometabolismo tipo EA observado en los estudios PET-FDG no se pudo realizar, ya que sólo se contó con la información de tipo cuantitativa obtenida previamente durante el desarrollo del estudio AB255. No obstante, la evidencia publicada al respecto es contradictoria, con estudios que no encuentran correlación o que describen correlaciones heterogéneas ²⁵⁰⁻²⁵⁵ y los que encuentran correlación en áreas como la corteza de asociación temporo-parietal y en el cíngulo posterior ^{255,256}. Sin embargo, de lo que sí existe una amplia evidencia es del rol que representa el depósito de amiloide en la fisiopatología de la EA y de su alta prevalencia en los sujetos con demencia por EA de un 85-90%²⁴⁷.

En resumen, existe evidencia contradictoria a la hora de correlacionar el depósito regional de A β con las áreas de hipometabolismo cerebral asociadas a la EA, pudiendo ser esta debida a una afectación regional directa o por desconexión de diversas redes neuronales.

4.3 La PET-amiloide como biomarcador de progresión a demencia por EA.

De forma global, los estudios que comparan la PET-amiloide y la PET-FDG como biomarcadores de progresión a demencia describen una mayor sensibilidad para y una mejor especificidad para la PET-FDG. Dos metaanálisis llevados a cabo en 2012 y 2014 reportan una sensibilidad del 94,7% (IC95% 83,3 – 100) y una especificidad del 57,2% (IC95% 50,1 – 64,2) para la PET-amiloide y una sensibilidad del 78,8% (IC95% 68,7-86,6) y una especificidad 74% (IC95% 67-83) para la PET-FDG. Este amplio rango en los valores de rendimiento se debe principalmente a la gran variabilidad metodológica de los estudios en cuanto a población, métodos de interpretación y periodos de seguimiento ^{239,248,257}.

En nuestro caso, observamos que de los 13 sujetos con PET-amiloide, 9 presentaban patrón positivo para EA en la PET-FDG, de los cuales 7 sujetos (53,8%) progresaron a demencia, permaneciendo cognitivamente estables los 2 sujetos restantes y los 4 que presentaban PET-FDG negativo. Estos resultados son similares a lo descrito en otros estudios en donde el grado de hipometabolismo cerebral parece estar más estrechamente vinculado con la progresión a demencia en sujetos con DCL ²⁴⁴. El grado de severidad del depósito cortical de A β valorado mediante el SUVR en los sujetos con DCL que progresan a demencia por EA suele ser mayor respecto a los que permanecen cognitivamente estable. Sin embargo, algunos de los sujetos que permanecen cognitivamente estable presentan valores similares en el SUVR al de los sujetos que progresan ^{239,258,259}.

Retomando nuestra población, también observamos que la media del SUVR de 1,66 en los 7 sujetos que progresaron fue similar a la de los 11 que permanecieron cognitivamente estable de 1,64. De igual forma, los sujetos portadores del alelo ϵ 4 del ApoE mostraron una mayor carga cortical de A β con un valor medio en el SUVR de 1,71 respecto al observado en los sujetos no portadores de 1,55. A pesar de esta diferencia, lo que más llamó la atención fue que el grupo de sujetos con PET-amiloide y ApoE ϵ 4 positivo que no progresó a demencia presentó el valor medio más alto en la cuantificación del SUVR (1,73), sugiriendo este hallazgo que una elevada carga cortical de A β no condiciona por sí sola la progresión a demencia. Cabe destacar que en nuestra población que de los 4 sujetos que progresaron a demencia dentro del grupo con PET-amiloide y ApoE ϵ 4 positivo, 3 fueron clasificados en el AD-conversion score con un riesgo alto y 1 con riesgo intermedio, lo cual estaría en conformidad con lo descrito en otros estudios donde se asocia valores elevados de hipometabolismo cerebral en la PET-FDG con un mayor riesgo de progresión a corto plazo ²⁶⁰.

De igual forma que en la PET-FDG se han descrito que ciertas áreas corticales como parecen asociar un mayor riesgo de progresión a demencia, Okello y col. en un estudio llevado a cabo en 31 sujetos con DCL con un seguimiento clínico de 3 años observó que los sujetos con una elevada carga cortical de A β (valores cuantitativos ≥ 2) en corteza frontal y en cíngulo anterior mostraban un mayor riesgo de progresión a corto plazo (12 meses) respecto a aquellos con una afectación cortical más difusa y a los sujetos control ²³⁹. También se ha descrito que en sujetos sanos la positividad en la PET-amiloide parece ser un mejor predictor a corto plazo de una progresión a un estado de DCL ²⁴⁴. Sin embargo,

ninguno de los 5 sujetos con positividad para el estudio PET-amiloide de nuestro grupo control presento síntomas de deterioro cognitivo durante el seguimiento.

En contraste, solo el estudio de Frings y col. afirma que la PET-FDG presenta un notable menor rendimiento pronóstico de progresión a demencia por EA en sujetos con DCL respecto a la PET-amiloide. Esta conclusión formulada principalmente por la mayor sensibilidad y valor predictivo negativo de la PET-amiloide. No obstante, en su población la FDG permitió realizar una clasificación de diversos procesos neurodegenerativos tanto en sujetos con PET-amiloide positivo no progresores como con PET-amiloide negativos que no hubiesen sido posibles solo con la realización del estudio de amiloide ^{244,261}.

Si bien la PET-FDG muestra principalmente un menor valor de sensibilidad respecto a la PET-amiloide, con un valor predictivo positivo (59 vs 57, respectivamente) y una precisión diagnóstica similares cuando la interpretación es realizada por un evaluador experto (68 vs 75, respectivamente), las dos principales ventajas de la PET-FDG radican en la posibilidad de diferenciar un mayor espectro de patologías neurodegenerativas (DLW, DFT, presentaciones atípicas de la EA, etc.) y en identificar a los sujetos con depósito cortical de amiloide que no asocian signos metabólicos de neurodegeneración y que por lo tanto presentan un menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Por estos mismos motivos, el uso conjunto de ambos biomarcadores de imagen es el que ofrece el mejor rendimiento pronóstico en diferentes modelos de progresión ²⁶².

En resumen, la PET-amiloide muestra una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo respecto a la PET-FDG para predecir progresión a demencia por EA en diferentes estudios. Sin embargo, en nuestra población los sujetos con PET-amiloide positivo y PET-DFG con patrón de EA fueron los que progresaron a más corto plazo, mientras que los PET-amiloide positivo sin un patrón de EA en la PET-FDG no progresaron. La PET-FDG muestra una mayor especificidad respecto a la PET-amiloide al permitir realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías neurodegenerativas.

Conclusiones

1. Este estudio prospectivo multicéntrico realizado sobre una amplia serie de pacientes con diagnóstico clínico de DCL-a y seguimiento clínico de dos años valida a la PET-FDG como un biomarcador útil en la práctica clínica para identificar el patrón de neurodegeneración asociado a enfermedad de Alzheimer y discriminar a los pacientes con DCL-a que van a progresar a demencia por EA en un corto plazo (uno a dos años).
2. La evaluación de las imágenes cerebrales PET-FDG mediante métodos asistidos por ordenador con proyecciones 3D-SSP comparadas con una base de datos de normalidad ofrece ventajas respecto a la valoración visual clásica:
 - 2.1. Disminuye sustancialmente la variabilidad interobservador en la valoración del hipometabolismo cerebral asociado a la EA mejorando el valor del índice kappa de 0,654 a 0,743.
 - 2.2. Identifica con mayor sensibilidad los cambios del metabolismo en áreas cerebrales críticas asociadas con la EA, mejorando la concordancia entre un evaluador junior y un senior para el diagnóstico de patrón EA vs No EA, con un valor p (una cola) =0,038.
 - 2.3. Mejora la detección de los pacientes con DCL-a que van a progresar a demencia por EA aumentando la sensibilidad de 60% a 67%, con un valor p=0,046, manteniendo cifras similares de especificidad (visual clásica 84% vs visual asistida 81%), valor predictivo positivo (63% vs 65%) y valor predictivo negativo (81% vs. 83%).
3. Respecto al estudio publicado en 2013, el modelo probabilístico AD-Conversion Score mostró un rendimiento menor al encontrado en otras series para predecir progresión a demencia por EA en sujetos con DCL-a, ya que sobreestimó el porcentaje de conversión en los sujetos clasificados por el método como de alto riesgo (60% de progresión observado vs. 82% predicho por el modelo).
4. En la serie prospectiva estudiada, el modelo de regresión logística múltiple basado en la valoración visual asistida (3D-SSP) de la PET-FDG junto a las variables clínicas (edad, género, MMSE) presentó la mayor sensibilidad (91,4%) y valor predictivo negativo (93%) para predecir la progresión a

demencia por EA en 24 meses. Los sujetos clasificados con riesgo alto de progresión en este modelo presentan una probabilidad 7 veces mayor de progresión que los sujetos clasificados con un riesgo bajo.

5. A 12 meses de seguimiento, los modelos basados en la valoración visual asistida (3D-SSP) de la PET-FDG junto a las variables clínicas ya sea con ApoE o con la valoración semicuantitativa MCI-PET índice muestran valores similares de sensibilidad (93%), especificidad (58%), valor predictivo positivo (28%) y valor predictivo negativo (98%). Los sujetos clasificados con riesgo alto de progresión en estos modelos presentan una probabilidad 13 veces mayor de progresión que los sujetos clasificados con un riesgo bajo.
6. La valoración visual asistida (3D-SSP) de las imágenes PET-FDG es un método de postprocesado de imágenes que consume pocos recursos informáticos y tiempo de ejecución, siendo de fácil introducción en la práctica clínica habitual respecto a otros métodos más complejos basados en programas informáticos como el SPM (MCI-PET índice).
7. En los diferentes modelos de regresión logística múltiple valorados, la PET-FDG contribuye a mejorar la sensibilidad en la predicción de conversión a demencia por EA respecto a otros modelos como el de sólo variables clínicas (53% vs 91%) o el de variables clínicas con ApoE ϵ 4 (53% vs 91%).
8. Existe una correlación de Spearman moderada (coeficiente=0.581; $p < 0.001$) entre un elevado puntaje en el modelo probabilístico AD-Conversion score y la positividad en los estudios PET con ^{11}C -PiB.
9. Los sujetos con positividad en los estudios PET-Amiloide positivo mostraron valores más elevados de hipometabolismo cerebral en los análisis semicuantitativos AD-PET índice ($p=0,002$) y MCI-PET índice ($p=0,006$) respecto a los sujetos con estudios PET-Amiloide negativo.
10. Los sujetos con estudio PET-Amiloide positivo portadores del alelo ϵ 4 del ApoE mostraron un valor medio en la cuantificación del SUVr mayor al observado en los sujetos no portadores (1,71 vs 1,55). Sin embargo, esta mayor carga cortical de amiloide en los sujetos portadores del alelo ϵ 4 del

ApoE no condicionó un mayor riesgo de progresión a demencia a 24 meses.

11. La positividad para ambos biomarcadores de imagen (PET-FDG y PET-Amiloide) confiere un mayor riesgo de progresión a demencia por EA a 24 meses (6 de los 8 sujetos (75%) con ambos biomarcadores de imagen positivos convierte a demencia); los sujetos con estudio PET-Amiloide positivo y PET-FDG negativo tienden a permanecer cognitivamente estables.

Bibliografía

1. Lage JMM. 100 Years of Alzheimer's disease (1906–2006). *J Alzheimer's Dis.* 2006 Jul 27;9(s3):15–26.
2. Ryan NS, Rossor MN, Fox NC. Alzheimer's disease in the 100 years since Alzheimer's death. *Brain.* 2015 Dec;138(12):3816–21.
3. Mckhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34(7):939–944.
4. Lopez OL, McDade E, Riverol M, Becker JT. Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Curr Opin Neurol.* 2011 Dec;24(6):532–41.
5. Demencia - Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(1):1–7.
7. Fundacion del Cerebro. La mortalidad por Alzheimer y otras demencias se ha duplicado en los últimos 15 años [Internet]. *Salud.* 2018 [cited 2020 May 13]. Available from: <http://www.fundaciondelcerebro.es/index.php/noticias/254-la-mortalidad-por-alzheimer-y-otras-demencias-se-ha-duplicado-en-los-ultimos-15-anos>
8. Garre Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol.* 2018;66(11):377.
9. Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The prevalence and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S1):S3–50.
10. Alzheimer's Disease International. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019 Actitudes hacia la demencia. Londres; 2019.
11. Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine G, Hernández L. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimer's Dement.* 2012 Jan;8(1):22–30.
12. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2012;8(1):1–13.
13. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280–92.
14. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2018. p. 325–37.
15. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 2007;62(3):229–34.
16. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002 Jun 25;58(12):1791–800.
17. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem.* 1986 May 5;261(13):6084–9.

18. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein τ (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(13):44913–7.
19. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-Related Cortical Destruction. *Eur Neurol*. 1993;33(6):403–8.
20. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:231–55.
21. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science (80-)*. 2002 Jul 19;297(5580):353–6.
22. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991 Apr;6(4):487–98.
23. Weiner MW, Aisen PS, Jack CR, Jagust WJ, Trojanowski JQ, Shaw L, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement*. 2010;6(3):202-11.e7.
24. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207–16.
25. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):171–81.
26. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999 Mar;45(3):358–68.
27. Musiek ES, Holtzman DM. Origins of Alzheimer's disease: Reconciling cerebrospinal fluid biomarker and neuropathology data regarding the temporal sequence of amyloid-beta and tau involvement. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):715–20.
28. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–17.
29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734–46.
30. Reisberg B, Prichep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2008;4(1 SUPPL. 1):98–108.
31. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kåreholt I, Manzano Palomo S. Quejas cognitivas subjetivas: hacia una identificación precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2016 Oct;31(8):562–71.
32. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614–29.
33. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–8.
34. Villemagne VL, Doré V, Bourgeat P, Burnham SC, Laws S, Salvado O, et al. A β -amyloid and Tau Imaging in Dementia. *Semin Nucl Med*. 2017 Jan;47(1):75–88.
35. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–94.
36. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016 Apr;22(2, Dementia):404–18.

37. Riverol M, López OL. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Front Neurol.* 2011;JUL(July):1–12.
38. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J Intern Med.* 2014;275(3):214–28.
39. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240–6.
40. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):270–9.
41. Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol.* 2019;39(2):213–26.
42. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018 Apr;14(4):535–62.
43. Zhu XC, Tan L, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2015;3(3).
44. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263–9.
45. Gorno-Tempini M, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;02.
46. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):170–8.
47. Holden SK, Bettcher BM, Pelak VS. Update on posterior cortical atrophy. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):68–73.
48. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015 Sep;138(9):2732–49.
49. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? 2011;5(6):463–6.
50. Klunk WE. Biological Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging.* 1998 Mar;19(2):145–7.
51. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):661–76.
52. Sharma N, Singh AN. Exploring biomarkers for Alzheimer's disease. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(7):KE01–6.
53. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014;10(1):115–31.
54. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015 Jan;11(1):58–69.

55. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Oct;2(10):605–13.
56. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRX.* 2004 Apr;1(2):213–25.
57. Forlenza O V., Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2015 Dec 2;1(4):455–63.
58. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2011;26(4):627–45.
59. Biscetti L, Salvadori N, Farotti L, Cataldi S, Eusebi P, Paciotti S, et al. The added value of A β 42/A β 40 in the CSF signature for routine diagnostics of Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta.* 2019;494(March):71–3.
60. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, et al. Cerebrospinal Fluid A 42/40 Corresponds Better than A 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (CC BY-NC 4.0). Vol. 55, *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017. p. 813–22.
61. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, et al. Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. Lehmann S, editor. *J Alzheimer's Dis.* 2016 Nov 19;55(2):813–22.
62. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid β peptide ratio 42/40 but not A β 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A β 40 load. *J Neurochem.* 2007;101(4):1053–9.
63. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: Relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(11):3373–85.
64. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, Törnqvist U, Magdalino N, Fox NC, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology.* 2016;86(9):829–35.
65. Reddy PH, Mani G, Park BS, Jacques J, Murdoch G, Whetsell W, et al. Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: Implications for synaptic dysfunction. *J Alzheimer's Dis.* 2005;7(2):103–17.
66. Deane R, Zlokovic B. Role of the Blood-Brain Barrier in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(2):191–7.
67. Bell RD, Zlokovic B V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):103–13.
68. Patel S, Shah RJ, Coleman P, Sabbagh M. Potential peripheral biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011.
69. Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A β 40 and A β 42 and Alzheimer's disease: Relation to age, mortality, and risk. *Neurology.* 2003;61(9):1185–90.
70. Pomara N, Willoughby LM, Sidtis JJ, Mehta PD. Selective reductions in plasma A β 1-42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow-up: A preliminary report. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(10):914–7.

71. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. Plasma A β 1-40 and A β 1-42 and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):655–60.
72. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, et al. Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007;64(3):354–62.
73. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. Vol. 7, *Alzheimer's and Dementia.* Elsevier Ltd; 2011. 13–44 p.
74. Mehta PD, Pirttilä T, Mehta SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid β proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2000;57(1):100–5.
75. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018;284(6):643–63.
76. Risacher SL, Fandos N, Romero J, Sherriff I, Pesini P, Saykin AJ, et al. Plasma amyloid beta levels are associated with cerebral amyloid and tau deposition. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2019;11:510–9.
77. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018 Feb;554(7691):249–54.
78. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P, et al. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2018;10(1):1–10.
79. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Weiner MW, Aisen P, et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017;74(5):557–66.
80. Rojas JC, Karydas A, Bang J, Tsai RM, Blennow K, Liman V, et al. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Mar;3(3):216–25.
81. Rohrer JD, Woollacott IOC, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2016;87(13):1329–36.
82. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: Structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res.* 2009;50(SUPPL.):183–8.
83. Elshourbagy NA, Liao WS, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Jan 1;82(1):203–7.
84. Xu Q, Bernardo A, Walker D, Kanegawa T, Mahley RW, Huang Y. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J Neurosci.* 2006;26(19):4985–94.
85. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med.* 2010;16(10):469–77.
86. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2009 May 2;10(5):333–44.
87. LaDu MJ, Pederson TM, Frail DE, Reardon CA, Getz GS, Falduto MT. Purification of Apolipoprotein E Attenuates Isoform-specific Binding to β -Amyloid. *J Biol Chem.* 1995 Apr 21;270(16):9039–42.

88. Manelli AM, Stine WB, Van Eldik LJ, LaDu MJ. ApoE and A β 1–42 Interactions: Effects of Isoform and Conformation on Structure and Function. *J Mol Neurosci*. 2004;23(3):235–46.
89. Ladu MJ, Munson GW, Jungbauer L, Getz GS, Reardon CA, Tai LM, et al. Preferential interactions between ApoE-containing lipoproteins and A β revealed by a detection method that combines size exclusion chromatography with non-reducing gel-shift. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2012;1821(2):295–302.
90. Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, et al. Fibrillar amyloid- burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2009 Apr 21;106(16):6820–5.
91. Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2011;69(1):181–92.
92. Mattsson N. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):385.
93. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM, Huang D, Corder EH, et al. Hypothesis: Microtubule Instability and Paired Helical Filament Formation in the Alzheimer Disease Brain Are Related to Apolipoprotein E Genotype. *Exp Neurol*. 1994 Feb;125(2):163–71.
94. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb 8;9(2):106–18.
95. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: A case-control study. *Neurology*. 1995 Jun 1;45(6):1092–6.
96. Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging*. 2004 May;25(5):641–50.
97. Femminella GD, Thayanandan T, Calsolaro V, Komici K, Rengo G, Corbi G, et al. Imaging and molecular mechanisms of Alzheimer's disease: A review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
98. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67–77.
99. Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, De Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how. *Neurology*. 2013;81(5):487–500.
100. Park M, Moon WJ. Structural MR imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementia: Current imaging approach and future perspectives. *Korean J Radiol*. 2016;17(6):827–45.
101. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, Loy CT, Scahill RI, Frost C, et al. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(11):1711–23.
102. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016;31(4):205–15.
103. Teipel SJ, Pruessner JC, Faltraco F, Born C, Rocha-Unold M, Evans A, et al. Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: Measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol*. 2006;253(6):794–800.
104. Möller C, Dieleman N, van der Flier WM, Versteeg A, Pijnenburg Y, Scheltens P, et al. More Atrophy of Deep Gray Matter Structures in Frontotemporal Dementia Compared to Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015 Jan 22;44(2):635–47.

105. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011 Dec;32(12):2322.e5-2322.e18.
106. Wang H, Tan L, Wang HF, Liu Y, Yin RH, Wang WY, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2015;46(4):1049–70.
107. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(5):902–4.
108. Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, et al. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 May;27(5):1040–5.
109. Seiler S, Ropele S, Schmidt R. Magnetization transfer imaging for in vivo detection of microstructural tissue changes in aging and dementia: A short literature review. *J Alzheimer's Dis*. 2014;42:S229–37.
110. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: Initial experience. *Int Congr Ser*. 2006;1290:108–22.
111. Alsop DC, Press DZ. Activation and baseline changes in functional MRI studies of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(17):1645–6.
112. O'Brien JL, O'Keefe KM, Laviolette PS, Deluca AN, Blacker D, Dickerson BC, et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*. 2010;74(24):1969–76.
113. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. 2005;25(34):7709–17.
114. Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Heinsen H, Hampel H. Novel MRI techniques in the assessment of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(SUPPL. 1):58–69.
115. Braak H, Coleman P, Dickson D, Duyckaerts C, Salpatriere HD La, Gambetti P, et al. Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 1997 Jul;18(4):S1–2.
116. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):E1–16.
117. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306–19.
118. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):669–78.
119. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al. Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):129–35.

120. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, Kazi H, Grady MS, Trojanowski JQ, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1398–403.
121. Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid. *Semin Nucl Med*. 2011;41(4):283–99.
122. Silverman W, Wisniewski HM, Bobinski M, Wegiel J. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):377–9.
123. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of 18F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(2):374–85.
124. Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1140–4.
125. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. A β amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64(4):388–401.
126. Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Perneczky R, Diehl-Schmid J, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2008;39(2):619–33.
127. Engler H, Santillo AF, Wang SX, Lindau M, Savitcheva I, Nordberg A, et al. In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):100–6.
128. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol*. 2019;37(11):735–49.
129. Wang YT, Edison P. Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases Using Positron Emission Tomography. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7).
130. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Mol Psychiatry*. 2019;24(8):1112–34.
131. Calsolaro V, Edison P. Alterations in Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2016;10(1):31–9.
132. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Howseman A, Zeki S, editors. *Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci*. 1999 Jul 29;354(1387):1155–63.
133. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(5):303–13.
134. Ishii K. Pet approaches for diagnosis of dementia. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(11):2030–8.
135. Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;58(4):332–43.
136. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1201–17.

137. Laforce R, Tosun D, Ghosh P, Lehmann M, Madison CM, Weiner MW, et al. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *NeuroImage Clin.* 2014;4:508–16.
138. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Clin Nucl Med.* 2014 Oct;39(10):e413–26.
139. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390–8.
140. Pagani M, Dessi B, Morbelli S, Brugnolo A, Salmaso D, Piccini A, et al. MCI Patients Declining and Not-Declining at Mid-Term Follow-Up: FDGPET Findings. *Curr Alzheimer Res.* 2010;999(999):1–8.
141. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O SC. 18F-FDG-PET for the early diagnosis of Alzheimer ' s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):106.
142. Boccardi M, Festari C, Altomare D, Gandolfo F, Orini S, Nobili F, et al. Assessing FDG-PET diagnostic accuracy studies to develop recommendations for clinical use in dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(9):1470–86.
143. Arbizu J, Festari C, Altomare D, Walker Z, Bouwman F, Rivolta J, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jul 27;45(9):1497–508.
144. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Am Psychiatr Assoc. 2000;
145. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the ninds-airen international workshop*. *Neurology.* 1993;43(2):250–60.
146. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996 Nov 1;47(5):1113–24.
147. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998 Dec 1;51(6):1546–54.
148. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer JS. *Neuropsychological assessment*, 4th ed. New York, NY, US: Oxford University Press.; 2004.
149. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990;31(3):545–8.
150. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, Martí-Climent JM, García-Granero M, Lamet I, et al. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1394–405.
151. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, DeCarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007;69(9):871–7.
152. Satoshi M, Donna C. Neurostat/3D-SSP [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://neurostat.neuro.utah.edu/>

153. Wright T. Database Comparison in MI Neurology Workflow. Siemens Healthc White Pap. 2014;20.
154. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. ADNI About [Internet]. About. 2017 [cited 2020 May 16]. Available from: <http://adni.loni.usc.edu/about/>
155. Espinosa A, Alegret M, Pesini P, Valero S, Lafuente A, Buendía M, et al. Cognitive Composites Domain Scores Related to Neuroimaging Biomarkers within Probable-Amnesic Mild Cognitive Impairment-Storage Subtype. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):447–59.
156. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(12):2103–10.
157. Long JS, Freese J. Scalar Measures of Fit for Regression Models. *Stata Tech Bull.* 2001 Feb 1;10.
158. Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: A powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Ann Emerg Med.* 1999;33(5):575–80.
159. Vos SJB, Xiong C, Visser PJ, Jasielc MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):957–65.
160. Chételat G, Desgranges B, De la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology.* 2003;60(8):1374–7.
161. Morbelli S, Piccardo A, Villavecchia G, Dessi B, Brugnolo A, Piccini A, et al. Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: A voxel-based MRI and FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):36–45.
162. Ottoy J, Niemantsverdriet E, Verhaeghe J, De Roeck E, Struyfs H, Somers C, et al. Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, amyloid- and 18 F-FDG-PET imaging. *NeuroImage Clin.* 2019;22(March):101771.
163. Pardo J V., Lee JT, Kuskowski MA, Munch KR, Carlis J V., Sheikh SA, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of mild cognitive impairment with clinical follow-up at 3 years. *Alzheimer's Dement.* 2010 Jul;6(4):326–33.
164. Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a calibrated 18F-FDG PET score as a biomarker for progression in alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1218–26.
165. Pagani M, Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Giuliani A, Öberg J, et al. Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Nov 29;44(12):2042–52.
166. Morbelli S, Bauckneht M, Arnaldi D, Picco A, Pardini M, Brugnolo A, et al. 18F-FDG PET diagnostic and prognostic patterns do not overlap in Alzheimer's disease (AD) patients at the mild cognitive impairment (MCI) stage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(12):2073–83.
167. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75(3):230–8.
168. Shokouhi S, Claassen D, Kang H, Ding Z, Rogers B, Mishra A, et al. Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2013;54(9):1564–9.

169. Torosyan N, Mason K, Dahlbom M, Silverman DHS. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in predicting rates of future cognitive and functional decline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(8):1355–63.
170. Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec 2;23(4):213–27.
171. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología*. 2018;33(4):244–53.
172. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118–27.
173. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. Vol. 1822, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2012. p. 467–73.
174. Baldivia B, Andrade VM, Bueno OFA. Contribution of education, occupation and cognitively stimulating activities to the formation of cognitive reserve. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(3):173–82.
175. Giovacchini G, Giovannini E, Borsò E, Lazzeri P, Riondato M, Leoncini R, et al. The brain cognitive reserve hypothesis: A review with emphasis on the contribution of nuclear medicine neuroimaging techniques. *J Cell Physiol*. 2019;234(9):14865–72.
176. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134–47.
177. Paranjpe MD, Chen X, Liu M, Paranjpe I, Leal JP, Wang R, et al. The effect of ApoE ϵ 4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *NeuroImage Clin*. 2019;22(March).
178. Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology*. 2004;63(12):2332–40.
179. Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, Glymour MM, Brandt J, Albert M, et al. APOE 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology*. 2008 May 6;70(Issue 19, Part 2):1842–9.
180. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59(2):198–205.
181. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology*. 2003;61(4):438–44.
182. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V., et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985–92.
183. DeCarli C. Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):15–21.
184. Eshkoo SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:687–93.
185. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *NeuroImage Clin*. 2018;18(July 2017):167–77.
186. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005;46(10):1625–32.

187. Chételat G, Eustache F, Viader F, De la Sayette V, Pélerin A, Mézenge F, et al. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*. 2005;11(1):14–25.
188. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134–47.
189. Choo IH, Ni R, Schöll M, Wall A, Almkvist O, Nordberg A. Combination of 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *J Alzheimer's Dis*. 2013;33(4):929–39.
190. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33(2):363.
191. Tolboom N, van der Flier WM, Boverhoff J, Yaqub M, Wattjes MP, Raijmakers PG, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: visual assessment of [11C]PIB and [18F]FDDNP PET images. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Aug 1;81(8):882–4.
192. Brucher N, Mandegaran R, Filleron T, Wagner T. Measurement of inter- and intra-observer variability in the routine clinical interpretation of brain 18-FDG PET-CT. *Ann Nucl Med*. 2015;29(3):233–9.
193. Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee S-T, Cherk M, Gong SJ, et al. Visual Assessment Versus Quantitative Assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for Detection of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*. 2007 Apr 1;48(4):547–52.
194. Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, et al. Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic alzheimer patterns in a multicenter study: Inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(2):244–9.
195. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*. 2011 Dec 6;77(23):2034–42.
196. Grimmer T, Wutz C, Alexopoulos P, Drzezga A, Forster S, Forstl H, et al. Visual Versus Fully Automated Analyses of 18F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment. *J Nucl Med*. 2016 Feb 1;57(2):204–7.
197. Morbelli S, Brugnolo A, Bossert I, Buschiazzo A, Frisoni GB, Galluzzi S, et al. Visual Versus semi-quantitative analysis of 18F-FDG-PET in Amnesic MCI: An European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) project. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44(3):815–26.
198. Lehman VT, Carter RE, Claassen DO, Murphy RC, Lowe V, Petersen RC, et al. Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clin Nucl Med*. 2012;37(8):721–6.
199. Kim J, Cho SG, Song M, Kang SR, Kwon SY, Choi KH, et al. Usefulness of 3-dimensional stereotactic surface projection FDG PET images for the diagnosis of dementia. *Med (United States)*. 2016;95(49):e5622.
200. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(10):2616–35.
201. Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 May 3;33(5):575–83.

202. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*. 1996 Mar;198(3):837–43.
203. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron J-C, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):302–16.
204. Flandin G, Friston K. Statistical parametric mapping (SPM). *Scholarpedia*. 2008;3(4):6232.
205. Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JBS, Fleisher AS, Reschke C, Lee W, et al. Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index. *Neuroimage*. 2011;56(1):52–60.
206. Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, Paghera B, Amicucci G, Bonetti M, et al. The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2010 Dec 15;257(12):2004–14.
207. Caroli A, Prestia A, Chen K, Ayutyanont N, Landau SM, Madison CM, et al. Summary metrics to assess Alzheimer disease-related hypometabolic pattern with 18F-FDG PET: Head-to-head comparison. *J Nucl Med*. 2012;53(4):592–600.
208. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimer's Dis*. 2018 Jul 24;64(4):1175–94.
209. Brugnolo A, De Carli F, Pagani M, Morbelli S, Jonsson C, Chincarini A, et al. Head-to-Head Comparison among Semi-Quantification Tools of Brain FDG-PET to Aid the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease¹. *J Alzheimer's Dis*. 2019 Mar 12;68(1):383–94.
210. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage Clin*. 2014;6:445–54.
211. Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, et al. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimer's Dis*. 2015;45(2):543–52.
212. Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, et al. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1344–61.
213. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* (80-). 1988 Jun 3;240(4857):1285–93.
214. Langbaum JBS, Chen K, Lee W, Reschke C, Bandy D, Fleisher AS, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage*. 2009;45(4):1107–16.
215. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *J Nucl Med*. 2008;49(3):390–8.
216. 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(1):85–94.

217. Drzezga A, Lautenschlager, Nicola Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Aug 1;30(8):1104–13.
218. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2002 Dec 12;2(1):9.
219. Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2003 Sep;54(3):343–51.
220. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996 Apr;94(S165):3–12.
221. Kang JM, Lee JHJY, Kim YK, Sohn BK, Byun MS, Choi JE, et al. Visual Rating and Computer-Assisted Analysis of FDG PET in the Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment. *Mol Diagnosis Ther*. 2018;22(4):475–83.
222. Paranjpe MD, Chen X, Liu M, Paranjpe I, Leal JP, Wang R, et al. The effect of ApoE ϵ 4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *NeuroImage Clin*. 2019;22(July 2018).
223. Mondini S, Madella I, Zangrossi A, Bigolin A, Tomasi C, Michieletto M, et al. Cognitive reserve in dementia: Implications for cognitive training. *Front Aging Neurosci*. 2016;8(APR):1–7.
224. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006–12.
225. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005;15(4):394–402.
226. Garibotto V, Borroni B, Sorbi S, Cappa SF, Padovani A, Perani D. Education and occupation provide reserve in both ApoE ϵ 4 carrier and noncarrier patients with probable alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2012;33(5):1037–42.
227. Morbelli S, Nobili F. Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: evidence and implications for brain PET imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(3):239–47.
228. Clark CM. Variability in Annual Mini-Mental State Examination Score in Patients With Probable Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1999 Jul 1;56(7):857.
229. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922–35.
230. Ohara T, Ninomiya T, Kubo M, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, et al. Apolipoprotein Genotype for Prediction of Alzheimer's Disease in Older Japanese: The Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jun;59(6):1074–9.
231. Iaccarino L, Chiotis K, Alongi P, Almkvist O, Wall A, Cerami C, et al. A Cross-Validation of FDG-and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59(2):603–14.
232. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *NeuroImage Clin*. 2018;

233. Fellgiebel A, Scheurich A, Bartenstein P, Müller MJ. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2007;155(2):167–71.
234. Blazhenets G, Ma Y, Sörensen A, Schiller F, Rücker G, Eidelberg D, et al. Predictive Value of 18 F-Florbetapir and 18 F-FDG PET for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Dementia . *J Nucl Med*. 2020;61(4):597–603.
235. Grimmer T, Wutz C, Drzezga A, Forster S, Forstl H, Ortner M, et al. The Usefulness of Amyloid Imaging in Predicting the Clinical Outcome After Two Years in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(1):82–5.
236. Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease with PET Biomarkers of Beta Amyloid and Neuronal Dysfunction. *PLoS One*. 2013;8(6).
237. Kempainen NM, Scheinin NM, Koivunen J, Johansson J, Toivonen JT, Någren K, et al. Five-year follow-up of 11C-PIB uptake in Alzheimer's disease and MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):283–9.
238. Wolk DA, Sadowsky C, Safirstein B, Rinne JO, Duara R, Perry R, et al. Use of flutemetamol F18-labeled positron emission tomography and other biomarkers to assess risk of clinical progression in patients with amnesic mild cognitive impairment. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1114–23.
239. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative mci to ad over 3 years: An c-pib pet study symbol. *Neurology*. 2009;73(10):754–60.
240. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*. 2009;65(5):557–68.
241. Forsberg A, Almkvist O, Engler H, Wall A, Langstrom B, Nordberg A. High PIB Retention in Alzheimers Disease is an Early Event with Complex Relationship with CSF Biomarkers and Functional Parameters. *Curr Alzheimer Res*. 2010 Feb 1;7(1):56–66.
242. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(11):3336–48.
243. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, Aalto S, Vahlberg T, Någren K, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: A 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011;76(12):1085–90.
244. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012;72(4):578–86.
245. Ossenkuppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, et al. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):990–1000.
246. Ossenkuppele R, Prins ND, Pijnenburg YAL, Lemstra AW, Van Der Flier WM, Adriaanse SF, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(4):414–21.
247. Ossenkuppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *Jama*. 2015;313(19):1939–49.

248. Ma Y, Zhang S, Li J, Zheng DM, Guo Y, Feng J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to alzheimer disease with different lengths of follow-up. *Med (United States)*. 2014;93(27):1–12.
249. Chiaravalloti A, Castellano AE, Ricci M, Barbagallo G, Sannino P, Ursini F, et al. Coupled Imaging with [18F]FBB and [18F]FDG in AD Subjects Show a Selective Association Between Amyloid Burden and Cortical Dysfunction in the Brain. *Mol Imaging Biol*. 2018 Aug 5;20(4):659–66.
250. Shin J, Tsui W, Li Y, Lee SY, Kim SJ, Cho SJ, et al. Resting-state glucose metabolism level is associated with the regional pattern of amyloid pathology in alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011.
251. Adriaanse SM, Van Dijk KRA, Ossenkuppele R, Reuter M, Tolboom N, Zwan MD, et al. The effect of amyloid pathology and glucose metabolism on cortical volume loss over time in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1190–8.
252. Kikuchi M, Hirokawa T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, et al. Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J Neurosci*. 2011;31(31):11193–9.
253. Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiol Dis*. 2014;72(Part A):117–22.
254. Altmann A, Ng B, Landau SM, Jagust WJ, Greicius MD. Regional brain hypometabolism is unrelated to regional amyloid plaque burden. *Brain*. 2015 Dec;138(12):3734–46.
255. Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):501–8.
256. Furst AJ, Lal RA. Amyloid- β and Glucose Metabolism in Alzheimers Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2011;26(SUPPL. 3):105–16.
257. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract*. 2012;66(2):185–98.
258. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2008 Oct;29(10):1456–65.
259. Lowe VJ, Weigand SD, Senjem ML, Vemuri P, Jordan L, Kantarci K, et al. Association of hypometabolism and amyloid levels in aging, normal subjects. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1959–67.
260. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimer's Dis*. 2018 Jul 24;64(4):1175–94.
261. Frings L, Hellwig S, Bormann T, Spehl TS, Buchert R, Meyer PT. Amyloid load but not regional glucose metabolism predicts conversion to Alzheimer's dementia in a memory clinic population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul 15;45(8):1442–8.
262. Blazhenets G, Ma Y, Sørensen A, Schiller F, Rucker G, Eidelberg D, et al. Predictive Value of 18F-Florbetapir and 18F-FDG PET for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Dementia. *J Nucl Med*. 2020;61(4):597–603.

Listado de Tablas e Ilustraciones

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Petersen y col. 1999.	10
Tabla 2. Criterios de Winbland y col. 2004.	10
Tabla 3. Criterios de la NIA-AA, Albert y col. 2011.	11
Tabla 4. Criterios de Investigación del DCL por EA.	12
Tabla 5. Estadificación cognitiva sindrómica combinada con biomarcadores.	13
Tabla 6. Ejemplos de procesos que cursan con demencia.	14
Tabla 7. Criterios diagnósticos de demencia DSM.	15
Tabla 8. Criterios clínicos de demencia por EA NINCDS-ADRDA, Mckhann y col. 1984.	15
Tabla 9. Criterios clínicos NIA-AA de demencia, Mckhann y col. 2011.	16
Tabla 10. Criterios clínicos NIA-AA de demencia por EA, Mckhann y col. 2011.	17
Tabla 11. Valores de precisión de la RMN para identificar DCL y demencia tipo EA.	27
Tabla 12. Unidades especializadas en trastornos de memoria.	44
Tabla 13. Parámetros de laboratorio.	50
Tabla 14. Protocolo de secuencias de imágenes de resonancia magnética.	51
Tabla 15. Detalle de los sujetos del estudio AB255 excluidos del análisis en este estudio según el grupo al que pertenecían inicialmente.	69
Tabla 16. Características de la población de estudio en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE según los grupos de clasificación inicial.	71
Tabla 17. Características generales en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE, en los grupos control, DCL-a no progresor y el de sujetos que progresan a demencia tipo EA.	73
Tabla 18. Características generales en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE, de los sujetos DCL-a que progresan a los 12 y 24 meses.	74
Tabla 19. Coeficiente de correlación para la valoración visual clásica entre el evaluador senior vs junior.	75
Tabla 20. Coeficiente de correlación para la valoración visual asistida por software (3D-SSP) entre el evaluador senior vs. junior.	76
Tabla 21. Coeficiente de correlación entre la valoración visual vs. la visual asistida para el evaluador senior.	76
Tabla 22. Coeficiente de correlación entre la valoración visual vs. La visual asistida para el evaluador junior.	77
Tabla 23. Coeficiente de correlación entre el consenso diagnóstico de la valoración visual clásica vs. el consenso de la valoración visual asistida por software (3D-SSP).	78
Tabla 24. Comparativa entre los coeficientes kappa de ambos métodos.	78
Tabla 25. Porcentajes de conversión observados en el diagnóstico de consenso del análisis visual clásico y sus valores de precisión diagnóstica.	79

Tabla 26. Porcentajes de conversión observados en el diagnóstico de consenso del análisis visual asistido por software (3D-SSP) y sus valores de precisión diagnóstica. ...	79
Tabla 27. Comparación de porcentajes de precisión diagnóstica en ambos métodos de valoración visual de la PET-FDG.....	80
Tabla 28. Modelo de regresión logística múltiple con variables clínicas a 24 meses.	89
Tabla 29. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE a 24 meses.....	91
Tabla 30. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET índice) a 24 meses.....	93
Tabla 31. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET índice) a 24 meses.	95
Tabla 32. Comparativa del área bajo la curva entre los diferentes modelos a 24 meses.	97
Tabla 33. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.....	98
Tabla 34. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 24 meses.....	99
Tabla 35. Modelo de regresión logística múltiple con variables clínicas.....	101
Tabla 36. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE a 12 meses.....	103
Tabla 37. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con PET-FDG a 12 meses.....	105
Tabla 38. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas con ApoE y PET-FDG (MCI-PET Índice) a 12 meses.....	107
Tabla 39. Comparativa del AUC entre los diferentes modelos a 12 meses.....	109
Tabla 40. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 12 meses.....	110
Tabla 41. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 12 meses.....	111
Tabla 42. Resumen de los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos a 12 y 24 meses, con sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.	114
Tabla 43. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas y valoración visual asistida a 24 meses.	115
Tabla 44. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 24 meses.....	117
Tabla 45. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 24 meses.....	119
Tabla 46. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida, MCI-PET índice y ApoE a 24 meses.....	121
Tabla 47. Comparación del AUC entre los diferentes modelos que incluyen la valoración visual asistida a 24 meses.	123
Tabla 48. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.....	124

Tabla 49. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos a 24 meses.....	125
Tabla 50. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses.	127
Tabla 51. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 12 meses.....	129
Tabla 52. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 24 meses.....	131
Tabla 53. Modelo de regresión logística múltiple de variables clínicas, valoración visual asistida, MCI-PET índice y ApoE a 12 meses.	133
Tabla 54. Comparación del AUC entre los diferentes modelos que incluyen la valoración visual asistida a 12 meses.	135
Tabla 55. Área bajo la curva (AUC) de los diferentes modelos a 24 meses.....	136
Tabla 56. Comparativa de las medidas escalares de ajuste de los modelos predictivos con valoración visual asistida a 12 meses.....	137
Tabla 57. Resumen de los porcentajes de conversión predichos de forma dicotómica para los diferentes modelos con valoración visual asistida a 12 y 24 meses, con sus respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.....	140
Tabla 58. Características en el subgrupo con PET amiloide en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, valor del MMSE y presencia del alelo $\epsilon 4$ del ApoE según la positividad o negatividad del estudio.	142
Tabla 59. Valor del índice de retención de amiloide SUVr en sujetos con PET-amiloide positivo y negativo y su relación con el factor de riesgo genético ApoE.	143
Tabla 60. Progresión a demencia y valores del índice de retención SUVr en relación con el factor de riesgo genético ApoE.	143
Tabla 61. Progresión a demencia por EA según el valor de los biomarcadores PET-amiloide y PET-FDG en el grupo con DCL-a.....	146
Tabla 62. Progresión a demencia por EA según positividad para la PET-amiloide y el factor de riesgo genético ApoE.	149
Tabla 63. Resumen de las características generales de otros artículos de referencia en cuanto al tipo de estudio, genero, valoración genética del ApoE y grupos de contraste en comparación con la población del estudio AB255.	158
Tabla 64. Tiempo de seguimiento y porcentajes de progresión de DCL a demencia por EA observados en artículos de referencia.....	160
Tabla 65. Numero de sujetos con positividad para el factor de riesgo genético ApoE en el grupo cognitivamente estable y en el progresor en diferentes publicaciones.	162

ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Etapas de Braak y Braak (1991). Las flechas señalan las áreas de afectación predominante en cada etapa.	4
Ilustración 2. Modelo de progresión de biomarcadores de la EA propuesto en 2010. Modificado de Clifford R y col ²⁴	6
Ilustración 3 Modelo de progresión de biomarcadores propuesto en 2013. Modificado de Clifford R y col ²⁴	6
Ilustración 4. Modelo hipotético del deterioro neuronal en la EA. Imagen modificada de visualmedics.com	7
Ilustración 5. Proceso de clasificación del DCL. Adaptado de Ronald C. Petersen 2016. ³⁶	9
Ilustración 6. Posibles cursos de progresión del deterioro cognitivo leve.	9
Ilustración 7. Escala de valoración visual de la atrofia del lóbulo temporal.	25
Ilustración 8. Ejemplos de estudios con radiotrazadores PET para la identificación del depósito cerebral de amiloide.	28
Ilustración 9. Mecanismo por el cual la actividad sináptica está asociada al consumo de glucosa.	32
Ilustración 10. Patrón de hipometabolismo observado en la enfermedad de Alzheimer.	33
Ilustración 11. Patrón de hipometabolismo observado en la demencia frontotemporal.	34
Ilustración 12. Patrón de hipometabolismo observado en la demencia por cuerpos de Lewy.	35
Ilustración 13. Esquema de los periodos de observación en el estudio AB255.	52
Ilustración 14. PET Cerebral en sus diferentes cortes: axial, coronal y sagital. Estas imágenes corresponden a las de un paciente sano.	55
Ilustración 15. Proyección SSP cerebral representando la actividad metabólica respecto al valor de máxima intensidad del estudio.	56
Ilustración 16. Proyección SSP cerebral comparada con sujetos normales. La escala de color muestra las zonas con menor (tonos azules), igual (tonos verdes) y mayor actividad metabólica (tonos cálidos) y su equivalente en número de desviaciones estándar.	56
Ilustración 17. Normalización espacial de las imágenes.	58
Ilustración 18. Ejemplo de un filtro de suavizado gaussiano.	59
Ilustración 19. Representación axial del mapa de diferencias observado entre el grupo de sujetos sanos (HS-1) y el grupo con EA (AD-1) en el análisis basado en vóxeles.	59
Ilustración 20. Esquema de procesado para la obtención del AD-PET Índice	60
Ilustración 21. Esquema de procesado para el cálculo del MCI-PET índice y de la probabilidad de conversión a EA según el modelo probabilístico AD-Conv score.	62
Ilustración 22. Esquema de procesado de los estudios ¹¹ C-PIB para la determinación del SUVratio.	62
Ilustración 23. Sujeto con estudio PET-amiloide + / PET-FDG - que progresó a demencia por EA proyección 3D-SSP.	147

Ilustración 24. Sujeto con estudio PET-amiloide + / PET-FDG - que progresó a demencia por EA. Comparativa con sujetos normales 3D-SSP.	147
Ilustración 25. Casos representativos con PET-amiloide Negativo y PET-FDG positivo que progresaron a EA.	148

GRÁFICOS

Gráfico 1. Diferencias observadas entre el grupo control y el grupo con DCL-a en los valores del AD-PET y el MCI-PET índex.	81
Gráfico 2. Diferencias observadas entre los grupos: Control, DCL-a No progreso y progresor a demencia tipo EA para el AD-PET y el MCI-PET índex.	82
Gráfico 3. Diferencias observadas en el valor del AD-PET y el MCI-PET índex entre el grupo de sujetos con DCL-a que progresan a 12 y 24 meses.	83
Gráfico 4. Capacidad discriminativa del modelo probabilístico AD-Conversion Score entre el grupo control y sujetos con DCL-a.	84
Gráfico 5. Capacidad discriminativa del modelo probabilístico AD-Conversion Score entre el grupo control, con DCL-a estable y progresor a demencia por EA.	85
Gráfico 6. Comparativa de las curvas ROC obtenidas en el modelo inicial realizado con los sujetos de la población ADNI* (Arbizu et al) y las del estudio AB255 a 24 meses. (150).	86
Gráfico 7. Curvas ROC obtenidas en la población del estudio AB255 a 12 meses.	86
Gráfico 8. Probabilidades de conversión predichas por el AD-Conversion Score vs. las observadas en la población del estudio AB255 a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.	87
Gráfico 9. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas a 24 meses.	89
Gráfico 10. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.	90
Gráfico 11. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con ApoE a 24 meses.	91
Gráfico 12. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con ApoE a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión	

observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	92
Gráfico 13. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con PET-FDG (MCI-PET índice) a 24 meses.....	93
Gráfico 14. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con PET-FDG a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	94
Gráfico 15. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de completo a 24 meses..	95
Gráfico 16. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	96
Gráfico 17. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos a 24 meses....	97
Gráfico 18. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos vs. Las observadas a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	100
Gráfico 19. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas a 12 meses.....	101
Gráfico 20. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	102
Gráfico 21. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con ApoE.a 12 meses.....	103
Gráfico 22. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con ApoE a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	104

Gráfico 23. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con PET-FDG a 12 meses.	105
Gráfico 24. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo clínico con PET-FDG a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	106
Gráfico 25. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo a 12 meses.	107
Gráfico 26. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.....	108
Gráfico 27. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos a 12 meses...	110
Gráfico 28. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos vs. Las observadas a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.	112
Gráfico 29. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida a 24 meses.....	116
Gráfico 30. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza	116
Gráfico 31. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE a 24 meses.	118
Gráfico 32. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza	118
Gráfico 33. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y cálculo del MCI-PET index a 24 meses.....	120

Gráfico 34. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza 120

Gráfico 35. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo con valoración visual asistida a 24 meses. 122

Gráfico 36. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo con valoración visual asistida a 24 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza 122

Gráfico 37. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos con valoración visual asistida a 24 meses. 124

Gráfico 38. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos con valoración visual asistida vs. Las observadas a 24 meses La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza. 126

Gráfico 39. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses. 128

Gráfico 40. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas y valoración visual asistida a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza. 128

Gráfico 41. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y ApoE a 24 meses. 130

Gráfico 42. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y ApoE a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza. 130

Gráfico 43. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo de variables clínicas con valoración visual asistida y MCI-PET índice a 12 meses.	132
Gráfico 44. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo de variables clínicas, valoración visual asistida y MCI-PET índice a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.	132
Gráfico 45. Curva ROC y área bajo la curva para el modelo completo con valoración visual asistida a 12 meses.	134
Gráfico 46. Porcentajes de progresión a demencia tipo EA predichos vs. Los observados para el modelo completo con valoración visual asistida a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza	134
Gráfico 47. Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos con valoración visual asistida a 12 meses.	136
Gráfico 48. Probabilidades de conversión predichas por los diferentes modelos con valoración visual asistida vs. Las observadas a 12 meses. La línea intermitente roja se corresponde con los valores esperados según el modelo de predicción. Los puntos que conforman la línea continua negra se corresponden de izquierda a derecha con los valores de progresión observados en la población AB255 en los grupos de riesgo muy bajo, bajo, medio y alto con sus respectivos intervalos de confianza.	138
Gráfico 49. Correlación entre los valores del AD-PET índice, MCI-PET índice y del AD-Conversion score con la carga cerebral de amiloide observada en los estudios PET...	144
Gráfico 50. Diagrama de dispersión comparando el valor del AD-Conversion Score vs. El SUVratio del PET-amiloide.	145

Anexos

CRITERIOS NINCDS-ADRDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Criterios para el diagnóstico clínico de **enfermedad de Alzheimer probable**:

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el mini examen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con pruebas neuropsicológicas
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
- No alteración del nivel de conciencia
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y
- Pruebas complementarias:
 - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
 - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y
 - Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:

- Mesetas en la progresión de la enfermedad
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:

- Instauración brusca o muy rápida
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:

- Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.

CRITERIOS NINDS-AIREN PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEMENCIA VASCULAR

Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable:

1. Demencia: Deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivo motora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.
2. Enfermedad cerebrovascular, demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas – circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).

Relación entre los apartados 1 y 2, inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias:

- Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus
- Deterioro brusco de funciones cognitivas
- Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas

Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:

- Alteración de la marcha en fase temprana
- Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes
- Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico.
- Parálisis pseudobulbar
- Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.

Aspectos que hacen incierto o improbable el diagnóstico de demencia vascular:

- Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen
- Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas
- Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM

Criterios de demencia vascular posible:

- 1 Demencia (según I.1), con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías)

Criterios de demencia vascular confirmada:

- 2 Criterios clínicos de demencia vascular probable
- 3 Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia.
- 4 Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad
- 5 Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia

Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:

- Demencia vascular cortical
- Demencia vascular subcortical
- Enfermedad de Binswanger
- Demencia talámica

El término “**Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular**” corresponde a los pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer posible y que tienen a la vez evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante.

Román GC et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Características esenciales:

- Demencia progresiva.
- La alteración de la memoria puede no ser evidente en las fases iniciales.
- En general destacan las alteraciones de la atención y de las funciones fronto-subcorticales y visuoespaciales.

Dos o tres de los siguientes aspectos sirven para diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy probable. Un aspecto permite diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy posible.

- Fluctuaciones de las funciones cognitivas, con variaciones notables en el nivel de conciencia y el grado de atención.
- Alucinaciones visuales recurrentes, bien estructuradas, que perciben con gran detalle
- Signos motores espontáneos de parkinsonismo

Apoyan el diagnóstico:

- Caídas repetidas
- Síncopes
- Pérdida de conciencia transitoria
- Hipersensibilidad a los neurolépticos
- Delirios sistematizados
- Alucinaciones no visuales

Hacen menos probable el diagnóstico:

- Enfermedad vascular cerebral, evidente a través de signos neurológicos focales o lesiones vasculares en pruebas de neuroimagen cerebral
- Evidencia en la exploración física o en las pruebas complementarias de otra enfermedad neurológica o sistémica que pueda ser causa del cuadro clínico

McKeith IG et al. For the Consortium on Dementia with Lewy bodies: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *NEUROLOGY* 1996; 47: 1113-1124.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Criterios esenciales:

- Inicio insidioso y progresión gradual
- Trastorno precoz de la conducta social de relación interpersonal
- Alteración precoz de la capacidad de autorregulación cuantitativa de la conducta personal
- Superficialidad e indiferencia emocional precoces
- Anosognosia precoz

Manifestaciones que apoyan el diagnóstico:

- Comienzo antes de los 65 años
- Agrupación familiar de demencia o antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
- Trastorno de conducta:
 - Deterioro en el cuidado y en el aseo personales
 - Inflexibilidad y rigidez mental
 - Distraibilidad y falta de persistencia
 - Conducta hiperoral y cambios en la conducta alimentaria
 - Conducta estereotipada y perseverativa
 - Conducta de utilización
- Alteraciones del habla y del lenguaje:
 - Alteraciones en la faceta expresiva: Pérdida de espontaneidad y concreción del lenguaje
 - Habla entrecortada
- Lenguaje estereotipado:
 - Ecolalia
 - Perseveración
 - Mutismo tardío
- Signos físicos:
 - Reflejos de desinhibición cortical
 - Incontinencia urinaria
 - Acinesia, rigidez, temblor
 - Presión arterial baja y lábil
 - Parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones (enfermedad de la neurona motora)
- Pruebas complementarias:
 - Exploración neuropsicológica: Alteración intensa en las pruebas exploradoras de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial.
 - Electroencefalograma normal en estadios con demencia evidente
 - Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): Anormalidad de predominio frontal y/o temporal anterior

Aspectos que excluyen el diagnóstico:

- Aspectos clínicos:
 - Inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo
 - Traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones
 - Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
 - Desorientación espacial
 - Logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento
 - Mioclonías
 - Debilidad de tipo corticoespinal
 - Ataxia cerebelosa
 - Coreoatetosis

- Pruebas complementarias:
 - Alteraciones de localización predominantemente post-rolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional, o lesiones cerebrales multifocales en tomografía computada o resonancia magnética.
 - Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral de una alteración inflamatoria o metabólica, como por ejemplo esclerosis múltiple, sífilis, SIDA o encefalitis herpética.

Datos de exclusión relativa:

- Alcoholismo crónico
- Hipertensión arterial de larga evolución
- Antecedentes personales de enfermedad vascular (por ej. angina de pecho, o claudicación intermitente).

Neary D et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.