

DOI:

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.55>

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Alcibiades Villarreal, A., Anne Gómez, L., Grajales, S., Arrue, R., Carrillo-Pujol, G., Ferro, F., Rao, J., Britton, G.B. (2014). La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.79-120.

La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

ALCIBIADES VILLARREAL^{1,2}

LEE ANNE GÓMEZ³

SHANTAL GRAJALES¹

ROSA ARRUE⁴

GABRIELA CARRILLO-PUJOL⁴

FRANK FERRO³

JAGANNATHA RAO¹

GABRIELLE B. BRITTON¹

¹ Centro de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología (INDICASAT AIP), Panamá.

² Acharya Nagarjuna University, Guntur, Andhra Pradesh, India.

³ Servicio de Geriátría, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, Panamá.

⁴ Clínica Neurofisiológica, Panamá.

Correspondencia a:

Gabrielle B. Britton, Ph.D.

E-mail: gbritton@indicasat.org.pa

INDICASAT AIP,

Centro de Neurociencias

Clayton, Ciudad del Saber | Edificio 219 | Panama Aging Research Initiative (PARI) | Panamá

Tel: +507 5170735 | Fax: +507 5070020,

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por una pérdida severa de la memoria y un declive funcional, y representa la mayoría de los casos de demencia en los adultos mayores. Se estima que los casos de la EA en todo el mundo en el año 2050 será de alrededor de 80 millones y aproximadamente el 20% de estas personas estarán ubicados en países de Centro y Sur América. Actualmente, no hay tratamiento disponible para curar la EA, y el diagnóstico definitivo sólo se puede hacer verificando los hallazgos neuropatológicos de la EA post-mortem, las placas seniles (agregados de la proteína Beta amiloide) y ovillos neurofibrilares (compuesta de proteína tau hiperfosforilada). Por otra parte, las cargas sociales y económicas asociadas con la EA apuntan a ejercer presiones significativas sobre los países desarrollados y en desarrollo por igual. Por ende, la investigación se ha enfocado en el desarrollo de nuevos biomarcadores que sean fiables para el diagnóstico de la EA en sus fases iniciales ya que es imprescindible controlar la progresión de la enfermedad. Se puede medir en líquido cefalorraquídeo (LCR) los niveles de Beta amiloide (1-42), proteína tau total (T-tau), y la proteína tau fosforilada en la treonina 181 (P-tau181), y han sido incorporados como biomarcadores para el diagnóstico de la EA en la actualización más reciente de los criterios para el diagnóstico de la EA. El uso de estos biomarcadores en combinación con técnicas de imágenes cerebrales y pruebas cognitivas representan el enfoque más eficaz para el diagnóstico de la EA, pero queda mucho por descubrir. Muchos esfuerzos están en marcha para descubrir nuevos biomarcadores medidos en sangre que son más viables en términos de costo y obtención así como en su potencial para aplicaciones en ambientes clínicos. En el presente capítulo se revisa la evidencia sobre biomarcadores de la EA y direcciones futuras en la investigación para el descubrimiento de nuevos biomarcadores.

1. Introducción

A nivel global, los patrones demográficos reflejan un aumento notable en el porcentaje de la población en la tercera edad. Este incremento en la expectativa de vida es consecuencia de tendencias positivas en los estándares socioeconómicos y avances médicos y tecnológicos, pero trae consigo un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad avanzada. Entre las enfermedades más comunes en personas envejecidas se encuentran las neurodegenerativas,

condiciones que hasta el momento no se han podido prevenir ni curar. La enfermedad de Alzheimer (EA), el trastorno neurodegenerativo más frecuente en la edad avanzada, representa un problema de salud pública de alta prioridad. Se estima que 0.5% de la población global padece de alguna forma de demencia, cifra que se duplicará en los próximos 20 años. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud¹, la EA contribuye a más del 11% de los años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años, una cifra que supera el impacto de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. A nivel global, el impacto económico de la demencia no discrimina entre países ricos y pobres. Actualmente, se estima que 50% de las personas con demencia vive en países de alto ingreso, y el otro 50% vive en países de mediano y bajo ingreso. Sin embargo, se espera que en las siguientes décadas 70% de los casos de demencia provengan de países de bajo y mediano ingreso².

El objetivo principal de la investigación relacionada a la EA es retardar o detener el progreso de la demencia. El diagnóstico temprano es esencial, ya que se conoce que los procesos neurodegenerativos se manifiestan años antes de que aparezcan síntomas conductuales. En el caso de la EA, el diagnóstico se basa en la evaluación clínica y neuropsicológica (pudiendo excluir otras causas de demencia), pero el diagnóstico definitivo solo se obtiene mediante la evaluación histopatológica del tejido cerebral. La presencia de conglomerados anormales de proteínas intracelulares (tau hiperfosforilado) y placas seniles (Beta amiloide) representan la neuropatología característica de un cerebro afectado por la EA. La literatura científica sugiere que en pacientes con la EA la precisión del diagnóstico oscila entre 60-90%, y principalmente el diagnóstico se obtiene cuando el paciente está en etapas avanzadas de deterioro funcional [1-3]. Durante etapas tempranas de la EA, cuando la intervención pudiera ser más efectiva, el diagnóstico preciso se dificulta debido a que los síntomas tienden ser indistintos y poco definidos.

Debido a que el diagnóstico de la EA no es simple, la inversión en la investigación básica, clínica y epidemiológica enfocada en el envejecimiento normal y patológico es indispensable para el desarrollo de nuevas herramientas para mejorar la detección temprana de la EA [4, 5]. Estudios básicos recientes y ensayos clínicos fracasados ponen en duda la teoría de que la agregación de la proteína Beta amiloide es el proceso responsable por desencadenar la EA. Actualmente, no existe un diagnóstico definitivo in vivo de la EA, y por lo tanto, la búsqueda de biomarca-

¹ WHO. *World Health Report 2003—Shaping the future*. Geneva: WHO, 2003.

² Alzheimer's Disease International *World Alzheimer Report 2010. The Global Impact of Dementia*.

dores es más importante que nunca para la identificación de pacientes en riesgo, el diagnóstico, y la intervención en etapas tempranas de la EA en personas sanas. Los biomarcadores son parámetros – fisiológicos, bioquímicos, anatómicos, o conductuales – que se pueden medir in vivo y que reflejan características específicas de procesos patológicos de la enfermedad.

El presente capítulo resume diversas estrategias en la aplicación de biomarcadores para detectar la EA y la manera en que los biomarcadores enriquecen la evaluación cognitiva y conductual de la EA en el entorno clínico. Estas estrategias incluyen [1] la detección de las proteínas asociadas a la neuropatología de la EA en líquido cefalorraquídeo y en plasma, [2] la aplicación de técnicas de neuroimagen (como la de imagen por resonancia magnética) para la identificación de lesiones, infarto y patrones de atrofia cerebral, [3] el uso de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotones individuales para visualizar depósitos de Beta amiloide, y [4] otras estrategias como la aplicación de la electroencefalografía (EEG) y la evaluación del flujo sanguíneo cerebral. Una amplia literatura indica que el proceso de neurodegeneración en la EA es multifactorial, i.e. varios procesos bioquímicos ocurren simultáneamente en diferentes etapas para producir la constelación de cambios estructurales y funcionales asociados a la EA. Por esta razón, la efectividad de biomarcadores depende de su capacidad de predecir la EA durante etapas tempranas y de monitorear la progresión de la EA. No cabe duda que la disponibilidad de biomarcadores facilitará el diagnóstico temprano y la evaluación de la eficacia de nuevas farmacoterapias.

2. Criterios de diagnóstico, evaluación clínica y déficits asociados a la EA

El envejecimiento normal se caracteriza por la pérdida de funciones como la agudeza visual, la capacidad muscular, y la memoria. En la mayoría de los casos, estos cambios son discretos y se compensan con una variedad de capacidades y experiencias adquiridas a lo largo de la vida. La pérdida de memoria y de la independencia que ocurre en un gran número de personas envejecidas solía considerarse parte del deterioro funcional que ocurre normalmente durante el proceso del envejecimiento. Sin embargo, cuando la disminución de la memoria y otras funciones cognitivas afecta el juicio y la capacidad de tomar decisiones como ocurre en la EA, la neuropatología que la subyace no es una condición del envejecimiento normal.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual de inicio insidioso y curso progresivo [6]. La presencia de atrofia neuronal, pérdida de sinapsis, y la acumulación anormal de placas seniles (Beta amiloide) y proteínas intracelulares (tau hiperfosforilado) en estructuras del lóbulo temporal medial y cortezas de asociación representan la neuropatología característica de un cerebro afectado por la EA. Consistente con estos cambios neuropatológicos, las manifestaciones clínicas principales incluyen un síndrome de demencia global progresivo que se inicia a la edad de 60 ó 70 años. En el caso más común, el síndrome de demencia se caracteriza por una amnesia prominente con déficits adicionales en lenguaje y memoria semántica, razonamiento abstracto, atención y habilidades visuoespaciales. Estos déficits cognitivos y el deterioro en la función cotidiana representan los rasgos principales del síndrome de demencia de la EA y el foco de la evaluación clínica.

Históricamente el diagnóstico de la EA se ha basado en la aplicación de criterios clínicos publicados por el National Institute of Neurological and Communicative-Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [7]. Estos criterios establecen que la presencia del deterioro cognitivo y la sospecha de un síndrome de demencia deben ser confirmadas por medio de una evaluación neuropsicológica. Los criterios establecen además que la confirmación histopatológica es necesaria para realizar el diagnóstico definitivo de la EA. Estos criterios describen varios dominios cognitivos que pudieran ser afectados por la EA: la capacidad para adquirir y recordar información nueva, el razonamiento y el manejo de tareas complejas, el juicio, las funciones del lenguaje, la personalidad, la conducta o el comportamiento, y las capacidades visuoespaciales. De estos dominios cognitivos, el paciente debe manifestar un deterioro en por lo menos dos dominios para cumplir con los criterios de la EA. Los criterios incluyen el diagnóstico de «EA probable» si existe una demencia de inicio insidioso y progresivo comprobándose la ausencia de otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan explicar los síntomas. El diagnóstico de «EA posible» se realiza en casos donde se presenta un síndrome de demencia de inicio atípico, pero donde no existan otras condiciones clínicas que puedan explicar el deterioro cognitivo [7]. La desventaja de estos criterios es que no incluyen el proceso previo que conduce a la EA. Por lo tanto, no toman en cuenta la fase presintomática de la EA cuando la intervención farmacológica pudiera tener mayor impacto terapéutico [8]. La necesidad de reconocer la EA durante etapas tempranas conduce a la reevaluación de los criterios

de diagnóstico y a la introducción del concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) [9]. El DCL, fase que precede una proporción significativa de los casos de la EA, ha evolucionado hasta los actuales criterios diagnósticos propuestos para la EA. El DCL es un síndrome clínico que permanece estable en algunos pacientes, pero que en otros evoluciona a la EA. Se estima que la tasa anual de conversión a la EA de pacientes con DCL es del 10-15%, con un aumento de hasta 50% después de 3 años, lo que significa que algunos pacientes mantienen su condición cognitiva y otros evolucionan hacia diferentes tipos de demencia [9]. Los criterios para el DCL no son específicos en cuanto a la metodología, las pruebas neuropsicológicas o la valoración de la funcionabilidad para realizar el diagnóstico. Sin embargo, la clasificación del DCL ha sido útil para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar la EA [10, 11]. De mayor importancia, el DCL permite encasillar a aquellos pacientes sin criterios de demencia pero con síntomas de cierto deterioro cognitivos leves quienes se encuentran en un estatus de transición que los separa del envejecimiento cerebral normal y la EA.

Los nuevos criterios diagnósticos de la EA publicados en el 2011 por el Alzheimer's Association y el National Institute on Aging [9, 12-14], están enfocados principalmente en resaltar las fases "prodrómicas" de la EA, cuando la enfermedad aún no se manifiesta notablemente pero cuando ya están ocurriendo los cambios biológicos subyacentes asociados a la EA. La evidencia actual sugiere que durante la fase que precede la EA, los cambios cerebrales que producen las manifestaciones clínicas de la EA se presentan décadas antes que de los síntomas aparezcan. En los nuevos criterios la fase prodrómica se define como la etapa que antecede a la EA, y se caracteriza por la presencia de síntomas que no son lo suficientemente graves como para cumplir con los criterios diagnósticos actuales de EA [14]. De acuerdo con estos criterios, la EA probable se define por un criterio central, que es la alteración de la memoria episódica independientemente del deterioro funcional, sumado a la alteración de un biomarcador [13]. Éstos son la evidencia de atrofia en el lóbulo temporal medial mediante imagen por resonancia magnética (IRM), alteraciones en la concentración de proteínas tau y Beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR), hipometabolismo a nivel temporoparietal o detección de Beta amiloide evaluado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) [15]. Mutaciones autosómicas dominantes en los cromosomas 1, 14 y 21 son criterios diagnósticos de EA definitiva. Conjuntamente, los nuevos criterios tienen como objetivo mejorar el diagnóstico de la EA, fortalecer la manera en que

se reporta la neuropatología asociada a la EA, y establecer nuevos lineamientos de investigación enfocados en la detección temprana y la precisión diagnóstica [15, 16]. Estos criterios de investigación para la EA representan un gran paso en cuanto al diagnóstico. El cambio más relevante que se da con respecto a los criterios previos es el uso de biomarcadores estructurales, funcionales, bioquímicos y genéticos. Estos son de fundamental importancia ya que facilitan el diagnóstico en la fase prodrómica [17, 18]. Debido a la necesidad de nuevos tratamientos para la EA en fases tempranas, el diagnóstico precoz de la EA se ha convertido en unos de los objetivos de investigación más relevantes dentro de las enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de la aplicación de los nuevos criterios, el diagnóstico de EA en fase prodrómica sigue siendo controversial ya que el poder discernir el envejecimiento cerebral normal de los cambios causados por la EA es complicado [19]. Este hecho se debe principalmente a la heterogeneidad de perfiles cognitivos en personas envejecidas y su respectiva reserva cognitiva [20]. Factores como el grado de escolaridad, la profesión a lo largo de la vida, la alimentación y la actividad física se asocian a una mayor reserva cognitiva que deben ser evaluados en la historia clínica [21-23]. La secuencia diagnóstica comprende la evaluación clínica, neuropsicológica, familiar, así como también los exámenes complementarios. Esto incluye un interrogatorio al paciente y sus familiares o cuidadores, y un examen físico con especial interés en la valoración neurológica. Los síntomas básicamente engloban las esferas cognitiva y conductual. En una revisión sistematizada los síntomas cognitivos más relevantes fueron el deterioro progresivo de la concentración, la memoria reciente y remota, la orientación, la praxia, la función del lenguaje, la ejecución psicomotora y las alteraciones en las actividades de la vida diaria [24]. Por otra parte los trastornos de conducta más descritos son la ideación paranoide e ilusoria, las alucinaciones visuales, trastornos de la actividad y del sueño, ansiedad y fobias. Identificar cada uno de estos síntomas sigue siendo la piedra angular de la evaluación inicial.

La evaluación del paciente se realiza desde múltiples enfoques. El examen neurológico enfatiza la exploración del estado mental, los nervios craneales, la movilidad, la sensibilidad, los reflejos y la marcha. El examen psiquiátrico está dirigido a la búsqueda de trastornos de conducta ya mencionados y al diagnóstico diferencial entre demencia, delirium y depresión. La evaluación neuropsicológica está conformada por una batería de escalas y herramientas que están indicadas

dependiendo de la severidad de la demencia. Las pruebas neuropsicológicas se utilizan para el rastreo diagnóstico precoz, para determinar el tipo de perfil, y para la evaluación de la progresión y la eficacia de las drogas utilizadas para tratar la EA. La exploración neuropsicológica básica incluye el Mini Examen del estado mental de Folstein [25] el cual es de gran utilidad sobre todo en etapas moderadas, siendo su sensibilidad mucho menor para detectar DCL o estadios leves. Otros instrumentos conocidos son la escala de deterioro global para evaluar la alteración cognitiva edad-dependiente (GDS), la escala clínica de demencia (CDR), la repetición de 10 palabras (CERAD) y el ADAS cognitivo (Alzheimer's disease assessment scale) [25]. Debido a que la demencia puede surgir de una variedad de trastornos etiológicamente y neuropatológicamente distintos, el objetivo principal de la evaluación neuropsicológica es discriminar entre los patrones de deterioro cognitivo asociados a la EA y aquellos asociados a otros tipos de demencia, como la demencia frontotemporal, la demencia por cuerpos de Lewy, y la demencia vascular. En este sentido, la aplicación de otros biomarcadores junto con la evaluación neuropsicológica es de suma importancia para realizar un diagnóstico diferencial (ver Tabla 1).

3. Factores de riesgo de la EA

Existe cada vez más interés en identificar individuos sin déficit cognitivo pero con riesgo de desarrollar demencia, tomando en cuenta que las demencias tempranas responden mejor a intervenciones médicas que los estadios avanzados. Adicionalmente cada vez hay más información que apunta hacia el control de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo y dislipidemias como prevención de la EA [26]. Se han descrito diferentes modificaciones orgánicas que están implicadas en la fisiopatología de la EA, como los cambios metabólicos de los niveles de colesterol, el metabolismo inadecuado de la glucosa y el estrés oxidativo [27]. En particular, la patología cardiovascular tiene un impacto importante en el déficit cognitivo, lo cual significa que una evaluación temprana y la respectiva corrección de la morbilidad cardiovascular pudieran tener un efecto protector en la función cognitiva [26-29].

Una amplia literatura indica que los factores de riesgo cardiovascular están implicados en la EA. La obesidad es un factor de riesgo para el deterioro de la salud cardiovascular y un factor predisponente en la diabetes tipo 2, la inducción de re-

sistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia [30, 31]. Se ha demostrado que el deterioro de la función cognitiva y motora se acelera con el aumento de la grasa corporal total, independientemente de su distribución [32]. El riesgo de padecer una enfermedad vascular en las personas obesas aumenta cinco veces, mientras que el riesgo de padecer la EA se duplica [33]. Se ha reportado que las lesiones cerebrovasculares son comunes en pacientes con EA y en algunos casos están relacionadas con episodios hipóxicos [34]. Además, otros factores de riesgo cardiovascular, como el colesterol total elevado y concentraciones de LDL-C, se asocian con el deterioro cognitivo de manera significativa en los pacientes con EA [34]. La arterosclerosis también está entre los factores de riesgo involucrados en la aparición temprana de la EA y la demencia vascular. Estudios muestran que la EA o la demencia vascular pueden ocurrir debido a procesos específicos, como un accidente cerebrovascular, una patología cerebral de los pequeños vasos, o un desencadenante de la baja perfusión cerebral que conduce a la hipoxia cerebral. La aterosclerosis está relacionada con la EA, y se ha postulado que ambas condiciones convergen en cuanto a la presentación clínica de un deterioro cognitivo [35]. Un estudio de cohorte prospectivo encontró que la aterosclerosis en la arteria carótida se relacionó con un riesgo elevado de demencia a corto plazo [31]. Las características más importantes de los pacientes con aterosclerosis fueron las presentaciones de mayor grosor de la íntima media de las arterias carótidas y múltiples placas carotídeas a través del vaso sanguíneo en pacientes con la EA [35].

Evidencia reciente postula la hipertensión arterial en relación a las manifestaciones patológicas de la EA y también como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, lesiones isquémicas de sustancia blanca y otras enfermedades cardiovasculares [36]. Debidamente, estudios clínicos muestran que el uso de antihipertensivos puede disminuir el riesgo de EA [37]. La diabetes mellitus también se ha visto fuertemente relacionada a deterioro cognitivo y riesgo de padecer demencia vascular [34]. La alteración en la señalización de la insulina sumada a un desbalance en el metabolismo de la glucosa contribuyen a la patogénesis de la EA, evidenciando que la EA también tiene un componente neuroendocrino [28]. Algunos productos metabólicos implicados en la señalización de insulina alterada son los productos avanzados del final de la glicolización y los ligandos difusibles derivados de Beta amiloide, los cuales aumentan en estado de hiperglicemia y en la EA [38]. Un estudio evidenció que sujetos que desarrollan diabetes mellitus en la edad adulta tienen mayor riesgo de desarrollar la EA aunque no tengan la

predisposición genética de la mutación del gen que codifica la apolipoproteína E4 [39]. Conjuntamente, la evidencia sustenta que reconocer y tratar patologías de riesgo cardiovascular, y hacer cambios en el estilo de vida, puede reducir el riesgo de padecer de EA [37].

4. Biomarcadores de la EA

En pacientes humanos los biomarcadores pueden ser detectados desde tejidos o fluidos corporales que al ser evaluados muestren una señal normal o anormal. Para cumplir con los criterios de ser un biomarcador el mismo debe indicar determinado proceso biológico ya sea normal o patológico. Un biomarcador efectivo en las enfermedades neurodegenerativas debe indicar un estado de buena salud o enfermedad, ser fácil de implementar, y poseer alta sensibilidad y alta especificidad. Investigaciones recientes han demostrado que para ciertas enfermedades como la EA es más efectivo utilizar varios biomarcadores en conjunto como factores de riesgo de la enfermedad [17, 40]. La creciente prevalencia a nivel mundial de enfermedades neurodegenerativas ha creado la necesidad de desarrollar nuevos biomarcadores que puedan ser utilizados para identificar patologías en sus fases iniciales. Lo más importante acerca de un biomarcador efectivo es que [1] permita detectar a los individuos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad en etapas asintomáticas; y [2] permita discriminar entre enfermedades que poseen síntomas clínicos similares [41]. El reporte en consenso del grupo de trabajo en marcadores moleculares y bioquímicos para la enfermedad de Alzheimer (EA) detalló las siguientes recomendaciones acerca de las características del biomarcador ideal para la EA: [1] debe indicar la patología de la EA; [2] ser confiable; [3] ser fácil de realizar y analizar; y [4] tener bajo costo [42].

Numerosos estudios han evidenciado que los biomarcadores en el caso de la EA son necesarios para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad. Por esta razón, se propuso la incorporación de los mismos en los criterios diagnósticos actuales ya que en principio eran solo utilizados como herramientas suplementarias a las pruebas neuropsicológicas e imágenes de estructuras cerebrales [43]. No cabe duda sobre la importancia de la utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico de la EA. La importancia radica en poder detectar la enfermedad en los pacientes que aún no presentan signos clínicos de la enfermedad. La detección precoz de la EA incrementa la probabilidad de

intervenir en etapas cuando la farmacoterapia pudiera tener mayor efectividad en detener o retrasar el deterioro cognitivo [44].

4.1. Biomarcadores estructurales

Las técnicas de imagen han jugado una amplia variedad de roles en el estudio de la EA en las últimas décadas. Inicialmente la Tomografía Computarizada (TC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) fueron utilizadas para descartar otras causas de demencia (tumor cerebral, hematoma subdural y enfermedades cerebrovasculares, como infartos cerebrales y lesiones de la sustancia blanca [45, 46]). Sin embargo, más recientemente se han introducido otras modalidades de estudios. La IRM funcional sumada a la Tomografía por Emisión de Positrones mide el metabolismo cerebral con marcadores como la fluoro-deoxi-glucosa o la cantidad de material amiloide a través del componente B de Pittsburg (PiB). Estos dos últimos, muestran cambios característicos en pacientes con EA, incluso en fases prodrómicas o presintomáticas, lo cual los hace útiles como herramientas diagnósticas en estadios tempranos [45, 47]. Los biomarcadores estructurales no solo sirven de gran ayuda diagnóstica sino también como una herramienta para la evaluación de nuevas terapias en ensayos clínicos. Otro aspecto relevante es que son procedimientos no invasivos que de forma certera evalúan los cambios neuropatológicos de la EA. Cada modalidad de neuroimagen varía en cuanto a sus fortalezas y limitantes en el diagnóstico de la EA, pero ninguna se utiliza por sí sola en el manejo del paciente [48]. Debido a la heterogeneidad de parámetros asociados con la estructura cerebral en personas de todas las edades, la investigación se ha orientado hacia la creación de consorcios multicéntricos. Estos consorcios reúnen los datos de neuroimagen tomados de muestras en múltiples sitios de investigación con el propósito de reducir el impacto que tiene la variabilidad en la estructura cerebral e incrementar la capacidad de detectar los efectos de la EA sobre la estructura cerebral. Un ejemplo de este enfoque es el Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative [49].

4.1.1. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

Las estructuras del lóbulo temporal medial, en especial el hipocampo y la corteza entorrinal, se afectan de manera precoz en la EA. Estudios con IRM estructural han sugerido que la atrofia del hipocampo inicia hasta 20 años previos al inicio de los síntomas, pero se ha descrito que pacientes con EA y sujetos sanos mani-

fiestan una disminución similar del volumen de hipocampo [18, 50]. La evidencia también demuestra que la disminución del hipocampo en pacientes con DCL aumenta el riesgo de conversión a EA [51].

Las imágenes de IRM indican como progresa la EA en el tiempo y permiten evaluar si los cambios estructurales correlacionan con la disminución de la función cognitiva. Los campos magnéticos del IRM producen imágenes de diferente intensidad dependiendo si el tejido está compuesto de agua y lípidos como el cerebro o de otro material como los huesos. El IRM resalta la atrofia en estructuras del lóbulo temporal medial y el hipocampo en pacientes con EA y DCL [45, 50]. Otras áreas anatómicas afectadas de manera precoz en la EA incluyen la corteza entorrinal, el cíngulo anterior y el surco temporal superior [50]. El valor de la medición de estas áreas anatómicas combinadas en sujetos con DCL permite predecir cuales se convertirán o no a EA con una precisión del 75% y especificidad del 80% [51]. Sin embargo otros estudios muestran resultados inconclusos al respecto [51]. Otro modo de monitorear el DCL y la progresión del deterioro cognitivo es la realización de IRM a través del tiempo. Estudios prospectivos han demostrado que realizar IRM a través del tiempo ayuda a identificar a los sujetos con DCL que van a convertir a EA [52]. Pacientes con DCL muestran atrofia de regiones afectadas en la EA, como la región hipocampal, la corteza entorrinal o el cíngulo, y el análisis de estas regiones es notablemente diferente entre los sujetos que permanecen estables y aquellos que convierten a EA [51]. Asimismo, estudios mediante IRM a través del tiempo muestran una correlación entre la tasa de atrofia hipocampal y el deterioro de la función de la memoria [52]. Las exploraciones de imagen IRM proporcionan imágenes de gran calidad que muestran los cambios físicos del cerebro; sin embargo, una desventaja de la IRM estructural es la complejidad y el costo del análisis, lo que limita su uso a centros de investigación y dificulta su implementación en el entorno clínico.

En estudios de la EA la técnica de IRM funcional se utiliza para estudiar la activación cerebral durante la aplicación de tareas que involucran procesos cognitivos. IRM funcional es una técnica de imagen no invasiva que provee un índice indirecto de la actividad neuronal partiendo de la medida de niveles de oxigenación sanguínea. La adquisición de una imagen cerebral durante una tarea cognitiva tiene el potencial de detectar de manera oportuna la disfunción cerebral relacionada a la EA y a su vez monitorear la respuesta terapéutica [45]. Estudios recientes indican que sujetos con DCL muestran incrementos y decrementos en la actividad

temporal medial, mientras sujetos con la EA comúnmente muestran decrementos, durante la codificación de un estímulo visual [53]. Sujetos con DCL manifiestan mayor activación de las regiones del giro y del parahipocampo durante la codificación de una tarea visual que sujetos con la EA. La variabilidad entre sujetos con DCL en cuanto a la activación cerebral pudiera estar relacionada a diferencias en el grado de deterioro cognitivo. No está del todo claro si la hiperactivación en el lóbulo temporal medial que se observa durante la codificación es una respuesta compensatoria que se debe a la atrofia incipiente de estas estructuras o representa una disfunción de la transmisión neuronal [50, 53]. En conjunto, los hallazgos sugieren que la activación hipocampal y de estructuras temporales mediales durante la transición a la EA no sigue una trayectoria lineal [18, 45]. El reto de la investigación es precisar el significado funcional de las alteraciones que se evidencian en la función neural y dilucidar si estas alteraciones servirán como biomarcadores de la EA prodrómica. Por el momento, las exploraciones por IRM funcional no se utilizan clínicamente para diagnosticar la EA, pero en conjunto con otros biomarcadores, se acerca más al diagnóstico de la EA en un estadio más inicial de lo que es posible en la actualidad.

4.1.2. SPECT y PET

Otras técnicas de imagen permiten caracterizar los mecanismos fisiopatológicos asociados a trastornos del cerebro como la EA. Las dos más utilizadas son la medición del metabolismo cerebral de la glucosa mediante el PET y la cuantificación de la perfusión cerebral a través de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) [54]. En la EA ambas técnicas demuestran un hipometabolismo o una hipoperfusión en regiones temporoparietales, cíngulo posterior y en zonas de asociación frontales [55]. El SPECT genera imágenes utilizando radionúcleos que emiten fotones únicos de una determinada energía. Las imágenes son capturadas desde múltiples posiciones mediante la rotación del sensor alrededor del sujeto. En pacientes con DCL el SPECT ha mostrado que los individuos que progresan a la EA presentan una hipoperfusión en la corteza cíngulo anterior y posterior [55]. Algunos autores han encontrado una hiperperfusión en la región frontal inferolateral, lo cual es consistente con la hiperactivación observada en algunos sujetos con DCL mediante IRM funcional [56, 57].

El desarrollo de técnicas para detectar la EA en fases tempranas debe poder evidenciar cambios sutiles en el cerebro cuando el potencial de intervenir terapéu-

ticamente tiene mayor beneficio. Actualmente la técnica de PET es la única que permite visualizar in vivo la patología de la EA utilizando trazadores específicos para Beta amiloide. Entre los trazadores más utilizados en PET se encuentran el F18-fluorodeoxi-D-glucosa (FDG-PET). El FDG-PET proporciona una estimación del metabolismo cerebral de la glucosa, lo cual refleja el grado de actividad neural. La técnica de FDG- PET principalmente muestra la actividad sináptica. Debido a que el cerebro se basa casi exclusivamente en glucosa como fuente de energía, el análogo de glucosa FDG es un indicador adecuado del metabolismo cerebral y, cuando están marcados con FDG cuya vida media es aproximadamente 110 min se detecta favorablemente con el PET [58].

La aplicación de PET en sujetos con DCL ha mostrado una reducción del metabolismo hipocampal [59]. En las etapas tempranas de la EA o DCL la distribución del hipometabolismo varía entre sujetos mostrando inconsistencias en la utilización del PET [60]. Aquellos sujetos con DCL que mostraron hipometabolismo progresaron a la EA en un 75 a 100% de los casos [61]. Si se presentara individualmente los resultados positivos con el PET para la EA predijeron el deterioro cognitivo de los sujetos en un 84% [62], mientras que entre el 75% y 79% de los casos que dieron resultados negativos para el PET no progresaron a la EA [63]. Estudios prospectivos mediante FDG-PET indican que los sujetos que progresan a la EA presentan hipometabolismo en la región temporoparietal, corteza cingulada posterior y lóbulo temporal medial, mientras que las áreas del cerebro que se mantienen sin cambios son el cerebelo, cuerpo estriado, ganglios basales, y la corteza visual primaria [46]. En un estudio multicéntrico se realizaron análisis individuales con FDG-PET en pacientes sin deterioro cognitivo, con la EA, con demencia frontotemporal y con demencia por cuerpos de Lewy, buscando encontrar patrones específicos de las patologías [64]. Se encontró que los patrones eran específicos en un 95% para la EA, 92% para la demencia por cuerpos de Lewy, 94% para la demencia frontotemporal y 94% específico para los sujetos que no presentaron deterioro cognitivo [64]. Estos resultados respaldan la utilización del FDG-PET en el diagnóstico diferencial de las principales enfermedades neurodegenerativas que presentan demencia. La validez del FDG-PET ha surgido como un biomarcador de neurodegeneración utilizando la medición del hipometabolismo, condición que precede la aparición de los síntomas del deterioro cognitivo, además de predecir la tasa de declive cognitivo en sujetos que progresan a la EA.

Otro trazador utilizado con el PET es el PiB, un trazador derivado de la Tioflavina T con elevada afinidad por los depósitos Beta amiloide fibrilar y buena difusión en el sistema nervioso central. Aunque el lugar de unión no se conoce con precisión, la captación de PiB es un buen indicador de los depósitos de amiloides cerebrales en muestras histopatológicas de pacientes con EA [65]. En sujetos con DCL los estudios utilizando el PiB-PET indican que el patrón de respuesta del 50% de los pacientes correlaciona con la EA y el resto muestra patrones de pacientes sin deterioro cognitivo [66-68]. Entre los pacientes con DCL aquellos que padecen de DCL amnésico han mostrado mayor captación del PiB que los pacientes con DCL no amnésico [69], resaltando el valor predictivo del PiB en las etapas tempranas de la EA. En los pacientes con la EA las regiones que muestran mayor retención del PiB son la corteza frontal, parietotemporal, el precuneus, los lóbulos occipitales, el tálamo y el cuerpo estriado al ser comparados con pacientes sin deterioro cognitivo [66, 70-72]. De los pacientes que son diagnosticados clínicamente con la EA, el 90% muestra resultados positivos al ser evaluados con el PiB; por el contrario, solo el 60% de los pacientes con DCL muestra resultados positivos usando el PiB [69]. El PiB-PET se ha utilizado para diferenciar entre pacientes con la EA y pacientes con otros tipos de demencia, los pacientes que muestran patrones positivos con el PiB mejoran el diagnóstico para la EA ya que los pacientes con demencia frontotemporal y demencia por la enfermedad de Parkinson muestran patrones negativos con el PiB [66, 73]. Sin embargo la desventaja de estos patrones positivos de retención es que no solamente en la EA se pueden encontrar sino también en la demencia por cuerpos de Lewy y en la angiopatía amiloide cerebral [70, 74]. Se ha observado que la retención de PiB en la EA se correlaciona de forma inversa con los niveles de Beta amiloide 42 en el LCR, así como también se relaciona de manera inversa con el metabolismo cerebral medido mediante PET con FDG [50]. Hasta la fecha las pocas evidencias mostradas en estudios longitudinales utilizando PiB-PET indican una falta de progresión de la captación de PIB en sujetos sin deterioro cognitivo, sujetos con DCL, y sujetos con la EA [75, 76]. Otros estudios reportan que los pacientes con la EA alcanzan un máximo nivel en la retención de PIB, a pesar de la progresión de los síntomas clínicos y el empeoramiento de hipometabolismo en la PET-FDG [76]. Asimismo estos estudios longitudinales comparando sujetos sin deterioro cognitivo, sujetos con DCL y sujetos con la EA por medio de PiB-PET mostraron que no hubo diferencias entre la tasa de cambio en PIB entre los grupos clínicamente diferentes, lo cual sugiere que la

deposición PIB podría ser un evento de las etapas tempranas de la EA y así como también un evento del envejecimiento [46, 77].

4.2. Biomarcadores bioquímicos/genéticos

4.2.1. T-tau en LCR

Debido a la estrecha relación que guarda la función cerebral y la composición del LCR, los biomarcadores que han demostrado mayor sensibilidad y especificidad se han evaluado en este fluido corporal. Tau total (T-tau) se encuentra localizada principalmente en los axones neuronales. Tau es una proteína que además de ser uno de los mayores componentes de los ovillos neurofibrilares también promueve la estabilidad y función de los microtúbulos. En el cerebro humano durante su funcionamiento normal se encuentran hasta 6 isoformas diferentes de tau, que varían en longitud, entre 352 y 441 aminoácidos, todas con diferentes posiciones de fosforilación, y existen cerca de 21 posiciones donde la proteína puede ser fosforilada. Por consecuencia de esta fosforilación se produce una incapacidad de la proteína de estabilizar los microtúbulos [78]. Para la medición de la proteína tau total se han desarrollado anticuerpos monoclonales que detectan todas las formas posibles de tau independientemente de su grado de fosforilación. La metodología más utilizada hasta el momento es la prueba de inmuno-absorción enzimática (ELISA, por sus siglas en inglés) [79]. Una gran cantidad de estudios, alrededor de 50, han evidenciado que esta técnica es capaz de detectar cambios considerables en los niveles de T-tau en LCR, mostrando alta sensibilidad y especificidad en pacientes con la EA [78]. Sin embargo, esta proteína no debe analizarse sin tomar en cuenta que también se eleva en pacientes con otros tipos de demencia, como la demencia por los cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal, aunque mantiene sus niveles normales en demencia por alcohol, depresión y la enfermedad de Parkinson [3]. Estudios indican que altos niveles de T-tau están asociados con el deterioro neuronal y con otras moléculas localizadas en el axón de las neuronas como la proteína precursora amiloide (APP por sus siglas en inglés) [3]. Otros estudios han demostrado una relación directa entre los altos niveles de proteína tau y el deterioro de la memoria, como en el caso del DCL [80, 81].

Además de enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas y crónicas los valores elevados de T-tau también se producen como resultado de un daño cerebral por trauma, aunque los niveles se normalizan después de un tratamiento médico

adecuado [82]. Sin embargo, en otras enfermedades como el Parkinson o en la depresión, los valores de T-tau se mantienen normales [79, 82-84]. En todo caso, el análisis de T-tau como biomarcador de enfermedades neurodegenerativas debe tomar en cuenta que ocurra un aumento en los niveles de esta proteína durante el envejecimiento normal [85, 86].

4.2.2. P-tau en LCR

En el cerebro humano durante condiciones normales ocurre la fosforilación de la proteína tau en la neurogénesis, e involucrados proteínas kinasas, la kinasa dependiente de ciclinas (CDK5) y la GSK-3 β (Glicógeno sintasacina 3 β). Ambas proteínas sirven como moduladoras de la dinámica de los microtúbulos y la organización del citoesqueleto. Al momento de presentarse una disrupción de este proceso se produce una hiperfosforilación de la proteína tau y por consiguiente una degeneración neurofibrilar. Una vez producida la degeneración neurofibrilar se da una alta actividad de auto agregación que precede a la formación de los ovillos neurofibrilares localizados en el interior de la neurona, principalmente en las células de la amígdala, hipocampo y corteza entorrinal. Los ovillos neurofibrilares se constituyen por los filamentos pareados helicoidales, estructuras anómalas dentro de la neurona, y provocan trastornos en la actividad neuronal y por ende una deficiencia en la transmisión neural [79, 87-90].

La neuropatología de la EA sugiere que la hiperfosforilación de la proteína tau es uno de los mecanismos que junto a la formación de las placas seniles son responsables por el proceso neurodegenerativo. La metodología más utilizada para la detección de la forma fosforilada de la proteína tau (P-tau) en el LCR es la prueba de ELISA, usando anticuerpos monoclonales dependiendo de la posición específica de la fosforilación. Todas las formas de fosforilación de la proteína tau que han sido evaluadas muestran altas concentraciones de P-tau en pacientes con la EA [79, 91-94]. A diferencia de otros biomarcadores como T-tau y A β 1-42, P-tau solo muestra valores elevados en pacientes con la EA, y no en otras enfermedades como depresión, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia vascular, frontotemporal y demencia por cuerpos de Lewy [78]. En estudios realizados en pacientes con la EA la evaluación de P-tau muestra sensibilidad mayor a 74% y especificidad por encima de 92% [94]. Por consiguiente, utilizar P-tau demuestra tener mayor especificidad al distinguir entre diferentes tipos de demencia. Una de las consideraciones de evaluar P-tau solamente en la EA es que

puede verse elevado durante procesos isquémicos agudos; por lo tanto, la mejor forma de utilizar este biomarcador es combinándolo con otro que evidencie un proceso neurodegenerativo diferente [79, 95]. La forma de P-tau más utilizada hasta la fecha es la que detecta la fosforilación en la treonina 181 (P-tau181), IN-NOTEST TM PHOSPHO-TAU (181p) [86, 94,96]. Para esta metodología los pacientes se clasifican como normales cuando arrojan resultados menores de 61 pg/ml [97].

4.2.3. A β 1-42 en LCR

La proteína Beta amiloide 1-42 (A β 1-42) es un componente central en las placas seniles, uno de los hallazgos neuropatológicos más característicos en pacientes con la EA. Dicha proteína es secretada como producto del procesamiento o escisión de la PPA. Entre las funciones que se atribuyen a la PPA se encuentran [1] la inhibición de la serina proteasa, [2] la adhesión celular, y [3] las propiedades neurotrópicas y neuroprotectoras [98]. Para la formación de los fragmentos de Beta amiloide intervienen dos enzimas, la β -secretasa y la γ -secretasa, dando como resultado la liberación del Beta amiloide libre. De este proceso se liberan diversas formas de Beta amiloide como A β 1-42 y A β 1-40, ambas secretadas principalmente en el LCR. Una de las principales características de la porción A β 1-42 es que posee una alta capacidad para auto agregarse formando las placas amiloideas. Los mecanismos que componen el efecto neurotóxico de la A β 1-42 no son claros. Estudios han mostrado que una de las posibles causas es la inducción del daño por radicales libres [99].

Existen dos anticuerpos monoclonales para la detección de la porción A β 1-42, uno es el péptido 21F12 que es específico para la región C-terminal y el otro es el 3D6 específico para la región N-terminal. La medición del fragmento A β 1-42 no puede ser utilizado como valor diagnóstico definitivo para la EA ya que en otras enfermedades neurológicas también existe una disminución de los valores; por ejemplo, la demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la esclerosis lateral amiotrófica [3, 98, 100-105]. La prueba de ELISA más utilizada hasta la fecha para el fragmento A β 1-42 es la IN-NOTEST TM β -AMYLOID (1-42). Para esta metodología los pacientes se clasifican como normales cuando arrojan resultados mayores a 500 pg/ml [97]. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha han mostrado resultados consistentes en que la medición del fragmento A β 1-42 representa una sensibilidad igual o ma-

yor a 86% y especificidad igual o mayor a 89% para pacientes con la EA comparados con controles envejecidos normales [86, 106].

4.3. Biomarcadores genéticos en la EA

La carrera por descubrir si la EA se debe a factores genéticos se inició hace varias décadas atrás, estableciéndose que los factores que podrían explicar la EA heredable representan mutaciones autosómicas dominantes. Se identificaron mutaciones en 3 cromosomas, el cromosoma 21 (mutación en el gen que codifica la proteína precursora amiloidea), el cromosoma 14 (mutación en la presenilina 1), y el cromosoma 1 (mutación en la presenilina 2), estas dos últimas proteínas siendo las responsables por la mayoría de los casos de la EA que son heredables [107]. Sin embargo, estas mutaciones representan menos del 5% de los casos de la EA [108], y por lo tanto el reto sigue siendo la búsqueda de factores genéticos no heredables o esporádicos que puedan explicar la etiología de la mayoría de los casos de la EA. El factor de riesgo genético que mayormente se asocia a la EA es la expresión de uno o más alelos del gen que codifica la apolipoproteína E, así como aquellos individuos que también sufren de enfermedades crónicas como la hipertensión y la hipercolesterolemia, ambas a su vez influenciadas por factores genéticos entre los cuales se destaca la presencia del genotipo de la apolipoproteína E [109].

4.3.1. Apolipoproteína E- ϵ 4 (APOE- ϵ 4)

La APOE es un gen que posee varios alelos, entre los cuales el alelo ϵ 4 es el que se ha vinculado directamente como un factor de riesgo para la EA [110]. De todos los genes involucrados en el desarrollo de la EA, el APOE- ϵ 4 es el único que no se vincula de forma familiar, pero el riesgo de que los adultos mayores de 65 años que poseen este alelo sufran la enfermedad es mucho mayor que en las mutaciones de genes asociados a la formas heredables [110]. Esto demuestra que la aparición de la enfermedad no es atribuible enteramente a los factores genéticos sino a múltiples factores incluyendo las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, hipercolesterolemia y arterosclerosis.

Uno de los mayores inconvenientes de utilizar el APOE- ϵ 4 es que está relacionado con las lesiones vasculares en el cerebro y con la demencia vascular [111]. Un estudio reciente demostró una mayor frecuencia de encontrar el ϵ 4 en pacientes con

DCL y en otras demencias que no son la EA [112]. Por lo tanto, una forma de vincular directamente la relación de aparición del alelo ϵ_4 de la APOE en los pacientes con la EA es buscar los signos patológicos clásicos de la enfermedad, los ovillos neurofibrilares y las placas seniles. Un estudio encontró que aquellos pacientes con uno o más alelos ϵ_4 tenían mayor promedio de ovillos neurofibrilares en el área neocortical, mayor promedio de placas neuríticas, y mayor severidad en la angiopatía amiloide [113], sugiriendo que la frecuencia de aparición del alelo ϵ_4 está mediado casi en su totalidad por la severidad de las lesiones en la EA [113].

4.4. Nuevos biomarcadores para la EA y el deterioro cognitivo

La búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas para la EA que complementen a las ya existentes es de alta prioridad. La búsqueda continúa para biomarcadores que permitan identificar la EA en fases tempranas, monitorear el curso de la enfermedad, y lograr el diagnóstico definitivo para orientar las terapias y detener la progresión de la EA. Por lo tanto, nuevas metodologías se están utilizando para complementar las que ya están disponibles, y los estudios de proteómica, metabolómica, y lipidómica entre otras, ha servido para poder analizar grandes cantidades de metabolitos asociados a los procesos neurodegenerativos que hasta la fecha parecían imposibles dilucidar. Una de los principales objetivos de buscar nuevos biomarcadores es que al combinarlos con los ya existentes se pueda aumentar considerablemente la sensibilidad y especificidad al momento de diagnosticar la EA. Entre las moléculas que muestran valores alterados en pacientes con la EA, están la resistina que modela la acción de la leptina y la trombospondina-1, una molécula central en la neurogénesis inducida por los astrocitos. Para la búsqueda de estos analitos se utilizó el panel MAP por sus siglas en inglés (Rules Based Medicine Human Discovery MAPTM) [114]. Utilizando análisis de proteómica como la técnica de 2D-DIGE por sus siglas en inglés (two-dimensional difference-in-gel electrophoresis) acoplada con cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem un estudio manifestó cuatro nuevos biomarcadores: NrCAM, una molécula de adhesión celular neuronal y miembro de la súper familia de inmunoglobulinas; YKL-40, una molécula involucrada en procesos inflamatorios; Cromogranina A, una proteína de secreción neuroendocrina; y la carnosinasa I, una dipeptidasa neuronal encargada de la degradación de la carnosina [115]. Todas las moléculas mencionadas, NrCAM, YKL-40, cromogranina A y carnosinasa I, mostraron valores alterados en pacientes con demencia, sugiriendo que pueden

ser utilizados como nuevos candidatos para aumentar el valor predictor de la enfermedad, así como también para detectar cambios en los procesos proteómicos del cerebro a nivel del LCR [115]. Utilizando la electroforesis capilar acoplada a la espectrometría de masas se han realizado búsqueda de nuevos biomarcadores en LCR para detectar la EA y otras demencias. Esta metodología permite detectar péptidos de bajo peso molecular y fragmentos de proteínas [116]. Investigaciones recientes muestran que existen ciertos péptidos que se encuentran en pacientes con la EA y que se relacionan con procesos donde hay pérdida de la sinapsis, incluyendo la cromogranina A, ya conocido como biomarcador de degeneración sináptica, y otros recién descubiertos como la proteína neurosecretora VGF, involucrada en la regulación del control energético; la clusterina o apolipoproteína J, secretada en el sistema nervioso central, que muestra niveles elevados en pacientes con la EA junto con el aumento de las placas amiloides; la ProSAAS (por sus siglas en inglés, proprotein convertase subtilisin/ kexin type 1 inhibitor), encontrada en las vesículas sinápticas y estrechamente relacionadas con la patología de tau; y testican-1 y la proteína neuroendocrina 7B2, inhibidoras de proteasas e importantes en la regulación y producción de péptidos tóxicos en enfermedades neurodegenerativas como la EA [116].

4.5. Biomarcadores utilizados en LCR para diferenciar entre un deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA

Establecer cuál es la mejor combinación de biomarcadores para diagnosticar un paciente con DCL no es tarea fácil. Estudios recientes evidencian que T-tau y A β 1-42 muestran sensibilidad igual o mayor a 95% y especificidad igual o por encima del 83% para pacientes con DCL que han progresado a la EA [117]. Pacientes con valores entre 23 y 25 en el Mini Examen del Estado Mental [86] han mostrado disminuciones en los valores de A β 1-42 y aumento en los valores de T-tau, sugiriendo que estos biomarcadores también sirven como predictores de la EA. Otros estudios utilizando la combinación de P-tau con A β 1-42 mostraron que pacientes que tenían DCL que progresó a demencia mostraron valores altos para P-tau y bajos para A β 1-42 [85, 92,105]. Un estudio reciente utilizó la combinación de tau con A β 1-42, y mostró que los valores eran más bajos en controles normales que en los pacientes con un DCL y aquellos con la EA. Por el contrario, cuando solo se relacionaban los valores de A β 1-42 con los diferentes grupos los controles normales mostraron valores más elevados que los pacientes con DCL y aquellos que

padecían la EA [118]. En el mismo estudio también se compararon los cambios morfológicos en el cerebro de pacientes con DCL y la EA en un periodo de 1 y 2 años, y los cambios morfológicos estaban correlacionados con los cambios en los valores de los biomarcadores para ambos grupos. Otro estudio utilizó el análisis de biomarcadores por conglomerados (cluster analysis) y agrupó tres biomarcadores, T-tau, P-tau y A β 1-42. Los valores elevados para A β 1-42 y bajos para T-tau y P-tau estaban asociados a un mejor desempeño en las pruebas cognitivas [80]. El grado de déficit neuropsicológico en conjunto con la medición de biomarcadores en el LCR como la A β 1-42 puede no solamente establecer el diagnóstico clínico de la enfermedad sino que también puede servir para monitorear el progreso de la enfermedad [97].

Otra proteína que se ha incluido dentro del tamizaje de la EA es la cistatina C. Esta proteína es ampliamente conocida como indicador de la filtración glomerular [119-121]. Estudios recientes han vinculado la presencia de la cistatina C en las paredes de las arteriolas junto con las placas amiloides en pacientes con la EA, sugiriendo su potencial diagnóstico para discriminar los pacientes con enfermedades neurodegenerativas [122]. La cistatina C puede ser detectada por diferentes metodologías como ELISA, nefelometría y turbidimetría. Los pacientes con la EA exhiben valores elevados de la proteína tanto en suero como el LCR, y esta disminución está asociada a síntomas como hemorragia congénita y amiloidosis [123, 124]. Otros estudios indican que aquellos pacientes con niveles elevados de cistatina C tuvieron puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas y fueron más propensos a experimentar un deterioro en la función cognitiva a más de 7 años, independiente de los datos demográficos y las comorbilidades [122]. Estos hallazgos sugieren que los niveles altos de cistatina C se asocian con el deterioro cognitivo en los adultos mayores. Nuevos estudios con tamaños de muestras más grandes son necesarios para poder evidenciar el potencial predictor de estos biomarcadores a la hora de predecir el desarrollo de la EA en pacientes con DCL.

5. La hipoxia, el deterioro cognitivo y la EA

Nuevas evidencias entre la reducción de niveles de oxígeno en el cerebro y el desarrollo de la EA se han tornado fundamentales para entender la fisiopatología de la enfermedad. Entender cómo se dan los suministros de oxígeno en el cerebro es primordial, el cerebro consume más del 20% del oxígeno que requiere el cuerpo,

más que el oxígeno que consume el cuerpo durante el ejercicio físico [125]. Una mayoría de los trastornos respiratorios y cardiovasculares están relacionados con patologías neurodegenerativas. La obstrucción de sangre es la forma más grave de hipoxia que conduce a consecuencias patológicas; un ejemplo es un accidente cerebrovascular agudo. La manera en que la hipoxia afecta a la progresión de la EA aún se desconoce, pero un estudio reciente sugiere que la hipoxia aumenta los niveles de PPA y por lo tanto los niveles de Beta amiloide en la vasculatura cerebral [126].

En el proceso de envejecimiento normal hay cambios pronunciados en la estructura y función del sistema cardiovascular asociado con cambios en la función cognitiva [127]. Estudios han relacionado los factores de riesgo cerebrovasculares y el envejecimiento biológico con lesiones de sustancia blanca e infartos cerebrales silenciosos [128]. Los cambios cerebrovasculares tradicionalmente no han sido considerados como parte de la patología de la EA. Sin embargo, los estudios muestran que la enfermedad cerebrovascular puede ser un rasgo característico de la EA. Entre las anomalías en el cerebro, los cambios microvasculares se han asociado con las características patológicas de la EA y pueden preceder a la disminución de las funciones cognitivas. Evaluaciones in vivo, como los biomarcadores en sangre, pueden evidenciar la patología microvascular y ofrecen un enfoque prometedor para la detección precoz y la caracterización de patología de la EA [129].

Un estudio ha mostrado que existen sustancias importantes en la microvasculatura tales como proteoglicanos, y que estos juegan un papel importante en las interacciones de la barrera hematoencefálica, astrocitos y neuronas [130]. También muestra que los cambios patológicos en la vasculatura están presentes en la EA y en todas las enfermedades demenciales que fueron objeto de investigación, como el síndrome de Down, la demencia pugilística, la enfermedad de Picks, la enfermedad de guan, la esclerosis lateral amiotrófica y demencia por la enfermedad de Parkinson. Uno de los principales cambios estructurales que se reportó fue la patología microvascular en pacientes de demencia en comparación con los sujetos controles de la misma edad [130].

Hay dos tipos de demencias que pueden ser comparadas desde el punto de vista de sus factores de riesgo, la demencia vascular y la EA, y juntas representan más del 75% de todas las demencias [131]. Un estudio reciente muestra que estas dos patologías presentan similares factores de riesgo cardiovasculares, incluyen-

do un menor índice de masa corporal, hipertensión arterial y reducción de la lipoproteína de alta densidad del colesterol [131]. Una excepción fue una mayor cantidad de accidentes cerebrovasculares o isquemias en pacientes con demencia vascular [131]. Existe evidencia de que la enfermedad vascular aumenta el riesgo de demencia, y que el tratamiento de la enfermedad vascular está asociado con una disminución del riesgo de demencia por la EA [132]. Estudios en los que se relaciona el deterioro cognitivo con la salud vascular sugieren que las personas relativamente sanas con aumento del grosor de la íntima-media (IMT) muestran una mayor pérdida de memoria en el tiempo que aquellos con menor espesor de la IMT [133]. De esta manera el grosor de la íntima media también pudiera ser tomado en consideración como un factor de riesgo del desarrollo de la EA.

La hipoxia cerebral se puede deber a micro infartos. Un estudio reciente muestra que micro infartos crónicos y especialmente micro infartos múltiples incrementan la probabilidad de padecer demencia [134]. La localización de los micro infartos también puede determinar la probabilidad de padecer demencia tipo EA ya que aquellos que sufrieron de micro infartos situados en las regiones corticales del cerebro tenían una mayor probabilidad de desarrollar demencia que si los micro infartos se encontraban en las regiones subcorticales del cerebro [134]. Además, los pacientes que sufrieron de múltiples micro infartos tuvieron un bajo desempeño en las pruebas cognitivas comparados con aquellos que presentaron micro infartos crónicos [134]. Conjuntamente, los resultados muestran una relación entre los factores de riesgo vascular y la EA. Es evidente que el diagnóstico oportuno y el tratamiento de estas patologías podrían retrasar la progresión de la EA y en algunos casos hasta detenerla.

En resumen, la investigación apunta a que es poco probable que un solo biomarcador pueda identificar la EA, lo que implica el uso de múltiples marcadores para llegar a un diagnóstico. La tabla 2 resume los biomarcadores que hasta ahora han sido aplicados a la EA, y evalúa sus limitaciones en cuanto a los criterios de la efectividad de un biomarcador para la EA [40] (Ver Tabla 2).

6. La electroencefalografía en el diagnóstico de la EA

Desde su introducción en 1924, la electroencefalografía (EEG) se ha utilizado en la clínica y en estudios neurológicos. La EEG una técnica no invasiva, de bajo costo, mediante la cual se puede medir, registrar, analizar e interpretar la actividad cere-

bral, representada como oscilaciones de los potenciales eléctricos generados por el cerebro. A diferencia de otras técnicas, mediante la EEG puede observarse la actividad del cerebro en tiempo real. Para medir los potenciales eléctricos se colocan electrodos a lo largo del cuero cabelludo del paciente, normalmente de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 [135, 136]. Usualmente, para el registro del EEG el paciente debe mantenerse relajado, con los ojos cerrados bajo vigilancia [136, 137]. La EEG procesa la actividad eléctrica que se registra en la corteza cerebral con una precisión de milisegundos, y estudios recientes apuntan a que pudiera ser una herramienta útil para medir el envejecimiento natural del cerebro, así como para discriminar el envejecimiento normal de los procesos neurodegenerativos.

La EEG registra ondas no estacionarias que evolucionan en el tiempo, y es necesario analizarlas en el dominio del tiempo y la frecuencia. Durante el registro del EEG se miden cuatro frecuencias de ondas: alpha, beta, delta y teta. Las ondas delta (<4 Hz) y teta (4-8 Hz) componen lo que se conoce como ondas lentas, mientras que las ondas alpha (8-13 Hz) y beta (>13 Hz) componen las ondas rápidas [136, 138]. Las ondas que se registran con el EEG provienen de la corteza cerebral y se deben a las oscilaciones del flujo de corriente iónica alrededor de las neuronas piramidales que están en una orientación perpendicular a la superficie de la corteza cerebral. Desde el descubrimiento del EEG, se ha utilizado como herramienta de apoyo en la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo y demencia, como la EA. La EEG aún no puede ser utilizada como técnica única para realizar un diagnóstico definitivo de la EA, pero sí muestra potencial como complemento al diagnóstico y en ensayos clínicos de nuevas terapias para la EA. Estudios recientes que comparan los registros de EEG en pacientes con y sin problemas cognitivos sugieren que los patrones del EEG pueden brindar información acerca de trastornos cerebrales como la EA [139].

Dentro de los cambios consistentemente registrados mediante EEG en pacientes con EA, se encuentran una reducción en la actividad de las ondas alpha y beta y un incremento en la actividad y amplitud de las ondas theta y delta [136-138, 140]. Estudios sugieren que estos cambios aparecen a medida que la enfermedad avanza, primero presentándose el aumento en la onda theta y el decremento en la onda beta, seguido por el aumento en la onda delta y el decremento en la onda alpha [141-143]. Algunos autores sugieren que las ondas delta pueden ser un factor predictor del deterioro mental, aunque la presencia de estas puede limitarse a las últimas etapas de la enfermedad [144, 145]. Un estudio reciente en una muestra

de sujetos sanos (18-85 años) evidenció un decremento de potencia de los ritmos alpha de baja frecuencia (8-10 Hz) en la región parietal, regiones occipitales y temporales, así como una disminución del poder occipital delta, que fueron asociados a la edad [146]. Otros estudios recientes han encontrado que existe una correlación significativa entre el grado de anormalidad del EEG y el deterioro cognitivo del paciente [147]. En este estudio, el deterioro cognitivo de cada paciente fue evaluado mediante el MMSE el cual mide el estado cognitivo general del sujeto, y el GDS que evalúa la alteración cognitiva dependiente de la edad. Comparando la relación de ambas pruebas con el EEG, el MMSE mostró una correlación mayor que el GDS. También se encontró que existe una correlación directa entre el grado de deterioro cognitivo y la potencia de la actividad eléctrica de las frecuencias bajas (140, 147). Conjuntamente, los resultados de estudios de la EA con EEG evidencian patrones consistentes en los cambios de la actividad cortical asociados a la EA. Sin embargo, el significado funcional de estos cambios en ondas eléctricas corticales en pacientes con la EA no es claro, y estudios adicionales son necesarios para evaluar la fiabilidad y la utilidad de la EEG en la evaluación de la EA.

7. Conclusiones

Los patrones demográficos a nivel global indican que los individuos mayores de 60 años de edad son el grupo de mayor crecimiento en la tierra. En el año 2000, la población de personas mayores de 60 años fue de 600 millones; en el año 2025 será 1.2 billones y, para el año 2050, será casi 2 billones (OMS). Una de las condiciones salientes que acompaña el envejecimiento cerebral normal es un deterioro de la función cognitiva, pero una proporción significativa de la población envejecida padecerá de un deterioro patológico como la EA. Se estima que las tasas de incidencia de EA se incrementan aproximadamente por 1% entre las personas de edades de 65 a 70 años de edad y por 6% a 8% en personas de edades mayores de 85 años [1, 148]. Más del 50% de las personas con demencia vive en países de ingresos bajos y medios, y para el 2050 esta cifra se elevará a más de 70% [149]. En países Latinoamericanos, estas tendencias señalan un surgimiento de nuevos problemas de salud con consecuencias sociales y económicas.

Las estimaciones de la prevalencia de demencia para Latinoamérica derivadas del estudio Delphi proyectan 4.1 millones de personas con demencia en el 2020 y 9.1 millones en el 2040 [148]. Estas proyecciones indican que el número de personas

con demencia en la región se duplicará cada 20 años y resaltan el reto económico y social que enfrentan los países Latinoamericanos. Aunque el grado de envejecimiento de los países de la región es variable, dependiendo de la transición en las tasas de mortalidad y fertilidad en cada país, los indicadores poblacionales muestran tendencias similares en cuanto al incremento en la proporción de personas mayores de 60 años [150]. Las siguientes décadas se caracterizarán por un crecimiento en el número de personas envejecidas, y por ende, en el número de personas que padecerán de enfermedades crónicas cuyo principal factor de riesgo es la edad. Asimismo, los costos del cuidado y tratamiento de personas con demencia siguen creciendo, y la importancia de desarrollar políticas de salud adecuadas a las necesidades de la población envejecida se hace más evidente. La región Latinoamericana carece de datos epidemiológicos que reflejen la prevalencia de la EA lo que dificulta el desarrollo de políticas basadas en la realidad de cada país. Aunque existen proyecciones de la prevalencia de la EA para los países Latinoamericanos [148, 150], estas se basan en estudios que difieren ampliamente en su calidad metodológica y en el número de variables que se tomaron en cuenta para estimar las prevalencias regionales. Un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud advierte que la región Latinoamericana está poco preparada para enfrentar los costos socioeconómicos asociados a la demencia.

Es evidente que la creciente población de personas envejecidas y la EA constituyen uno de los retos más grandes a nivel mundial del siglo XXI. Sin embargo, a pesar de los importantes avances científicos y tecnológicos del siglo pasado, aún falta mejorar el diagnóstico y tratamiento de la EA. A la fecha, la investigación de la EA enfocada en el descubrimiento de biomarcadores de diagnóstico, progresión y respuesta terapéutica ha producido resultados alentadores. Entre las aplicaciones en la investigación más prometedoras se encuentran la neuroimagen funcional y la determinación bioquímica de la proteína Beta amiloide y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo, pero estas pruebas son de uso limitado en el entorno clínico habitual. Asimismo, el desarrollo de enfoques como la proteómica y la metabolómica ha avanzado la búsqueda de biomarcadores en fluidos periféricos, pero su aplicación a la clínica está aún por determinar. Otros enfoques novedosos como la aplicación de la electroencefalografía y la evaluación de la salud cerebrovascular son enfoques viables en el entorno clínico y agregan información acerca de los cambios en patrones de señalización neural y flujo sanguíneo cerebral que pudieran indicar riesgos de padecer EA. El proceso de envejecimiento es afectado por múltiples factores, y la investigación hasta la fecha señala que la aplicación

conjunta de enfoques basados en múltiples biomarcadores hará posible la detección temprana y la evaluación del tratamiento de la EA. Tres biomarcadores han sido incluidos en los nuevos criterios diagnósticos para la EA (T-tau, P-tau y A β 1-42) en LCR, y al combinarlos con los biomarcadores estructurales han creado una plataforma adecuada para nuevas líneas de investigación “omics”. Se espera que de estos enfoques surjan nuevos biomarcadores diagnósticos para la EA.

Aunque existen proyecciones de la prevalencia de la EA para los países Latinoamericanos, estas se basan en estudios que difieren ampliamente en su calidad metodológica y en el número de variables que se tomaron en cuenta para estimar las prevalencias regionales. Un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud advierte que la región Latinoamericana está poco preparada para enfrentar los costos socioeconómicos asociados a la demencia. El proceso de envejecimiento es afectado por múltiples factores, y la investigación hasta la fecha señala que la aplicación conjunta de enfoques basados en múltiples biomarcadores hará posible la detección temprana y la evaluación del tratamiento de la EA. Tres biomarcadores han sido incluidos en los nuevos criterios diagnósticos para la EA (T-tau, P-tau y A β 1-42) en LCR, y al combinarlos con los biomarcadores estructurales han creado una plataforma adecuada para nuevas líneas de investigación “omics”. Se espera que de estos enfoques surjan nuevos biomarcadores diagnósticos para la EA.

8. Referencias

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019-31.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
2. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012 May 22.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60399-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60399-7)
3. Sjogren M, Andreasen N, Blennow K. Advances in the detection of Alzheimer's disease-use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2003 Jun;332(1-2):1-10.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00121-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00121-9)
4. Britton GB, Rao KS. Cognitive aging and early diagnosis challenges in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;24 Suppl 2:153-9.
• PMID:21422518
5. Fernandez PL, Britton GB, Rao KS. Potential immunotargets for Alzheimer's disease treatment strategies. *J Alzheimers Dis*. 2013 Jan 1;33(2):297-312.
• PMID:23001712
6. Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):135-9.
• PMID:19585949 PMID:PMC3181912
7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
• PMID:6610841
8. DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, Knopman D, Petersen RC, Frank R, et al. Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. *Alzheimers Dement*. 2011 Jan;7(1):e1-12.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.12.007>
• PMID:21322828
9. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
• PMID:21514249 PMID:PMC3312027
10. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2227-34.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0910237>
• PMID:21651394
11. Dartigues JF. [Alzheimer's disease: early diagnosis]. *Rev Prat*. 2011 Sep;61(7):926-30.
• PMID:22039727
12. Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
• PMID:21514247 PMID:PMC3096735
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
• PMID:21514250 PMID:PMC3312024
14. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
• PMID:21514248 PMID:PMC3220946
15. 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.
• <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834cd45b>
• PMID:22071334 PMID:PMC3268228

16. 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. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):1-13.
• PMID:22265587 PMCID:PMC3266529
17. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*. 2011 Jan;29(1):26-32.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.007>
• PMID:20971518 PMCID:PMC3016495
18. Barber RC. Biomarkers for early detection of Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2010 Sep;110(9 Suppl 8):S10-5.
• PMID:20926738
19. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 May;2(5):a006148.
• <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006148>
• PMID:22553492 PMCID:PMC3331682
20. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
21. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):548-56.
• <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070796>
• PMID:18299540 PMCID:PMC2244657
22. Geldmacher DS. Alzheimer disease prevention: focus on cardiovascular risk, not amyloid? *Cleve Clin J Med*. 2010 Oct;77(10):689-704.
• <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.77gr.2010>
• PMID:20889807
23. Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, et al. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Jun;156(2):108-14.
• <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.055>
• PMID:22837131
24. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon*. 2010 Sep;56(9):484-546.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>
• PMID:20831921 PMCID:PMC2941917
25. Sa F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simoes M, et al. Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurol*. 2012;3:81.
• <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00081>
• PMID:22593755 PMCID:PMC3350945
26. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Arch Neurol*. 2010 Jul;67(7):835-41.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2010.136>
• PMID:20625090 PMCID:PMC3068839
27. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):545-51.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc>
• PMID:16116114 PMCID:PMC1619350
28. Barnes DE, Yaffe K. Accuracy of summary risk score for prediction of Alzheimer disease: better than demographics alone? *Arch Neurol*. 2011 Feb;68(2):268; author reply -70.
29. Figaro MK, Kritchevsky SB, Resnick HE, Shorr RI, Butler J, Shintani A, et al. Diabetes, inflammation, and functional decline in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition (ABC) study. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2039-45.
• <http://dx.doi.org/10.2337/dco6-0245>
• PMID:16936150
30. Wellman NS, Friedberg B. Causes and consequences of adult obesity: health, social and economic impacts in the United States. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002 Dec;11 Suppl 8:S705-9.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-6047.11.s8.6.x>
• PMID:12534694
31. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Waist to hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1991 Sep-Oct;11(5):1250-7.
• <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.11.5.1250>
• PMID:1911710
32. Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009 Dec-2010 Jan;24(6):445-9.

33. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr., Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2007 Apr;4(2):103-9.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720507780362047>
• PMID:17430231
34. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, Cosentino S, Brickman AM, Glymour MM, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009 Mar;66(3):343-8.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.66.3.343>
• PMID:19273753 PMCID:PMC3105324
35. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol.* 2007 May;61(5):403-10.
• <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21073>
• PMID:17328068
36. de la Torre JC. Carotid artery ultrasound and echocardiography testing to lower the prevalence of Alzheimer's disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009 Jul-Aug;18(4):319-28.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.014>
• PMID:19560690
37. Altman R, Rutledge JC. The vascular contribution to Alzheimer's disease. *Clin Sci (Lond).* 2010 Nov;119(10):407-21.
• <http://dx.doi.org/10.1042/CS20100094>
• PMID:20684749 PMCID:PMC2950620
38. Sridhar GR, Thota H, Allam AR, Suresh Babu C, Siva Prasad A, Divakar C. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection? *Lipids Health Dis.* 2006;5:28.
• <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-5-28>
• PMID:17096857 PMCID:PMC1660566
39. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e282-9.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00807.x>
• PMID:21054756
40. Aluise CD, Sowell RA, Butterfield DA. Peptides and proteins in plasma and cerebrospinal fluid as biomarkers for the prediction, diagnosis, and monitoring of therapeutic efficacy of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Oct;1782(10):549-58.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.07.008>
• PMID:18760351 PMCID:PMC2629398
41. Halperin I, Morelli M, Korczyn AD, Youdim MB, Mandel SA. Biomarkers for evaluation of clinical efficacy of multipotential neuroprotective drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurotherapeutics.* 2009 Jan;6(1):128-40.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2008.10.033>
• PMID:19110204
42. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging.* 1998 Mar-Apr;19(2):109-16.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00022-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00022-0)
43. Jellinger KA, Janetzky B, Attems J, Kienzl E. Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'Alzheimer Associated gene'-a new blood biomarker? *J Cell Mol Med.* 2008 Aug;12(4):1094-117.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00313.x>
• PMID:18363842
44. Tarawneh R, Holtzman DM. Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2010 Sep-Oct;59(4-5):310-22.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.04.006>
• PMID:20394760 PMCID:PMC2913164
45. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Apr;2(4):a006213.
• <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>
• PMID:22474610 PMCID:PMC3312396
46. Mosconi L, McHugh PF. FDG- and amyloid-PET in Alzheimer's disease: is the whole greater than the sum of the parts? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jun;55(3):250-64.
• PMID:21532539 PMCID:PMC3290913
47. Saykin AJ, Shen L, Foroud TM, Potkin SG, Swaminathan S, Kim S, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative biomarkers as quantitative phenotypes: Genetics core aims, progress, and plans. *Alzheimers Dement.* 2010 May;6(3):265-73.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.013>
• PMID:20451875 PMCID:PMC2868595
48. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement.* 2010 May;6(3):239-46.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.006>
• PMID:20451872 PMCID:PMC2867843

49. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2012 Feb;8(1 Suppl):S1-68.
• PMID:22047634 PMCID:PMC3329969
50. Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci*. 2011 Aug;34(8):430-42.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.005>
• PMID:21696834 PMCID:PMC3275347
51. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):67-77.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2009.215>
• PMID:20139996 PMCID:PMC2938772
52. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Trojanowski JQ, Shaw LM, et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):143-51.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7ca82>
• PMID:20625167 PMCID:PMC2905929
53. Pihlajamaki M, Jauhiainen AM, Soininen H. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2009 Apr;6(2):179-85.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720509787602898>
• PMID:19355853
54. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):843-54.
• PMID:20182025 PMCID:PMC3038340
55. Caselli RJ, Chen K, Lee W, Alexander GE, Reiman EM. Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008 Sep;65(9):1231-6.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2008.1>
• PMID:18779428
56. Weih M, Degirmenci U, Kreil S, Lewczuk P, Schmidt D, Kornhuber J, et al. Perfusion Imaging with SPECT in the Era of Pathophysiology-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:109618.
57. Murray ME, Vemuri P, Preboske GM, Murphy MC, Schweitzer KJ, Parisi JE, et al. A quantitative post-mortem MRI design sensitive to white matter hyperintensity differences and their relationship with underlying pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Dec;71(12):1113-22.
• <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e318277387e>
• PMID:23147507
58. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG. In vivo ¹³C NMR measurements of cerebral glutamine synthesis as evidence for glutamate-glutamine cycling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2699-704.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.6.2699>
• PMID:9122259 PMCID:PMC20152
59. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Vialer F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1374-7.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000055847.17752.E6>
• PMID:12707450
60. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain*. 2005 Aug;128(Pt 8):1790-801.
• <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh539>
• PMID:15888536
61. 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 Jul;42(1):85-94.
• <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420114>
• PMID:9225689
62. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991 Oct;30(4):572-80.
• <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410300410>
• PMID:1789684
63. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry*. 2002 May;159(5):738-45.
• <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.738>
• PMID:11986126

64. 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 Mar;49(3):390-8.
• <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>
• PMID:18287270 PMCID:PMC3703818
65. Frisoni GB, Giannakopoulos P. The specificity of amyloid imaging in the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging*. 2012 Jun;33(6):1021-2.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.007>
• PMID:20965612
66. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):446-52.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4>
• PMID:16894106
67. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, Helin S, Bruck A, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1603-6.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000260969.94695.56>
• PMID:17485647
68. Li Y, Rinne JO, Mosconi L, Pirraglia E, Rusinek H, DeSanti S, et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Dec;35(12):2169-81.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-008-0833-y>
• PMID:18566819 PMCID:PMC2693402
69. Lowe VJ, Kemp BJ, Jack CR, Jr., Senjem M, Weigand S, Shiung M, et al. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment. *J Nucl Med*. 2009 Jun;50(6):878-86.
• <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.058529>
• PMID:19443597 PMCID:PMC2886669
70. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007 May 15;68(20):1718-25.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea>
• PMID:17502554
71. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, Helin S, Bruck A, et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1575-80.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000240117.55680.oa>
• PMID:16971697
72. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Nov;130(Pt 11):2837-44.
• <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm238>
• PMID:17928318
73. Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, Engler H, Langstrom B, Nordberg A, et al. [(11)C]-PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):345-7.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.010>
• PMID:17855149
74. 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 Sep;62(3):229-34.
• <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21164>
• PMID:17683091
75. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2856-66.
• <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl178>
• PMID:16854944
76. Jack CR, Jr., Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):665-80.
• <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm336>
• PMID:18263627 PMCID:PMC2730157
77. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)

78. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C, Lee M, Lee D, et al. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):788-93.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.4.788>
• PMID:7723971
79. Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A. Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol*. 2006 Jul;208(1):39-46.
• <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.20602>
• PMID:16447254
80. van der Vlies AE, Verwey NA, Bouwman FH, Blankenstein MA, Klein M, Scheltens P, et al. CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Mar 24;72(12):1056-61.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000345014.48839.71>
• PMID:19307538
81. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
• <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.9.x>
• PMID:12603251
82. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, et al. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. *J Neurochem*. 1999 Feb;72(2):741-50.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720741.x>
• PMID:9930748
83. Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis*. 2000 Nov;2(3-4):199-206.
• PMID:12214084
84. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Sep;71(3):401-3.
• <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.3.401>
• PMID:11511720 PMCID:PMC1737566
85. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Arai H, DeBernardis J, Kerkman D, et al. Differentiation of geriatric major depression from Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):376-9.
• <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.376>
• PMID:12562590
86. Andreasen N, Sjogren M, Blennow K. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42. *World J Biol Psychiatry*. 2003 Oct;4(4):147-55.
• <http://dx.doi.org/10.1080/15622970310029912>
• PMID:14608585
87. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. 1998 Oct;21(10):428-33.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01337-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01337-X)
88. Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1993 Nov;16(11):460-5.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90078-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(93)90078-Z)
89. Mandelkow EM, Biernat J, Drewes G, Gustke N, Trinczek B, Mandelkow E. Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiol Aging*. 1995 May-Jun;16(3):355-62; discussion 62-3.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00025-A](http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580(95)00025-A)
90. Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, de la Monte S, Dikkes P, Tsai LH. Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):615-22.
• <http://dx.doi.org/10.1038/45159>
• PMID:10604467
91. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995 Dec;26(3):231-45.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF02815140>
• PMID:8748926
92. Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, Kato M, Higuchi S, Miura M, et al. Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Apr;23(4):575-7.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04156.x>
• PMID:10235290

93. Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, Kerkmann D, DeBernardis J, et al. Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. 2000 Jun 30;287(3):187-90.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01178-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01178-2)
94. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, Van Der Perre B, Sjogren M, et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*. 2000 May 5;285(1):49-52.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01036-3)
95. Sjogren M, Gisslen M, Vanmechelen E, Blennow K. Low cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in patients with acute bacterial meningitis and normalization after treatment. *Neurosci Lett*. 2001 Nov 13;314(1-2):33-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02285-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02285-6)
96. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012 Jul 11.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
• PMID:PMC3474597
97. Engelborghs S, Maertens K, Vloeberghs E, Aerts T, Somers N, Marien P, et al. Neuropsychological and behavioural correlates of CSF biomarkers in dementia. *Neurochem Int*. 2006 Mar;48(4):286-95.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.002>
• PMID:16434124
98. Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res*. 2001 Sep-Oct;32(5):367-81.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00316-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00316-2)
99. Blass JP. Cerebrometabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2003 Sep;25(6):556-66.
• <http://dx.doi.org/10.1179/016164103101201995>
• PMID:14503009
100. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):373-9.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.58.3.373>
• PMID:11255440
101. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1875-6.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.9.1875>
• PMID:10802808
102. Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, Granerus AK, Clarberg A, Vanderstichele H, et al. CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm*. 2000;107(5):563-79.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s007020070079>
• PMID:11072752
103. Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, Neumann M, Schroter A, Ratzka P, et al. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1099-102.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.5.1099>
• PMID:10720281
104. Citron M, Diehl TS, Gordon G, Biere AL, Seubert P, Selkoe DJ. Evidence that the 42- and 40-amino acid forms of amyloid beta protein are generated from the beta-amyloid precursor protein by different protease activities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Nov 12;93(23):13170-5.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.23.13170>
• PMID:8917563 PMID:PMC24065
105. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1488-94.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.53.7.1488>
• PMID:10534256
106. Vanmechelen E, Vanderstichele H. Towards an earlier diagnosis of Alzheimer's disease. *J Biotechnol*. 1998 Dec 11;66(2-3):229-31.
• PMID:9866871
107. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995 Aug 18;269(5226):973-7.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.7638622>
• PMID:7638622
108. Ashford JW, Mortimer JA. Non-familial Alzheimer's disease is mainly due to genetic factors. *J Alzheimers Dis*. 2002 Jun;4(3):169-77.
• PMID:12226536

109. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 1996;47:387-400.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.387>
• PMID:8712790
110. Wang XP, Ding HL. Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neurosci Bull.* 2008 Apr;24(2):105-9.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-008-0105-7>
• PMID:18369390
111. Qi JP, Wu H, Yang Y, Wang DD, Chen YX, Gu YH, et al. Cerebral ischemia and Alzheimer's disease: the expression of amyloid-beta and apolipoprotein E in human hippocampus. *J Alzheimers Dis.* 2007 Dec;12(4):335-41.
• PMID:18198420
112. Borenstein AR, Mortimer JA, Ding D, Schellenberg GD, DeCarli C, Qianhua Z, et al. Effects of apolipoprotein E-epsilon4 and -epsilon2 in amnesic mild cognitive impairment and dementia in Shanghai: SCOBHI-P. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010 May;25(3):233-8.
• <http://dx.doi.org/10.1177/1533317509357736>
• PMID:20142627 PMID:PMC2872993
113. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. The effect of APOE-epsilon4 on dementia is mediated by Alzheimer neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009 Apr-Jun;23(2):152-7.
• <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0b013e318190a855>
• PMID:19484916 PMID:PMC2752689
114. Hu WT, Chen-Plotkin A, Arnold SE, Grossman M, Clark CM, Shaw LM, et al. Novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):669-78.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-010-0667-0>
• PMID:20232070 PMID:PMC2880811
115. Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, Shah AR, Gilmore P, Davis AE, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6(1):e16032.
• <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016032>
• PMID:21264269 PMID:PMC3020224
116. Jahn H, Wittke S, Zurbig P, Raedler TJ, Arlt S, Kellmann M, et al. Peptide fingerprinting of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: identification and prospective evaluation of new synaptic biomarkers. *PLoS One.* 2011;6(10):e26540.
• <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026540>
• PMID:22046305 PMID:PMC3202544
117. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):228-34.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6)
118. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2010 Feb 10;30(6):2088-101.
• <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3785-09.2010>
• PMID:20147537 PMID:PMC2828879
119. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb;61(2):197-203.
• <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.007>
• PMID:22892396
120. Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, et al. GFR Estimation Using Standardized Cystatin C in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb;61(2):279-84.
• <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.010>
• PMID:23141866
121. Zhang Z, Ni H, Lu B, Jin N. Elevated serum Cystatin C at continuous renal replacement therapy initiation predicts lack of renal recovery. *Clin Nephrol.* 2013 Jan 15.
• <http://dx.doi.org/10.5414/CN107651>
122. Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, Simonsick E, Fried L, Rosano C, et al. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study. *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):798-802.
• <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21383>
• PMID:18496846 PMID:PMC2584446
123. Izumihara A, Ishihara T, Hoshii Y, Ito H. Cerebral amyloid angiopathy associated with hemorrhage: immunohistochemical study of 41 biopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001 Oct;41(10):471-7; discussion 7-8.
• <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.41.471>
124. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2001 Sep;39(9):850-7.
• <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2001.141>
• PMID:11601685

125. Zhang X, Le W. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010 Jun;223(2):299-303.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.07.033>
• PMID:19679125
126. Peers C, Dallas ML, Boycott HE, Scragg JL, Pearson HA, Boyle JP. Hypoxia and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct;1177:169-77.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05026.x>
• PMID:19845619
127. Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, et al. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J Physiol*. 2008 Aug 15;586(16):4005-10.
• <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158279>
• PMID:18635643 PMCid:PMC2538930
128. Wiberg B, Lind L, Kilander L, Zethelius B, Sundelof JE, Sundstrom J. Cognitive function and risk of stroke in elderly men. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):379-85.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ccc516>
• PMID:20124202
129. Ewers M, Mielke MM, Hampel H. Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2010 Jan;45(1):75-9.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2009.09.005>
• PMID:19782124 PMCid:PMC2815204
130. Buee L, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol*. 1994;87(5):469-80.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF00294173>
• PMID:8059599
131. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G, et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1119-24.
• <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38814.696493.AE>
• PMID:16648133 PMCid:PMC1459546
132. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Apr 26;76(17):1485-91.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>
• PMID:21490316
133. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3180-5.
• <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557280>
• PMID:19644063 PMCid:PMC2753681
134. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):722-7.
• <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595082>
• PMID:21212395 PMCid:PMC3042494
135. Essl M, Rappelsberger P. EEG coherence and reference signals: experimental results and mathematical explanations. *Med Biol Eng Comput*. 1998 Jul;36(4):399-406.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF02523206>
• PMID:10198521
136. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*. 2004 May;22(1):57-67.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.028>
• PMID:15109997
137. Kwak YT. Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Oct;23(5):456-61.
• <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnp.0000223453.47663.63>
• PMID:17016157
138. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jul;115(7):1490-505.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
• PMID:15203050
139. Vialatte FB, Dauwels J, Maurice M, Musha T, Cichocki A. Improving the Specificity of EEG for Diagnosing Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:259069.
• <http://dx.doi.org/10.4061/2011/259069>
• PMID:21660242 PMCid:PMC3109519
140. Knott V, Mohr E, Mahoney C, Ilivitsky V. Quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: comparison with a control group, population norms and mental status. *J Psychiatry Neurosci*. 2001 Mar;26(2):106-16.
• PMID:11291527 PMCid:PMC1407756

141. Coben LA, Danziger WL, Berg L. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983 Apr;55(4):372-80.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(83)90124-4)
142. Hier DB, Mangone CA, Ganellen R, Warach JD, Van Egeren R, Perlik SJ, et al. Quantitative measurement of delta activity in Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalogr.* 1991 Jul;22(3):178-82.
• PMID:1879056
143. Penttila M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985 Jan;60(1):1-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)90942-3](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(85)90942-3)
144. Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkin J, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, et al. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993 Dec;87(6):385-93.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90152-L](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(93)90152-L)
145. Rodriguez G, Nobili F, Arrigo A, Priano F, De Carli F, Francione S, et al. Prognostic significance of quantitative electroencephalography in Alzheimer patients: preliminary observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996 Aug;99(2):123-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(96\)95723-5](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(96)95723-5)
146. Woon WL, Cichocki A, Vialatte F, Musha T. Techniques for early detection of Alzheimer's disease using spontaneous EEG recordings. *Physiol Meas.* 2007 Apr;28(4):335-47.
• <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/28/4/001>
• PMID:17395990
147. Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, De Bitencourt PR. [Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease. A prospective controlled study]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996 Mar;54(1):50-6.
• <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1996000100009>
• PMID:8736145
148. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
149. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):812-26.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70169-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8)
150. Palloni A, Pinto-Aguirre G, Pelaez M. Demographic and health conditions of ageing in Latin America and the Caribbean. *Int J Epidemiol.* 2002 Aug;31(4):762-71.
• <http://dx.doi.org/10.1093/ije/31.4.762>
• PMID:12177016
151. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Jul;67(7):739-48.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.78>
• PMID:20603455 PMCID:PMC311021
152. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2004 Jul 13;63(1):94-100.
• <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000133114.92694.93>
• PMID:15249617
153. 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 (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005 Oct;46(10):1625-32.
• PMID:16204712

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer incluyendo Biomarcadores (9, 12)

*Criterio mayor**

Presencia temprana y significativa de trastornos en la memoria episódica:

1. Cambio en la memoria gradual o progresiva reportado por paciente o familiar en los últimos 6 meses
2. Evidencia objetiva de deterioro significativo en la memoria episódica
3. El deterioro de la memoria episódica puede ser aislado o asociado a otros cambios cognitivos al inicio o conforme avance la EA

Criterios menores

1. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, corteza entorrinal y amígdala evidenciada por IRM
2. Biomarcadores de LCR anormales: Concentraciones bajas de Beta amiloide 1-42, aumento de proteínas tau totales y/o aumento de concentración de proteínas tau fosforilada
3. Patrón específico en neuroimagen con PET: metabolismo de la glucosa reducido en regiones temporoparietales bilaterales. Hallazgos con otros ligandos como PiB o FDG
4. Mutación autosómica dominante

**Un criterio mayor más un criterio menor son diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer.*

EA: Enfermedad de Alzheimer

IRM: Imagen por resonancia magnética

PET: Tomografía por emisión de positrones

PiB: Componente B de Pittsburg

LCR: Líquido cefalorraquídeo

FDG: Fluorodeoxiglucosa

Tabla 2. Clasificación de biomarcadores para la EA

CLASIFICACIÓN	BIOMARCADOR (METODOLOGÍA)	VALOR PREDICTIVO	LIMITACIONES	REF.
Biomarcadores genéticos heredables	Mutaciones en los genes, P51, P52 y EPA (secuenciación, PCR)	Diagnóstico temprano en pacientes con la mutación	Representa menos del 5% de los pacientes con la EA	(107, 108)
Biomarcadores genéticos no heredables	Presencia de la APOE- (secuenciación, PCR, ELISA)	Factor de riesgo que representa más del 60% de las EA	Relacionado con otras enfermedades (hipercolesterolemia, arterosclerosis)	(108-110)
Biomarcadores bioquímicos	T-tau en LCR (ELISA)	↑ En la EA y DCL	↑ En demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y trauma cerebral	(3, 79-81, 84, 86)
	P-tau en LCR (ELISA)	↑ En la EA	↑ En isquemias agudas	(79, 91-93)
	Aβ 1-42 en LCR (ELISA)	↓ En la EA	↓ En Demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y esclerosis lateral amiotrófica	(86, 97, 99, 106)
	Cistatina C en suero y LCR (ELISA, nefelometría y turbidimetría)	↑ En la EA y DCL	Se requiere mayor evidencia y validación científica en pacientes con la EA	(122, 124)

Proteómica	NrCAM, YKL-40, Cromogranina A, Carnosinasa I, proteína VGF, Clusterina o APOJ, ProSAAS, testican-1, proteína 7Bz (2D-DIGE y EC-MS)	Se utilizan para aumentar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores convencionales para la EA	Valores alterados en otros procesos neurodegenerativos	(114, 115, 151)
Biomarcadores estructurales y funcionales	IRM	Atrofia de lóbulos temporales mediales e hipocampo	Hallazgos similares en envejecimiento cerebral normal y otras demencias No correlaciona con hallazgos histopatológicos Claustrofobia	(45, 152)
	PET y SPECT	Hipoperfusión y disminución del metabolismo de la glucosa a nivel Parietal Presencia de proteínas Beta amiloidea	Costoso	(45, 54, 56, 153)

PS1: prenilin 1, PS2: prenilin 2, PPA: proteína precursora amiloidea, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, APOE-ε4: apolipoproteína E, alelo 4, ELISA: ensayo de inmunoadsorción enzimática, LCR: líquido cefalorraquídeo, DCL: deterioro cognitivo leve, ProSAAS: por sus siglas en inglés (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 inhibitor), 2D-DIGE: por sus siglas en inglés (two-dimensional difference-in-gel electrophoresis), EC-MS: electroforesis capilar acoplada a espectrometría de masas, IRM: imagen por resonancia magnética, PET: tomografía por emisión de positrones, y SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.