

Negatividad amiloidea en pacientes con enfermedad de Alzheimer y DCL diagnosticados clínicamente

Susan M. Landau, PhD
 Andy Horng, BS
 Allison Fero, BS
 William J. Jagust, MD
 Para la Iniciativa de
 Neuroimágenes
 en Enfermedad de
 Alzheimer

Correspondencia a
 Dr. Landau:
 slandau@berkeley.edu

RESUMEN

Objetivo: Examinar las características clínicas y biomarcadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y deterioro cognitivo leve (DCL) amiloide-negativos de la Iniciativa de Neuroimágenes en Enfermedad de Alzheimer (ADNI, *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), un estudio de cohorte prospectivo.

Métodos: Primero investigamos la confiabilidad del PET florbetapir- en pacientes con EA y pacientes con DCL utilizando el βA_{1-42} en LCR como medida comparativa de amiloide. Después comparamos pacientes florbetapir- vs florbetapir+ con respecto a varios biomarcadores específicos de EA, mediciones cognitivas basales y longitudinales, y datos reportados demográficos y clínicos.

Resultados: El estado +/- de florbetapir y βA_{1-42} en LCR concordaron en el 98% de EA (89% de DCL), indicando que la mayoría de los escaneos florbetapir- eran una representación confiable del estado amiloide. El florbetapir- en EA (n = 27/177; 15%) y en DCL (n = 74/217, 34%), tuvo más probabilidad de ser *APOE4*-negativo (DCL 83%, EA 96%) que su contraparte florbetapir+ (DCL 30%, EA 24%). Los pacientes florbetapir- también tuvieron menor hipometabolismo específico de la EA, menor p-tau y t-tau en LCR, y mejor perfil cognitivo longitudinal, y tenían más probabilidad de tomar medicación para la depresión. En DCL solamente, los participantes florbetapir- tenían menor atrofia e hipometabolismo hipocampal y menor puntaje en el cuestionario de actividad funcional en comparación con los participantes florbetapir+.

Conclusiones: Globalmente, los problemas del análisis de imagen no parecen ser la explicación primaria de la negatividad amiloide. Los pacientes ADNI florbetapir- tienen una variedad de características clínicas y de biomarcadores que difieren de sus contrapartes florbetapir+, sugiriendo que puede haber una o más etiologías no-EA (que pueden incluir la enfermedad vascular y la depresión) que justifiquen su fenotipo similar EA. *Neurology*® 2016;86:1377–1385

GLOSARIO

βA = β -amiloide; **ADAS-cog** = *Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognitive subscale* (Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Enfermedad de Alzheimer); **ADNI** = *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (Iniciativa de Neuroimagen en Enfermedad de Alzheimer); **EA** = enfermedad de Alzheimer; **EAG** = enfermedad argirofílica granulosa; **DCL** = deterioro cognitivo leve; **metaROI** = región de interés previamente validada; **MMSE** = *Mini-Mental State Examination* (Examen del Estado Mínimo Mental); **MPRAGE** = gradiente de eco rápido preparado por magnetización; **RAVLT** = *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey); **SB** = sustancia blanca; **SUVR** = razón del valor de consumo estandarizado; **TBM-SyN** = método de normalización de imagen difeomórfica morfométrica-simétrica; **VBM** = morfometría basada en vóxeles.

La tasa de negatividad del β -amiloide(βA) en la enfermedad de Alzheimer (EA) diagnosticada clínicamente varía a través de una variedad de poblaciones de estudios y como una función del estado del genotipo *APOE*.¹⁻⁶ Estudios previos de pacientes con EA diagnosticada clínicamente han mostrado que el 12% fueron negativos en el PET amiloide en un meta-análisis reciente,⁷ y 10-25% de pacientes con EA *APOE*-negativos no alcanzaron los criterios neuropatológicos de EA en la autopsia.⁸⁻⁹ Los adultos mayores con un perfil amnésico que sugiere EA comprenden un grupo diverso con patología heterogénea. La esclerosis hipocampal, la enfermedad argirofílica granulosa, la demencia vascular, la enfermedad por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal han sido observadas en autopsias además de la patología de la EA¹⁰ y en casos con diagnóstico de EA premortem βA -.⁹

Del Helen Wills Neuroscience Institute (S.M.L., A.H., W.J.J.), University of California, Berkeley; y Life Sciences Division (S.M.L., A.F., W.J.J.), Lawrence Berkeley National Laboratory, CA.

Los coinvestigadores están en el sitio web de *Neurology*® en Neurology.org.

Los datos utilizados en la preparación de este artículo fueron obtenidos de la base de datos de la Iniciativa de Neuroimagen en Enfermedad de Alzheimer (ADNI) (adni.loni.usc.edu). Por lo tanto, los investigadores del ADNI contribuyeron al diseño e implementación del ADNI y/o aportaron datos, pero no participaron en el análisis o escritura de este reporte. Una lista completa de los investigadores de ADNI puede encontrarse en adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

El objetivo de este estudio fue comparar pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) β A- y pacientes con EA enrolados en la Iniciativa de Neuroimagen en Enfermedad de Alzheimer (ADNI) con sus contrapartes β A+ en un número de características clínicas, neuropsicológicas y de biomarcadores. El ADNI fue diseñado como un modelo para ensayos clínicos de EA, por los que la precisión diagnóstica y el estado del β A de estos pacientes deberían ser razonablemente representativos de aquellos que se incluirían en ensayos clínicos.

Primero examinamos hasta qué punto los problemas de análisis de imagen pueden contribuir a los casos florbetapir- utilizando las mediciones de β A en LCR y la confiabilidad de los análisis de imagen. Luego, comparamos los pacientes β A- y β A+ con EA y pacientes con DCL en las mediciones basales y longitudinales que son sensibles para EA, incluyendo evaluaciones clínicas, estado de *APOE4*, FDG-PET y RM estructural, y el desempeño cognitivo.

MÉTODOS Participantes. El ADNI es un estudio longitudinal multisitio de biomarcadores, que ha incluido más de 1500 individuos mayores cognitivamente normales, personal con DCL temprano o tardío, y personas con EA temprano (www.adni-info.org).

En junio de 2015 había 177 pacientes con EA y 217 pacientes con DCL (tardío) con al menos un escaneo basal de florbetapir y genotipificación de *APOE4*. Los diagnósticos de EA y DCL fueron realizados utilizando los criterios estándar que han sido reportados previamente.¹¹

La cantidad de datos disponibles al momento del estudio (agosto de 2015) varía a través de las medidas (tabla). Los datos clínicos, cognitivos y de FDG-PET estaban disponibles para $\geq 90\%$ de los participantes, mientras que los datos de LCR y volumen hipocampal estaban disponibles para $\geq 70\%$ de los participantes. Había disponible más de una visita de seguimiento clínico post-basal en al menos el 90% de los participantes. Había disponible un escaneo de florbetapir de seguimiento a los 2 años en el 50% de los participantes.

Aprobaciones estándar del protocolo, registros y consentimiento de pacientes. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, que fue aprobado por el comité de revisión institucional de cada institución participante.

Procesamiento de la imagen PET florbetapir. Los detalles de la síntesis de florbetapir y la adquisición de imagen están descritos en detalle en otro lado.¹² Brevemente, las imágenes de florbetapir consistieron en cuadro de 4×5 adquiridos a los 50-70 minutos post inyección, que fueron realineados, promediados y nuevamente recortados a un tamaño de vóxel común ($1,5 \text{ mm}^3$), y suavizados a una resolución común de 8 mm^3 de ancho total a mitad del máximo. Las imágenes de gradiente de eco rápido preparado por magnetización (MPRAGE) que fueron adquiridas concurrentemente a las de florbetapir basal, fueron utilizadas como template estructural para definir las regiones cortical y de referencia en el espacio nativo para cada participante utilizando el Freesurfer (v4.5.0) como se describió previamente.¹²⁻¹⁴

Las imágenes de florbetapir de cada participante fueron co-registradas con las imágenes de RM estructural basales, que fueron subsecuentemente utilizadas para extraer los promedios de la cantidad de retención cortical (razones de valor de consumo estandarizado [SUVR]) de las regiones frontal, cingular, parietal y temporal, que fueron promediadas y divididas por una región de referencia cerebelosa global para crear un SUVR con un umbral de positividad de 1.11 como se describió en mayor detalle en otra parte¹²⁻¹³ y en línea.¹⁵ También investigamos varias regiones de referencia alternativas y aplicamos los umbrales de positividad que fueron derivados utilizando un transformación lineal de los SUVR normalizados de todo el cerebelo como se describió previamente¹⁶ (sustancia gris cerebelosa, 1,26; tronco encefálico, 0,79; sustancia blanca [SB] subcortical fuera de la corteza,¹⁷ 0,62; y una región compuesta por el tronco encefálico, el cerebelo completo y toda la SB, 0,79).

Procesamiento de imagen FDG-PET. Los datos de imágenes FDG fueron adquiridos 30-60 minutos post inyección, y se descargaron las imágenes completamente pre procesadas del sitio web de ADNI (adni.loni.usc.edu). Luego normalizamos espacialmente cada imagen FDG a un PET templado $15\text{O-H}_2\text{O}$ utilizando SPM5 y extrajimos el consumo medio de FDG para cada participante de un grupo de regiones de interés validadas (metaROI) previamente, localizadas en las regiones del temporal inferior derecho e izquierdo y del parietal lateral, una región de la corteza del cíngulo posterior bilateral relativa al promedio de una región de referencia en la protuberancia y el vermis cerebeloso.¹⁸

Análisis de LCR. Las mediciones de β A₁₋₄₂, t-tau y p-tau en LCR fueron adquiridas conjuntamente con los escaneos florbetapir al momento basal y analizadas por el laboratorio de biomarcadores de ADNI. Aplicamos valores de corte de positividad validada por autopsia del β A₁₋₄₂, t-tau y p-tau en LCR de 192 pg/mL, 93 y 23 para determinar la positividad, como se describió previamente.¹⁹

Análisis de RM estructural. Las diferencias estructurales de corte transversal fueron valoradas utilizando los volúmenes hipocampales definidos en las imágenes MPRAGE del Freesurfer v5.1 (v4.3 para los participantes continuos del ADNI1) y lo dividimos por el volumen intracraneal total ajustado al tamaño de la cabeza. No observamos diferencias en los datos analizados con las versiones de Freesurfer. El cambio estructural en el tiempo fue medido utilizando un puntaje resumido desarrollado por la Clínica Mayo que representa el cambio entre los pares de imágenes en 31 regiones de interés específicas de EA, conocidas como método de normalización de imagen difeomórfica morfométrica-simétrica (TBM-SyN).²⁰ El tiempo de seguimiento promedio disponible para las imágenes de RM estructural longitudinales fue de 1.3 ± 0.5 años. Los volúmenes de hiperintensidades en sustancia blanca al momento basal como porcentaje de volumen intracraneal fueron calculados utilizando imágenes de inversión recuperación con atenuación de fluido y MPRAGE como se describió previamente.²¹

Mediciones clínicas y cognitivas. Examinamos varias mediciones clínicas y de desempeño cognitivo, incluyendo el desempeño basal y longitudinal en el Examen de Estado Mínimo Mental (MMSE),²² el Cuestionario de Valoración Funcional,²³ el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)²⁴ y la Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog).²⁵ También examinamos los puntajes basales en la Escala de Depresión Geriátrica²⁶ aunque este test fue utilizado como herramienta de detección para la inclusión en ADNI; los participantes con un puntaje mayor a 5 en el basal fueron excluidos. El tiempo de seguimiento promedio disponible para las mediciones cognitivas longitudinales fue de 1.4 ± 0.8 años.

También examinamos las siguientes variables dicotómicas para poder identificar hasta qué punto el perfil clínico era consistente con EA: si la conversión de DCL a EA ocurrió durante los 1.4 ± 0.8 años de seguimiento clínico (pacientes

Tabla Pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA) florbetapir-negativos y positivos comparados a través de una variedad de variables demográficas, clínicas y biomarcadores

| | DCL tardío (n = 217) | | EA (n = 177) | | Datos disponibles, % |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|
| | Florbetapir- | Florbetapir+ | Florbetapir- | Florbetapir+ | |
| Demografía | | | | | |
| No. (%) | 74 (34) | 143 | 27 (15) | 150 | |
| Edad, años | 74.4 (9.3) | 7.424 (7.5) | 78.0 (7.3) ^a | 74.4 (8.0) ^a | |
| Sexo, % mujeres | 0,43 | 0,43 | 0,18 ^b | 0,45 ^b | |
| Educación, años | 16,4 (2.6) | 16,2 (2.9) | 16,6 (2.2) | 15,8 (2.7) | |
| Clínicas | | | | | |
| Conversión de DCL a EA | 0,11 ^c | 0,45 ^c | | | |
| Cuestionario de valoración funcional | 2,5 (4,0) ^c | 4,6 (4,9) ^c | 14,1 (7,8) | 14,0 (7,0) | > 95 |
| Escala de Depresión Geriátrica | 1,8 (1,8) | 2,0 (1,8) | 3,0 (3,5) ^b | 1,6 (1,6) ^b | > 95 |
| Uso de medicación antidepressiva | 0,31 ^a | 0,14 ^a | 0,22 ^a | 0,07 ^a | > 95 |
| Uso de medicación para EA | 0,11 ^c | 0,34 ^c | 0,41 | 0,45 | > 95 |
| Historia familiar de demencia | 0,59 | 0,59 | 0,44 | 0,61 | > 95 |
| Historia familiar de EA | 0,34 | 0,3 | 0,26 | 0,33 | > 95 |
| EA posible (no probable) | | | 0,19 ^c | 0,01 ^c | > 95 |
| Hipertensión | 0,45 | 0,45 | 0,63 ^b | 0,41 ^b | > 95 |
| Biomarcadores | | | | | |
| APOE4+, % | 0,16 ^c | 0,71 ^c | 0,04 ^c | 0,75 ^c | |
| FDG metaROI | 1,28 (0,11) ^c | 1,20 (0,13) ^c | 1,18 (0,14) ^c | 1,04 (0,15) ^c | > 95 |
| FDG metaROI+, % | 0,27 ^c | 0,55 ^c | 0,68 ^a | 0,88 ^a | > 95 |
| Hip Vol | 0,005 (0,001) ^a | 0,004 (0,001) ^a | 0,004 (0,001) | 0,004 (0,001) | > 70 |
| βA LCR | 215 (53) ^c | 137 (28) ^c | 215 (54) ^c | 127 (21) ^c | > 70 |
| βA+ LCR, % | 0,27 ^c | 0,96 ^c | 0,26 ^c | 1 ^c | > 70 |
| p-tau LCR | 29 (14) ^c | 55 (28) ^c | 34 (15) ^c | 63 (34) ^c | > 70 |
| p-tau+ LCR | 0,59 ^c | 0,94 ^c | 0,68 ^c | 0,99 ^c | > 70 |
| t-tau LCR | 59 (29) ^c | 118 (55) ^c | 94 (51) ^a | 137 (65) ^a | > 70 |
| t-tau+ LCR, % | 0,16 ^c | 0,63 ^c | 0,42 ^a | 0,74 ^a | > 70 |
| Hiperintensidades en SB (% VIC) | 0,44 (0,51) | 0,56 (0,75) | 0,35 (0,27) | 0,59 (0,65) | > 70 |
| Biomarcadores longitudinales | | | | | |
| Florbetapir longitudinal, % pos 2 años | 0,07 ^a | 0,98 ^a | 0,11 ^a | 1 ^a | 50 |
| Pendiente TBM-Syn | -0,01 (0,01) ^c | -0,02 (0,02) ^c | -0,02 (0,02) ^a | -0,04 (0,03) ^a | 60 |
| Cognitivo basal | | | | | |
| MMSE | 28,3 (1,5) ^c | 27,2 (2,0) ^c | 22,6 (3,7) | 22,6 (3,2) | > 95 |
| ADAS-cog | 9,1 (4,1) ^c | 12,0 (5,3) ^c | 18,4 (7,7) ^b | 21,5 (8,2) ^b | > 95 |
| Recuerdo libre RAVLT | 36,1 (10,7) | 31,5 (9,7) | 23,9 (9,9) | 21,9 (7,2) | > 95 |
| Cognitivo longitudinal | | | | | |
| Pendiente MMSE | -0,4 (1,1) ^c | -1,4 (1,9) ^c | -1,0 (3,4) ^a | -2,8 (3,7) ^a | > 90 |
| Pendiente ADAS-cog | 0,1 (1,8) ^c | 2,5 (3,7) ^c | 0,5 (6,1) ^a | 5,2 (7,9) ^a | > 90 |
| Pendiente RAVLT | -0,4 (4,3) ^c | -2,6 (4,6) ^c | -2,8 (5,4) | -3,7 (6,0) | > 90 |

Abreviaturas: βA = β-amiloide; ADAS-cog = Subescala cognitiva de la Escala de Valoración de Enfermedad de Alzheimer; metaROI = región de interés previamente validada; MMSE = Examen del Estado Mínimo Mental; RAVLT = Prueba de aprendizaje Auditivo Verbal de Rey; SB = sustancia blanca; TBM-SyN=método de normalización de imagen difeomórfica morfométrica-simétrica; VIC = volumen intracraneal.

Se muestra la media (DE) para variables continuas y proporción positiva/negativa para variables dicotómicas. Se muestra la significancia estadística de la comparación del florbetapir negativo vs positivo para cada grupo.

^a 0,001 < p < 0,05.

^b 0,05 ≤ p ≤ 0,10.

^c p ≤ 0,001.

con DCL solamente), si había historia familiar de demencia o EA, si había historia de hipertensión arterial, si el paciente estaba tomando medicación para la depresión o para síntomas de EA (inhibidores de la acetilcolinesterasa) al momento basal, y si el clínico que evaluaba al paciente había reportado que los síntomas eran posiblemente –y no probablemente– debido a EA (pacientes con EA solamente).

Métodos estadísticos. Para cada medida longitudinal cognitiva y de TBM SyN, se calculó una pendiente para cada participante. Debido a la discrepancia en los tamaños de los grupos florbetapir+/- y a las distribuciones no paramétricas de algunas variables de interés, realizamos la prueba de Mann-Whitney *U* en $\alpha = 0,05$ para evaluar las diferencias en las variables continuas entre los grupos de DCL y EA florbetapir+/- . Las diferencias entre los grupos en las variables dicotómicas fueron evaluadas usando la prueba χ^2 .

Realizamos análisis FDG-PET tipo vóxel y morfometría basada en vóxel (VBM) para los participantes con datos disponibles de todo el cerebro (> 95% de los participantes). Los datos normalizados espacialmente tipo vóxel y de FDG-PET fueron normalizados por intensidad utilizando la región de referencia de la protuberancia/vermis. Se realizó una prueba *t* de muestras independientes contrastando pacientes florbetapir+ vs florbetapir- con $p < 0,001$ no corregido para los grupos de EA y DCL en SPM8, con edad, sexo y educación como covariables intervinientes. Para examinar las diferencias estructurales de todo el cerebro, realizamos el mismo contraste utilizando VBM con la caja de herramientas DARTEL en SPM8.²⁷

RESULTADOS Factores técnicos del PET. Al comparar el estado amiloide entre la referencia de todo el cerebro y 4 regiones de referencia alternativas (sustancia gris del cerebro, sustancia blanca, tronco encefálico, compuesto), encontramos que el estado cambió en el 0-15% de los pacientes con EA florbetapir- y en el 1-12% de pacientes con DCL florbetapir-.

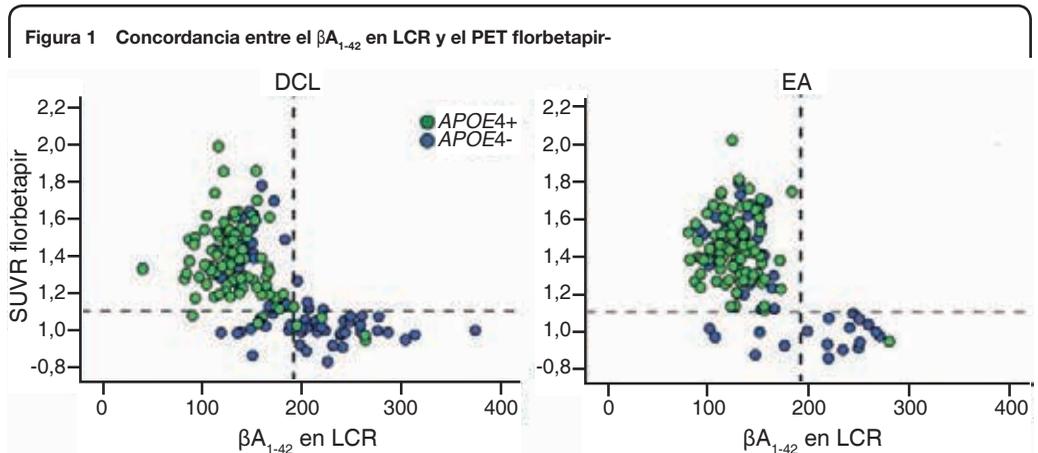
Para los participantes con un seguimiento con imágenes florbetapir disponibles de 2 años de seguimiento (aproximadamente el 50% de la muestra), también examinamos el cambio en el estado amiloide utilizando la región de referencia de todo el cerebro. La confiabilidad del test-retest de las SUVR fue de aproximadamente $1,2\% \pm 0,8\%$ (cambio promedio absoluto y DE en los controles con amiloide negativo estables), como se reportó previamente.¹⁷ El 98% de los pacientes con DCL

y el 100% de los pacientes con EA que eran florbetapir+ al momento basal, permanecieron positivos. Cuatro de 54 (7%) pacientes con DCL y (1/9) 11% de pacientes con EA que eran florbetapir- al momento basal fueron positivos en el seguimiento.

La relación entre las mediciones de florbetapir y de βA_{1-42} por el estado *APOE4* se muestra para EA y DCL en la figura 1 (cuadrante superior izquierdo, ambos anormales; inferior derecho, ambos normales). Un total de 5/137 (4%) pacientes con EA y 18/170 (11%) pacientes con DCL tuvieron mediciones de βA_{1-42} en LCR y florbetapir discordantes (cuadrantes superior derecho e inferior izquierdo) y la mayoría de estos (100% de EA discordante y 72% de DCL discordante) eran $\beta A_{1-42}+$ en LCR/florbetapir-. De los casos florbetapir- solamente, más o menos $\frac{3}{4}$ de los participantes de cada grupo diagnóstico también fueron negativos en el βA_{1-42} en LCR (14/19 o 74% de EA y 36/49 o 74% de DCL). Los participantes con βA_{1-42} en LCR fueron también *APOE4*- de forma desproporcionada. De los 14 pacientes con EA y los 36 pacientes con DCL que fueron negativos tanto en el βA_{1-42} en LCR como en el florbetapir, 13/14 (93%) y 32/36 (89%) eran *APOE4*-.

Comparación entre grupos florbetapir+/- . Variables demográficas y clínicas.

Las características demográficas, clínicas, cognitivas y de biomarcadores de los grupos de DCL y EA florbetapir+/- están resumidas en la tabla. En EA solamente, los pacientes florbetapir- fueron mayores en edad que los pacientes florbetapir+, y marginalmente más frecuentemente varones. En las variables de evaluación clínica, los pacientes con DCL florbetapir- tuvieron menor puntaje en el Cuestionario de Valoración Funcional (menor deterioro funcional) y tuvieron menor probabilidad de convertirse a EA y tomar medicación para la EA (inhibidores de la acetilcolinesterasa). Los pacientes florbetapir- de ambos grupos tuvieron más probabilidad de tomar medicación para la depresión y en la EA, los pacientes florbetapir- tenían puntajes de depresión marginalmente mayores y tenían más probabilidad marginal de tener una



La relación entre las razones de los valores de consumo estandarizado de florbetapir cortical concurrente (SUVR) y las mediciones disponibles de βA_{1-42} en LCR se muestran para los grupos de deterioro cognitivo leve (DCL) y la enfermedad de Alzheimer (EA) (participantes *APOE4*+ = verde; participantes *APOE4*- = azul). Las líneas punteadas representan los umbrales de positividad para cada medición (ver Métodos).

historia de hipertensión. Los médicos más frecuentemente clasificaron los síntomas de los pacientes con EA florbetapir- como posiblemente (más que probablemente) debidos a un diagnóstico de EA.

Biomarcadores. Como se muestra en la figura 2, la mayoría de los pacientes florbetapir- fueron *APOE4*- (DCL: 84% *APOE4*-; EA: 96% *APOE4*-), mientras que los pacientes florbetapir+ mostraron un patrón opuesto (DCL: 30% *APOE4*-; EA: 24% *APOE4*-) (figura 2). Los grupos florbetapir- tuvieron menor hipometabolismo en las regiones características de EA (metaROI), tuvieron menor t-tau y p-tau en LCR, y tuvieron menos atrofia longitudinal en regiones específicas de EA (TBM-SyN) (tabla). Los pacientes con DCL florbetapir- (pero no con EA) tuvieron menor atrofia hipocampal (tabla). Los grupos no difirieron en cuanto al volumen de hiperintensidad de sustancia blanca.

Desempeño cognitivo. Los pacientes con DCL florbetapir- tuvieron mejor desempeño basal que los pacientes florbetapir+ en el MMSE, ADAS-cog y RAVLT, mientras que los pacientes con EA florbetapir- tuvieron un deterioro marginalmente menor en el ADAS-cog, pero no difirieron en el RAVLT o MMSE. Longitudinalmente, los pacientes con DCL y EA florbetapir- declinaron más lentamente que los pacientes florbetapir+ en el ADAS-cog (figura 3) y el MMSE, y los pacientes con DCL florbetapir- también declinaron más lentamente en el RAVLT.

Comparaciones tipo vóxel. Debido a que observamos efectos en FDG-PET y RM estructural en regiones específicas de EA (ver tabla), realizamos análisis del FDG-PET tipo vóxel y RM estructural para

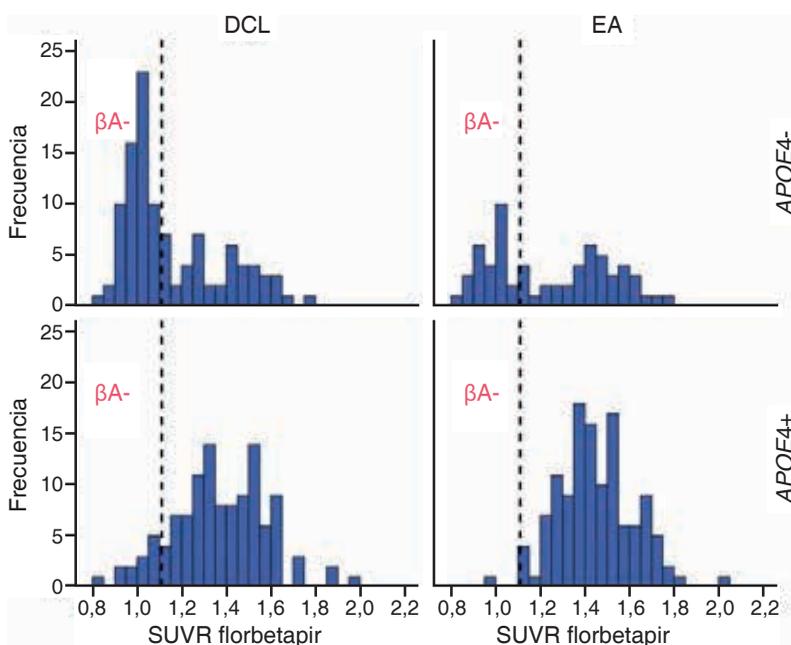
determinar si los grupos florbetapir+/- difieren a lo largo de una serie mayor de regiones. Como se muestra en la figura 4A, los pacientes con DCL y EA florbetapir- tienen menos hipometabolismo que los pacientes florbetapir+ en las regiones temporoparietal de forma bilateral y en el hipocampo (DCL solamente). Estas regiones temporoparietales casi alcanzan la superposición con las regiones metaROI específicas de EA derivadas independientemente. En un contraste similar de RM estructurales (figura 4B), los pacientes con DCL florbetapir- tuvieron menor atrofia en la región temporal medial que los pacientes con DCL florbetapir+, incluyendo el hipocampo y la amígdala, mientras que los pacientes con EA florbetapir- tuvieron menor atrofia temporal lateral inferior que los pacientes con EA florbetapir+.

DISCUSIÓN Un total de 15% de los pacientes con EA clínicamente diagnosticada y 34% de los pacientes con DCL amnésico enrolados en el ADNI fueron cuantitativamente negativos en el PET florbetapir-. Para determinar la probabilidad de que se incluyan falsos negativos en este grupo, primero examinamos potenciales problemas metodológicos. Las mediciones de βA_{1-42} en LCR estuvieron de acuerdo con el florbetapir en 89-96% de los casos (y en 75% de los casos florbetapir- solamente). Las potenciales inconsistencias de la región de referencia llegaron al 0-15% de los casos. Mientras estos hallazgos generaron preguntas sobre el estado de florbetapir de una minoría de participantes, concluimos que la mayoría de escaneos florbetapir- parecen reflejar de forma precisa la ausencia de βA fibrilar significativo en la corteza. Nuestros datos son consistentes con trabajos recientes que examinan discrepancias en el estado amiloide entre modalidades de medidas (PET amiloide, βA en LCR, autopsia).^{28,29} Estas discrepancias pueden reflejar diferencias en la afinidad a los sitios de unión del βA , pero la mayoría de los casos están de acuerdo cuando se examina más de una modalidad.³⁰⁻³³

Los pacientes con DCL y EA βA - fueron menos "tipo EA" que sus contrapartes βA + a lo largo de un número de variables de biomarcadores, cognitivas y clínicas. Los pacientes con EA βA - fueron mayores en edad. En ambos grupos, los pacientes βA - fueron predominantemente *APOE4*-, lo cual fue consistentemente observado en ensayos clínicos^{3,4} y estudios de autopsia.^{8,9} También declinaron más lentamente en el ADAS-cog y el MMSE, tuvieron mayor metabolismo de glucosa temporoparietal y mayor volumen temporal medial, y tuvieron menor t-tau y p-tau en LCR. En otras palabras, a lo largo de una extensa serie de biomarcadores característicos de EA, los pacientes βA - tuvieron un perfil que es atípico para EA.

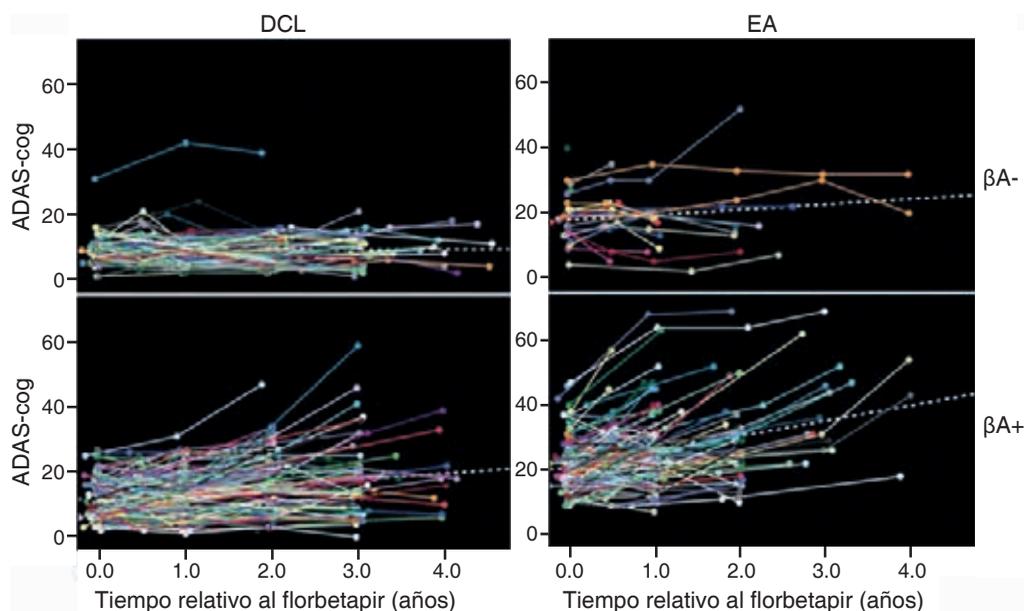
Las evaluaciones clínicas revelaron más diferencias entre los grupos βA - y βA +. Los pacientes βA - tuvieron más probabilidad de estar tomando medicación para la depresión y los pacientes con EA βA - tuvieron puntajes de depresión marginalmente mayores. Este último hallazgo es sorprendente debido

Figura 2 Distribuciones de la razón del valor de consumo estandarizado (SUVR) de florbetapir estratificado por diagnóstico y estado de *APOE4*



Las líneas punteadas representan el umbral de positividad de 1,11 para el resumen cortical del SUVR de florbetapir. DCL = deterioro cognitivo leve; EA = enfermedad de Alzheimer.

Figura 3 Trayectorias cognitivas estratificadas por el diagnóstico y el estado de florbetapir



Cambio en la subescala cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) medida en relación con la imagen basal de florbetapir, se muestra tanto para participantes florbetapir+ como florbetapir- para cada grupo diagnóstico. DCL = deterioro cognitivo leve; EA = enfermedad de Alzheimer.

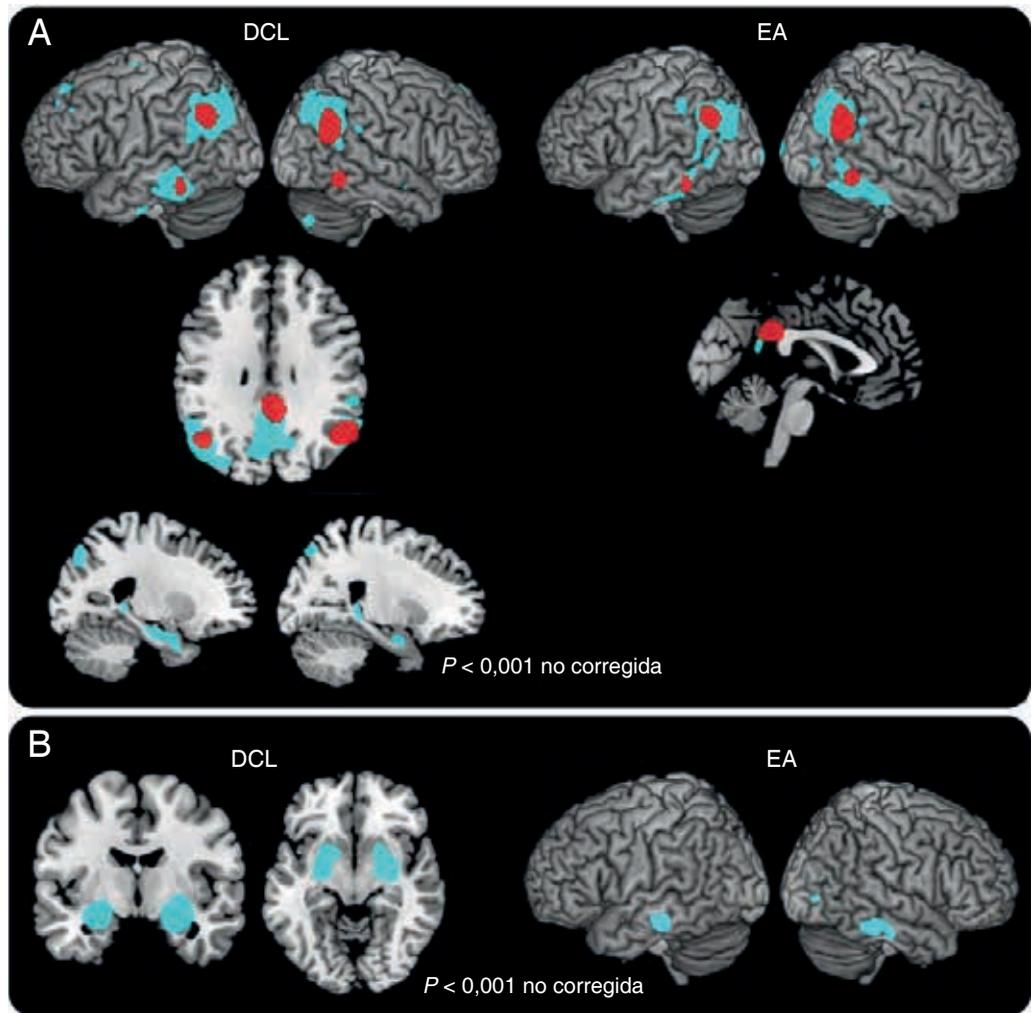
a que los participantes fueron analizados para depresión al momento del enrolamiento, por lo que nuestra habilidad de detectar una diferencia estaba limitada por una baja variabilidad de estos puntajes. Además, los pacientes con DCL βA^- tuvieron menos probabilidad de estar tomando medicación para la EA, y menor probabilidad de conversión a EA. Los pacientes con EA βA^- tuvieron más probabilidad de tener una historia de hipertensión, y los clínicos fueron más propensos a clasificar sus síntomas como posiblemente (más que probablemente) debidos a EA. Estos datos clínicos apuntan a una amplia serie de posibles explicaciones para los síntomas cognitivos de los pacientes βA^- , como también 2 posibles contribuyentes específicos: la depresión subclínica y las anomalías vasculares. Tanto la depresión como la enfermedad vascular tienen una compleja relación con la EA y el DCL.³⁴⁻³⁶ Ambas son frecuentemente observadas en la presencia de EA, pero los mecanismos causales o asociaciones mecanísticas son poco claras. Sin embargo, nuestro análisis trajo información conflictiva, tal vez debido a la no uniformidad del fenotipo βA^- ; por ejemplo, las hiperintensidades de la sustancia blanca, un marcador de enfermedad vascular, no difirieron en ambos grupos. Más aún, como los criterios de inclusión del ADNI excluyeron individuos con una historia de condiciones como la depresión mayor o la demencia vascular como diagnóstico primario, es probable que la contribución de etiologías no EA fuera incluso mayor en una muestra de la comunidad.

Estudios recientes de autopsias han aportado una visión más detallada del espectro de las neuropatologías observadas en pacientes con EA clínicamente diagnosticada. El TDP-43, la enfer-

medad argirofílica granulosa (EAG), la esclerosis hipocampal, la demencia frontotemporal y la enfermedad vascular han sido reportados como diagnósticos neuropatológicos primarios en pacientes con un diagnóstico clínico pre mortem de EA.⁹ Algunos de estos (TDP-43, EAG) son imposibles de diagnosticar *in vivo*, y otros son síndromes con síntomas que pueden superponerse con la EA. También es posible que algunos individuos con un síndrome de demencia no EA pueda presentarse como “tipo EA” debido a déficits pre-existentes o vulnerabilidades. Más aún, varias comorbilidades pueden estar presentes simultáneamente, haciendo difícil apuntar a una causa de los síntomas cognitivos. De los casos de EA en ADNI que han llegado a la autopsia, ha habido pocos diagnósticos primarios no EA, pero se han observado comorbilidades en una mayoría de individuos.^{10,37}

Aunque el patrón de resultados en el DCL fue fuertemente consistente con EA, hubo varias diferencias importantes. Primero, los pacientes con DCL βA^- tuvieron menos deterioro cognitivo y funcional al momento basal que los pacientes con DCL βA^+ , mientras que los pacientes con EA no difirieron. Esto es consistente con la observación frecuente de que el DCL es una condición heterogénea³⁸ y sugiere que aquellos con un deterioro más severo o funcional tuvieron más probabilidad de ser βA^+ . En la EA, el deterioro funcional es un criterio diagnóstico, lo cual puede resultar en menor variabilidad funcional, o las muestras de menor tamaño pueden haber resultado en una menor habilidad para detectar diferencias al momento basal. En segundo lugar, comparado a los pacientes con DCL βA^+ , los pacientes con DCL βA^- tienen mayor hipocampo y mayor metabolismo de glucosa en el hi-

Figura 4 FDG-PET tipo vóxel y contrastes morfométricos en base a vóxel de participantes con deterioro cognitivo leve (DCL) y con enfermedad de Alzheimer (EA) florbetapir+ vs florbetapir-



Los resultados de los contrastes de cerebro completo muestran regiones con mayor metabolismo de glucosa para el DCL y la EA florbetapir- en comparación con florbetapir+ (A; azul, $p < 0,001$ no corregido) y regiones con mayor volumen de sustancia gris para el DCL y la EA florbetapir- en comparación con florbetapir+ (A; azul, $p < 0,001$ no corregido), controlado para edad, sexo y educación. Las regiones de interés previamente validadas (rojo) de FDG-PET específicas de EA independientemente derivadas usadas en nuestro análisis de región de interés se superponen en los resultados de FDG-PET tipo vóxel para comparación visual.

pocampo y regiones temporales mediales alrededor, mientras que los pacientes con EA no tuvieron diferencias en estas mediciones. Aunque no podemos descartar una explicación del desarrollo para los diferentes volúmenes hipocampales e hipometabolismo, nuestros hallazgos sugieren que las etiologías no EA involucrando una menor patología temporal medial para los síntomas de los pacientes con DCL β A-. El hecho de que los pacientes con EA tuvieron menor volumen hipocampal que no difiere en relación con el estado amiloide basal, sugiere que incluso aquellos sin amiloide tienen patología hipocampal no relacionada a la EA suficiente para justificar su diagnóstico clínico (ej., esclerosis hipocampal).

Estos hallazgos deben ser vistos a la luz de varias limitaciones. Primero, aunque dividimos a los participantes en grupos en base a su estado amiloide, los pacientes con fenotipo EA β A-conforman una serie diversa de individuos con un amplio rango de patologías. Por lo tanto, una “ausencia relativa de caracterís-

ticas tipo EA” pueden resumir mejor estos pacientes, más que etiologías no EA específicas. En segundo lugar, nuestra habilidad de evaluar profundamente los casos β A- estuvo limitada por los datos disponibles en ADNI, que significó que hubo mediciones de biomarcadores extensas, pero las observaciones clínicas fueron relativamente limitadas. En tercer lugar, aunque examinamos los potenciales problemas metodológicos que podrían justificar las imágenes falsas negativas, hubo culpables adicionales que no pudimos investigar específicamente, como la contaminación del cerebelo por la angiopatía cerebral amiloide³⁹ o la presencia de formas solubles de β A, ambas pudiendo justificar algunos casos de LCR+/florbetapir- (que fueron la mayoría de los casos discordantes LCR-florbetapir). Finalmente, debido a que nos enfocamos en las imágenes florbetapir-, nuestro método no fue diseñado para detectar imágenes falsas positivas, por lo que la serie de pacientes β A- puede no haber sido capturada de forma completa.

Es importante conseguir una mayor comprensión de los pacientes que se presentan con síntomas de EA, pero no tiene evidencia de patología β A, por varias razones. La discrepancia entre los diagnósticos clínicos y neuropatológicos puede confundir a los pacientes y familias sobre el curso anticipado de la enfermedad. Más aún, aunque no hay actualmente drogas modificadoras de la enfermedad para tratar la EA, un diagnóstico incorrecto también puede resultar en un tratamiento farmacológico inadecuado. Finalmente, la inclusión de individuos β A- en un ensayo clínico de un tratamiento farmacológico modificador del β A- resulta en una exposición a un tratamiento sin beneficio potencial y reduce el poder estadístico del ensayo, haciendo que la observación de un éxito en el tratamiento modificador de β A- sea menos probable. Nuestros hallazgos indican que la detección para la positividad de β A como parte de los criterios de inclusión en ensayos clínicos eliminaría aproximadamente 1 de cada 7 pacientes con EA y 1 de cada 3 pacientes con DCL, por lo tanto impidiendo que pacientes sin patología β A reciban tratamiento modificador β A-.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

S.M. Landau fue responsable del diseño del estudio, el borrador y la edición del manuscrito, el análisis estadístico y de datos, y la interpretación de los resultados. A. Horngy A. Fero realizaron el análisis de imágenes y estadístico y revisaron el manuscrito. W.J. Jagust contribuyó al diseño del estudio, la interpretación de resultados, obtuvo fondos, edición del manuscrito y supervisión del estudio.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a Gael Chetelat por las discusiones sobre la interpretación de los datos y a Robert Koeppe y Suzanne Baker por el consejo sobre el procesamiento de las imágenes de PET.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

La colección y aporte de datos para este proyecto fue apoyado por el Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (NIH beca U01AG024904). El ADNI es apoyado por el National Institute on Aging, el National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, y a través de contribuciones de los siguientes: Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen Idec Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd. y su compañía afiliada Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC; Medpace, Inc.; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Synarc Inc.; y Takeda Pharmaceutical Company. Los Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Health Research aporta fondos para apoyar los sitios clínicos de ADNI en Canadá. Los aportes del sector privado son facilitados a través de la Foundation for the NIH (www.fnih.org). La organización garante es el Northern California Institute for Research and Education, y el estudio es coordinado por el Alzheimer's Disease Cooperative Study en la University of California, San Diego. Los datos de ADNI son disseminados por el Laboratory for NeuroImaging en la University of Southern California.

DECLARACIÓN DE INTERESES

S. Landau ha sido consultor previamente para Genentech, Avid Radiopharmaceuticals, Inc., Janssen AI, y Biogen. A. Horngy A. Fero no tienen nada para declarar relevante al manuscrito. W. Jagust ha colaborado con Avid Radiopharmaceuticals, Inc. a través de la participación en el Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Actualmente es consultor para Genentech/Banner Alzheimer Institute, Novartis, y Bioclinica. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

Recibido el 26 de octubre de 2015. Aceptado en su formato final el 5 de enero de 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2013;34:1–12.
2. Johnson KA, Sperling RA, Gidyczin CM, et al. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement* 2013;9:S72–S83.
3. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322–333.
4. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2016;12:110–120.
5. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31:1275–1283.
6. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology* 2012;79:1636–1644.
7. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939–1949.
8. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease: Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998;338:506–511.
9. Monsell SE, Kukull WA, Roher AE, et al. Characterizing apolipoprotein E epsilon4 carriers and noncarriers with the clinical diagnosis of mild to moderate Alzheimer dementia and minimal beta-amyloid peptide plaques. *JAMA Neurol* 2015;72:1124–1131.
10. Cairns NJ, Perrin RJ, Franklin EE, et al. Neuropathologic assessment of participants in two multi-center longitudinal observational studies: the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). *Neuropathology* 2015;35:390–400.
11. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201–209.
12. Landau SM, Breault C, Joshi AD, et al. Amyloid-beta imaging with Pittsburgh compound B and florbetapir: comparing radiotracers and quantification methods. *J Nucl Med* 2013;54:70–77.
13. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012;69:623–629.
14. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310–1323.
15. Landau SM, Jagust WJ. AV45 Analysis Methods (Version: 2015-12-03). Available at: ida.loni.usc.edu/pages/access/studyData.jsp. Accessed March 4, 2016.
16. Landau SM, Thomas BA, Thurfell L, et al. Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1398–1407.
17. Landau SM, Fero A, Baker SL, et al. Measurement of longitudinal beta-amyloid change with 18F-florbetapir PET and standardized uptake value ratios. *J Nucl Med* 2015;56:567–574.
18. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 2011;32:1207–1218.

19. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Ann Neurol* 2009;65:403–413.
20. Vemuri P, Senjem ML, Gunter JL, et al. Accelerated vs. unaccelerated serial MRI based TBM-SyN measurements for clinical trials in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2015;113:61–69.
21. Schwarz C, Fletcher E, DeCarli C, Carmichael O. Fully-automated white matter hyperintensity detection with anatomical prior knowledge and without FLAIR. *Inf Process Med Imaging* 2009;21:239–251.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
23. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323–329.
24. Rey A. *l'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
25. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356–1364.
26. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression rating scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37–49.
27. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95–113.
28. Cairns NJ, Ikonomic MD, Benzinger T, et al. Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. *Arch Neurol* 2009;66:1557–1562.
29. Rosen RF, Ciliax BJ, Wingo TS, et al. Deficient high-affinity binding of Pittsburgh compound B in a case of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2010;119:221–233.
30. Beach TG, Schneider JA, Sue LI, et al. Theoretical impact of Florbetapir (18F) amyloid imaging on diagnosis of Alzheimer dementia and detection of preclinical cortical amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:948–953.
31. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275–283.
32. Landau SM, Lu M, Joshi AD, et al. Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of beta-amyloid. *Ann Neurol* 2013;74:826–836.
33. Thal DR, Beach TG, Zanette M, et al. [(18)F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid-beta pathology. *Alzheimers Dement* 2015;11:975–985.
34. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:493–498.
35. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF III. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329–335.
36. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis* 2012;31:265–275.
37. Franklin EE, Perrin RJ, Vincent B, et al. Brain collection, standardized neuropathologic assessment, and comorbidity in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 participants. *Alzheimers Dement* 2015;11:815–822.
38. Nordlund A, Rolstad S, Hellstrom P, Sjogren M, Hansen S, Wallin A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1485–1490.
39. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007;62:229–234.