



**Jornada de Trabajo
CEAFA - PIRAMAL**

Madrid 24 de Octubre 2015



**GARANTIZAR EL
DIAGNÓSTICO Y EL
TRATAMIENTO ADECUADO
PARA PACIENTES CON
SÍNTOMAS ATÍPICOS DE
DEMENCIA TEMPRANA**



PRESENTACIÓN

Estimados participantes:

Piramal Imaging quiere agradecer la oportunidad que tiene de comenzar una colaboración abierta, transparente y constructiva con la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras demencias (CEAFA).

Piramal Imaging es una empresa joven de desarrollo e investigación molecular de trazadores PET para mejorar la detección y caracterización de enfermedades crónicas y mortales y que puedan conseguir mejores resultados terapéuticos relacionados con la salud y la calidad de vida.

Los avances en la investigación molecular han ayudado a Piramal Imaging a desarrollar mejores herramientas de diagnóstico, que permiten una detección más temprana y mejor caracterización de las enfermedades. Esto facilita una mejor selección de pacientes para recibir el tratamiento adecuado, una dosificación de la medicación más específica y un mejor control de la respuesta terapéutica.

Piramal Imaging ha conseguido reunir una cartera de productos de marcadores de imagen moleculares que responden a importantes necesidades clínicas en Neurología, Oncología y Medicina cardiovascular.

Los desórdenes CNS como la enfermedad de Alzheimer constituyen un área importante de interés para Piramal Imaging, basándonos en la hipótesis de que la detección precoz de los depósitos de placas beta-amiloide, puede conseguir diagnosis más oportunas y más precisas, llevando a mejores resultados en los pacientes.

Creemos que un diálogo abierto y una continua colaboración entre las asociaciones de pacientes, los científicos y el mundo académico, la industria y los gobiernos, pueden crear el terreno para aprovechar mejor los recursos y para garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos innovadores y que los diagnósticos pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar la carga de sus familias.

Nuestros mejores deseos para un día de trabajo productivo.



NICOLA RAFFA

Director Market Access & Health Economics and Outcome Research
Piramal Imaging Ltd

PRESENTACIÓN

Desde CEAFA queremos dar la bienvenida a los asistentes a esta jornada que pretende ser el inicio de una próspera relación con Piramal, grupo al que agradecemos la oportunidad que nos ha brindado de participar en este proyecto tan apasionante.

Proyecto ilusionante y pionero, ya que supone la primera ocasión en la que, de manera conjunta, CEAFA va a participar en un proyecto de investigación cuyo objetivo es conseguir el diagnóstico a tiempo y certero de la enfermedad de Alzheimer. Un objetivo básico en la lucha contra la enfermedad, en el que esperamos poder intervenir con nuestra experiencia y saber hacer, para conseguir la mejora de la calidad de vida de las personas que conviven con la enfermedad.

Desde sus inicios, CEAFA siempre ha defendido y reivindicado la importancia y el interés de la investigación biomédica para avanzar en el tratamiento y cura del Alzheimer, buscando la interacción con otros colectivos que puedan aportar su experiencia en el abordaje integral de la enfermedad.

Este proyecto CEAFA-Piramal nos va permitir, además, establecer un marco de trabajo activo entre la Confederación y las Federaciones Autonómicas y Asociaciones Uniprovinciales de modo que, entre todos, podamos avanzar en la construcción de una CEAFA referente en el mundo y el entorno del Alzheimer.

Por último, destacar que tenemos la oportunidad no sólo de reivindicar, sino de jugar un papel activo en la promoción de este apasionante proyecto de investigación dirigido a facilitar el tratamiento adecuado de la enfermedad, que permitirá, además, hacer palpable nuestra reivindicación de la necesidad de un diagnóstico temprano o a tiempo, así como de asegurar que el diagnóstico sea certero.

Muchas gracias a Piramal y a todos los asistentes por su participación en el proyecto y por su involucración en este reto tan apasionante que tenemos por delante.



KOLDO AULESTIA

Presidente de CEAFA, Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras demencias

Utilidad clínica de la imagen PET amiloide en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Definiciones de deterioro cognitivo ligero, demencia y enfermedad de Alzheimer

El deterioro cognitivo ligero (DCL) es un trastorno de etiología inespecífica ampliamente utilizado para describir una etapa intermedia entre la función cognitiva normal y la demencia (Roberts R, y cols. 2013). Clínicamente se caracteriza por déficit de memoria, problemas conductuales, problemas en el habla, dispraxia, agnosia, afasia y disfunción visuoespacial sin repercusión en las actividades funcionales instrumentales o básicas de la vida diaria.

Los sujetos con diagnóstico clínico de DCL comprenden una cohorte heterogénea. Los que presentan únicamente déficit de memoria se clasifican como DCL-amnésico de dominio único, mientras que los que tienen un déficit en la memoria y en otros dominios cognitivos se clasifican como DCL multidominio (Mufson EJ, y cols. 2012). Los sujetos con deterioro en otros dominios cognitivos diferentes a la memoria se designan como DCL-no amnésico simple o multi-dominio. Tanto el DCL-amnésico como el no amnésico pueden progresar a demencia por enfermedad de Alzheimer, si bien, los pacientes con DCL-amnésico tienen un mayor riesgo de progresión (Vos SJ, y cols. 2013).

La demencia es crónica o progresiva y se caracteriza por un deterioro cognitivo y funcional que repercute en las actividades de la vida diaria. La alteración de las funciones corticales superiores puede incluir la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje, y el discernimiento. Generalmente el deterioro cognitivo se acompaña de alteraciones del control emocional, la conducta social, o la motivación que, ocasionalmente, pueden precederlo.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que puede conducir a la demencia. La EA es un proceso continuo que se puede describir clínicamente en tres etapas diferentes: preclínica, DCL debido a EA (también denominada EA prodrómica), y la demencia por EA.

Aunque la EA es la causa más común de demencia en los ancianos también se puede producir por enfermedad cerebrovascular, una lesión cerebral traumática, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trastornos genéticos, enfermedades autoinmunes y otras condiciones que afectan originariamente o secundariamente al cerebro (Albert MS, y cols., 2011; Lopez-Anton R, y cols. 2015; World Health Organization, 2015).

Epidemiología y repercusión económica del DCL y la demencia

En el año 2013 se estimó que el número de personas con demencia en todo el mundo era de 44,35 millones, y se espera que alcancen los 75.620.000 en 2030 y los 135.460.000 en 2050 (Prince M, y cols. 2013).

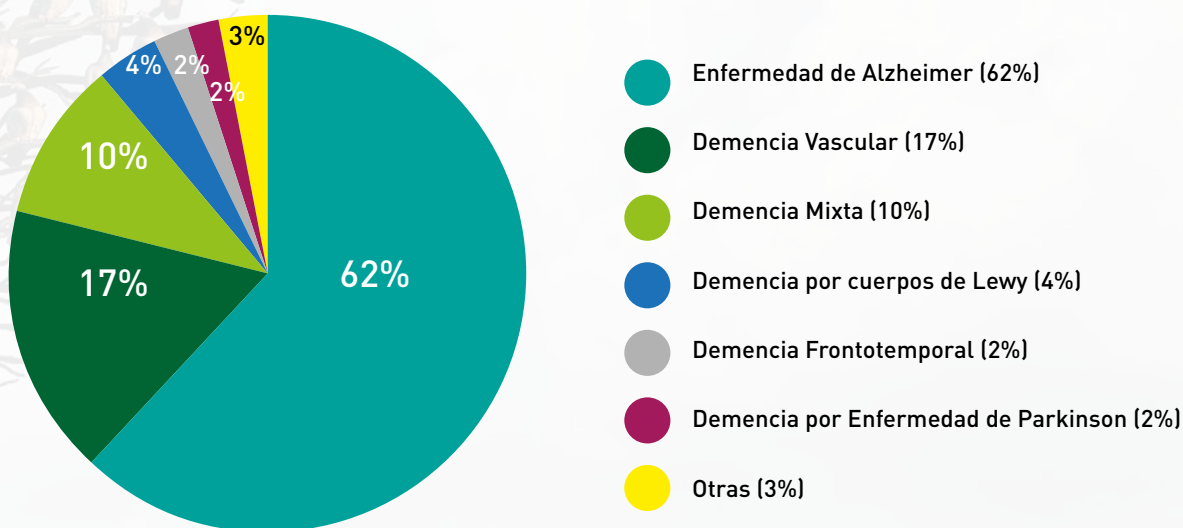
La prevalencia de DCL en individuos entre 60-90 años es del 16-20% (Roberts R, y cols. 2013).

En 2010, los costos totales calculados a nivel mundial fueron de 604 000 000 000 US \$ para la demencia, de los cuales, aproximadamente el 70% se produjeron en Europa Occidental y América del Norte (Wimo, y cols. 2013).

Etiología y curso clínico del DCL y la demencia

La EA es la causa más común de demencia en personas mayores (edad superior a 65 años); representa aproximadamente el 60% de todos los casos (Figura 1), y alrededor de la mitad de estos casos muestran exclusivamente patología Alzheimer en sus cerebros. Sin embargo, muchos casos con demencia, especialmente en los grupos de mayor edad, exhiben cambios anatomopatológicos y anomalías cerebrales asociadas a más de un tipo de demencia; lo cual se conoce como "demencia mixta" (Alzheimer's Association. 2014).

Figura 1. Subtipos de demencia



Datos de Prince et al. [2014].²¹

Otras causas comunes de demencia diferentes a la EA varían según los grupos de edad:

- La demencia vascular (DVa) representa el 17% de los casos de demencia, aunque el porcentaje varía dependiendo del grupo de edad evaluado (Prince M, y cols. 2014; Plassman BL, y cols. 2007; Prince M, y cols. 2014).

En la mayoría de los casos la patología de la demencia vascular (infartos) coexiste con la patología de la EA (Fernando, y cols. 2004). Hasta un 84% de los sujetos ancianos que muestran cambios morfológicos secundarios a la enfermedad vascular además presentan cambios histopatológicos de EA (Attems J, y cols. 2014).

- Demencia por cuerpos de Lewy (DCLewy). Al igual que la EA, la DCLewy es más común a partir de los 65 años. La DCLewy se presenta de manera similar a la enfermedad de Parkinson (EP), pero la demencia se desarrolla aproximadamente al año del inicio de la clínica parkinsoniana. Anatomopatológicamente, se caracteriza por presentar placas de amiloide indistinguibles de la EA (Prince M, y cols. 2014).
- Degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Este es un término que engloba diferentes síndromes con un amplio abanico de patologías heterogéneas cuyo diagnóstico clínico sigue constituyendo un reto (Rascovsky, y cols. 2011). La mayoría de individuos con esta forma de demencia desarrollan síntomas a una edad relativamente temprana, siendo la DLFT la segunda causa de demencia degenerativa en este grupo de edad más joven (Alzheimer's Association, 2014).

Avances en el contexto del diagnóstico clínico

La posibilidad de detectar in vivo la amiloidosis cerebral, característica principal que define a la EA, se remonta a hace más de una década (Klunk, y cols. 2004). Este hecho ha permitido avanzar muchos pasos clave hacia la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la EA, y ha contribuido a la definición de los criterios diagnósticos clínicos actuales. Sin embargo, hasta hace muy pocos años no ha sido posible disponer de radioligandos de amiloide con una semivida de desintegración que permita la visualización del amiloide in vivo mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en centros sin disponibilidad de ciclotrón. Este hecho abre nuevas posibilidades para el diagnóstico.

Los recientes avances que se han producido en el contexto del diagnóstico clínico permiten concluir que los síntomas clínicos del deterioro cognitivo progresivo de un paciente con una elevada carga de amiloide cerebral corresponden a una EA antes de que repercuta en las capacidades funcionales.

La evolución del depósito cerebral o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la proteína beta-amiloide y de otros biomarcadores descrita en los modelos fisiopatológicos de EA (Jack, y cols. 2010; Jack, y cols. 2013a) puede ayudar a los especialistas a realizar un diagnóstico fiable y evaluar la progresión de la enfermedad.

Importancia de la detección precoz de la amiloidosis cerebral en el diagnóstico diferencial

Gracias a los biomarcadores específicos de amiloidosis cerebral, y basándose en la definición de EA prodrómica proporcionada por los nuevos criterios diagnósticos (Albert, y cols. 2011; Dubois, y cols. 2014), la EA se puede diagnosticar antes de que los síntomas cognitivos sean tan graves que ya afecten a las capacidades funcionales y, por lo tanto, antes de que el síndrome de demencia esté claramente establecido. Esto resulta especialmente importante, ya que un diagnóstico de EA realizado con anterioridad a la aparición de la demencia permite al paciente tomar decisiones mientras que todavía es autónomo y mantiene su salud.

Sin embargo, no todos los pacientes con DCL desarrollan EA. La literatura señala que la tasa de individuos con DCL que desarrollan demencia es de alrededor del 10 a 15% por año durante los primeros cinco años. Este porcentaje disminuye de forma importante con el tiempo. El 25-50% no la desarrollan en 7 años. Estos pacientes no progresan más allá del DCL, lo que demuestra que en su caso el DCL era debido a un envejecimiento benigno, o a otras enfermedades no neurodegenerativas (Bennett, y cols. 2002).

Sabemos por modelos fisiopatológicos de EA que para cuando surgen los primeros síntomas cognitivos la amiloidosis cerebral ya ha alcanzado una carga relevante. Por lo tanto, aplicando de forma adecuada los nuevos criterios de diagnóstico clínico de EA, un estudio de amiloide positivo puede apoyar el diagnóstico de EA en sujetos con DCL hasta unos 5 años antes del desarrollo de la demencia.

Utilidad clínica de la imagen PET de Amiloide en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer

La evidencia científica sobre el impacto de la PET de amiloide en los cambios del diagnóstico inicial, la confianza diagnóstica y la terapia viene determinada por seis estudios científicos. Los resultados de estas publicaciones se resumen en la Tabla 2 y, se describen con más detalle a continuación.

Tabla 1. Evidencia científica sobre el impacto de la PET de amiloide en los cambios en el diagnóstico, la confianza diagnóstica y el tratamiento

Estudio	Biomarcador (es)	Resumen de los resultados principales
Ossenkoppele, y cols. 2013 n=154	PET-PiB y PET-FDG	La PET cambia el diagnóstico en 35/154 (23%; sólo cuando la certeza diagnóstica antes era < 90%) Aumenta la confianza diagnóstica
Sánchez-Juan, y cols. 2014 n=140	PET-PiB (todos los pacientes); PET-FDG (96% de los pacientes)	Cambio en el diagnóstico tras la PET en 13/140 (9%) pero 5/13 (38%) fueron considerados dilemas diagnósticos pre-PET
Schipke, y cols. 2012 n=121 EA probable; n=80 controles	PET-Florbetaben	Cambio en la confianza diagnóstica inicial (aumento o disminución) en el 83% de los todos los casos de EA probable. Impacto significativo en la atención prevista al paciente, a juzgar por los médicos prescriptores
Grundman, y cols. 2013 n=229	PET-Florbetapir	PET de amiloide cambió: - diagnóstico en 125/229 (55%) - confianza diagnóstica (aumenta un 22%) - prescripción de pruebas - plan de control clínico
Zwan, y cols. 2014 (presentado en AAIC 2014 y publicado en forma de resumen)	PET-Flutemetamol	PET de amiloide da lugar a cambios en el desarrollo del proceso diagnóstico de los pacientes con demencia de inicio temprano y la confianza diagnóstica de los médicos.
Mitsis, y cols. 2014	PET-Florbetapir	PET de amiloide proporciona datos novedosos y esenciales que: - Llevaron a la revisión del diagnóstico inicial - Impidieron el inicio de un tratamiento incorrecto o subóptimo - Evitaron la inclusión inadecuada en un ensayo clínico anti-amiloide

AAIC, Alzheimer's Association International Conference; PET-FDG, 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucosa; PET-PiB, PET con el compuesto B de Pittsburgh marcado con 11Carbono.

Utilidad de biomarcadores de amiloidosis cerebral en el entorno clínico

Gracias a su alta especificidad y sensibilidad, the Beta Amyloid tracers facilita un correcto diagnóstico diferencial en todos aquellos pacientes en los que la etiología de los síntomas resulta incierta tras una exploración completa, y en concreto:

- Cuando se sospecha una EA pero el diagnóstico sigue siendo incierto tras realizar una evaluación completa;
- Cuando el conocimiento sobre la presencia de amiloidosis aumentaría la confianza en el diagnóstico y cambiaría el control clínico del paciente.

Especialmente en determinados grupos de pacientes, la información que proporciona los biomarcadores de amiloidosis cerebral sobre la presencia o ausencia de una elevada densidad de placas neuríticas de beta-amiloide aumenta la precisión y, en consecuencia, la confianza en el diagnóstico, y además puede cambiar el control del paciente.

Entre estos se incluyen aquellos pacientes con demencia que podrían corresponder a una EA, pero que muestran una presentación atípica o mixta, tienen un inicio temprano de los síntomas clínicos, presentan un deterioro cognitivo rápidamente progresivo, o en los que la etiología del deterioro cognitivo persiste incierta tras un estudio diagnóstico clínico completo.

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral apoyan un correcto diagnóstico diferencial en todos aquellos pacientes en los que no se conoce la etiología de los síntomas tras haber realizado una exploración completa.

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral sirven de apoyo al protocolo diagnóstico clínico en los casos de presentación atípica.

Una revisión reciente sobre el diagnóstico de la EA refleja la posibilidad de que la EA se presente de forma atípica, es decir, una presentación en la que los síntomas primarios o de inicio no corresponden a una pérdida de memoria, sino a un inicio focal frontal con alteraciones del comportamiento, del lenguaje, o de las funciones visuales. Las presentaciones atípicas, descritas expresamente en los últimos criterios diagnósticos, corresponden a casos con atrofia cortical posterior, síntomas frontales y afasia logopéica no fluente (McKhann, y cols. 2011; Dubois, y cols. 2014). Estas presentaciones clínicas son más frecuentes en edades tempranas (Smits, y cols. 2012; Frisoni, y cols. 2007), y generan una duda sustancial sobre si los procesos fisiopatológicos que originan el síndrome corresponden a una EA, o a otras entidades neurodegenerativas. En concreto, se puede incurrir en un diagnóstico erróneo entre una EA atípica y la DLFT que incluye los mismos síndromes conductuales y del lenguaje descritos para una EA atípica. Un diagnóstico erróneo en estos casos conduciría a no prescribir tratamiento en los casos atípicos de EA, y a la prescripción inadecuada de memantina o de inhibidores de acetilcolina en los casos de DLFT, con los consiguientes efectos adversos no deseados (Méndez, y cols. 2007; Arciniegas, y cols. 2013 ; Boxer, y cols. 2013).

Por esta razón, los criterios del Grupo de Trabajo de la Imagen Amiloide (AIT) incluyen expresamente la imagen PET de amiloide como una prueba médica apropiada (Johnson et al., 2013). Por un lado, la menor edad de estos pacientes hace que el diagnóstico diferencial con DLFT sea más difícil; y por otro, los índices de amiloidosis cerebral muestran un buen valor predictivo con relación con la patología Alzheimer.

En pacientes con este perfil clínico, un estudio PET de amiloide positivo puede aumentar la confianza diagnóstica de que corresponda a una EA según los criterios clínicos más recientes (Dubois, y cols. 2014; McKhann, y cols. 2011; Johnson, y cols. 2013). Por el contrario, un estudio PET de amiloide negativo sería de ayuda para plantear un diagnóstico de DLFT u otro trastorno, aconsejar la búsqueda de otras evidencias y, por lo tanto, modificar el control del paciente (Figura 2; Shipke, y cols. 2012; Zwan, y cols. 2014).

La incertidumbre diagnóstica en estos pacientes conlleva el riesgo de administrar un tratamiento perjudicial o ineficaz (Méndez, y cols. 2007; Arciniegas, y cols. 2013; Boxer, y cols. 2013; Piggott, y cols. 1998; Erkinjuntti, y cols. 2002). Incluso en el caso de tratamientos meramente ineficaces, la prescripción de fármacos inadecuados no resulta ético para los pacientes.

Una mayor confianza diagnóstica facilita la selección más adecuada del tratamiento farmacológico, evita estrategias terapéuticas que carecen de fundamento fisiopatológico y los efectos secundarios de una prescripción inadecuada, así como una carga farmacológica adicional innecesaria. Por otra parte, un diagnóstico más seguro mediante la evaluación de biomarcadores de amiloidosis cerebral puede reducir la prescripción de pruebas adicionales reduciendo así la angustia, los esfuerzos y los costos para el paciente, la familia y el sistema de salud, y reduce el acceso a pruebas potencialmente invasivas.

En los casos de presentación atípica, un diagnóstico más temprano y preciso afectaría positivamente en la salud de los pacientes, reduciría los posibles efectos secundarios o iatrogénicos del tratamiento, y facilitaría la planificación de aspectos logísticos para los cuidadores.

Tabla 2. Justificaciones para realizar un diagnóstico diferencial preciso en los casos con presentación atípica. Un diagnóstico erróneo en estos casos puede llevar a la prescripción de un tratamiento ineficaz o perjudicial.

Diagnósticos diferenciales	Degeneración Lobar Fronto-temporal	Demencia por cuerpos de Lewy	Demencia Vascular
Tratamiento nocivo o ineficaz en el posible caso de diagnóstico erróneo	El diagnóstico de DLFT desaconseja el uso de inhibidores de la colinesterasa y memantina	El diagnóstico de DCLewy desaconseja absolutamente el uso de neurolépticos por sus efectos potencialmente devastadores	La eficacia de los inhibidores de la colinesterasa y memantina en una DVa pura no están probados
Referencias para el tratamiento nocivo/ineficaz	Mendez 2007; Arciniegas & Anderson 2013	Piggott 1998	Erkinjuntti 2002

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral sirven de apoyo a la valoración diagnóstica de los casos con presentación mixta

En la mayoría de los casos, la evidencia patológica de DVa (infartos) coexiste con la patología de la EA, (Fernando, y cols. 2004).

Hasta un 84% de los sujetos ancianos que muestran cambios morfológicos debidos a enfermedad vascular, presentan además patología de EA (Attems J, y cols. 2014). Como resultado, los pacientes pueden presentar signos de enfermedad vascular, así como patología de EA (Wolk, y cols. 2013).

En estos pacientes un estudio PET de amiloide positivo apoya la elección del tratamiento más apropiado.

Un estudio positivo indica patología mixta donde el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa o memantina se pueden iniciar.

Una exploración negativa indica que la morbilidad vascular es la causa principal del deterioro cognitivo y, por tanto, un control estricto de la presión arterial sería el tratamiento que ha demostrado ser beneficioso.

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral sirven de apoyo al protocolo diagnóstico de los casos de inicio temprano (edad <65)

La demencia en edad temprana (65 años y menores) puede ser debida a encefalitis paraneoplásica, enfermedad de de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), enfermedad de Huntington, EA y DLFT. La posibilidad de hacer un diagnóstico de EA con alta fiabilidad in vivo con marcado-

res de amiloidosis cerebral es particularmente valioso en estos pacientes por dos razones. En primer lugar, los pacientes jóvenes evaluados en base a la historia clínica y a otro tipo de examen son a menudo diagnosticados erróneamente de acuerdo a lo indicado en estudios con comprobación postmortem (Foster, y cols. 2007). En segundo lugar, un estudio PET amiloide positivo tiene un alto valor predictivo debido a la menor prevalencia de positividad incidental de la PET de amiloide en sujetos sanos más jóvenes (Jack, y cols. 2013b).

Un diagnóstico apropiado permitiría dirigir a los pacientes jóvenes hacia posibles ensayos clínicos innovadores con fármacos candidatos a ser modificadores de la enfermedad, controlar los síntomas adecuadamente y ayudar a la toma de decisiones delicadas como, por ejemplo, la conducción de vehículos, la gestión y planificación de aspectos de su vida. Un diagnóstico correcto resulta particularmente importante para estos pacientes jóvenes y su contexto social.

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral sirven de apoyo al protocolo diagnóstico de los casos rápidamente progresivos

Los casos de déficits cognitivos rápidamente progresivos son los que pierden más de 3 puntos en la escala MMSE en seis meses (Soto, y cols. 2008; Gauthier, y cols. 2006; Schmidt, y cols. 2011), y en los que dicha progresión no se puede explicar por una edad avanzada. Estos casos plantean la cuestión de si corresponden una forma rápidamente progresiva de la enfermedad neurodegenerativa, o cualquier enfermedad para-neoplásica, inflamatoria, infecciosa, o la ECJ.

En estos casos, las imágenes PET de amiloide proporcionarían una información clave facilitando el diagnóstico diferencial, aumentaría la confianza diagnóstica, y aceleraría la derivación de pacientes a los ensayos clínicos de posibles fármacos modificadores de la enfermedad. Debido a la edad más joven de este grupo de pacientes (Soto, y cols. 2008), la positividad del PET-amiloide resulta útil para apoyar el diagnóstico de la EA. Un diagnóstico de EA en estos pacientes puede provocar cambios en el estilo de vida, además de en el tratamiento.

Los biomarcadores de amiloidosis cerebral sirven de apoyo al protocolo diagnóstico del DCL facilitando la elección de intervenciones oportunas y apropiadas.

El DCL debido a EA tiene un pronóstico diferente del DCL debido a otras causas. Mientras que, por definición, el DCL debido a EA refleja la fase sintomática temprana de la enfermedad antes de la progresión a la demencia, las personas con DCL debido a otras causas tienen tasas de progresión inferiores, como se ha demostrado en varios estudios recientes:

- Nordberg, y cols. (2013): En este estudio, que agrupó los datos de cinco centros europeos diferentes, los autores primero demostraron una correlación positiva entre la EA y el depósito cerebral de PET-PIB, y posteriormente se observó que el 67% de los pacientes con DCL y PET-PIB positivo pasaron a desarrollar demencia EA después de 28 ± 15 meses. Ninguno de los pacientes PET-amiloide negativo desarrolló EA.

- Rowe, y cols. (2013): En este estudio australiano, las imágenes PET de amiloide positivas con Florbetaben y el deterioro de memoria están estrechamente asociados a la progresión a demencia por EA. Mientras que el 59% de los individuos con DCL no específico desarrollaba una EA probable, casi todos los pacientes con DCL amnésico con PET-amiloide positivo desarrollaron demencia EA.
- Ong, y cols. (2014): En este estudio australiano, las imágenes PET-amiloide positivas con Florbetaben en pacientes con DCL se asociaron con la progresión a demencia EA. En 4 años, 21 pacientes con PET-amiloide positivo (87%) habían desarrollado la demencia EA en comparación con 5 pacientes PET-amiloide negativo (24%) que no habían progresado a la demencia EA. Esto corresponde a una precisión predictiva del 94%.
- Doraiswamy, y cols. (2014): Durante un seguimiento de 36 meses, el 35% de los pacientes con DCL que presentaban PET-amiloide positivo con Florbetapir desarrollaron la demencia EA, en comparación con el 10% de los pacientes con DCL que fueron PET-amiloide negativo.

Los pacientes con un deterioro cognitivo debido a EA diagnosticados a tiempo pueden acceder a las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, pueden incluirse en ensayos clínicos evaluando fármacos innovadores y posiblemente modificadores la enfermedad, pueden tomar decisiones autónomas sobre la gestión de sus vidas y propiedades cuando todavía son conscientes del significado y el valor de sus decisiones. Es importante destacar que si estas personas siguen activas, cualquier tratamiento que pudiese retrasar la progresión tendría el potencial de prolongar su vida productiva, y retrasaría el tiempo que tardaría en convertirse en un costo elevado para la sociedad por su jubilación en el trabajo y el desarrollo de la demencia. La mejoría de la certeza diagnóstica en estos casos puede proporcionar al paciente una motivación más fuerte para iniciar un tratamiento preventivo y cambiar los hábitos poco saludables de su estilo de vida.

Es bien conocido que la incertidumbre en el diagnóstico se puede traducir en una administración más tardía, menos consistente o ineficiente del tratamiento, una vigilancia menos temprana de posibles complicaciones, y una mayor incidencia de efectos adversos que se podrían prevenir. Disponer de la información de los estudios PET de amiloide estimulará al médico a profundizar en la investigación de otras causas de deterioro cognitivo en pacientes con estudios negativos que probablemente pueden beneficiarse de una intervención específica si se identifican con facilidad (Johnson, y cols. 2013).

Por el contrario, los sujetos con DCL y una prueba PET-amiloide positiva son muy propensos a desarrollar demencia tipo EA en unos pocos años. Esto resulta particularmente cierto en sujetos que muestran progresión del deterioro cognitivo durante el seguimiento. Los sujetos con DCL cuyo deterioro progresa tienen más probabilidad de presentar un resultado positivo en las imágenes PET de amiloide y de desarrollar demencia por EA. Esto ocurre principalmente en los pacientes más jóvenes (inferior a 75 años), en los que una exploración PET de amiloide resulta útil para aclarar el diagnóstico. Por debajo de los 75 años tanto el hallazgo de PET-amiloide positivo como negativo resulta muy útil ya que permitiría aclarar

la etiología de los síntomas cognitivos puesto que la incidencia de PET de amiloide positivo en controles sanos de ese rango de edad es baja (Jack, y cols. 2013b).

En este grupo de pacientes la PET de amiloide alcanza su máximo valor informativo e impacto clínico. Un diagnóstico de EA en estos pacientes derivaría en un tratamiento muy temprano y un cambio en el estilo de vida que posiblemente podría retrasar la aparición de la demencia.

Guías para un proceso diagnóstico que incluya imágenes PET de amiloide

Gracias a las posibilidades que ofrece la determinación in vivo de los biomarcadores específicos de la EA, los especialistas clínicos y expertos en demencia disponen actualmente de un patrón fisiopatológico y unos criterios clínicos que permiten realizar el diagnóstico de EA con una elevada confianza, incluso en las primeras etapas o en casos clínicos difíciles.

Por otra parte, los especialistas clínicos pueden ahora anticipar el diagnóstico de la EA ya que la positividad en los biomarcadores fisiopatológicos permite el diagnóstico de EA con alta confianza en la primera aparición de los síntomas cognitivos durante la fase de DCL, es decir, algunos años antes de que la demencia se desarrolle completamente.

En 2013, se publicaron las guías para el uso apropiado de la PET-amiloide mediante un esquema de consenso para la prescripción eficiente de la prueba, elaborado por el Grupo de Trabajo de la Imagen Amiloide (AIT), la Sociedad Americana de Medicina Nuclear y la Asociación de Alzheimer. Estas directrices definen los casos en los que el uso de las imágenes de amiloide es manifiestamente inadecuado, y aquellos en los que existe un beneficio sustancial para ayudar al proceso de diagnóstico con un estudio de PET de amiloide, (Johnson, y cols. 2013).

Las guías de la AIT definen como no apropiada la prescripción de la PET de amiloide en los siguientes casos:

- a) Pacientes que cumplen los criterios clínicos fundamentales de EA probable y tienen una edad típica de presentación;
- b) Para determinar la gravedad de la enfermedad;
- c) Presencia de antecedentes familiares o riesgo genético por APOE4;
- d) Pacientes con quejas cognitivas que no se han confirmado en una evaluación neuropsicológica;
- e) Sustituto del estudio genético cuando se sospecha de la mutación autosómica. Más aún, la PET de amiloide no resulta apropiada en individuos cognitivamente sanos o para un uso no médico.

Casos en los que la imagen amiloide es apropiada son aquellos en los que:

- a) Deterioro cognitivo confirmado objetivamente;
- b) La EA se encuentra dentro del posible diagnóstico etiológico pero resulta incierto tras la evaluación clínica completa;
- c) El conocimiento sobre la presencia de amiloidosis cerebral incrementaría la fiabilidad del diagnóstico y modificaría el control clínico del paciente.

En España se acaban de publicar las recomendaciones o criterios clínicos para el empleo de la PET cerebral, (PET-amiloide y PET-FDG) consensuadas por la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) y la Sociedad Española de Neurología (SEN), pero que también han sido avaladas por la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Psicogeriatría y Sociedad Española de Psiquiatría (Arbizu, y cols. 2015). Los criterios se ajustan a dos situaciones clínicas. En primer lugar, los casos de deterioro cognitivo persistente o progresivo en los que el conocimiento de la patología subyacente o de la disfunción de áreas cerebrales específicas suponga un cambio en el manejo de paciente o su entorno. En segundo lugar, en los casos con deterioro cognitivo de fenotipo atípico que obedecen a los criterios de EA posible (NIA-AA), y a los criterios de EA atípica y a los de EA mixta (IWG-2), debido a lo inespecífico de esta categoría. En este aparatado se incluyen dos situaciones, el deterioro cognitivo de inicio temprano y el diagnóstico diferencial con otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia, principalmente la DLFT.

Todas estas características deben de tenerse en cuenta a la hora de realizar una prescripción adecuada de un estudio de imagen PET-amiloide.

De acuerdo a estas indicaciones, las imágenes de PET de amiloide permiten obtener la información necesaria para apoyar las decisiones diagnósticas y terapéuticas en al menos cuatro subpoblaciones de pacientes, en los cuales el costo está ampliamente justificado por los beneficios.

Bibliografía

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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.

Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al.. May 2011; Lopez-Anton R, Santabarbara J, De-la-Camara C, et al. 2015; World Health Organization. 2015.

Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. Mar 2014.

Arbizu J, García-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM – SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Mol Imaging* 2015.

Arciniegas DB, Anderson CA. Donepezil-induced confusional state in a patient with autopsy-proven behavioral-variant frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013.

Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*. 2014

Baker LD1, Bayer-Carter JL, Skinner J, Montine TJ, Cholerton BA, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Postupna N, Lampe J, Craft S. High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal amyloid- β levels in normal aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2012.

Barnett JH, Lewis L, Blackwell AD, Taylor M. Early intervention in Alzheimer's disease: a health economic study of the effects of diagnostic timing. *BMC Neurol*. 2014

Bartfay E, Bartfay WJ, Gorey KM. Prevalence and correlates of potentially undetected dementia among residents of institutional care facilities in Ontario, Canada, 2009-2011. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Oct.

Bayer-Carter JL1, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Plymate SR, Postupna N, Wilkinson CW, Zhang J, Lampe J, Kahn SE, Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun.

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002 Jul.

Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015; 11 (1) : 5869

Blennow K, Zetterberg H. The application of cerebrospinal fluid biomarkers in early diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am*. 2013.

Bloudeck L, Spackman D, Blamkeburg M, Sullivan S. Review and Meta-Analysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer Disease* 2011 (Submitted)

Boccardi M, Tarallo A, Altomare D, et al. The incremental diagnostic value of 18F-Florbetapir imaging in naturalistic patients with cognitive impairment: the INDIA-FBP study. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2014.

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003.

Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Wu CK, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer JH, Merrilees J, Neuhaus J, Mesulam MM, Miller BL. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013.

Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*. 1996;198(3):837-843.

Cattel C, Gambassi G, Sgadari A, Zuccalà G, Carbonin P, Bernabei R. Correlates of delayed referral for the diagnosis of dementia in an outpatient population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Feb.

Dekosky ST, Dickson D, 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*. May 2011

DeSouza L, Sarazin M, Goetz C, Dubois B. Clinical investigations in primary care. *Front Neurol Neurosci* 2009.

Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Mol Psychiatry*. 2014;19(9):1044-1051.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007.

Dubois B1, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014 Aug.

Duits FH, Prins ND, Lemstra AW et al. Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic. *Alzheimers Dement*. 2014

EMA 2013. European Medicines Agency. Amyvid (florbetapir 18F). EMA/696925/2012, EMEA/H/C/0022422; January 2013.

EMA 2014. European Agency Medicines Agency. Neuraceq (florbetaben 18F). EMA/EMEA/H/C/002553 -IB/0004/G; February 2014

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr.

Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci*. Nov 15 2004

Food and Drug Administration. DDT Glossary. 2014.

Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, DeCarli CS, Turner RS, Koeppe RA, Higdon R, Minoshima S. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Oct.

Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. Apr-Jun 1991

Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, Beltramello A, Hayashi KM, Toga AW, Thompson PM. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Mar.

Frisoni G, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici G, de Leon M, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer's Disease: which versus how. *Neurology*. 2013.

Galluzzi S1, Geroldi C, Amicucci G, et al. Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol*. 2013 Feb.

Galvin JE, Sadowsky CH; NINCDS-ADRDA. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med*. 2012 May-Jun.

Garre-Olmo J1, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, Turbau Recio J, Turon Estrada A, López-Pousa S; Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010 Oct.

Gauthier S1, Vellas B, Farlow M, Burn D. Aggressive course of disease in dementia. *Alzheimers Dement*. 2006 Jul.

Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine G, Hernandez L. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimers Dement*. Jan 2012

Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH, Nair AK, Siderowf A, Lu M, Arora AK, Agbulos A, Flitter ML, Krautkramer MJ, Sarsour K, Skovronsky DM, Mintun MA; 45-A17 Study Group. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013.

Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002;17(1):302-316.

Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, Knopman DS, Boeve BF, Klunk WE, Mathis CA, Petersen RC. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008 Mar.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013a Feb.

Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology*. 2013b.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013 Mar.

Jones RW, Mackell J, Berthet K, Knox S. Assessing attitudes and behaviours surrounding Alzheimer's disease in Europe: key findings of the Important Perspectives on Alzheimer's Care and Treatment (IMPACT) survey. *J Nutr Health Aging*. 2010 Aug.

Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1790-1801

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Bartletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004.

Lopez-Anton R, Santabarbara J, De-la-Camara C, et al. Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. Jan 2015.

Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2011.

Mattson N, Insel PS, Donohue M et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid-beta and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain* 2014

Mattson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer Association quality control program. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(3):251 -261

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.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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.

Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007.

Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology.* 2006 Aug.

Mitsis EM, Bender HA, Kostakoglu L, et al. A consecutive case series experience with [18 F] florbetapir PET imaging in an urban dementia center: impact on quality of life, decision making, and disposition. *Mol Neurodegener.* 2014

Mufson EJ, Binder L, Counts SE, et al.

Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* Jan 2012.

Nardone R, Tezzon F, Höller Y, Golaszewski S, Trinkka E, Brigo F. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014 Jun.

Nordberg A, Carter SF, Rinne J et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2013

Ong KT et al. Abeta Imaging with 18F- florbetaben in prodromal Alzheimer's disease: a prospective outcome study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014

Ossenkoppeler R, Prins ND, Pijnenburg YA, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement.* Jul 2013

Paquet C, Latour F, Saulnier I, Hanon O. Multicenter study on lumbar puncture indication, clinical practice and feasibility. *Rev Neurol (Paris).* 2012; 168 (1): 28 - 32.

Pearson SD, Ollendorf DA, Colby JA. Diagnostic Tests for Alzheimer's Disease: Generating and Evaluating Evidence to Inform Insurance Coverage Policy: Institute for Clinical and Economic Review; 2012

Perani D. FDG-PET and amyloid-PET imaging: the diverging paths. *Current opinion in neurology.* 2014;27(4):405-413.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005 Jun.

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007

Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, Court JA, Lloyd S, Fairbairn A, Brown A,

- Thompson P, Perry RH. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 1998.
- Prince M, Guerchet M, Prina M, Alzheimer's Disease International. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050. London: Alzheimer's Disease International; 2013.
- Prince M, Knapp M, Guerchet M, et al. Dementia UK: Second edition – Overview. London: Alzheimer's Society; 2014.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International; 2014
- Rabinovici GD, Ossenkoppele R, Perrotin A, et al. Clinically diagnosed probable AD cases with a negative amyloid PET scan: clinical findings. 2014 Alzheimer's Association International Conference presentation n. 04-01-05.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. Sep 2011
- Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, Ayutyanont N, Keppler J, Reeder SA, Langbaum JB, Alexander GE, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Aizenstein HJ, DeKosky ST, Caselli RJ. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr.
- Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, Fox NC. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology*. 2012 Jul.
- Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. Nov 2013.
- Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990;40(4):626-31.
- Rohrer J., Nicholas J., Cash D., et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia: the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). *Lancet Neurology*, 2014; in press.
- Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Fripp J, Tochon-Danguy H, Morandau L, O'Keefe G, Price R, Raniga P, Robins P, Acosta O, Lenzo N, Szoeki C, Salvado O, Head R, Martins R, Masters CL, Ames D, Villemagne VL. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*. 2010.
- Rowe CC et al. Predicting Alzheimer's disease with beta-amyloid imaging: results from the Australian imaging, Biomarkers and lifestyle study of ageing. *Ann Neurol*. 2013
- Sanchez-Juan P, Ghosh PM, Hagen J, et al. Practical utility of amyloid and FDG-PET in an academic dementia center. *Neurology*. Jan 21 2014
- Schipke CG, Peters O, Heuser I, Grimmer T, Sabbagh MN, Sabri O, Hock C, Kunz M, Kuhlmann J, Reiningner C, Blankenburg M. Impact of beta-amyloid-specific florbetaben PET imaging on confidence in early diagnosis of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012.
- Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Sep.
- Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T, Teunissen CE, Scheltens P, van der Flier WM. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis*. 2012.
- Soto ME1, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, Dartigues JF, Gillette-Guyonnet S, Nourhasemi F, Ousset PJ, Poncet M, Portet F, Touchon J, Vellas B. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging*. 2008.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recom-

recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011.

Schipke et al. 2012

Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Sep.

Sternberg SA, Wolfson C, Baumgarten M. Undetected dementia in community-dwelling older people: the Canadian Study of Health and Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Nov.

The Italian Longitudinal Study on Aging. Prevalence of chronic disease in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997.

Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoëke C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe CC, Masters CL; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Apr.

Visser PJ, Vos S, van Rossum I, Scheltens P. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 Nov.

Vos SJ, van Rossum IA, Verhey F, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology*. Mar 19 2013.

Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ, Baker M, Knopman DS, Wszolek ZK, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Rademakers R, Jack CR Jr, Josephs KA. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 2012 Mar.

Wilkinson D, Sganga A, Stave C, O'Connell B. Implications of the Facing Dementia Survey for health care professionals across Europe. *Int J Clin Pract Suppl* 2005.

Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. Jan 2013.

Wolk D. Amyloid Imaging in Atypical Presentations of Alzheimer's Disease. *Curr. Neurol Neurosci Rep* 2013

World Health Organization. ICD-10 Version:2015. F06.7 Mild cognitive disorder. 2014;

Wortmann M, Andrieu S, Mackell J, Knox S. Evolving attitudes to Alzheimer's disease among the general public and caregivers in Europe: findings from the IMPACT survey. *J Nutr Health Aging*. 2010 Aug.

Wray LO, Wade M, Beehler GP, Hershey LA, Vair CL. A Program to Improve Detection of Undiagnosed Dementia in Primary Care and Its Association with Healthcare Utilization. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Aug.

Yang L, Rieves D, Ganley C. Brain amyloid imaging: FDA approval of florbetapir F18 injection. *N Engl J Med* 2012.

Zhang S1, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. $[^{11}C]$ -PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul.

Zwan MD, Bouwman FH, Van der Flier WM, et al. Diagnostic value of amyloid imaging in early onset dementia. *Alzheimers Dement*, 2014.

Programa

09:00 - 09:10 h	Bienvenida y Presentación	Koldo Aulestia, Nicola Raffa
09:10 - 09:30 h	Desafíos diagnósticos en la Enfermedad de Alzheimer	Dr. Pablo Martínez-Lage
09:30 - 10:00 h	Utilidad clínica de la imagen PET Amiloide en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer	Prof. Javier Arbizu
10:00 - 11:30 h	Utilidad Clínica de la información de la densidad de Placa Neurótica de β -Amiloide	Dr. Guillermo García Ribas
	Casos Clínicos	Guillermo, Javier, Pablo
11:30 - 12:00 h	Descanso	
12:00 - 12:30 h	Cómo garantizar el acceso a la imagen molecular y la certeza en el diagnóstico de los pacientes: interacción con las autoridades sanitarias de las diversas comunidades autónomas	Jesús M ^a Rodrigo
12:30 - 13:15 h	Cómo garantizar el acceso a la imagen molecular y la certeza en el diagnóstico de los pacientes: interacción con las autoridades sanitarias de las diversas comunidades autónomas	3 presentaciones de grupos de trabajo
13:15 - 13:45 h	Presentaciones de grupos de trabajo	3 presentaciones
13:45 - 14:00 h	Conclusiones y próximos pasos	Koldo Aulestia, Jesús M ^a Rodrigo
14:00 - 16:00 h	Almuerzo	

Lista de Participantes

Apellido	Nombre
Aceves	Domingo
Arbizu	Javier
Arjonilla	M ^a Dolores
Aulestia	Koldo
Brescané Bellver	Rosa
Cámara Begara	Antonia
Cantabrana	Cheles
Díez	Ana M ^a Ayensa
Espinosa	Manuel
Expósito Cejudo	M ^a Carmen
Fernández Verde	Inmaculada
Florit	Victoria
García González	Concepción
García Ribas	Guillermo
García Rodríguez	Juan Rafael
Gasulla	Josep
Ginsburg	Richard
Gismondi	Rossella
Gonzalez	Idoia Lorea

Apellido	Nombre
González Pérez	Soraya
Lage	Pablo
Laiglesia Lizarazu	Alberto
Lasierra Pérez	Francisco Javier
Magni	Carlo
Marmaneu Moline	Emilio
Martínez	Raúl
Muñoz	Rocío
Ortiz	Aurora
Perea Ortiz	Maribel
Raffa	Nicola
Rodrigo	Jesús
Rodríguez Bernárdez	Juan Carlos
Rubio Sobejano	Asunción
Ventaja Arjonilla	Maria Ángeles
Xabuch	Josep



Piramal Life Sciences
knowledge action care



CONFEDERACIÓN
ESPAÑOLA DE
ASOCIACIONES
DE FAMILIARES
DE PERSONAS CON
ALZHEIMER
Y OTRAS DEMENCIAS

