

# Enfermedad de Alzheimer sin demencia

Dr. José L Molinuevo Guix

Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos

Hospital Clínic i Universitari, Barcelona

CLÍNIC  
BARCELONA

Hospital Universitari

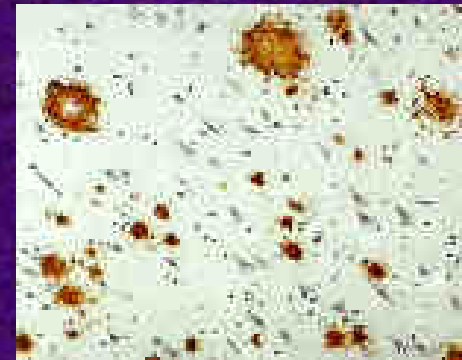
# Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer antes de la demencia

- Criterios diagnósticos actuales de enfermedad de Alzheimer
- Limitaciones del concepto de DCL
- Nuevos criterios de investigación de EA
- Diagnóstico de la EA sin demencia

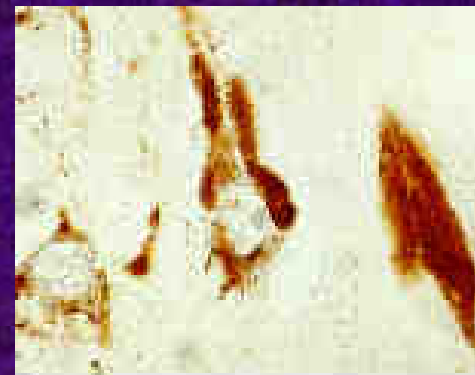
# Anatomía patológica de la enfermedad Alzheimer



Placas neuríticas  
(depósito de  $\beta$ -amiloide)

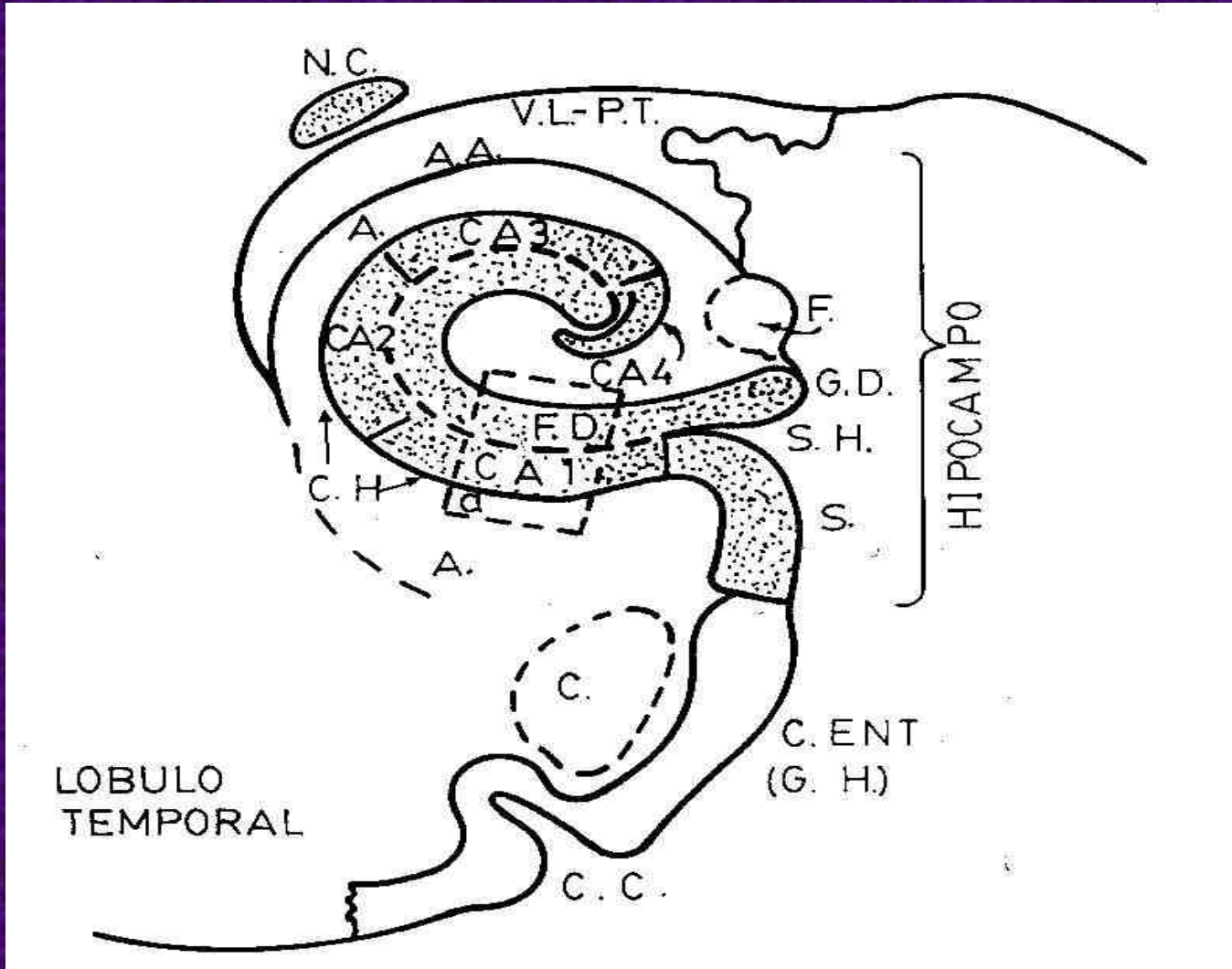


Ovillos neurofibrilares  
(tau hiperfosforilada)



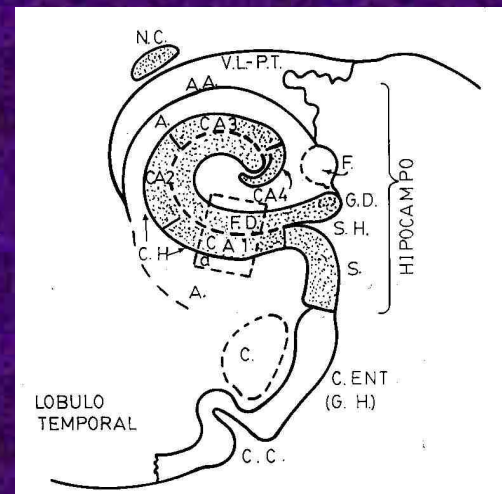
# Patogenia de la EA

- Estudios anatomopatológicos demuestran:
  - Inicio cortex entorrinal y giro parahipocampal
  - El inicio de la EA correlación con placas seniles
  - Placas seniles son requisito para el diagnóstico AP
  - El estadio se correlaciona con:
    - pérdida celular
    - ovillos neurofibrilares



# FORMACIÓN HIPOCAMPAL

# Enfermedad de Alzheimer Inicial



# Alteraciones cognitivas iniciales en la enfermedad de Alzheimer

- Derivadas de la patología en hipocampo cortex entorrinal y cortex temporal
  - Dificultades para recordar hechos recientes
  - Dificultades para almacenar nuevos recuerdos
  - Pérdida de información semántica (antigua)
  - Dificultades para denominar (nombres comunes)
- Alteración estado de ánimo primaria o reactiva
- Depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad

# ALTERACIÓN EN LAS ACTIVIDADES HABITUALES

## TAREAS INSTRUMENTALES TAREAS BÁSICAS

### Estadíos iniciales

---

Rendimiento laboral

Manejo de economía

Mantener actividad social

Manejo de correspondencia

Viajar solo

Uso de utensilios del hogar

Continuar con hobbies

---

### Estadíos avanzados

---

Cambiarse de ropa

Bañarse

Vestirse

Arreglo personal

Uso del servicio

# Limitaciones de los criterios actuales de EA

- Diagnóstico médico
  - Basados en criterios clínicos
    - Criterios NINDS-ADRDA
    - Criterios DSM-IV
  - Diagnóstico por exclusión
  - Necesidad de realizar pruebas complementarias
  - Los criterios pueden ser operativizados
    - Estudio neuropsicológico, aumenta especificidad

## Criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable:

1. **Demencia, diagnosticada** mediante:

- Examen clínico

- Documentada con tests neuropsicológicos

2. **Déficits en dos o más áreas cognitivas**

3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas

4. No alteración de la conciencia

5. Inicio entre los 40 y los 90 años

6. Ausencia de enfermedades médicas u otros procesos neurológicos que por si mismos puedan justificar la aparición de deterioro progresivo de la memoria y cognición.

# Limitaciones de los criterios actuales de EA

## Diagnóstico médico

- Diagnóstico tardío, en fase de demencia
- No permite diagnóstico precoz
- No permiten un diagnóstico etiológico
  - Basados en la exclusión
  - Ausencia de biomarcadores

# Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer antes de la demencia

- Criterios diagnósticos actuales de enfermedad de Alzheimer
- Limitaciones del concepto de DCL
- Nuevos criterios de investigación de EA
- Diagnóstico de la EA sin demencia

# Limitaciones de los criterios de DCL

## Criteria for Amnesic Mild Cognitive Impairment

---

Memory complaint, preferably corroborated by an informant

Impaired memory function for age and education

Preserved general cognitive function

Intact activities of daily living

Not demented

*Petersen et al., Neurology 2001*

# Concepto DCL - Cajón de sastre

- Alteración significativa de memoria sin afectación ADL
- Alteración leve en más de un área cognitiva sin afectación ADL
- Alteración significativa de la memoria con ligera alteración de las ADL complejas

No enfermedad

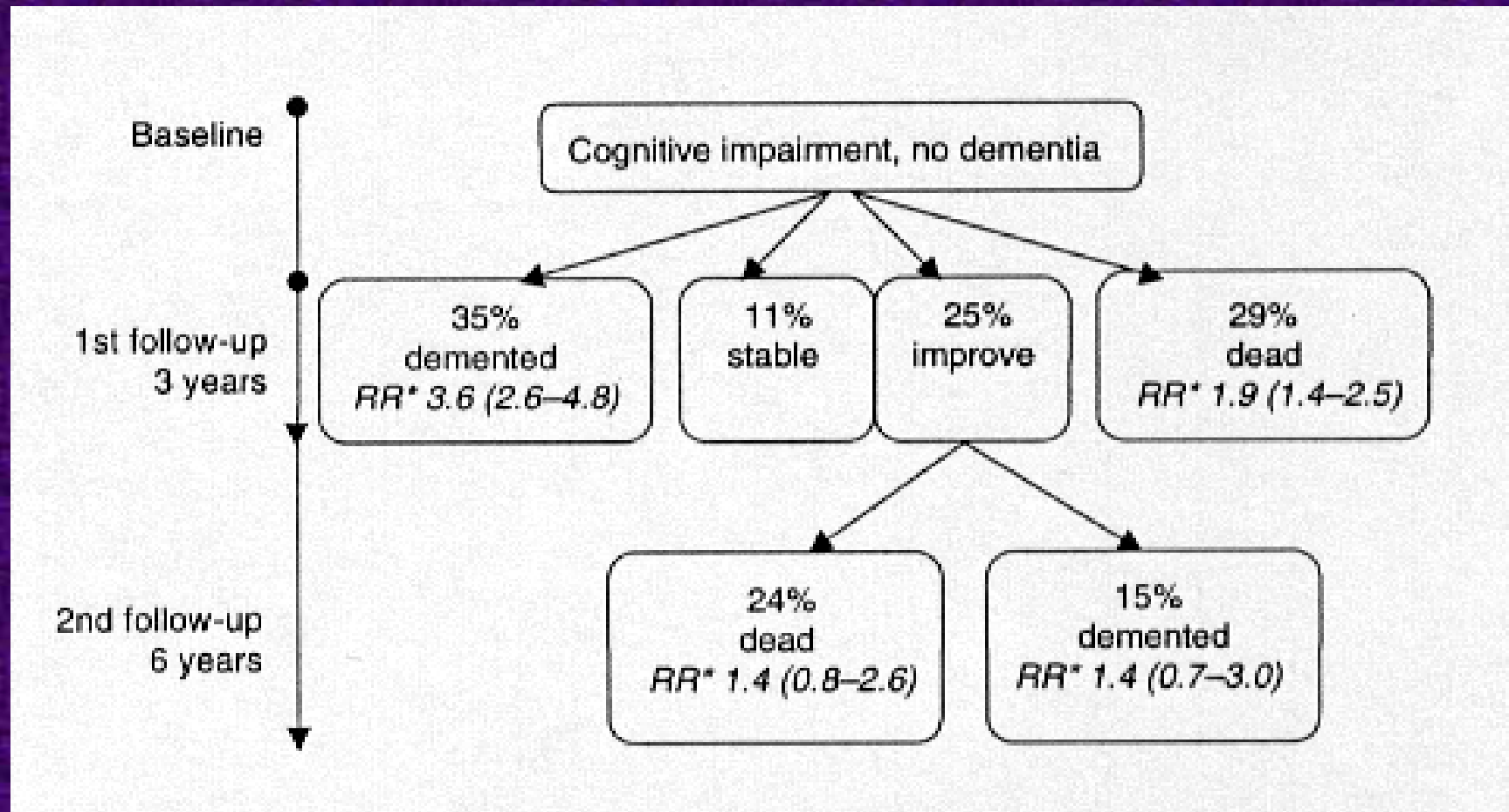
EA

# Heterogeneidad del DCL

## Origen de la heterogeneidad:

- Personas sanas diagnosticadas como DCL
  - Psiquiátricas: afectación memoria trabajo
  - Causas metabólicas
  - Personas con rendimiento malo “no progresivo”
- Diferentes patologías pueden dar lugar a un DCL
  - Neurodegenerativas: EA, granos argirófilos, Cuerpos Lewy, DFT
  - Enfermedades psiquiátricas crónicas
  - Metabólicas

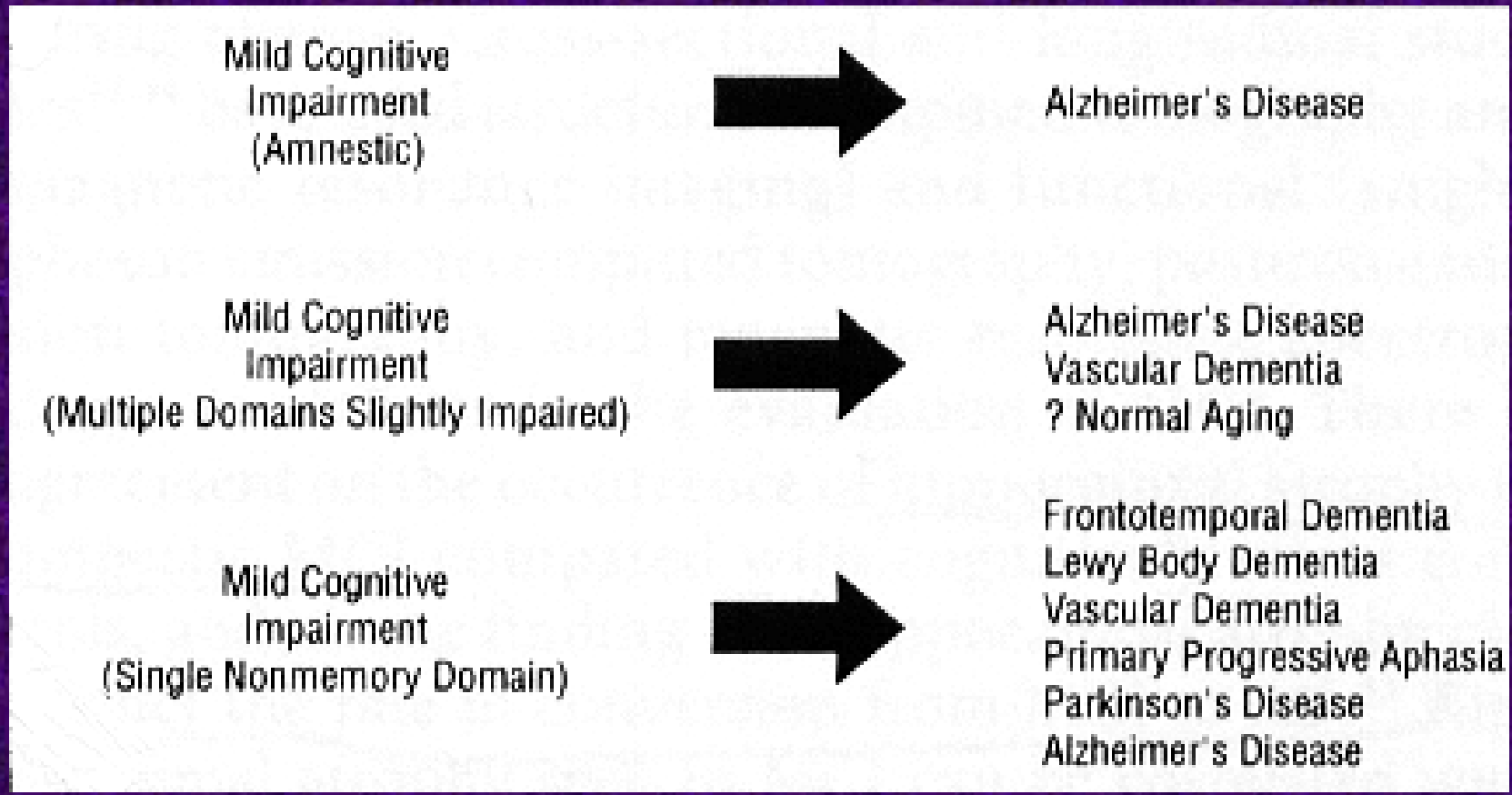
# Heterogeneidad Evolución del DCL



*Palmer et al., 2003*

# HETEROGENEITY of the term *mild cognitive impairment*

*Petersen et al., 2001*



## *Alteración memoria DCL amnésico*

RETENCIÓN de nueva información

Alteración del reconocimiento de la información

*Memoria dependiente del Hipocampo y  
Cortex Entorrinal*

## *Alteración memoria DCL amnésico convertido a EA*

- memoria episódica y semántica
- memoria autobiográfica

*Memoria remota - cortical (fronto-temporal lateral)*

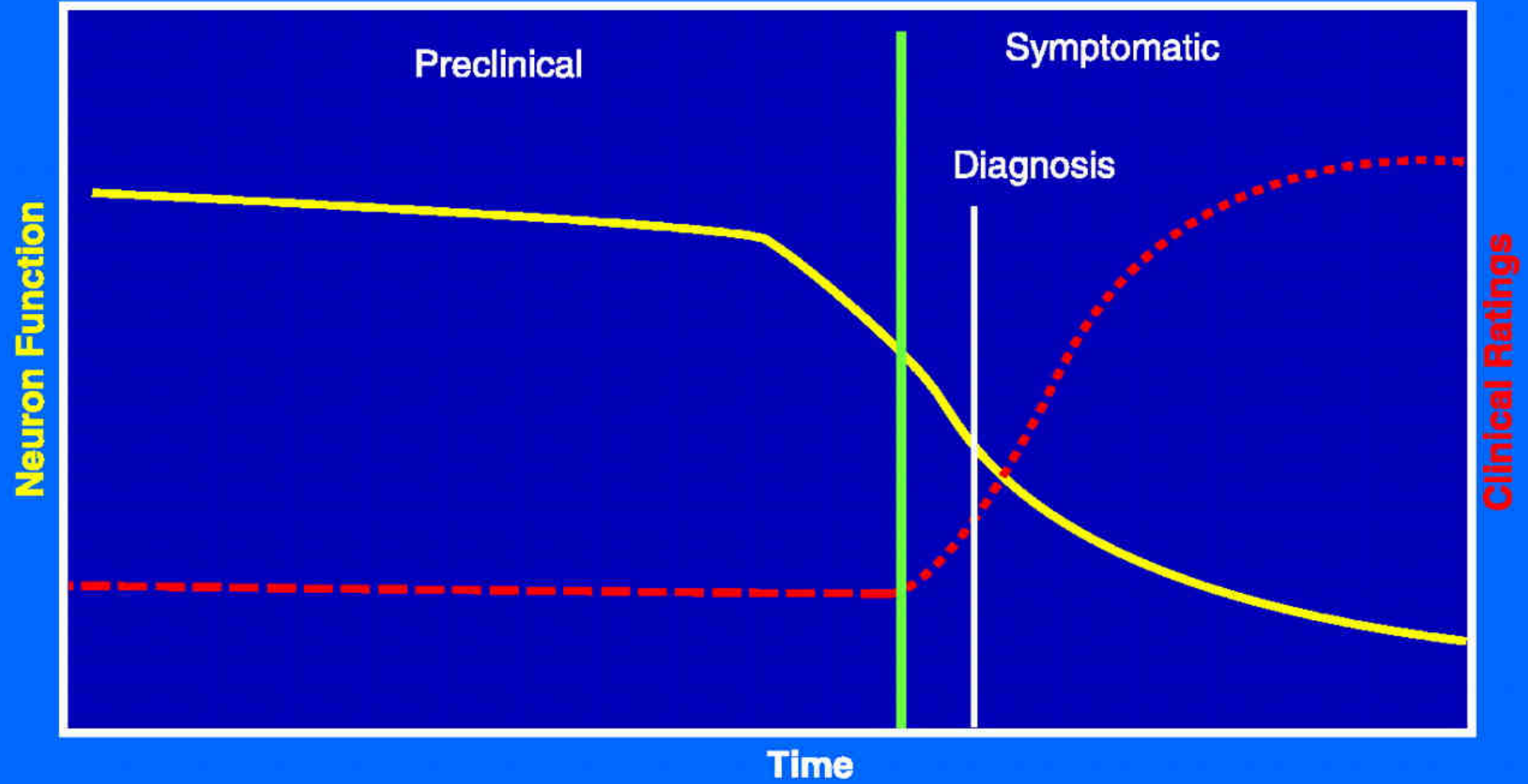
# Limitaciones de los criterios de DCL

- Concepto sindrómico
- No todas los pacientes evolucionan
- Evolución a distintas etiologías

# Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer antes de la demencia

- Criterios diagnósticos actuales de enfermedad de Alzheimer
- Limitaciones del concepto de DCL
- Nuevos criterios de investigación de EA
- Diagnóstico de la EA sin demencia

## Natural History of Neurodegenerative Disorder



DeKosky, Science 2003



# Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois\*, Howard H Feldman\*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Vissar, Philip Scheltens

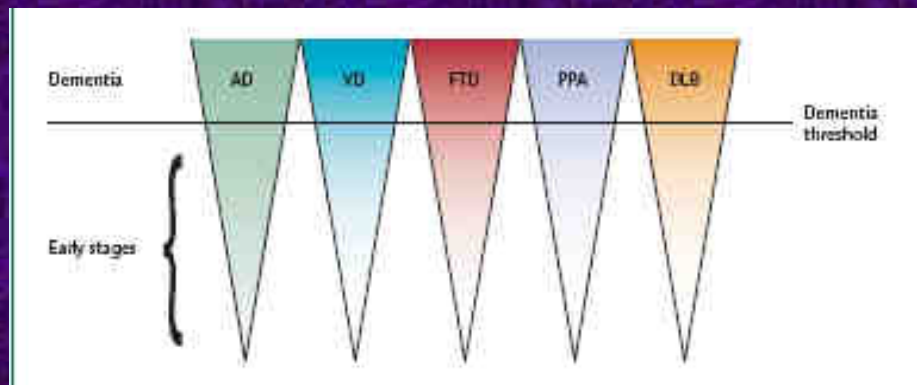


Figure: Alzheimer's disease starts and should be identified before the occurrence of full-blown dementia (as for other dementing conditions)

A.D=Alzheimer's disease; VD=vascular dementia; FTD=frontotemporal dementia; PPA=primary progressive aphasia; DLB=dementia with Lewy bodies

## Panel 2: Diagnostic criteria for AD

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

### Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

### Supportive features

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid  $\beta_{1-42}$  concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburgh compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

**Panel 2: Diagnostic criteria for AD**

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

**Core diagnostic criteria**

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

**Supportive features**

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid  $\beta_{1-42}$  concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

# Criterios de investigación para el diagnóstico de EA (Dubois 2007)

## *Criterio diagnóstico central*

- A: presencia de alteración de memoria episódica significativa** que incluya las siguientes características:
- cambio gradual y progresivo de la función mnésica referido por los pacientes o informadores de al menos 6 meses de evolución
  - evidencia objetiva de la alteración significativa de la memoria episódica medida mediante tests, que evalúen principalmente el déficit de evocación que no mejore con pistas o en las pruebas de reconocimiento, controlando previamente que la fijación haya sido normal
  - la alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otros cambios cognitivos

# Criterios de investigación para el diagnóstico de EA

## *Rasgos que apoyan el diagnóstico*

### B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial

Pérdida de volumen hipocampal, cortex entorrinal, y amígdala evidenciado por cambios cualitativos visuales observados en la RM, teniendo en cuenta las características de la población de la misma edad o cambios cuantitativos evaluados mediante estudios de volumetría en las regiones de interés (teniendo en cuenta las normas de la población de la misma edad).

# Criterios de investigación para el diagnóstico de EA

## *Rasgos que apoyan el diagnóstico*

### C. Biomarcador anormal en líquido cefalorraquídeo

Concentraciones bajas de B amiloide, concentraciones incrementadas de tau, o concentraciones incrementadas de fosfo-tau, o bien una combinación de estas tres.

Otros biomarcadores futuros si están bien validados

### D. Patrón específico funcional cerebral mediante PET

Reducción del metabolismo en áreas temporo-parietales bilaterales

Otros ligandos bien validados, incluyendo aquellos que emergerán como el componente B de Pittsburg o el FDDNP

### E. Mutación autosómica dominante probada con un familiar de primer grado afecto.

### **Exclusion criteria**

#### History

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes

#### Clinical features

- Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits
- Early extrapyramidal signs

#### Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults

### **Criteria for definite AD**

AD is considered definite if the following are present:

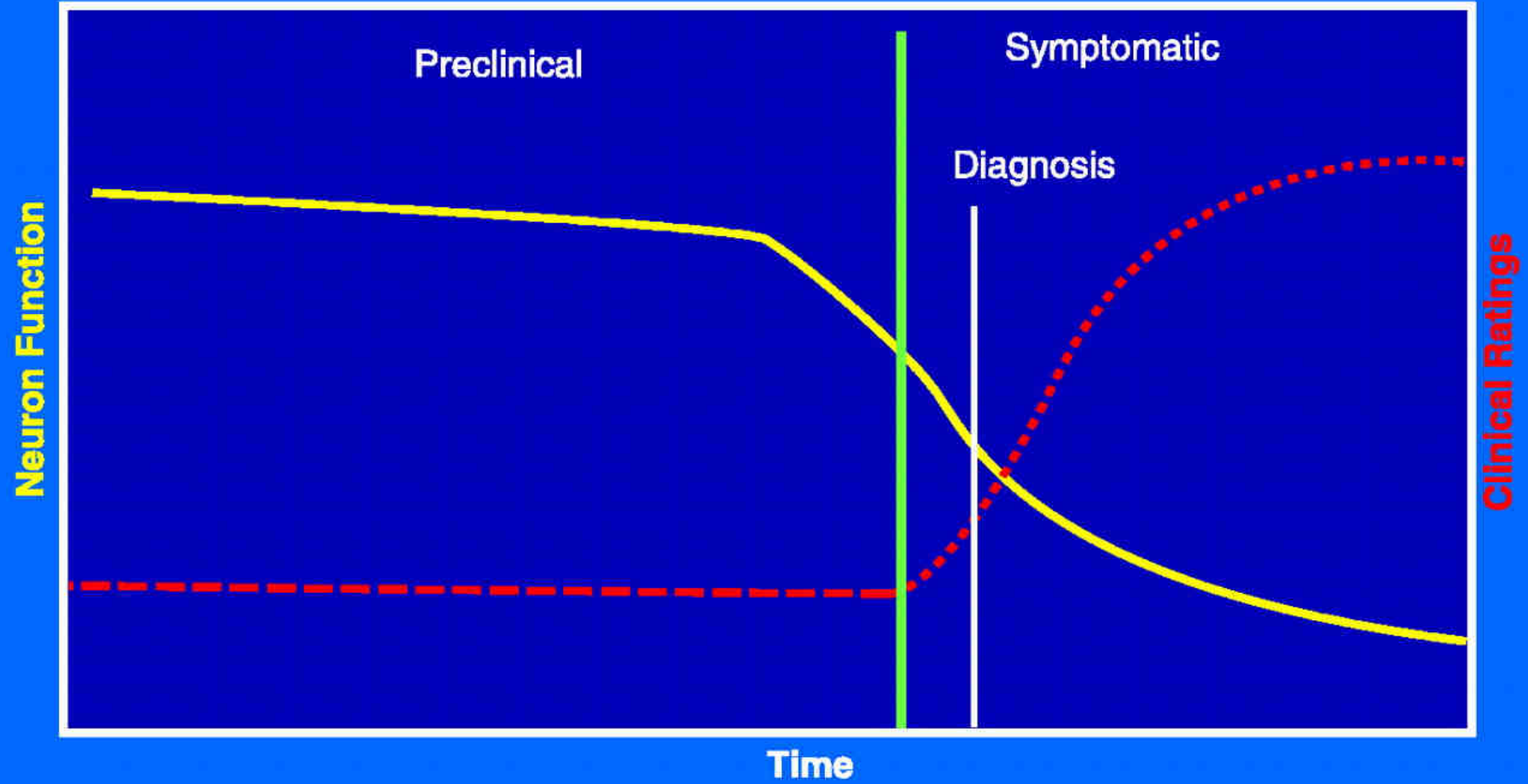
- Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present<sup>139</sup>
- Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present

*Dubois et al., 2007*

# Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer antes de la demencia

- Criterios diagnósticos actuales de enfermedad de Alzheimer
- Limitaciones del concepto de DCL
- Nuevos criterios de investigación de EA
- Diagnóstico de la EA sin demencia

## Natural History of Neurodegenerative Disorder



DeKosky, Science 2003

# Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment

A.S. Fleisher, MD  
S. Sun, MS  
C. Taylor, PhD  
C.P. Ward, BA  
A.C. Gamst, PhD  
R.C. Petersen, MD, PhD  
C.R. Jack, Jr., MD  
P.S. Aisen, MD  
L.J. Thal, MD†  
For the Alzheimer's  
Disease Cooperative  
Study

## ABSTRACT

**Objective:** To compare volumetric MRI of whole brain and medial temporal lobe structures to clinical measures for predicting progression from amnesic mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer disease (AD).

**Methods:** Baseline MRI scans from 129 subjects with amnesic MCI were obtained from participants in the Alzheimer's Disease Cooperative Study group's randomized, placebo-controlled clinical drug trial of donepezil, vitamin E, or placebo. Measures of whole brain, ventricular, hippocampal, and entorhinal cortex volumes were acquired. Participants were followed with clinical and cognitive evaluations until formal criteria for AD were met, or completion of 36 months of follow-up. Logistic regression modeling was done to assess the predictive value of all MRI measures, risk factors such as APOE genotype, age, family history of AD, education, sex, and cognitive test scores for progression to AD. Least angle regression modeling was used to determine which variables would produce an optimal predictive model, and whether adding MRI measures to a model with only clinical measures would improve predictive accuracy.

**Neurology**® 2008;70:191-199

# Predictors of Alzheimer's disease

(Fleisher et al., 08)

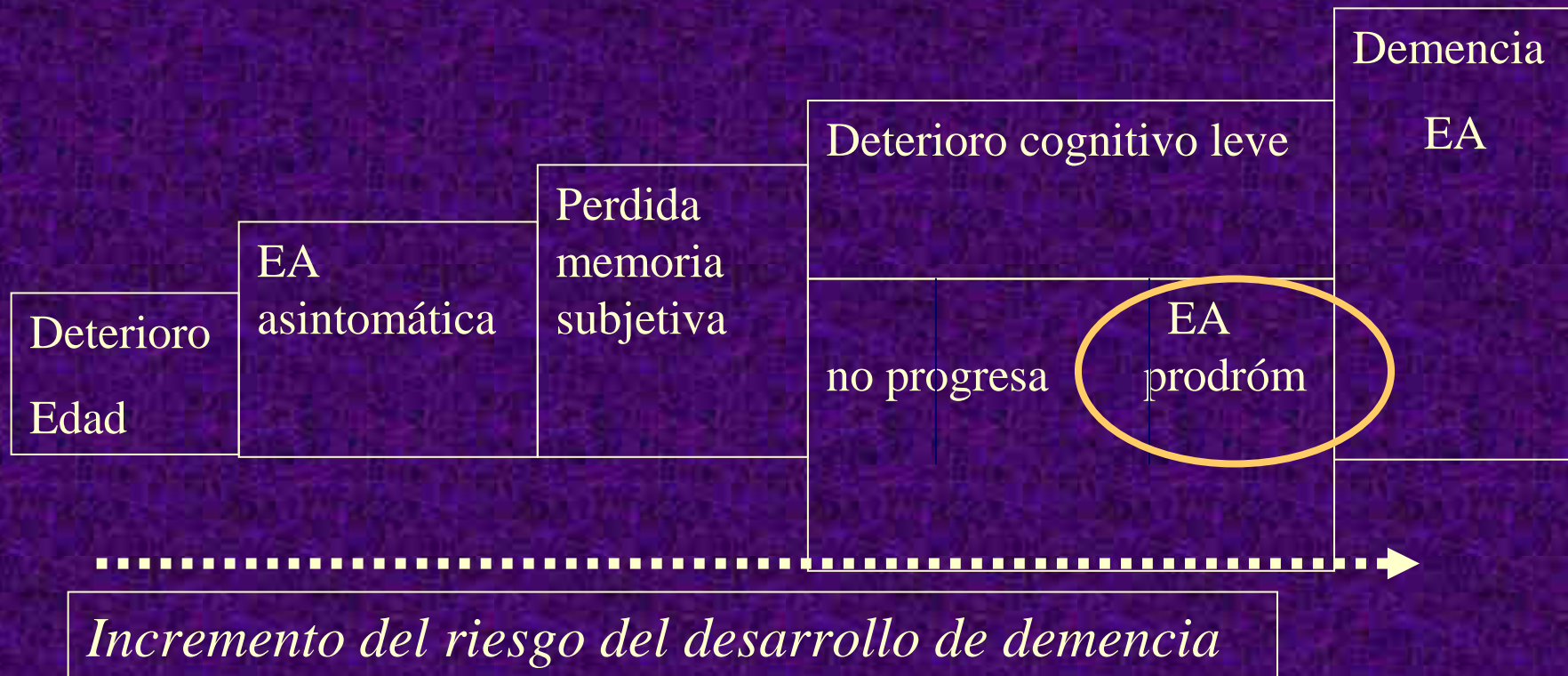
- n= 129 MCI. Seguimiento longitudinal de 3 años
- Evaluaciones cada 3 meses
- Análisis de regresión logística para variables predictoras
  - Modelo 1: Volumen hipocampo ( $p < 0,001$ ) (predicción estimada 60.4%)
  - Modelo 2: ADAS-cog, Memoria de retención de una historia, aprendizaje de 10 listas de palabras (predicción estimada 78.8%)

## Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment

**Conclusion:** In moderate stages of amnesic mild cognitive impairment, common cognitive tests provide better predictive accuracy than measures of whole brain, ventricular, entorhinal cortex, or hippocampal volumes for assessing progression to Alzheimer disease.

*Neurology*<sup>®</sup> 2008;70:191-199

# *En busca de la EA Prodrómica....*



*Adaptado de Barns & Zaudig  
The Lancet 2002*

## *Deterioro Cognitivo Leve DCL*

- Heterogeneidad
- Diferentes etiologías
- Alteración memoria no episódica

→  
6-20 % / año

EA

## *Enfermedad de Alzheimer prodrómica-*

- Homogénea
- Asociada a EA
- Rápida Progresión

EA

---

## Longitudinal Study of Amnesic Patients at High Risk for Alzheimer's Disease: Clinical, Neuropsychological and Magnetic Resonance Spectroscopy Features

Lorena Rami<sup>a</sup> Beatriz Gómez-Anson<sup>b, c</sup> Raquel Sanchez-Valle<sup>a</sup> Beatriz Bosch<sup>a</sup>  
Gemma C. Monte<sup>b, c</sup> Albert Lladó<sup>a</sup> José L. Molinuevo<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Institute of Neurosciences, and <sup>b</sup>Department of Radiology, Diagnostic Imaging Centre (CDI), Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, and <sup>c</sup>Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain

# Objetivos del estudio

1. Proponer unos criterios de la enfermedad de Alzheimer Prodrómica
2. Determinar el perfil neuropsicológico y de RM espectroscópica de un grupo pacientes con EA Prodrómica

# *Marcadores Neuropsicológicos, Neuroquímicos y biológicos pronósticos de evolución rápida a EA*

MUESTRA –

*Unidad Memoria-Alzheimer. Hospital Clinic. Barcelona*

- 27 CTR
- 16 DCL (Lopez et al., 2001)
- 32 EA inicial (NINCDS-ADRDA) - GDS 4
- 34 EA Prodrómica

# Criterios para Enfermedad de Alzheimer Prodrómica

- 1- deterioro de la memoria según el juicio clínico y preferentemente corroborado por un informador
- 2- alteración significativa de la memoria episódica (1,5 DE)
- 3- Ausencia de causas médicas y psiquiátricas que expliquen el déficit de memoria
- 4.- Ausencia de demencia
- 5.- **A o B**
  - A)** Alteración de las Actividades de la vida diaria complejas referidas por un informador y medidas por un cuestionario de AVD.
  - B)** alteración cognitiva en otra área cognitiva diferente de la memoria (1,5 DE) con preservación de las AVD.

Table 1 - Demographic, genetic and clinical characteristics of CTR, A-MCI, Prd-AD and AD patients.

	CTR		A-MCI		Prd-AD		AD		
n	102		16		32		34		
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	ANOVA
Age (years)	71.4	(6.7)	72.9	(4.8)	73.5	(3.8)	76.4	(6.8)	**
Education (years)	8.6	(4.4)	7.4	(4.2)	8.0	(4.5)	8.4	(4.8)	n.s.
Sex (%W)	60%		68.8%		65.6%		70.6%		n.s.
MMSE	27.4	(1.7)	26.0	(2.0)	24.8	(2.2)	22.3	(2.9)	**
FAQ	0	(0)	0.8	(0.3)	2.4	(2.8)	9.8	(5.4)	**
APOE (%E4)	16.7%		46.7%		58.6%		48.5%		n.s.

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.005$

Table 2 . Neuropsychological results of controls, A-MCI, Prd AD and AD-4.

	CTR		A-MCI		Pr-AD		AD-4		ANOVA
n	102		16		32		34		
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
<u><i>Memory</i></u>									
E_Text_Memory	10.6	(2.7)	6.1	(1.5)	5.6	(2.5)	4.8	(2.3)	**
Del_Text_Memory	9.8	(2.4)	4.0	(2.6)	2.3	(2.3)	1.7	(2.0)	**
Vis_Mem	7.4	(2.0)	4.9	(2.6)	2.5	(2.7)	1.3	(2.3)	**
List Learning	17.2	(3.6)	10.9	(3.3)	10.4	(3.8)	9.2	(3.9)	**
List Recall	4.3	(2.1)	1.1	(1.6)	1.0	(1.4)	0.8	(1.9)	**
Sem_Flu	16.9	(4.9)	13.0	(4.1)	12.7	(3.8)	10.4	(3.7)	**

Table 2 . Neuropsychological results of controls, A-MCI, Prd AD and AD-4.

	CTR		A-MCI		Pr-AD		AD-4		
n	102		16		32		34		ANOVA
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
<i><u>Language</u></i>									
BNT	49.6	(5.3)	47.4	(3.1)	47.0	(3.9)	38.7	(8.6)	**
<i><u>Praxis</u></i>									
Cons_Px	9.5	(1.9)	9.5	(1.7)	9.6	(1.7)	7.9	(2.5)	**
Ideom_Px	4.9	(0.3)	5.0	(0)	5	(0)	4.3	(1.9)	**
<i><u>Perception</u></i>									
Ov_Fig	9.9	(0.3)	9.9	(0.2)	10.0	(0.2)	9.3	(1.2)	**
PDT	13.5	(1.4)	12.8	(2.2)	12.1	(1.7)	10.3	(2.9)	**
<i><u>Frontal</u></i>									
FAS	24.5	(11.8)	20.6	(6.7)	19.4	(10.1)	18.9	(10.4)	**
TMT-A	64.2	(26.0)	83.0	(16.8)	103.9	(43.8)	113.0	(51.8)	**
Similarities	12.5	(5.2)	12.0	(3.4)	12.0	(3.2)	9.0	(4.5)	**

\*\* p<0.05

# Características clínicas y neuropsicológicas de EA-Prd

- Alteración de otra área cognitiva diferente a la memoria
  - 43% frontal
  - 23% percepción visual compleja
- Alteración memoria visual
  - evidencia de afectación bilateral
- Alteración incipiente de las ADL
  - FAQ (Pfeffer et al.)  $\geq 3$

# Conclusiones Neuropsicología

---

- Perfil neuropsicológico EA Prodrómica
  - Amnesia episódica > DCL (2 DE)
  - No diferencias significativas respecto a DCL en otras áreas cognitivas
  - Ausencia de afasia, apraxia, agnosia

## Método

---

- Actividades Vida diaria: - *cuestionario de Actividad funcional: FAQ (Pfeffer et al., 1982)*
- Neuropsicología: - *Memoria, Lenguaje, praxias, Gnosias, ejecutivas*
- *Resonancia Magnética Espectroscópica (LC Model)*



- *Cingulado posterior - Polo temporal Anterior Izquierdo- Posterior Temporal izquierdo*

Table 3- In vivo metabolites in the MCI, Prd-AD and AD groups.

	CTR	A-MCI	Prd-AD	AD	F	p	ANOVA Post-hoc
Ino/Cre P-Cing	0.77 (0.90)	0.85 (0.80)	0.88 (0.12)	0.88 (0.13)	5.64	<0.005	CTR Vs AD ** CTR Vs Prd AD**
Naa P-Cing	8.38 (0.90)	8.67 (1.21)	7.75 (1.06)	7.29 (1.01)	8.59	<0.001	CTR Vs AD ** A-MCI Vs. Prd AD* A-MCI Vs AD**
Cre P-Cing	5.48 (0.69)	5.65 (0.65)	5.01(0.55)	4.88 (0.62)	7.77	<0.001	CTR Vs AD ** CTR Vs Prd AD* A-MCI Vs. Prd AD* A-MCI Vs AD**
Glu P-Cing	7.21 (1.10)	8.00 (0.97)	6.68 (1.26)	6.56 (1.55)	4.92	<0.005	A-MCI Vs. Prd AD* A-MCI Vs AD**
Naa L-TPole	6.54 (1.03)	6.81 (1.20)	5.52 (0.84)	5.78 (1.53)	4.91	<0.005	A-MCI Vs. Prd AD*CTR Vs Prd AD*
Cho L-Tpole	1.52 (0.28)	1.60 (0.26)	1.39 (0.32)	1.24 (0.26)	6.01	<0.005	CTR Vs AD * A-MCI Vs AD*

\* significant Bonferroni post-hoc comparison ( $p < 0.05$ )

\*\* significant Bonferroni post-hoc comparison ( $p < 0.005$ )

# RM Espectroscópica CINGULO POSTERIOR

---



pacientes con EA Prd y EA respecto a DCL

Creatina

N-Acetilaspato

Glutamato

$p < 0.005$

*No diferencias RME en el Cíngulo posterior entre EA Prd y EA*

# RM Espectroscópica

## Polo TEMPORAL

---



Naa en EA Prd y EA respecto a DCL

No diferencias entre EA Prd y EA

Naa

**DCL**

**EA Prd**

**EA**

6.81

5.52

5.78 \* p <0,005

# Conversión anual a EA

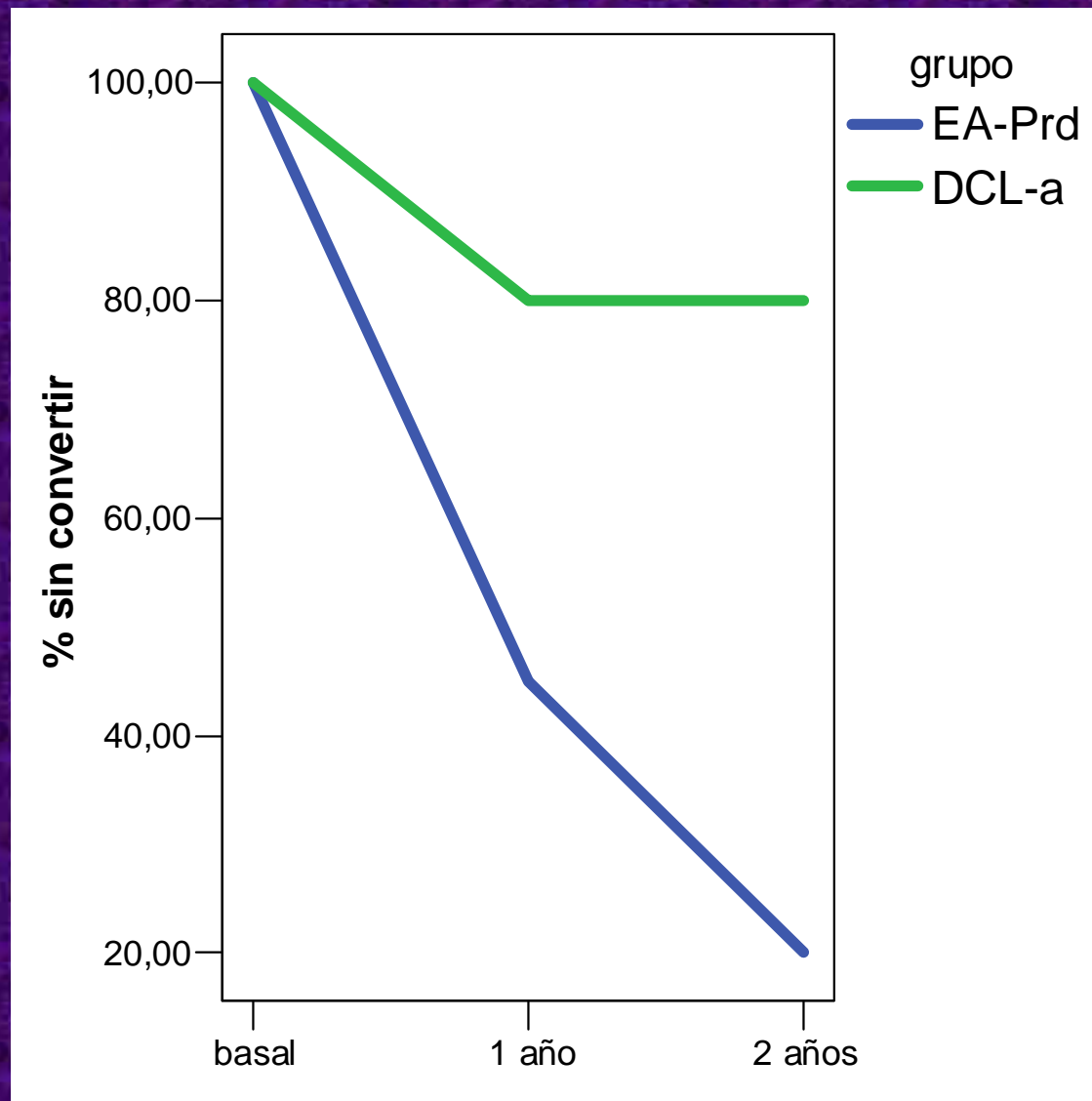
---

- *EA Prd: 57,1 % progresaron a EA*
- *DCL: - 20 % progresaron a EA*
  - 33 % progresaron a EA Prd
  - 40 % se mantienen estable
  - 6.1% vuelven a valores normales

## EA Prodrómica seguimiento a dos años

---

- *EA Prd: 83,3 % progresaron a EA*
- *DCL: 21,4 % progresaron a EA*
  - 28,6 % progresaron a EA Prd
  - 42,8 % se mantienen estable
  - 7,1% vuelven a valores normales

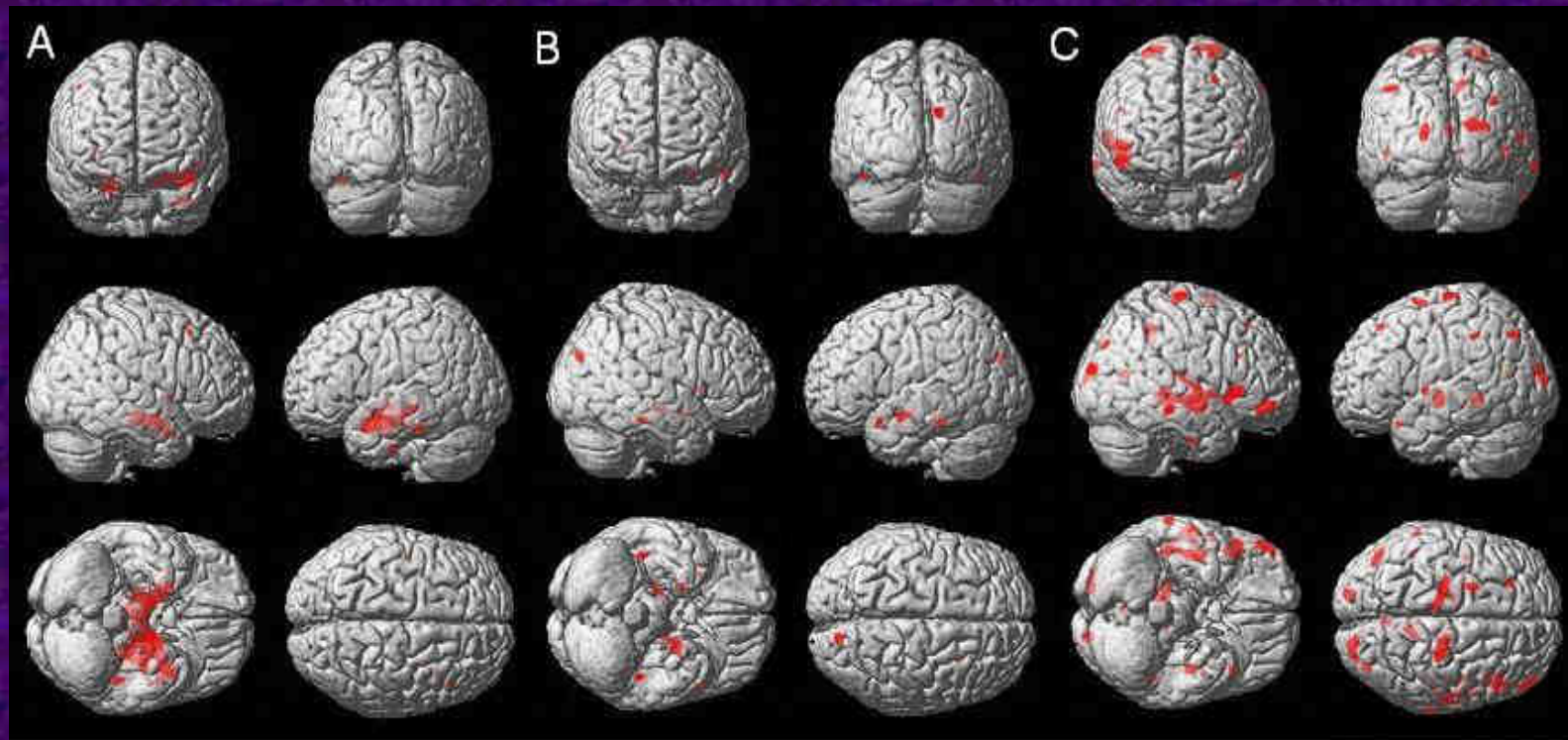


# Prodromal Alzheimer's disease: voxel based morphometry

EA-Prd vs control

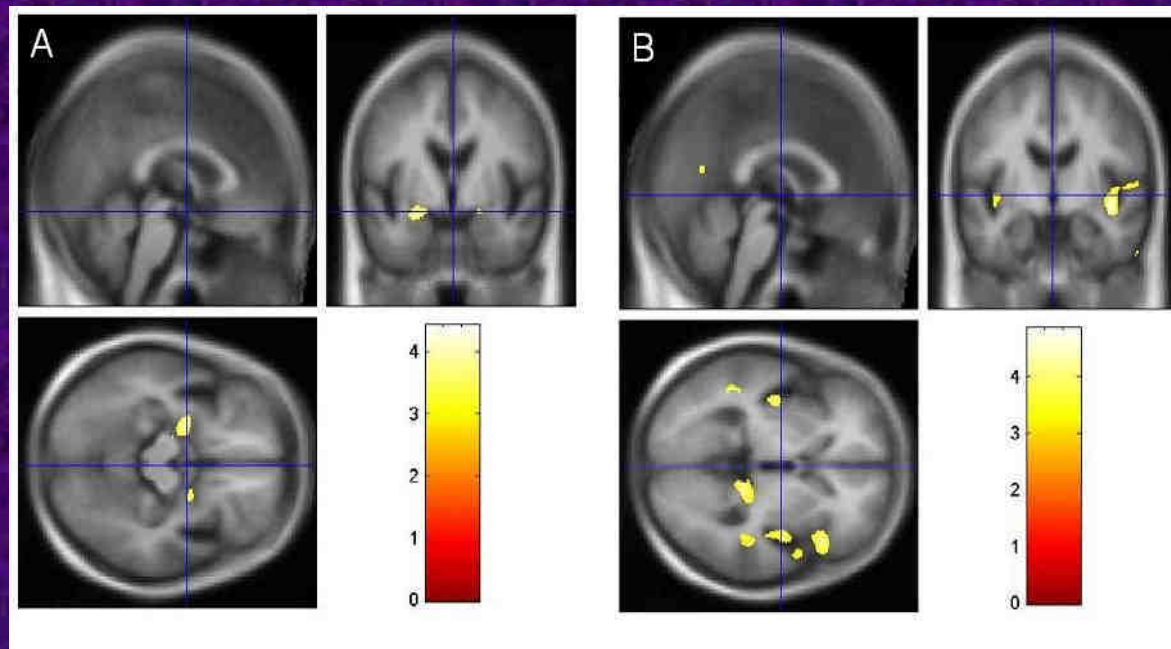
EA-Prd vs DCL

EA vs EAprd



*(Rami et al. In review)*

# Prodromal Alzheimer's disease: voxel based morphometry



DCL-a Vs. EA- Prd

EA-Prd Vs. EA

*(Rami et al. In review)*

# Conclusiones

- Los criterios NINDS-ADRDA y el concepto de DCL presentan claras limitaciones
- Existen nuevas propuestas (Dubois et al) que deben transformarse en criterios operativos
- Las nuevas tecnologías aportan biomarcadores que permitirán un diagnóstico precoz
- Es importante conocer la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores
- Difícil generalizar su aplicación a centros asistenciales

# Conclusiones

- La clínica continua siendo de utilidad!
- Los criterios de enfermedad de Alzheimer prodrómica pueden ser de utilidad asistencial
- La EA prodrómica, con los criterios previamente definidos, presenta una elevada conversión anual a EA y permite un diagnóstico más precoz

