



**Jornada de Trabajo
CEAFA - PIRAMAL**

Madrid 24 de Octubre 2015



LIBRO DE
**PONENCIAS Y
CONCLUSIONES**

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



ÍNDICE

PRESENTACIÓN 1	4
PRESENTACIÓN 2	5
PONENCIAS	
Utilidad Clínica de la información de la densidad de Placa Neurítica de β -Amiloide	6
Utilidad clínica de la imagen PET Amiloide en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer	12
Cómo garantizar la certeza en el diagnóstico y el tratamiento apropiado para los pacientes: objetivos para interactuar con las autoridades sanitarias	30
Retos en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	34
Utilidad clínica de la imagen PET amiloide en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	60
CONCLUSIONES JORNADA PIRAMAL	80

PRESENTACIÓN

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.



NICOLA RAFFA

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

PRESENTACIÓN

Con el presente documento, desde CEAFA queremos poner en valor el trabajo y las conclusiones obtenidas en la fructífera jornada que se desarrolló el pasado 24 de octubre de 2015 entre los componentes de la estructura confederal de CEAFA y Piramal.

Entre ambas organizaciones se puso en marcha un proyecto ilusionante y pionero, puesto que ha supuesto la primera ocasión en que CEAFA participa en un proyecto de investigación cuyo objetivo es conseguir el diagnóstico a tiempo y certero de la enfermedad de Alzheimer.

Por parte de CEAFA, el compromiso es poner en valor toda la experiencia y saber hacer de nuestra organización para conseguir la mejora de la calidad de vida de las personas que conviven con la enfermedad. Para ello, el equipo de trabajo que participó activamente en esta jornada, planteó todas las posibilidades y necesidades del colectivo defendiendo y reivindicando la importancia y el interés de la investigación biomédica para avanzar en el tratamiento y cura del Alzheimer buscando la interacción con otros colectivos como Piramal que puedan aportar su experiencia y trabajo en el abordaje integral de la enfermedad.

Para CEAFA, el objetivo principal de las conclusiones reflejadas en este documento que tiene ahora mismo en sus manos es poder avanzar en la construcción de una CEAFA referente en el mundo y el entorno del Alzheimer, así como no solo reivindicar, sino jugar un papel activo en este tipo de proyectos de investigación.

Por último, no nos queda más que agradecer a Piramal su involucración en este reto tan apasionante que tenemos por delante, y que aparece resumido en las ponencias que se encuentran recogidos en este documento que tiene que servir de referencia para potenciar estas relaciones entre las entidades privadas como Piramal y todo el tejido asociativo que componen la estructura de CEAFA.



CHELES CANTABRANA

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

Utilidad Clínica de la información de la densidad de Placa Neurítica de β -Amiloide

Guillermo García Ribas

Servicio de Neurología

H. Universitario Ramón y Cajal

Madrid

(Re)Definiendo la Enfermedad de Alzheimer

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

FENOTIPO AMNÉSICO-DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

Amnesia episódica (hipocámpica)

FENOTIPO DISNÓMICO-AFASIA LOGOPÉNIC

Trastorno aislado de lenguaje con dificultad de denominación

FENOTIPO VISUOESPACIAL-ATROFIA CORTICAL POSTERIOR

Apraxia visuoconstructiva, desorientación espacial, agnosia visual

FENOTIPO CONDUCTUAL-VARIANTE FRONTAL DE ALZHEIMER

Trastorno disruptivo de conducta, alimentación e higiene

¿Cómo somos de buenos prediciendo la patología con criterios clínicos?

CUANDO HAY DEMENCIA (“amnésica”)

Cumple criterios de **PROBABLE**: | Sensibilidad 81% (49-100%)
| Especificidad 70% (47-100%)

Cumple criterios de **POSIBLE: CO-PATOLOGÍA** | Sensibilidad 93% (85 -96%)
| Especificidad 48% (32 -61%)

Se incrementa la especificidad con pruebas complementarias y con la gravedad

RM | Sensibilidad 77-92%
| Especificidad 49-95%

PET (FDG) | Valor Predictivo Positivo 87,2% (MMSE> 20) y **100% (MMSE<20)**

CUANDO NO HAY DEMENCIA

Deterioro cognitivo ligero

Aproximadamente 50-60% de los pacientes desarrollan demencia

El deterioro cognitivo ligero puede estar causado por otras enfermedades degenerativas (p.ej.: Lewy)

Quejas cognitivas

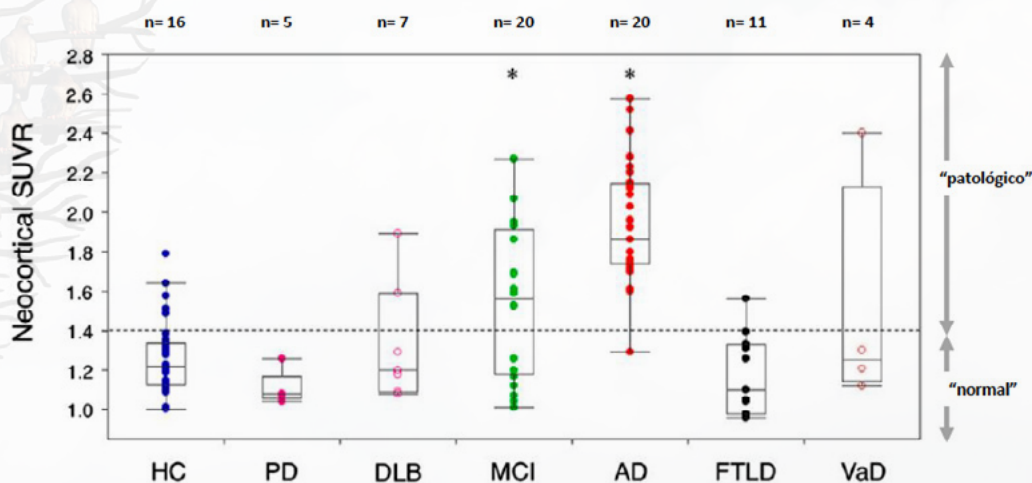
Su capacidad predictiva es muy baja

Los biomarcadores ayudan en la predicción de la patología

Conocer la presencia/ausencia de placas neuríticas de β -Amiloide puede ser más útil en:

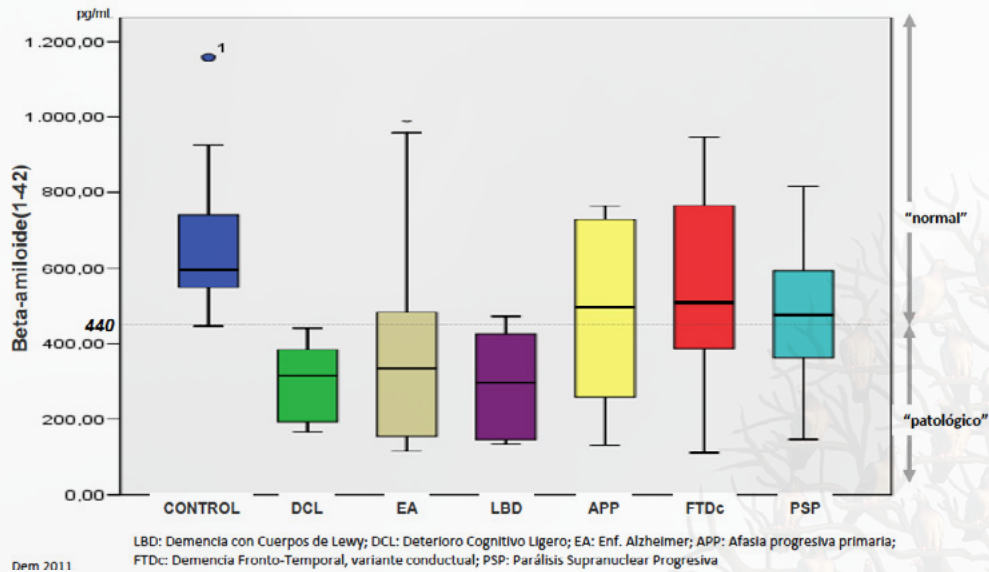
- Investigación médica y Ensayos Clínicos
- La precisión en el sustrato neuropatológico es básica con terapias dirigidas contra las vías de amiloidosis
- Demencias con una presentación fenotípica atípica
- La precisión diagnóstica de la etiología es menor
- Demencias de inicio precoz
- Implicación socio-sanitaria
- Expectativas de un largo tiempo de terapia farmacológica

¿Son específicos los Biomarcadores diagnósticos?

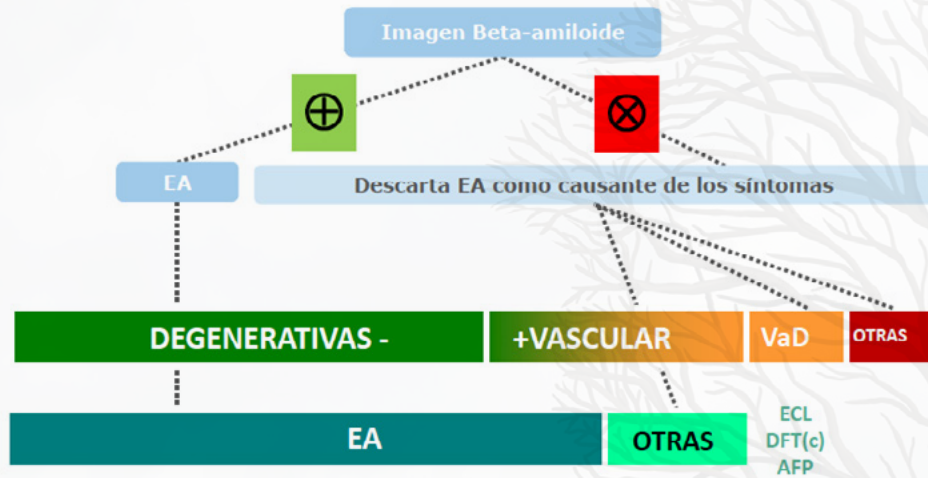


HC: Control Sano; PD: Enf. Parkinson; DLB: Demencia con Cuerpos de Lewy; MCI: Deterioro Cognitivo Ligero; AD: Enf. Alzheimer; FTLN: Demencia Fronto-Temporal; VaD: Demencia Vasculan

Beta-amiloide en LCR



La importancia de un resultado "negativo"



Evitar tratamientos farmacológicos con IACEs y/o memantina
 Valorar etiologías no neurodegenerativas (vascular, trastornos del estado del ánimo)
 Considerar enfermedades neurodegenerativas no-Alzheimer

IACEs = Inhibidores de acetilcolinesterasa; DFT (c) = Variante conductual de demencia frontotemporal;
 ECL = Demencia con cuerpos de Lewy; VaD= demencia vascular

Demencia de inicio precoz (Edad < 65)

- Las etiologías neurodegenerativas siguen siendo las más frecuentes.
- La etiología no-Alzheimer es más frecuente que en ancianos.
- Los fenotipos atípicos son más frecuentes.
- La presencia de amiloidosis asintomática es baja.
- Un PET amiloide negativo descarta la EA como etiología del cuadro clínico.
- Un PET Amiloide positivo a esta edad en un sujeto sintomático, apoya el diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer.

Manifestaciones clínicas atípicas

Casos con mayor afectación visuoespacial, conductual o de lenguaje:

- Fenotipos no tan frecuentes.
- Pueden ser el inicio de otras enfermedades no-Alzheimer.
- Ocurren más frecuentemente en edades más tempranas.

Casos en los que concurren varias etiologías (demencias “mixtas”):

- Patología psiquiátrica previa.
- Patología vascular.
- Tratamientos psicofarmacológicos crónicos.

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo conjunto SEMNIM-SEN expresan la importancia de conocer la etiología sobre todo en estos casos:

- Un PET positivo aumenta la precisión de la patología.
- Un PET negativo ayudará a formular otros diagnósticos.
- El diagnóstico con un nivel de certeza incrementado de la patología subyacente puede evitar tratamientos innecesarios, clarificar el diagnóstico y anticipar cuidados. Así mismo, puede evitar la repetición innecesaria de otras pruebas diagnósticas.

Utilidad clínica de la imagen PET Amiloide en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

Dr. J. Arbizu

Medicina Nuclear

Clínica Universidad de Navarra

Pamplona

Modalidades de Neuroimagen

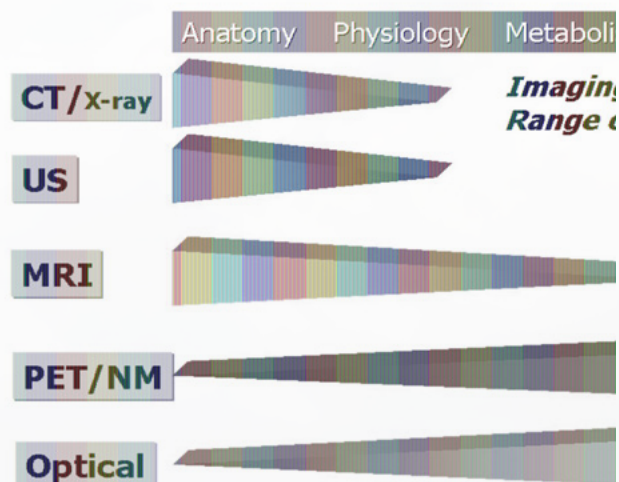
Estructural

- Rayos-X
- Tomografía Computerizada (CT)
- Imagen por Resonancia Magnética (MRI)

Funcional

- Técnicas basadas en la Luz visible
 - Bioluminiscencia
 - Fluorescencia
- Técnicas basadas en Radionúclidos
 - Tomografía por Emisión de Positrones **PET**
 - Tomografía por emisión de fotón único SPECT

Medicina Nuclear



¿En qué consiste la Imagen PET?

Radiofármacos

Productos Medicinales (fármacos) que contienen un isótopo radiactivo:

- Para uso DIAGNÓSTICO tras el análisis de su biodistribución mediante la imagen.
- Algunos para TERAPIA.

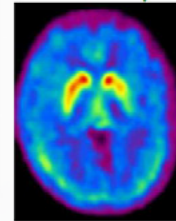
Radioisótopos PET (emisores de positrones)

Isotope	$T_{1/2}$	$E_{\beta^+_{max}}$	Range
^{11}C	20.4	960	2.94
^{13}N	9.9	1198	5.00
^{15}O	2.0	1740	8.00
→ ^{18}F	109.6	634	2.15
	min	KeV	mm

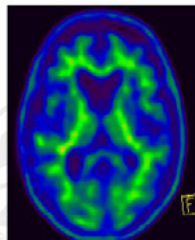
PET



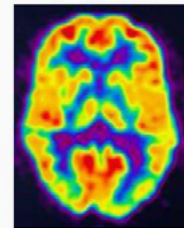
^{18}F -FDopa



^{18}F -Estirilpiridina



^{18}F -FDG



PRODUCCIÓN y ENVÍO

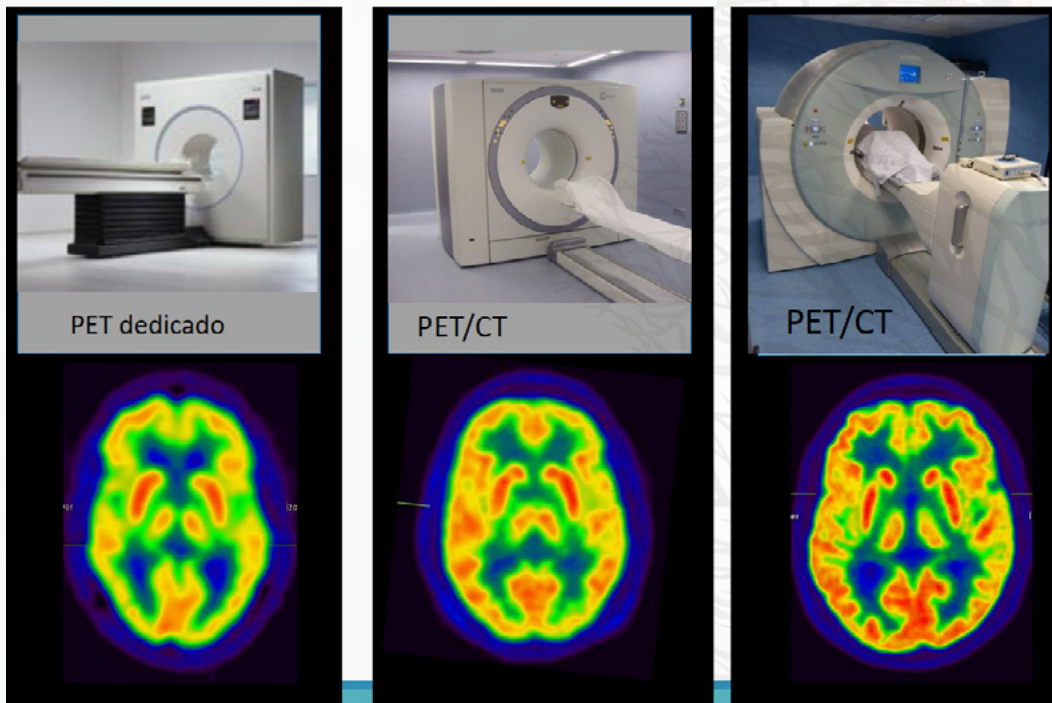


La PET puede detectar [] ≈ 1 pM en tejido

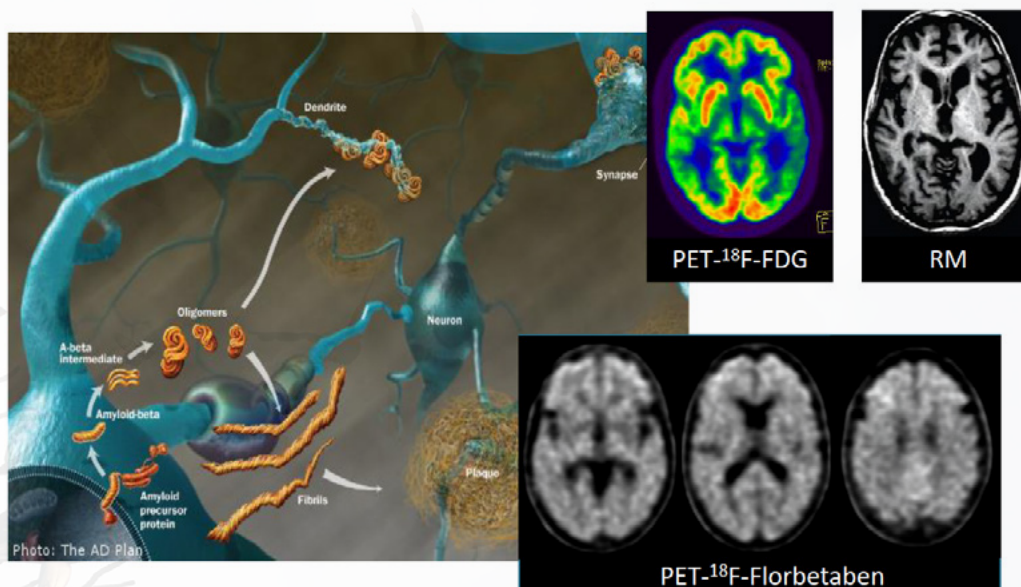
Dosis administrada μg de Radiofármaco

El Radiofármaco no produce efecto farmacodinámico
(estudios de microdosificación)

Equipos PET



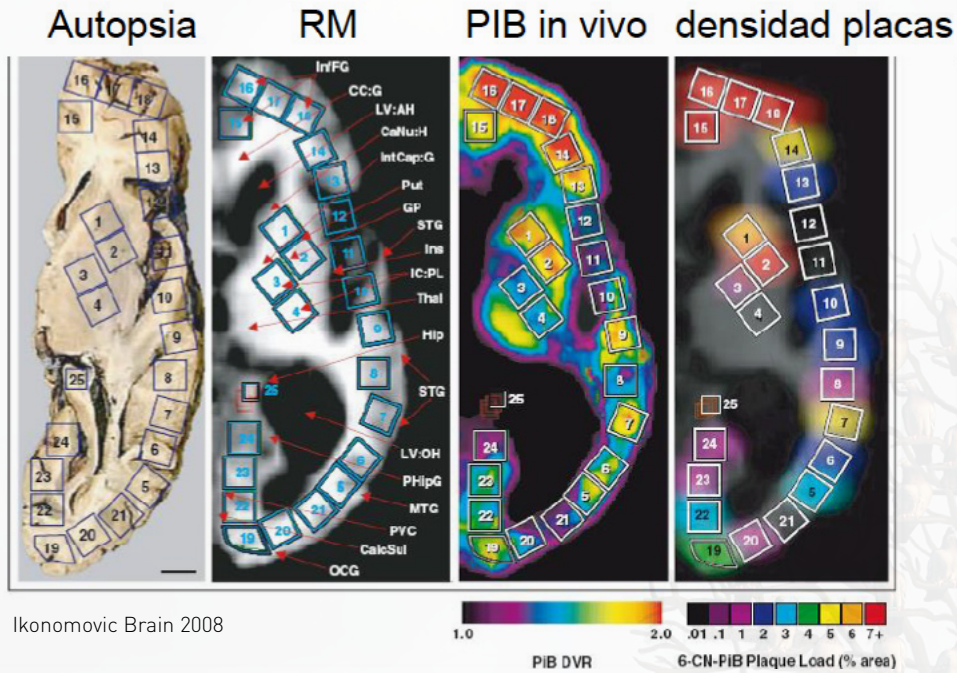
Histopatología y neurodegeneración Alzheimer



Radiofármacos de PET Amiloide

AÑO	RADIOFÁRMACO	AÑO	RADIOFÁRMACO
1997	[^{99m} Tc]10H3 Antibody $K_D = \text{not reported}$	2006	<chem>CN(C)c1ccc(cc1)-c2nc3cc(C)nc3n2</chem> [¹²³ I]IMPY $K_D = 5.3 \text{ nM}$ AD brain
2001	<chem>CN(C)CC(F)(F)F</chem> [¹⁸ F]FDDNP $K_D = 0.12 \text{ nM}$ A β fibrils (NFT K_D not reported)	2007	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹⁸ F]3'F-PIB / GE-067 $K_D = 2.2 \text{ nM}$ AD brain
2002	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹¹ C]PIB $K_D = 1.4 \text{ nM}$ AD brain	2007	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹⁸ F]AV-1 / BAY94-9172 $K_D = 6.7 \text{ nM}$ AD brain
2004	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹¹ C]SB-13 $K_D = 2.4 \text{ nM}$ AD brain	2008	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹⁸ F]AV-45 $K_D = 3.1 \text{ nM}$ AD brain
2006	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹¹ C]BF-227 $K_D = 4.3 \text{ nM}$ A β fibrils	2009	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(O)nc3n2</chem> [¹¹ C]AZD2184 $K_D = 8.4 \text{ nM}$ A β fibrils <small>Matris et al. Pittsburgh, USA</small>

[11C]PIB in vivo vs post mortem



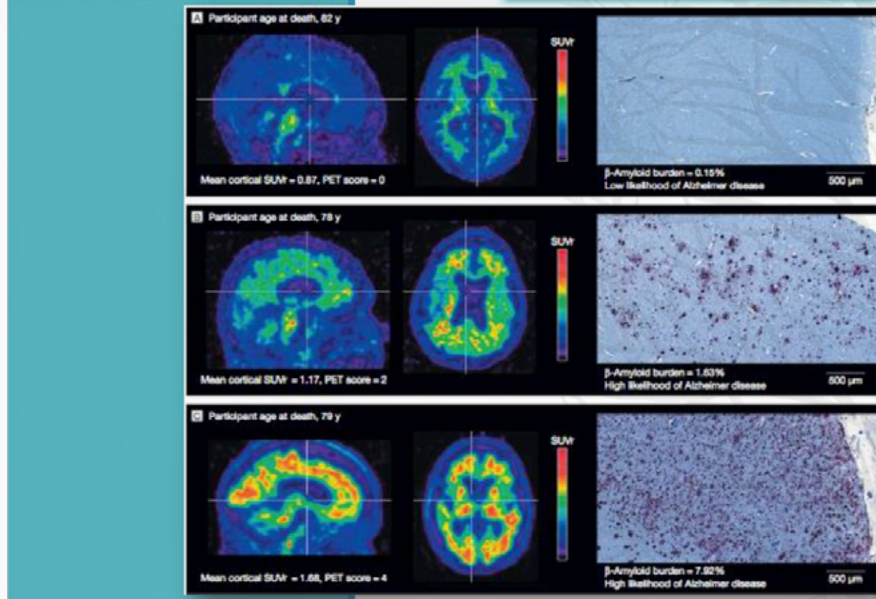
Ikonomic Brain 2008

Use of Flortetapir-PET for Imaging β -Amyloid Pathology

Christopher M. Clark, MD
 Julie A. Schneider, MD
 Barry J. Bedell, MD, PhD
 Thomas G. Beach, MD, PhD

Context The ability to identify and quantify brain β -amyloid pathology of a clinical diagnosis of Alzheimer disease.
Objective To determine if flortetapir F-18 positron emission tomography performed during life accurately predicts the presence of β -amyloid pathology.

Flortetapir-PET
 Correspondencia 96%
 Histología (necropsia)



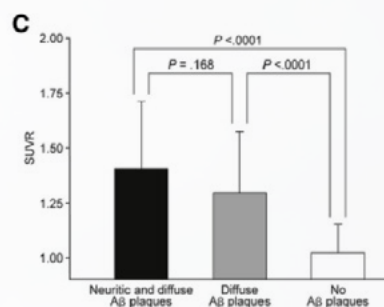
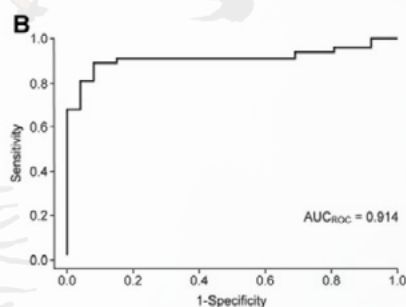
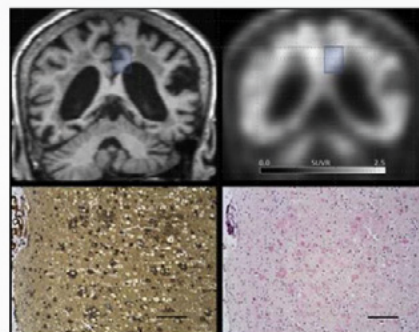


Alzheimer's & Dementia 11 (2015) 964-974

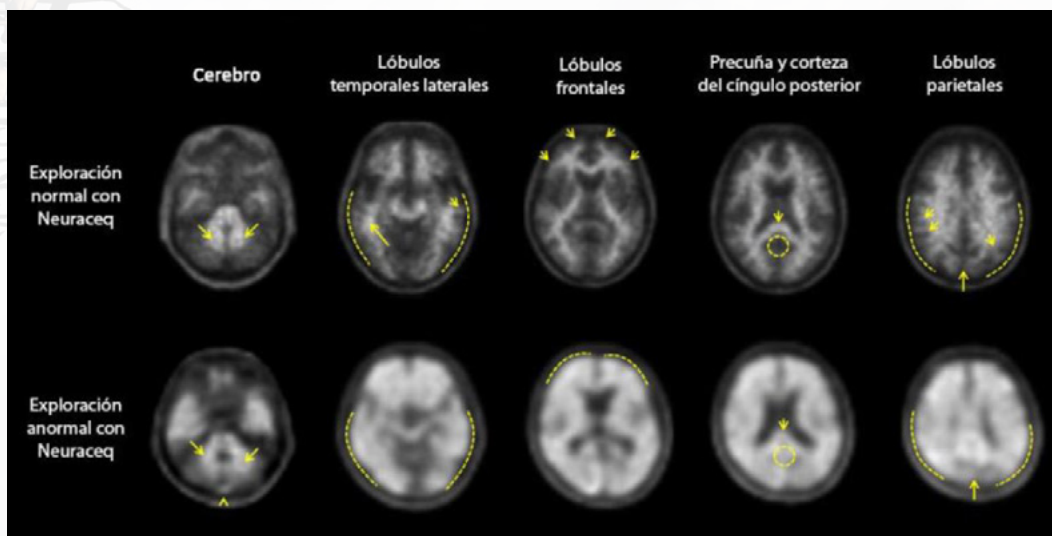
Alzheimer's
&
Dementia

Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study

Osama Sabri^{a,c,d}, Marwan N. Sabbagh^{b,1}, John Seibyl^f, Henryk Barthel^g, Hiroyasu Akatsu^{d,c,f}, Yasuomi Ouchi^h, Kohei Sendaⁱ, Shigeo Murayama^{j,k}, Kenji Ishii^l, Masaki Takao^{j,k}, Thomas G. Beach^b, Christopher C. Rowe^l, James B. Leverenz^{m,3}, Bernardino Ghetti^o, James W. Ironside^q, Ana M. Catafau^r, Andrew W. Stephens^g, Andre Mueller^g, Norman Koglin^g, Anja Hoffmann^q, Katrin Roth^q, Cornelia Reininger^{l,1}, Walter J. Schulz-Schaeffer^{r,1}, and for the Florbetaben Phase 3 Study Group²



Interpretación de los estudios de PET Amiloide (¹⁸Florbetaben)



Ficha técnica Neuraceq™ (AEMPS)

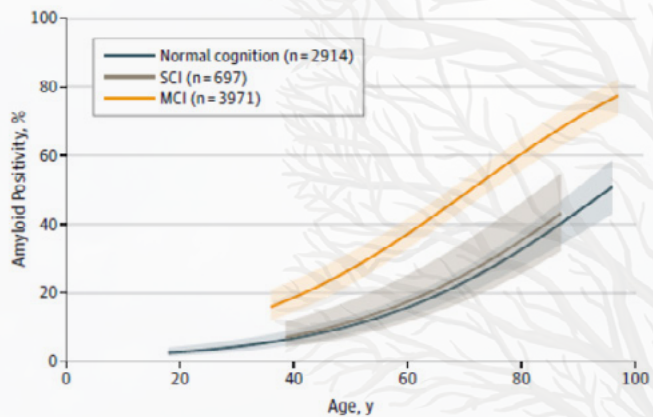
Puntuación de la captación cortical regional del trazador	Condición para la valoración
1 (sin captación del trazador) -	La captación del trazador (es decir, la intensidad de la señal) en la sustancia gris de la zona es inferior a la presente en la sustancia blanca.
2 (captación moderada del trazador) +	Hay pequeñas áreas de la captación del trazador que son iguales o superiores a las presentes en la sustancia blanca: su extensión supera el borde de la sustancia blanca y alcanza el margen cortical exterior, presentándose en la mayoría de los cortes de la región correspondiente.
3 (captación intensa del trazador)	Hay un área amplia y confluyente de captación del trazador que es igual o superior a la presente en la sustancia blanca, cuya extensión supera el borde de la sustancia blanca y alcanza el margen cortical exterior y que está presente en toda la zona, abarcando la mayoría de cortes de la región correspondiente.

Factores que pueden influir en la imagen PET Amiloide

Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia A Meta-analysis

Willemijn J. Jansen, MSc; Rik Ossenkoppelo, PhD; Dirk L. Knol, PhD; Botty M. Tijms, PhD; Philip Scheltens, MD, PhD; Frans R. J. Verhey, MD, PhD; Pieter Jelle Visser, MD, PhD; and the Amyloid Biomarker Study Group

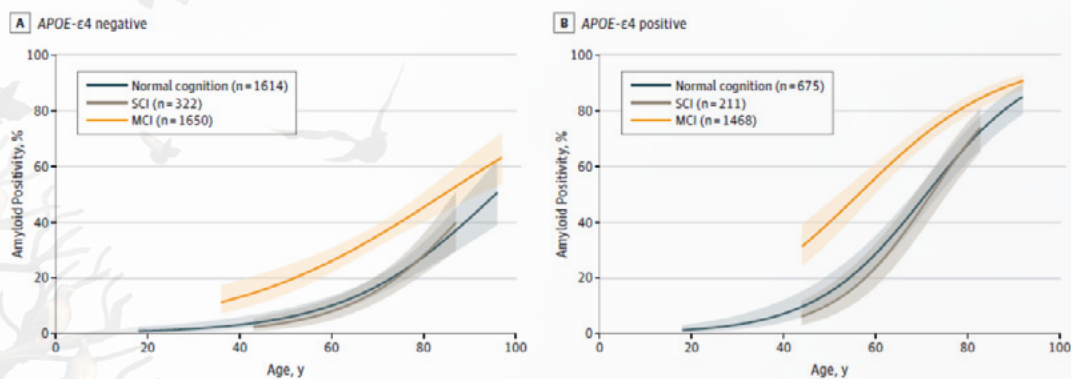
JAMA. 2015;313(19):1924-1938.



Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia A Meta-analysis

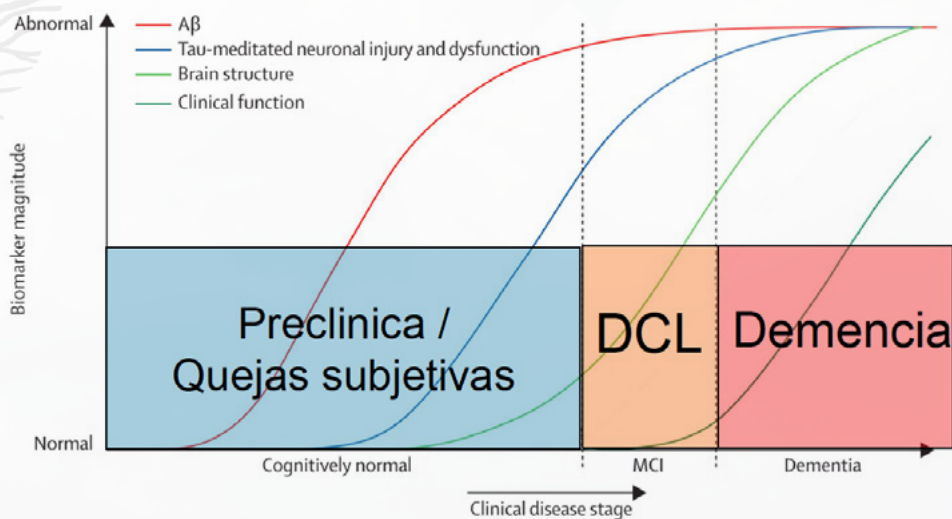
Willemijn J. Jansen, MSc, Rik Ossenkoppele, PhD, Dirk L. Knol, PhD, Botty M. Tijms, PhD, Philip Scheltens, MD, PhD, Frans R. J. Verhey, MD, PhD, Pieter Jelle Visser, MD, PhD, and the Amyloid Biomarker Study Group

JAMA. 2015;313(19):1924-1938.

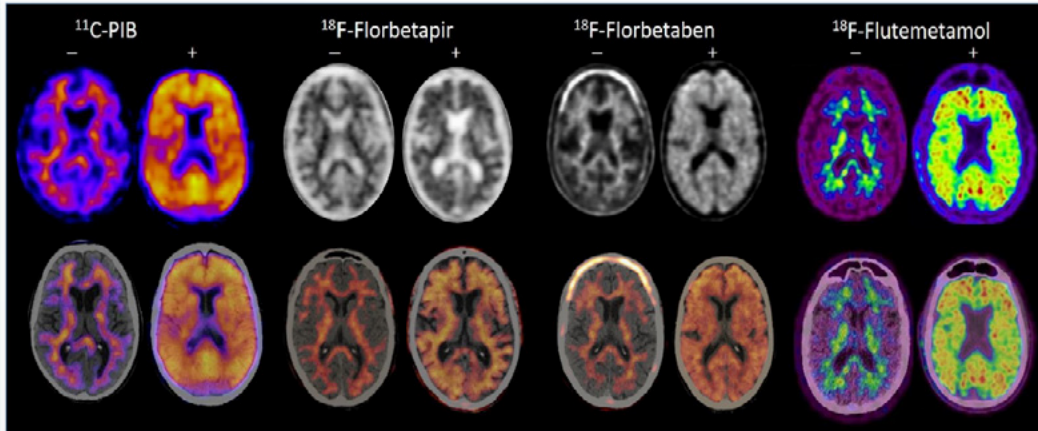


Aplicación a la Enf. de Alzheimer

Etapas sintomáticas de la enfermedad de Alzheimer



Neuroimagen PET Amiloide en ESPAÑA



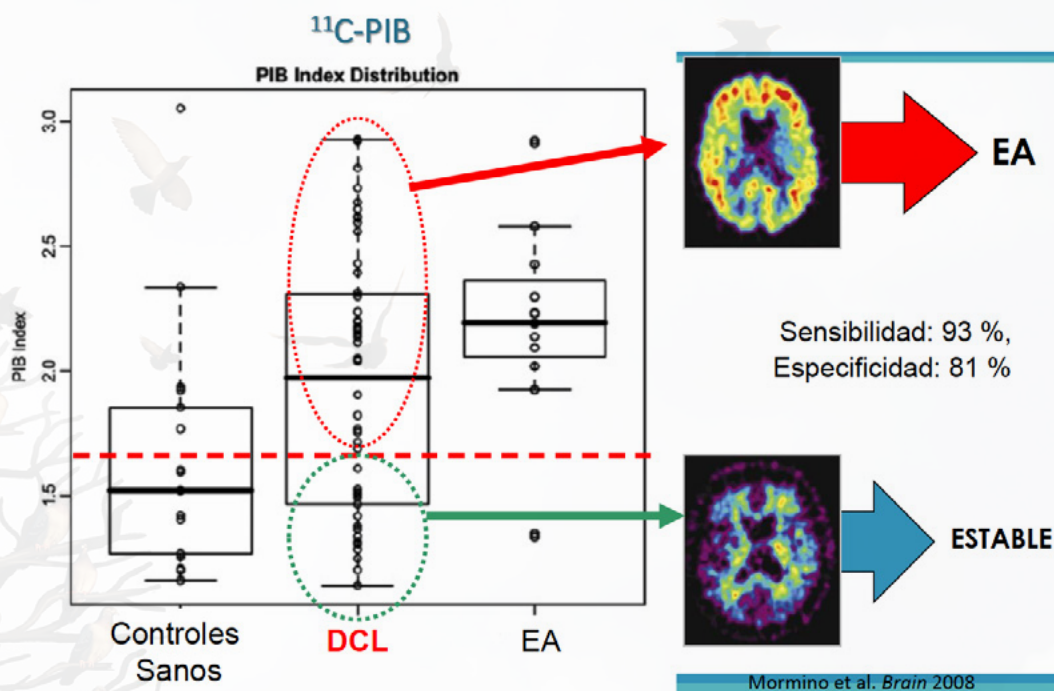
¹¹C-PIB: cedida por Dr. Carril. H. Marqués de Valdecilla. Santander
¹⁸F-Florbetapir y ¹⁸F-Florbetaben: CUN. Pamplona
¹⁸F-Flutemetamol: imagen cedida por Dr. Carrió. Hospital Sant Pau. Barcelona

Imagen PET Amiloide

Comparación compuestos fluorados con ¹¹C-PIB

Ligand compared with C-11 PIB	Subjects	Correlation of binding between ligands	Diagnostic performance
Florbetapir [55]	12 AD patients, 14 cognitively normal control subjects	Composite cortical binding correlation $r = 0.78, P < .001$	Group discrimination florbetapir area under the curve = 0.90 vs PIB = 1.0.
Florbetapir [56]	24 MCI subjects, 8 healthy control subjects	Composite cortical binding correlation $\rho = 0.95, P < .001, \text{slope} = 0.60$	97% classification agreement using derived cut points
Flutemetamol [48]	20 AD patients, 20 MCI subjects	Composite cortical binding correlation $r = 0.905, \text{slope} = 0.99$	100% concordance of individual subject visual scan categorization between ligands
Florbetaben [57]	10 AD patients, 10 healthy control subjects	Composite cortical binding correlation $r = 0.97, P < .0001, \text{slope} = 0.71$	100% concordance of individual subject visual scan categorization between ligands
NAV4694 [53]	7 AD patients, 3 patients with frontotemporal dementia, 10 MCI subjects, 25 healthy control subjects	Composite cortical binding correlation $r = 0.99, P < .0001, \text{slope} = 0.95$	100% concordance of individual subject visual scan categorization between ligands

Imagen PET Amiloide



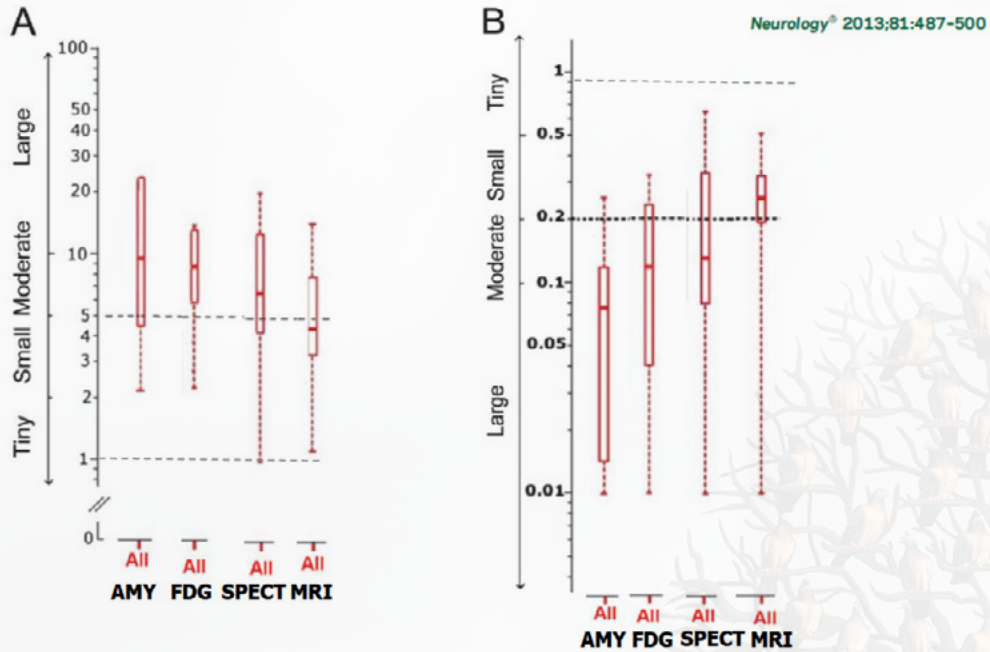
Imaging markers for Alzheimer disease

Which vs how

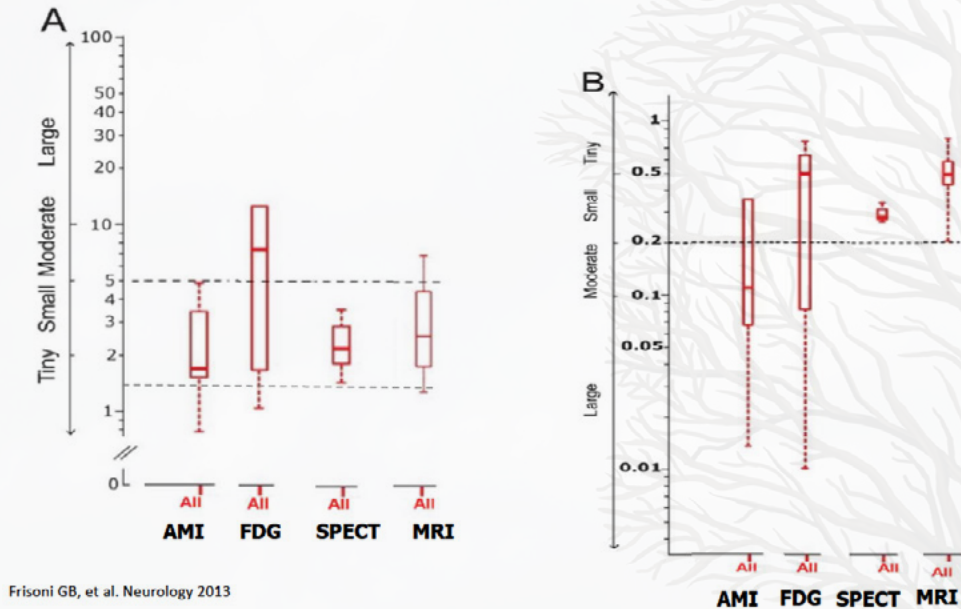
Neurology® 2013;81:487-500

Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, Reiman EM, Scheltens P, Barkhof F, Black SE, Brooks DJ, Carrillo MC, Fox NC, Herholz K, Nordberg A, Jack CR Jr, Jagust WJ, Johnson KA, Rowe CC, Sperling RA, Thies W, Wahlund LO, Weiner MW, Pasqualetti P, Decarli C; ISTAART's NeuroImaging Professional Interest Area.

Clasificación Demencia EA vs Controles Sanos



Clasificación DCL-Progressan a demencia-EA vs DCL-No progresan

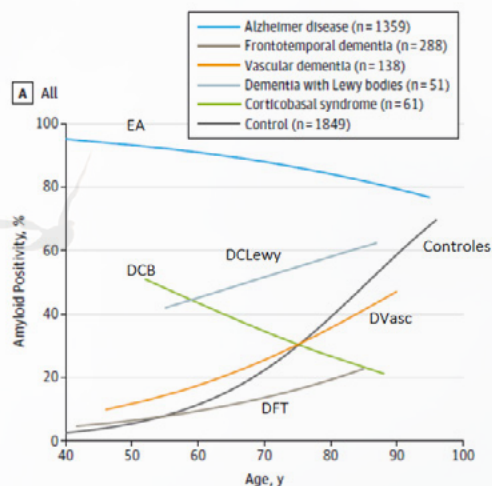


PET Amiloide: especificidad de la agregación de proteínas

Prevalence of Amyloid PET Positivity in Dementia Syndromes A Meta-analysis

Rik Ossenkoppele, PhD; Willemijn J. Jansen, MSc; Gil D. Rabinovici, MD; Dirk L. Knol, PhD; Wiesje M. van der Flier, PhD; Bart N. M. van Berckel, MD, PhD; Philip Scheltens, MD, PhD; Pieter Jelle Visser, MD, PhD, and the Amyloid PET Study Group

JAMA. 2015;313(19):1939-1949.



Amyloid Brain Imaging

When should amyloid PET imaging be used to help diagnose Alzheimer's?



Evaluation by dementia expert to assess need for diagnostic testing



Johnson et al., J Nucl Med. 2013

APPROPRIATE

- Persistent or progressive unexplained memory problems and impairments demonstrated by standard medical exams
- Unusual clinical presentation
- Atypically early age of onset

INAPPROPRIATE

- 65 or older and meet standard definitions and tests for Alzheimer's
- No clinical confirmation of impairment
- To determine dementia severity
- Requested solely based on a family history of dementia
- As a substitute for genotyping
- For non-medical reasons

Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: consenso SEMNIM y SEN

Utilización clínica de los estudios de PET Amiloide

Perfil del paciente

- Deterioro Cognitivo bien caracterizado clínicamente, de forma objetiva.
- Sospecha de una etiología neurodegenerativa tras haber descartado razonablemente otras causas de demencia (analítica, neuroimagen estructural).
- Origen incierto a pesar de la realización de pruebas complementarias estándar (objetivo: descartar o confirmar el diagnóstico de EA, o facilitar el diagnóstico diferencial).
- Cuando la información de la prueba vaya a aumentar la certeza diagnóstica y, en consecuencia, facilitar el manejo del paciente.

Indicaciones fuera del ámbito clínico (Investigación)

- Cribado de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas en fases asintomáticas o de quejas subjetivas de pérdida de memoria
- Marcador subrogado o para la monitorización de la respuesta terapéutica en el desarrollo de ensayos de nuevos tratamientos

Impacto Clínico Imagen PET Amiloide

Cambio del diagnóstico clínico inicial: 23% -38% de los casos

Reducción de casos atípicos o inciertos de 39,4% a un 16%

Newberg. J NuclMed 2012
OssenkopppeAlzheimer's & Dementia. 2013
LaforceAm J AlzheimersDis Other Demen. 2010
SchipkeDement GeriatrCognDisord. 2012

Mejora el grado de certeza clínica: clarifica el pronóstico y favorece la utilización razonable de los recursos médicos

- Certeza diagnóstica de un 71% a un 87% OssenkopppeAlzheimer's & Dementia. 2013
- Mejora un 49% FrederiksenDement GeriatrCognDis Extra. 2012
- Probabilidad pre-test 48% Probabilidad post-test 79% PanegyresBMC Neurology 2009
- Disminuye la variabilidad interobservador Foster. Brain2007
Kappa 0,31-0,42 → 0,73-0,78

Efectos sobre el tratamiento

- PET-Amiloide + : aumento un 18% Grundman Alzheimer Dis AssocDisord. 2013
- PET-Amiloide -: disminuye un 23%
- Inicio de tratamiento en un 64% LaforceAm J AlzheimersDis Other Demen. 2010

Evaluación de la progresión ¿Monitorización del tratamiento?

PET Amiloide: selección y monitorización ensayos

Bapineuzumab

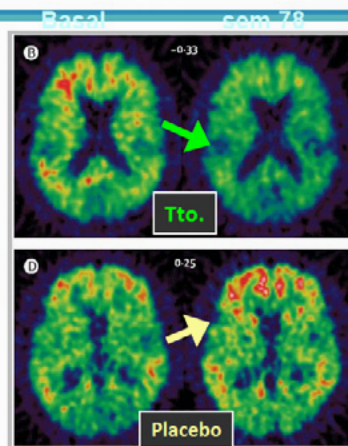
Rinne et al. *Lancet Neurol* 2010

Grupos: Tto. N=20: Placebo N=8

Resultados: (cambio de índice de captación)

- Tto. disminución 0.09
- Placebo incremento 0.15

*No efectos significativos en la sintomatología!



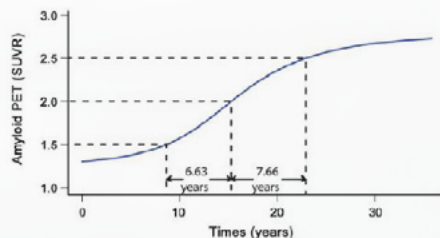
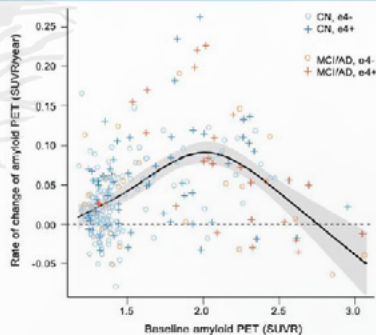
Solanezumab

resultados prometedores en fases tempranas (n > 2000 pacientes)

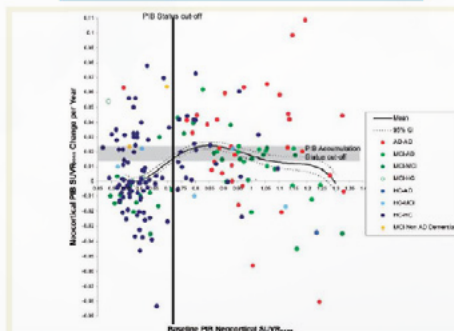
Anti-amyloid Treatment in asymptomatic Alzheimer's Disease (A4)
DIAN treatment trial

Curso temporal del depósito de Amiloide

JR. Clifford, et al. *Neurology* 2013



N. Villain, et al. *Brain* 2012



- Extensa ventana terapéutica para intervenciones dirigidas a reducir el depósito de nuevo amiloide.
- Los tratamientos pueden ser menos efectivos si se han alcanzado niveles de plateau

CONCLUSIONES

Neuroimagen PET

Visualización y cuantificación in vivo de procesos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer: depósito patológico de proteínas y disfunción sináptica antes de la aparición de la atrofia

Aplicación Clínica:

- Apoyo para diagnóstico fiable desde de las fases tempranas
- Diagnóstico diferencial entidades neurodegenerativas con demencia
- Aumenta la confianza diagnóstica; Cambio de tratamiento

Aplicación en el desarrollo de nuevas terapias:

- Selección de pacientes en ensayos clínicos
- Evaluación de respuesta

Referencias

Ikonomovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al.
Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131:1630-45.

Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al.
Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011; 305:275-83.

Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al.
Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimer&Dementia* 2015;11:964-74.

Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al.
Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(19):1924-38.

Jack CR Jr1, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al.
Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet* 2010; 9(1):119-28.

Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL.
Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2015; 34(5):303-13.

Johanson KA Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *JNM* 2013; 54(7):1011-3.

Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al.
Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2008; 132(Pt 5):1310-23.

Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al.
Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*, 2013; 81(5):487-500.

Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(19):1939-49.

Rinne JO1, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, et al.
11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010; 9(4):363-72.

Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe V, Vemuri P, et al.
Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology* 2013; 81(20):1732-40.

Villain N1, Chételat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, et al.
Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*, 2012; 135(Pt 7):2126-39.

Cómo garantizar la certeza en el diagnóstico y el tratamiento apropiado para los pacientes: objetivos para interactuar con las autoridades sanitarias

Jesús María Rodrigo

Director Ejecutivo de CEAFA

Madrid

La importancia de un diagnóstico temprano y certero

- La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo, que representa una pérdida respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía funcional del paciente.
- La incidencia anual de la demencia en España se sitúa entre 10-15/1.000 personas entre la población mayor de 65 años.
- En España, la prevalencia de la EA se sitúa alrededor del 6% en las personas mayores de 70 años, representando el 70% del total de las demencias.
- La demencia cursa frecuentemente con síntomas conductuales y psicológicos.
- La EA, ya desde sus etapas más tempranas, se asocia a una acumulación cerebral de β -amiloide.
- Actualmente no existe cura para la EA, aunque el tratamiento sintomático se realiza con inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y/omemantina
- La identificación precoz de los pacientes con EA y el diagnóstico preciso del tipo de demencia, son importantes para la optimización de la atención al paciente y la elección e inicio del tratamiento adecuado
- El uso de marcadores biológicos (como el β -amiloide) puede ayudar a mejorar el diagnóstico de las demencias

¿Qué hemos aprendido hoy?

- Gracias a los biomarcadores específicos de amiloidosis cerebral, y basándose en la definición de EA prodrómica proporcionada por los nuevos criterios diagnósticos, 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.
- Gracias a su alta especificidad y sensibilidad, los marcadores BetaAmyloid facilitan 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.

Desgraciadamente, las barreras económicas dificultan el acceso del paciente a estas nuevas tecnologías

- Especialmente en determinados grupos de pacientes, la información que proporcionan 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, tienen un inicio temprano de los síntomas clínicos, presentan un deterioro cognitivo rápidamente progresivo
- 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 han sido aprobados por el gobierno nacional, pero debido a las políticas de contención de gasto, existen importantes barreras que superar a nivel autonómico y hospitalario

Se debería disponer de un diagnóstico certero al menos en aquellos casos en los que un tratamiento no apropiado puede provocar importantes efectos secundarios

- 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.
- 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.

Coste de los marcadores beta amiloides para facilitar el diagnóstico para la mayoría de los pacientes complejos

	Population Total (1)	Pop. 60-74 yrs (2)	60 - 74 yrs Dementia Incidence 1% (3)	Most difficult cases, 10% (4)	Cost of AB PET imaging (5)
Total Nacional	41.563.443	6.629.671	60297	6030	10.230.429
Andalucía	7.713.331	991.132	9911	991	1.664.924
Aragón	1.179.736	183.880	1839	186	315.996
Asturias	1.027.472	174.737	1747	175	297.053
Balears	878.364	117.254	1173	117	199.332
Canarias	1.806.130	223.939	2239	224	360.696
Cantabria	555.005	83.818	838	84	142.491
Castilla y León	2.376.978	367.180	3672	367	658.206
Castilla-La Mancha	1.890.642	251.730	2512	251	430.491
Cataluña	4.910.000	972.117	9721	972	1.632.599
Comunitat Valenciana	4.253.840	618.249	6182	618	1.051.623
Extremadura	1.065.803	148.257	1483	148	252.037
Galicia	2.468.747	450.040	4501	450	795.116
Madrid	6.476.622	790.847	7908	791	1.344.431
Murcia	1.148.007	154.393	1544	154	262.488
Navarra	1.041.446	83.977	839	86	148.161
Pais Vasco	2.041.446	335.740	3358	336	570.896
La Rioja	277.052	42.464	425	42	72.182
Ceuta	78.100	7.844	80	8	13.539
Melilla	70.302	6393	64	6	10.848

Sources:
 (1) & (2) INE 2013
 (3) Internal estimate
 (4) Internal estimate: patients with atypical presentation or early onset where information on Beta Amyloid plaques is essential to confirm diagnosis & choose most appropriate treatment
 (5) Based on cost of €1050 for tracer + €350 for procedure

¿Cómo podemos convencer al Gobierno central y a las Comunidades Autónomas para que asignen los recursos económicos necesarios para estos pacientes?

Estos son los objetivos para nuestros grupos de trabajo:

- Quiénes son los principales decisores políticos a contactar
- Cómo ser efectivos en la comunicación
- Cómo crear conciencia
- Cómo realizar el seguimiento
- Qué apoyo o ayuda se precisa de CEAFA/Piramal
- Cuáles el éxito es perado

Selecciona el grupo en el que trabajarás durante la próxima hora.

Discutir y analizar en profundidad teniendo en consideración las experiencias de los otros miembros del grupo.

Volver después de 45 minutos con el resultado de vuestra discusión y con ideas para un plan de acción.

Retos en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Dr. Pablo Martínez-Lage

Centro de Investigación y Terapias Avanzadas

Fundación CITA-Alzheimer Fundazioa.

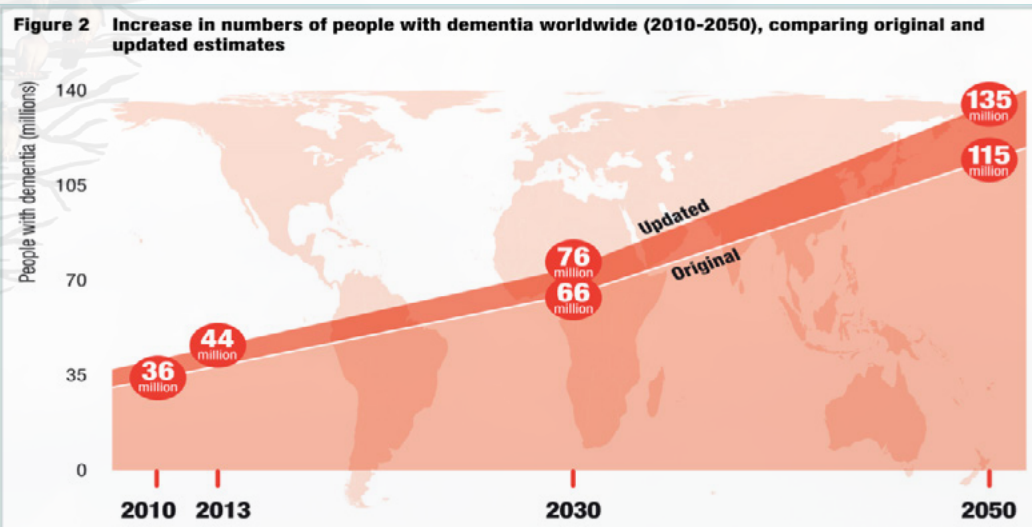
Donostia/San Sebastián

Prevalencia de demencia en la UE, 2013(1) (2/2)

Country	Men	Women	Total	% of population
Latvia	8,902	26,812	35,714	1.60
Lithuania	12,567	34,768	47,335	1.44
Luxembourg	2,327	4,662	6,989	1.34
Malta	1,878	3,423	5,301	1.26
Netherlands	83,247	162,314	245,561	1.47
Poland	150,371	350,721	501,092	1.31
Portugal	62,260	120,266	182,526	1.71
Romania	90,484	179,820	270,304	1.26
Slovakia	17,834	40,774	58,608	1.07
Slovenia	9,324	22,711	32,035	1.57
Spain	280,149	538,197	818,346	1.75
Sweden	60,479	112,656	173,135	1.82
United Kingdom	360,581	677,210	1,037,791	1.65
Total	2,866,771	5,835,262	8,702,033	Average 1.55

Alzheimer Europe. The prevalence of dementia in Europe. 2013; <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Country-comparisons/The-prevalence-of-dementia-in-Europe>. Accessed 16 November 2014

Proyección de la prevalencia de demencia 2010- 2050(1)



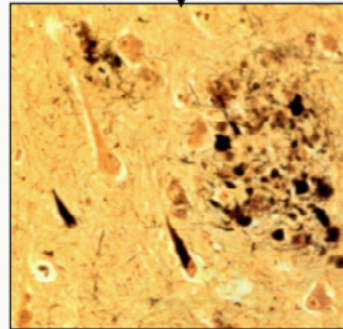
Prince M, et al. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013-2050. London: Alzheimer's Disease International; 2013: <http://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief>. Accessed 14 November 2014

El paradigma clínico - patológico

DEMENCIA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



DETERIORO COGNITIVO - DEMENCIA

Enfermedades neurodegenerativas

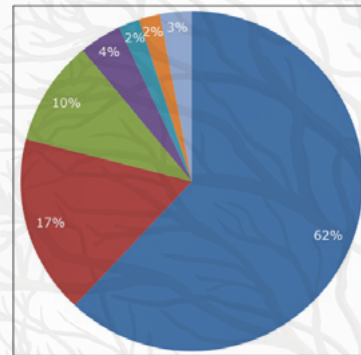
ALZHEIMER

Enfermedad con cuerpos de LEWY Parkinson

Degeneraciones Frontotemporales

Otras enfermedades

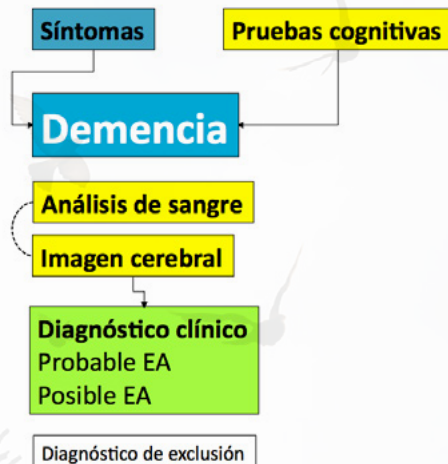
Enfermedades vasculares



- Alzheimer's disease (62%)
- Vascular dementia (17%)
- Mixed dementia (10%)
- Dementia with Lewy bodies (4%)
- Frontotemporal dementia (2%)
- Parkinson's dementia (2%)
- Other (3%)

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

NINCDS-ADRDA McKahn G, 1984



Demencia

DEMENCIA. Criterios DSM-IV

A) Desarrollo de déficit cognoscitivos múltiples que se manifiestan por:

1. Alteración de la **memoria**
2. Una o mas de las siguientes
 - Afasia
 - Apraxia
 - Agnosia
 - Alteración de la función ejecutiva

B) Los defectos cognoscitivos de A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para provocar un **deterioro significativo de la actividad social o laboral**

Estos ítems representan un déficit respecto a un nivel superior previo de funcionamiento

Special Article

Neurology 2001;56:1143-1153

CME



Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the
American Academy of Neurology

D.S. Knopman, MD; S.T. DeKosky, MD; J.L. Cummings, MD; H. Chui, MD; J. Corey-Bloom, MD, PhD;
N. Relkin, MD, PhD; G.W. Small, MD; B. Miller, MD; and J.C. Stevens, MD

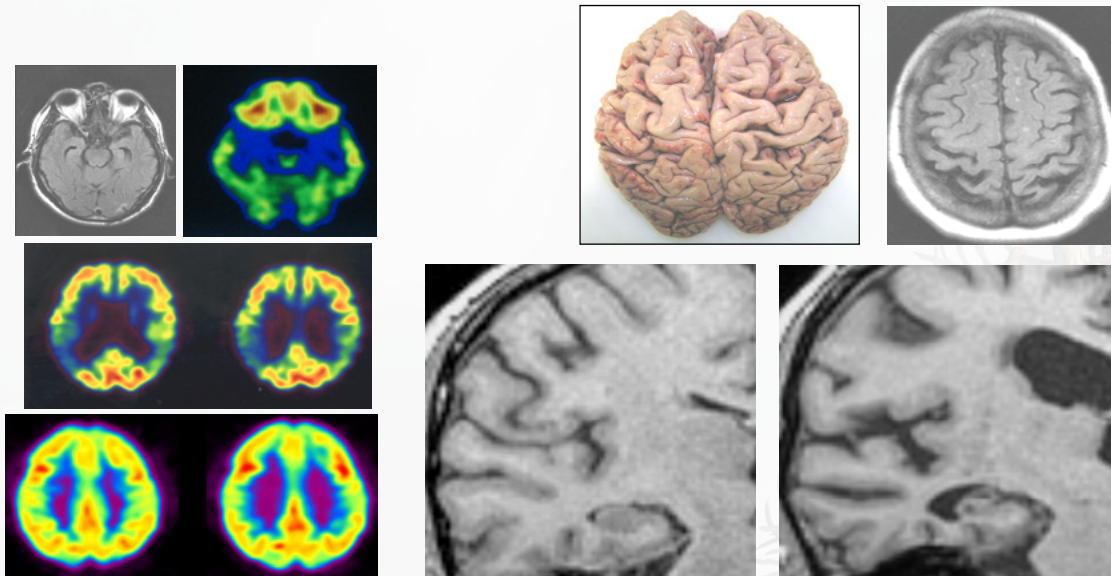
Criterios NINCDS-ADRDA de EA

Probable Sensibilidad media 81% (49-100%)
Especificidad media 70% (47-100%)

Posible Sensibilidad 93% (85 - 96%)
Especificidad 48% (32 - 61%)

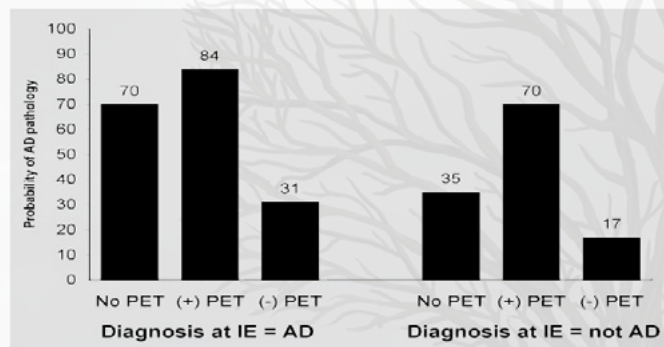
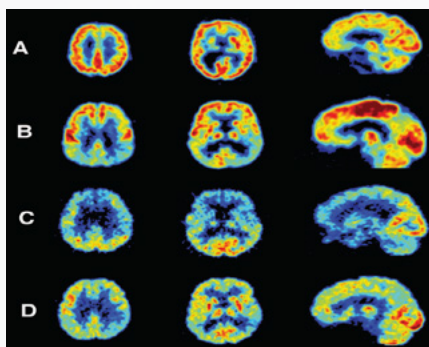
Buena sensibilidad. especificidad mejorable

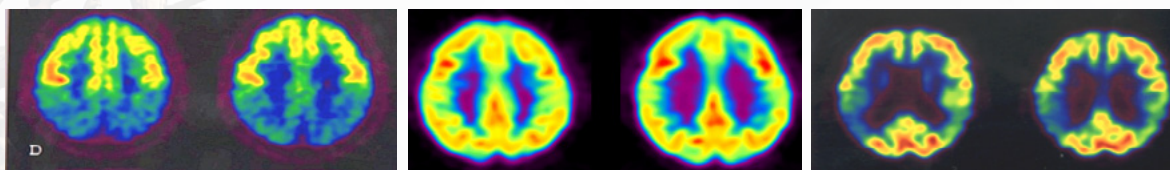
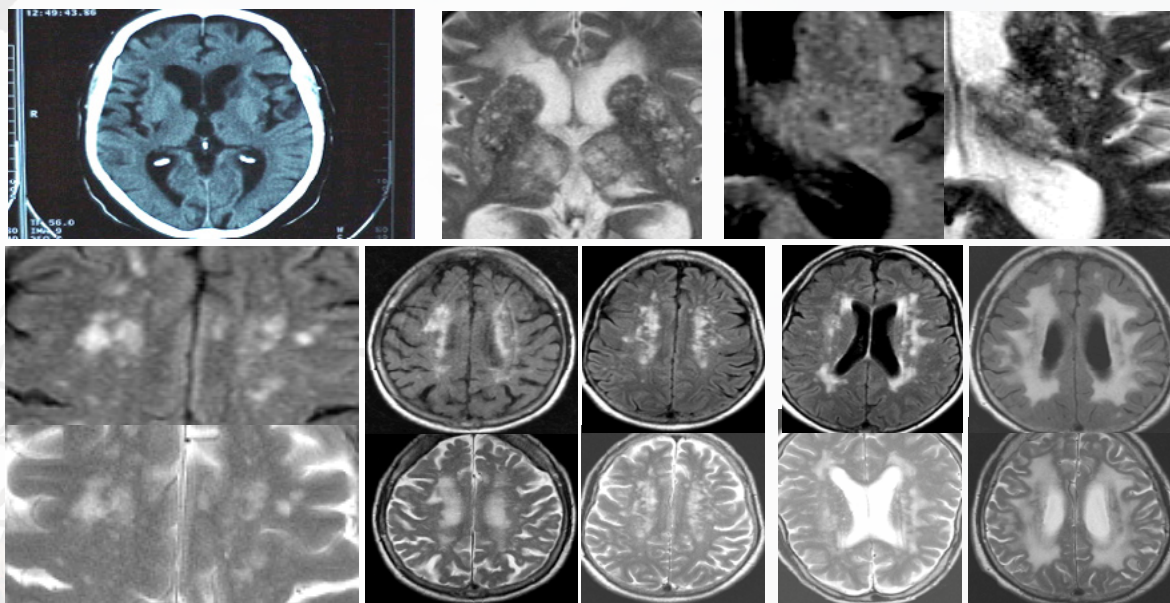
Enfermedades neurodegenerativas



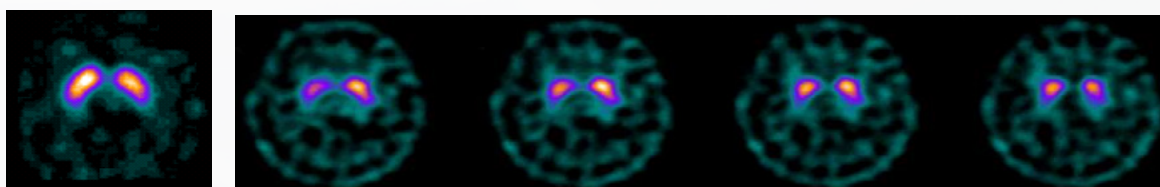
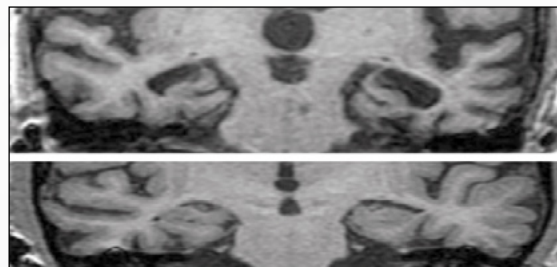
What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia?

Results: Sensitivity of the IE for the pathologic diagnosis of AD was 0.76, and specificity was 0.58; PET had values of 0.84 and 0.74, and FE had values of 0.88 and 0.63. Positive predictive values for IE, PET, and FE were 0.70, 0.81, and 0.76. Negative predictive values were 0.65, 0.78, and 0.80. The diagnosis of AD was associated with a 70% probability of detecting AD pathology; with a positive PET scan this increased to 84%, and with a negative PET scan this decreased to 31%. A diagnosis of not AD at IE was associated with a 35% probability of AD pathology, increasing to 70% with a positive PET scan.

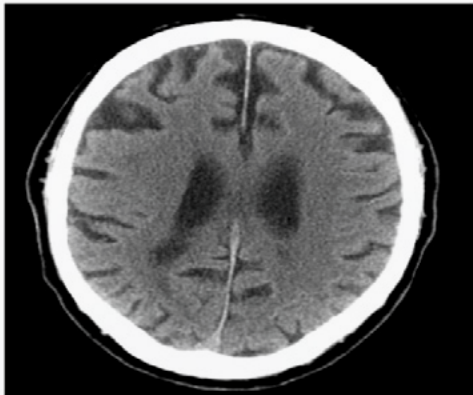




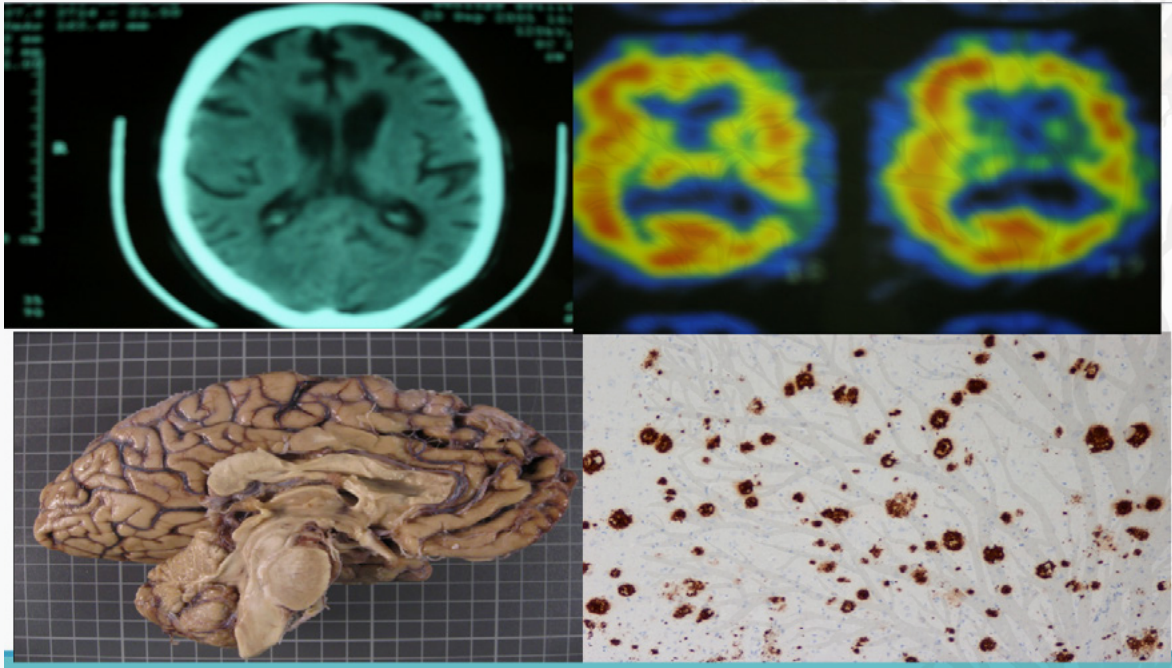
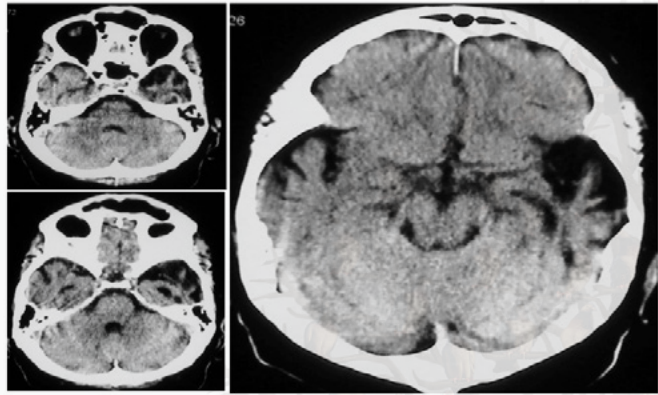
Enfermedad con
 cuerpos de Lewy



**Demencia Frontotemporal v.
conducta**



**Demencia Frontotemporal
v. Demencia semántica**




Special Article Neurology 2001;56:1143-1153

**Practice parameter:
Diagnosis of dementia
(an evidence-based review)**

Report of the Quality Standards Subcommittee of the
American Academy of Neurology

D.S. Knopman, MD; S.T. DeKosky, MD; J.L. Cummings, MD; H. Chui, MD; J. Corey-Bloom, MD, PhD;
N. Relkin, MD, PhD; G.W. Small, MD; B. Miller, MD; and J.C. Stevens, MD



TAC	Sensibilidad	95%	Especificidad	40%
TAC/RM		77-92%		49-95%
SPECT	Certeza	62,9% (MMSE > 20)		81,2% (MMSE < 20)
PET		87,2% (MMSE > 20)		100% (MMSE < 20)

Las exploraciones complementarias pueden mejorar la especificidad pero hay mucha variabilidad en los resultados y los resultados parecen mejorables en demencia leve

Clinicopathologic Study of Alzheimer's Disease: Alzheimer Mimics

Yong S. Shim^{a,*}, Catherine M. Roe^b, Virginia D. Buckles^b and John C. Morris^{b,*}

^aDepartment of Neurology, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon, Gyeonggi-do, South Korea

^bKnight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

533 pacientes con Dx de EA

77,6%	EA
6,5%	Lewy
4,1%	EA insuficiente
2,8%	DV
2,6%	DFT
1,8%	<u>ScI</u> Hip
4,3%	Otros

Characterizing Apolipoprotein E ε4 Carriers and Noncarriers With the Clinical Diagnosis of Mild to Moderate Alzheimer Dementia and Minimal β-Amyloid Peptide Plaques

Sarah E. Monsell, MS; Walter A. Kukull, PhD; Alex E. Roher, MD, PhD; Chera L. Maarouf, BS; Getdy Serrano, PhD; Thomas G. Beach, MD, PhD; Richard J. Caselli, MD; Thomas J. Montine, MD, PhD; Eric M. Reiman, MD

JAMA Neurol. 2015;72(10):1124-1131.

Table 2. APOE4 Noncarriers With the Clinical Diagnosis of Mild to Moderate Alzheimer Dementia by Postmortem Assessment of Neuritic Plaque Density*

Characteristic	APOE4 Noncarriers		P Value
	No or Sparse Neuritic Plaques	Moderate or Frequent Neuritic Plaques	
Neuritic plaque frequency, No. (%) ^a	37 (37.0)	63 (63.0)	
Diffuse AB plaques, No. (%) ^b			
None	19 (51.4)	0	
Sparse	9 (24.3)	4 (6.3)	<.001 ^d
Moderate	2 (5.4)	14 (22.3)	
Frequent	4 (10.8)	42 (66.7)	
Braak stage score, No. (%) ^c			
0	3 (8.3)	0	
I-II	17 (47.2)	3 (4.8)	<.001 ^f
III-IV	13 (36.1)	26 (41.3)	
V-VI	3 (8.3)	34 (54.0)	

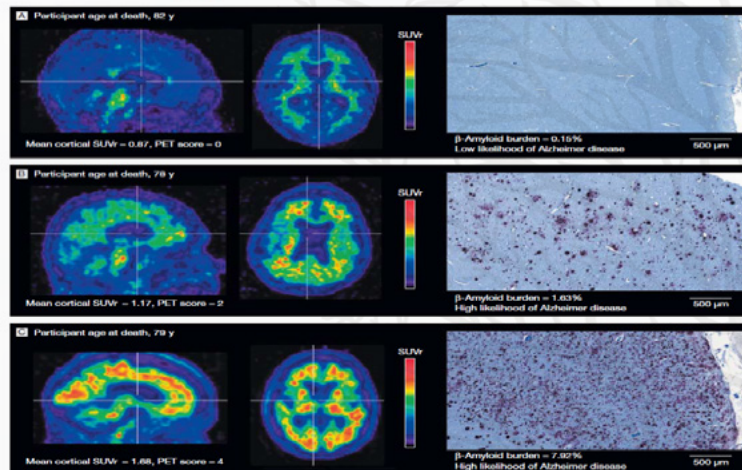
Table 3. APOE4 Carriers With the Clinical Diagnosis of Mild to Moderate Alzheimer Dementia by Postmortem Assessment of Neuritic Plaque Density*

Characteristic	APOE4 Carriers		P Value
	No or Sparse Neuritic Plaques	Moderate or Frequent Neuritic Plaques	
Neuritic plaque frequency, No. (%) ^a	13 (13.0)	87 (87.0)	
Diffuse AB plaques, No. (%) ^b			
None	2 (15.4)	1 (1.1)	.001 ^d
Sparse	2 (15.4)	0	
Moderate	3 (23.1)	16 (18.4)	
Frequent	6 (46.1)	65 (74.7)	
Braak stage score, No. (%)			
0	0	1 (1.1)	
I-II	7 (53.8)	5 (5.7)	<.001 ^f
III-IV	5 (38.5)	27 (31.0)	
V-VI	1 (7.7)	54 (62.1)	

Use of Florbetapir-PET for Imaging β-Amyloid Pathology

JAMA. 2011;305(3):275-283

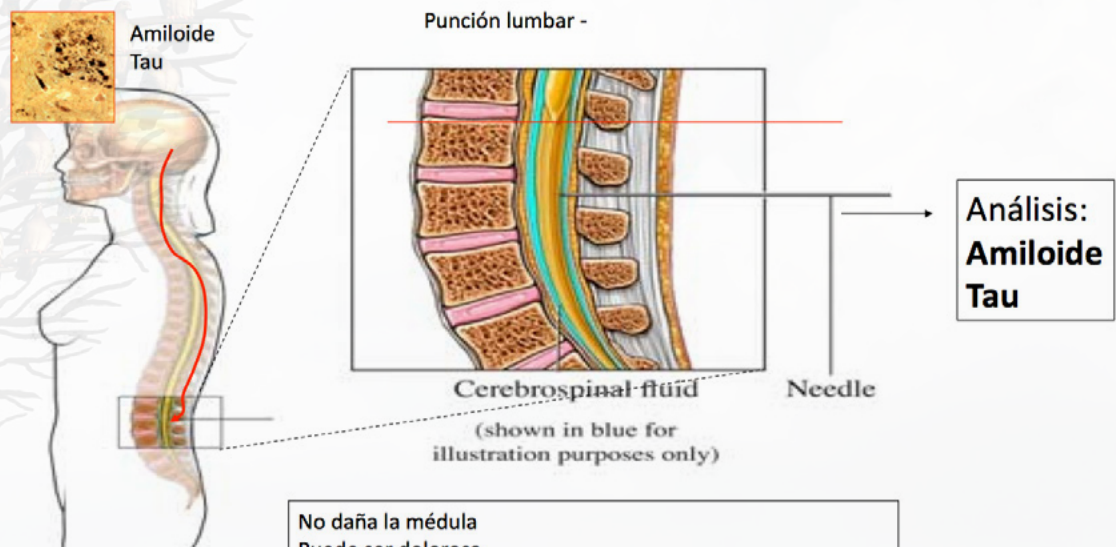
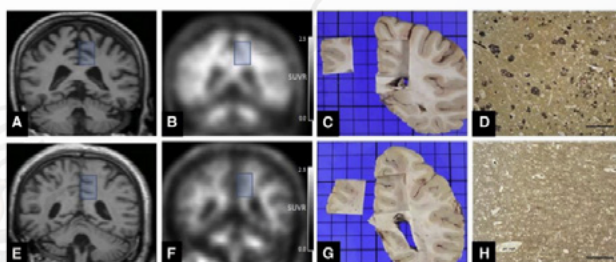
Christopher M. Clark, MD
Julie A. Schneider, MD
Barry J. Bedell, MD, PhD
Thomas G. Beach, MD, PhD
Warren B. Bilker, PhD
Mark A. Mintun, MD
Michael J. Pontecorvo, PhD
Franz Heffl, PhD
Alan P. Carpenter, PhD
Matthew L. Flitter, BA
Michael J. Krautkramer, BS
Hank F. Kung, PhD
R. Edward Coleman, MD
P. Murali Doraiswamy, MD
Adam S. Fleisher, MD, MAS
Marwan N. Sabbagh, MD
Carl H. Sadowsky, MD
P. Eric M. Reiman, MD
Simone P. Zehntner, PhD
Daniel M. Skovronsky, MD, PhD
for the AV45-A07 Study Group



Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study

Osama Sabri, Marwan N. Sabbagh, John Seibyl, Henrik Barthel, Hiroyasu Akatsu, Yasuomi Ouchi, Kohei Senda, Shigeo Murayama, Kenji Ishii, Masaki Takao, Thomas G. Beach, Christopher C. Rowe, James B. Leverenz, Bernardino Ghetti, James W. Ironside, Ana M. Catafau, Andrew W. Stephens, Andre Mueller, Norman Koalin, Anja Hoffmann, Katrin Roth, Cornelia Reininger, Walter J. Schulz-Schaeffer

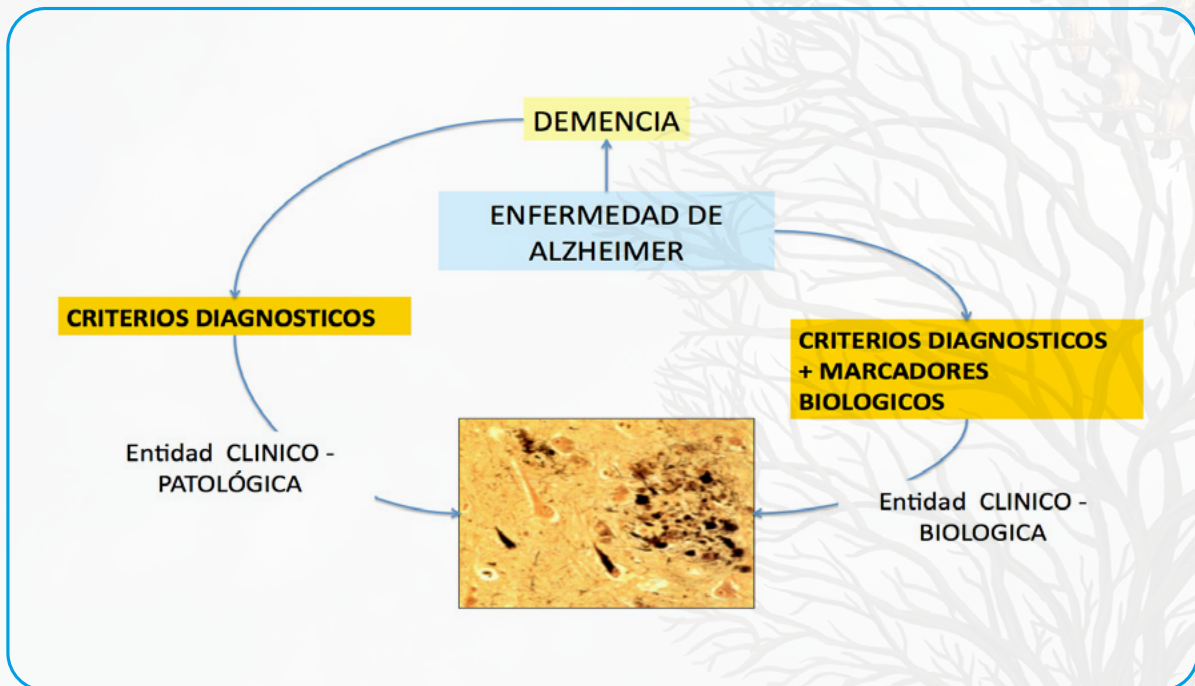
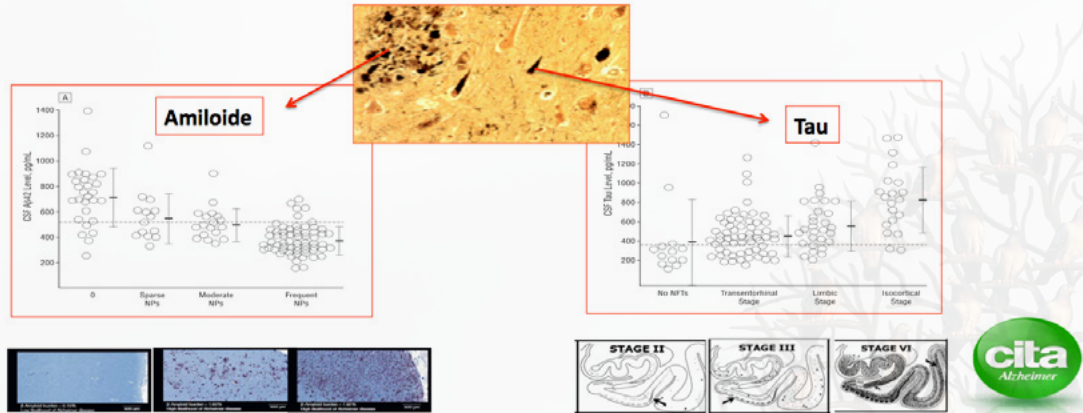
Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association
 Volume 11, Issue 8, Pages 964-974 (August 2015)
 DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004



No daña la médula
 Puede ser dolorosa
 En las condiciones adecuadas no tiene complicaciones graves
 A veces dolor de cabeza

Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain

Tero Tapiola, MD, PhD; Irina Alafuzoff, MD, PhD; Sanna-Kaisa Herukka, BM; Laura Parkkinen, PhD; Päivi Hartikainen, MD, PhD; Hilke Soininen, MD, PhD; Tuula Pirttilä, MD, PhD *Arch Neurol*. 2009;66(3):382-389



DIAGNÓSTICO CLÍNICO

NINCDS-ADRDA McKahn G, 1984

El diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer

NIA-AA, Mc Kahn G, 2011

El diagnóstico de demencia por (de la) enfermedad de Alzheimer

NIA-AA, Albert MS, 2011

El diagnóstico de deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer

NIA-AA, Sperling RA, 2011

Aproximación a la definición de las fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer

NIA-AA, Mc Kahn G, 2011

Probable demencia por enfermedad de Alzheimer (criterios "centrales")

Hay demencia

- Inicio insidioso
- Datos que apoyan la existencia de un **empeoramiento progresivo** (contado u observado)
- El déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación
 - **Amnésico** (lo más frecuente)
 - **No amnésico** Trastorno del lenguaje
Trastorno visuoperceptivo
Disfunción ejecutiva
- El diagnóstico de EA Probable **no debe hacerse** si hay:
 - Enfermedad vascular sustancial concomitante
 - Síntomas (no necesariamente cognitivos) de Enfermedad con cuerpos de Lewy
 - Datos prominentes de DLFT (variante de conducta, lenguaje o demencia semántica)
 - Cualquier otra enfermedad neurológica o no, o toma de fármacos, con potencial efecto sobre la cognición

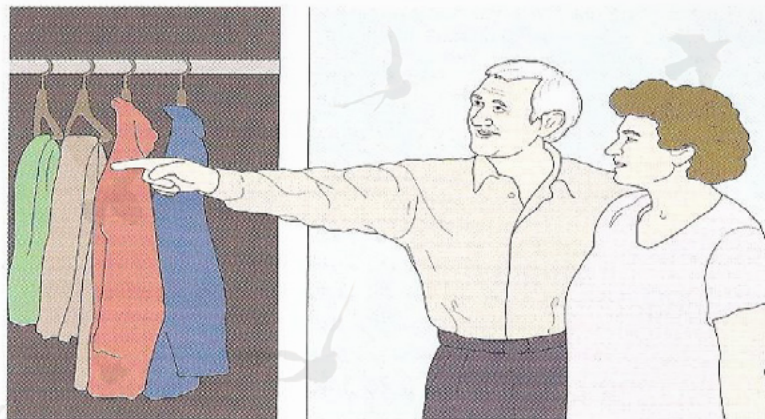
DIAGNÓSTICO CLÍNICO NIA-AA, Mc Kahn G, 2011

Probable demencia por enfermedad de Alzheimer ...
... **con evidencia del proceso fisiopatológico de EA**

In persons who meet the core clinical Criteria for probable AD dementia biomarker evidence may increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process. However, we do not advocate the use of AD biomarker tests for routine diagnostic purposes

Cuando hay demencia y el cuadro es típico no es necesario utilizar los biomarcadores

(+) access to biomarkers is limited to varying degrees in community settings. Presently, the use of biomarkers to enhance certainty of AD pathophysiological process may be useful in three circumstances: investigational studies, clinical trials, and as optional clinical tools for use where available and when deemed appropriate by the clinician.



Copyright © 1999 Barry Reisberg, M.D.

Demencia Moderada

- **Imposible la supervivencia independiente**, sin ayuda.
- No se recuerdan eventos recientes, ni su dirección o el día que hace. Se afecta la memoria remota. Desorientación más marcada, incluso espacial en la calle.
- Limitación en actividades instrumentales (transporte público, electrodomésticos) Pero puede mantener algunas rutinas con ayuda.
- Fallos incipientes en actividades básicas como elegir la ropa.
- Síntomas conductuales.



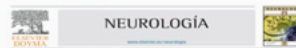
Copyright © 1999 Barry Reisberg, M.D.

Demencia Leve

- Fallos de memoria evidentes, desorientación en el tiempo.
- Pueden recordar su dirección, o el día que hace, o noticias recientes muy relevantes.
- **Podrían sobrevivir independientemente en entornos poco exigentes.** Dificultad con las cuentas, organizar las compras, comidas, hacer recados u otras actividades más o menos complejas.
- Apatía, depresión, aplanamiento afectivo, a la defensiva, irritabilidad.

Estadio evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. Estudio EACESM

J. Alom Poveda^a, M. Baquero^{b,*} y M. González-Adalid Guerreiro^c



Demencia	MMSE	
	MMSE	%
Leve	> 20	30%
Moderada	10-20	64%
Avanzada	< 10	6%

de la EA. El uso del MMSE como herramienta para clasificar la gravedad de la demencia podría sobreestimarla en un grupo de pacientes con bajo nivel de instrucción. No obstante, lo consideramos más fiable que el CDR, escala que en

nuestro medio tiene un uso mucho menos extendido y con la que muchos investigadores, creemos, están poco entrenados y familiarizados. Las fortalezas del estudio también son

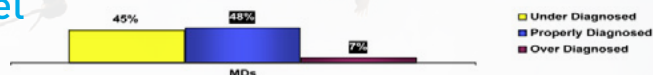
ASSESSING PHYSICIAN ATTITUDES AND PERCEPTIONS OF ALZHEIMER'S DISEASE ACROSS EUROPE

P. MARTINEZ-LAGE, L. FRÖLICH, S. KNOX, K. BERTHET

Valoración de las actitudes y percepciones de los médicos sobre la enfermedad de Alzheimer

Physicians in Spain believe that AD is properly or under diagnosed in their country. Reasons for under diagnosis include not watching for early symptoms, memory loss is a normal part of aging, lack of physician awareness/experience and low public awareness.

Percepciones sobre el diagnóstico de la EA



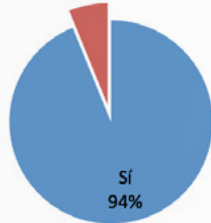
¿Por qué cree usted que la EA está infradiagnosticada en su país?	MDs (n=100)
Los pacientes/familiares no vigilan los síntomas	89%
Falta de "vigilancia" y experiencia para detectar la EA leve	84%
Los pacientes/familiares evitan diagnósticos "desagradables"	76%
Desconocimiento de la EA en la población	82%
Los fallos de memoria son explicables por la edad	89%
Pacientes y familiares "ignoran" conscientemente los síntomas	80%
La comunidad médica DUDA antes las fases iniciales del alzhéimer, hay incertidumbre	76%
No hay buenas herramientas diagnósticas	80%
Como no hay tratamientos eficaces no merece la pena diagnosticarlo pronto	58%
Los médicos se sienten INCOMODOS dando malas noticias	42%

MDQ8/Payor q7 Overall, do you feel that Alzheimer's Disease is under, over or appropriately diagnosed in your country? MDQ8A/Payor Q7A Which of the following would you say is definitely a reason, could be a reason, or is not a reason Alzheimer's Disease is under-diagnosed? ** Question was asked to only those that chose "under-diagnosed" *Note: Question was not asked to Carers & Gen. Pop. *Caution: Small Base Size

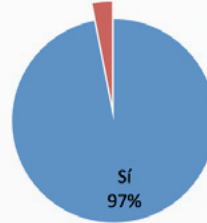
Información

Los médicos se sienten **INCÓMODOS** dando malas noticias

94 % de cuidadores querrían saber si tienen alzhéimer lo antes posible

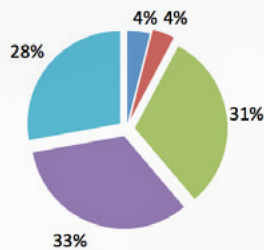


28.- Si usted tuviera la enfermedad de Alzheimer, ¿querría saberlo cuanto antes?



29.- Si un familiar suyo tuviera la enfermedad de Alzheimer, ¿querría saberlo cuanto antes?

33% de cuidadores sintieron alivio con el diagnóstico



- Esto no puede ser cierto, el médico está confundido (el tiempo le dio luego la razón)
- Esto no puede ser cierto, el médico está confundido... y buscamos una segunda opinión de un médico privado
- Sentimos alivio, sabíamos que algo no iba bien y ahora teníamos una explicación
- Nos llevamos un buen disgusto, pero en seguida pudimos afrontarlo bien
- Nos llevamos un buen disgusto y durante unos meses estuvimos perdidos sin saber qué hacer

25.- ¿Podría señalar qué pensamientos tuvo al saber que su familiar tenía enfermedad de Alzheimer (u otro tipo de demencia)?

Falta de “vigilancia” y experiencia para detectar la EA leve.

La comunidad médica DUDA ante las fases iniciales del Alzheimer, hay incertidumbre.

B. Los médicos no están vigilantes ante los primeros síntomas.

Tabla 3. Síntomas iniciales referidos por los cuidadores y porcentaje de profesionales que los considera propios del envejecimiento más que posibles síntomas tempranos de EA

Síntoma	% Cuidadores que lo notaron al inicio	Lo considera más propio de envejecimiento que de enfermedad		
		At. Primaria	Geriatría	Neurología
Olvidar lo reciente	50%	26%	8%	8%
Repetirse	48%	49%	19%	19%
Cambio de carácter	38%	25%	20%	13%
Confundir fechas	36%	62%	38%	30%
Manejo del dinero	31%	28%	16%	5%
Desorientarse (cambio de entorno)	29%	43%	17%	16%
No encontrar las palabras	27%	20%	11%	16%
Ideas de robo	27%	13%	4%	3%
Descuido higiene/aspecto	23%	15%	6%	3%
Desorientarse en trayecto habitual	21%	3%	2%	1%
Compra repetida	19%	10%	5%	3%
No reconocer familiares	9%	3%	1%	2%

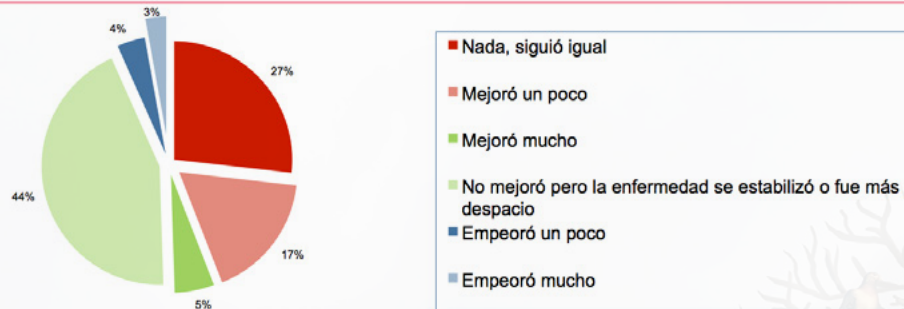
www.knowalzheimer.com

Retraso en el diagnóstico



Como no hay tratamientos eficaces no merece la pena diagnosticarlo pronto

2 de cada 3 cuidadores notaron mejoría o estabilización de los síntomas cuando se inició el tratamiento

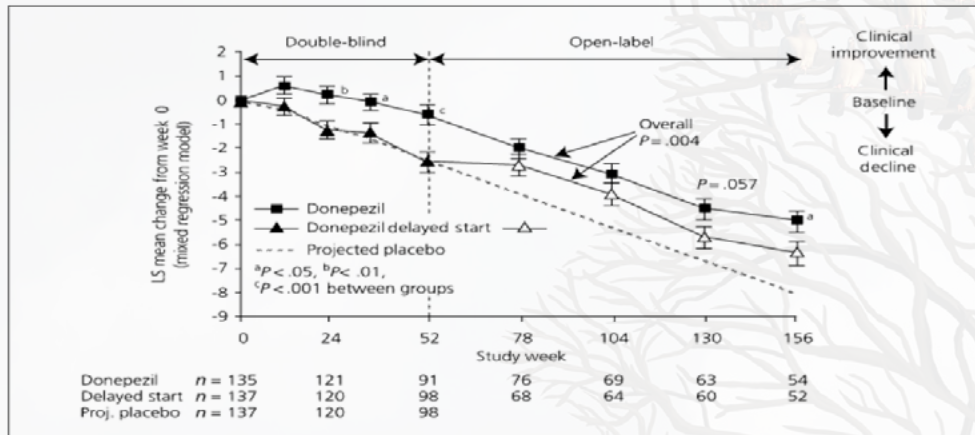


32.- ¿Qué ocurrió tras el inicio el tratamiento?

Alzheimer's disease: the benefits of early treatment

S. G. Gauthier

McGill Centre for Studies in Aging, Montréal, Québec, Canada



Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: Implications for early diagnosis and treatment

J.L. Molinuevo^{a,*}, M.L. Berthier^b, L. Rami^a

Archives of Gerontology and Geriatrics 52 (2011) 18–22

Table 2
 Mean changes in MMSE, MDT and ADFACS scores at 6 months in patients treated with donepezil monotherapy and differences between mild and moderate AD groups, adjusted by baseline score, age and education.

	Total		Adjusted by baseline score, age and education					
	M	p	Moderate AD		Mild AD		Mod-Mild AD	
			M	p	M	p	Diff.	p
MMSE								
Total score	0.0	0.9564	0.0	0.9066	-0.5	0.0913	0.5	0.0997
Orientation	0.0	0.8050	-0.3	0.0404	0.2	0.2469	-0.5	0.0143
Registration	-0.0	0.8386	-0.1	0.0610	-0.0	0.8483	-0.1	0.1562
Attention and calculation	-0.1	0.2597	-0.1	0.5308	0.2	0.1239	-0.3	0.0775
Memory	0.1	0.0026	-0.1	0.2210	0.2	0.0401	-0.3	0.0041
Language	-0.1	0.1001	-0.2	0.0215	0.1	0.1632	-0.4	0.0022
MDT								
Total score	0.1	0.7982	-0.9	0.1047	-0.0	0.9856	-0.9	0.2220
Encoding	-0.0	0.9527	-0.2	0.1592	0.1	0.6058	-0.3	0.1015
Temporal orientation	0.0	0.8964	-0.3	0.0129	0.3	0.0120	-0.6	<0.0001
Semantic memory	-0.2	0.0623	-0.5	0.0066	0.1	0.7732	-0.6	0.0142
Free recall	0.2	0.0018	0.0	0.7734	0.2	0.0980	-0.2	0.2136
Cued recall	0.2	0.0267	-0.1	0.4462	0.1	0.7591	-0.2	0.3643
ADFACS								
Total score	2.1	<0.0001	3.8	<0.0001	2.4	0.0004	1.4	0.0626
IADL	1.4	<0.0001	2.5	<0.0001	1.5	0.0010	1.0	0.0386
BADL	0.7	<0.0001	1.1	<0.0001	0.7	0.0050	0.4	0.2043



ELSEVIER

Souvenaid®

Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 1–10

Alzheimer's
&
Dementia

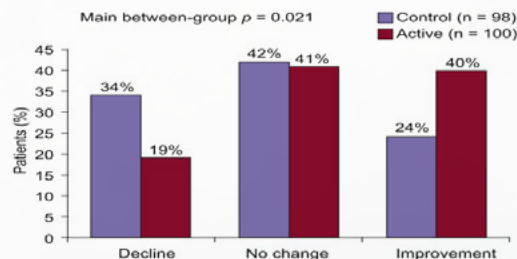
Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial

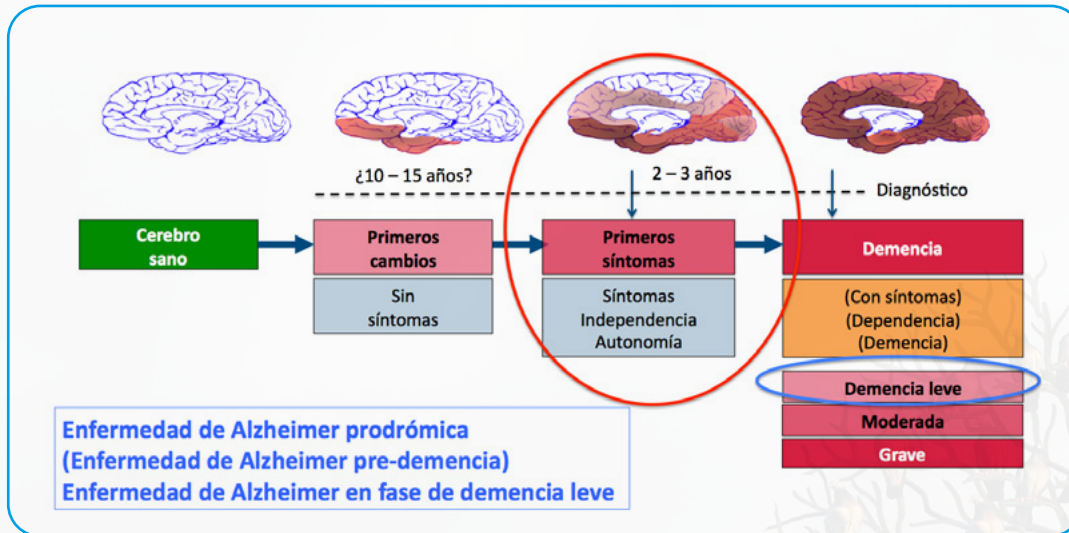
Philip Scheltens^{a,*}, Patrick J. G. H. Kamphuis^b, Frans R. J. Verhey^c, Marcel G. M. Olde Rikkert^d, Richard J. Wurtman^e, David Wilkinson^f, Jos W. R. Twisk^g, Alexander Kurz^h

Results: At 12 weeks, significant improvement in the delayed verbal recall task was noted in the active group compared with control ($P = .021$). Modified Alzheimer's Disease Assessment Scale–cognitive subscale and other outcome scores (e.g., Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input, 12-item Neuropsychiatric Inventory, Alzheimer's disease Co-operative Study–Activities of Daily Living, Quality of Life in Alzheimer's Disease) were unchanged. The control group neither deteriorated nor improved. Compliance was excellent (95%) and the product was well tolerated.

Baseline demographic and clinical characteristics of the intention-to-treat efficacy population (n = 212)¹

Variable	Control (n = 106)	Active (n = 106)
Men	52 (49%)	54 (51%)
Age at screening, yr [range]	73.3 (7.8) [52–92]	74.1 (7.2) [54–87]
BMI at baseline, kg/m ²	26.2 (3.5)	26.2 (4.8)
Years of education beyond primary school	6.0 (4.0)	5.5 (3.9)
Blood pressure, mm Hg		
Systolic	138.7 (18.6)	139.3 (20.0)
Diastolic	80.7 (10.7)	80.4 (10.4)
Median time from AD diagnosis to baseline, d [range]	31.5 [0–1036]	30.0 [–18 to 1932] ¹
MMSE	24.0 (2.5)	23.8 (2.7)
13-Item modified ADAS-cog	25.5 (8.8)	25.9 (7.6)
Median WMS-r delayed verbal memory test [range]	2.0 [0–17]	1.0 [0–16]
Median WMS-r immediate verbal memory test [range]	5.0 [0–19]	4.0 [0–15]
ADCS-ADL	61.9 (10.9)	61.1 (10.5)
Median NPI-12	4.00 [0–54]	4.00 [0–37]
Quality of life–AD (composite score) ²	35.3 (4.7)	34.9 (4.0)





•Deterioro Cognitivo Ligero - MCI (Petersen 1999)

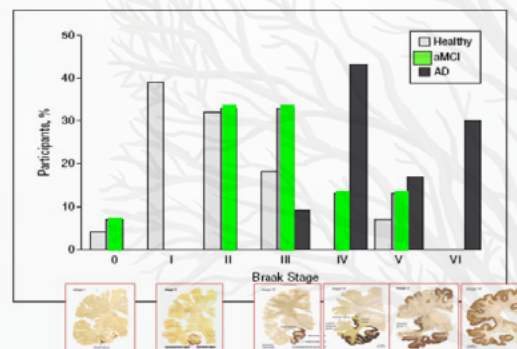
- Quejas de pérdida de memoria
- Normalidad en las actividades de la vida diaria
- Función cognitiva general normal
- Rendimiento en memoria anormal para la edad
- Ausencia de demencia

Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment

Ronald C. Petersen, PhD, MD; Joseph E. Parisi, MD; Dennis W. Dickson, MD; Kris A. Johnson, RN; David S. Knopman, MD; Bradley F. Boeve, MD; Gregory A. Jicha, MD, PhD; Robert J. Ivnik, PhD; Glenn E. Smith, PhD; Eric G. Tangalos, MD; Heiko Braak, MD; Emre Kokmen, MD*

Conclusions: The neuropathologic features of aMCI matched the clinical features and seemed to be intermediate between the neurofibrillary changes of aging and the pathologic features of very early AD.

Arch Neurol. 2006;63:665-672



NIA-AA, Albert MS, 2011

El diagnóstico de **deterioro cognitivo ligero** por enfermedad de **Alzheimer**

Etiología

Once it has been determined that the clinical and cognitive syndrome of the individual is consistent with that associated with AD, but that the individual is not demented, the

Una vez se ha establecido que el síndrome cognitivo es consistente con una sospecha de enfermedad de Alzheimer

BIOMARCADORES

Síntomas (Historia clínica)

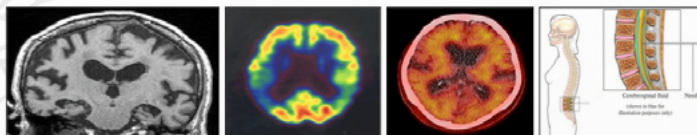
Cognitivos Conductuales
 Actividades diarias (preservadas)
 Exploración

Pruebas cognitivas

Deterioro cognitivo leve

Múltiples causas

Biomarcadores



Depresión
 Fármacos
Alzheimer
 Alcohol
 Vascular
 Vitaminas
 Parkinson

Deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer

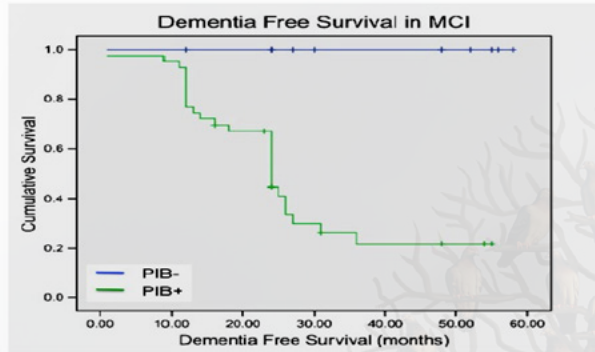
Enfermedad de Alzheimer pre-demencia

Riesgo elevado de demencia a corto plazo: Tratar y Prepararse → Ensayos clínicos ya en marcha

A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease

Agneta Nordberg · Stephen F. Carter · Juha Rinne · Alexander Drzezga · David J. Brooks · Rik Vandenberghe · Daniela Perani · Anton Forsberg · Bengt Långström · Noora Scheinin · Mira Karrasch · Kjell Nägren · Timo Grimmer · Isabelle Miederer · Paul Edison · Aren Okello · Koen Van Laere · Natalie Nelissen · Mathieu Vandenberghe · Valentina Garibotto · Ove Almkvist · Elke Kalbe · Rainer Hinz · Karl Herholz

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:104–114



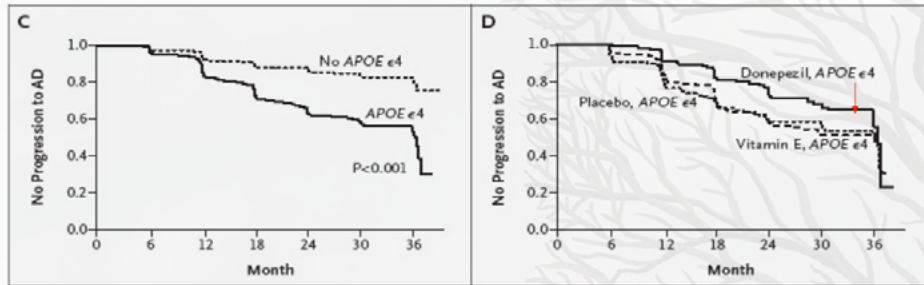
Detecting Dementia Early and Treating Appropriately

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 9, 2005 VOL. 352 NO. 23

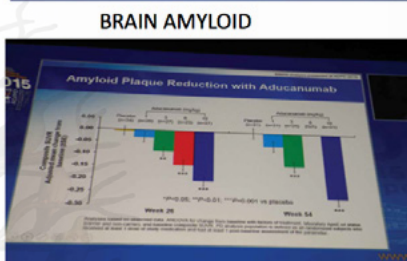
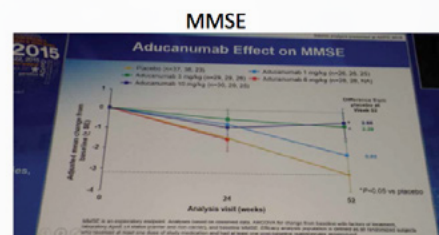
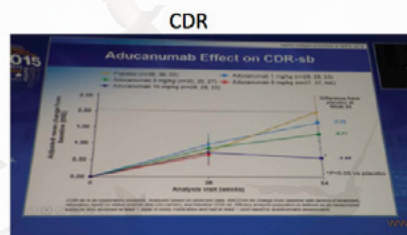
Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment

Ronald C. Petersen, Ph.D., M.D., Ronald G. Thomas, Ph.D., Michael Grundman, M.D., M.P.H., David Bennett, M.D., Rachele Doody, M.D., Ph.D., Steven Ferris, Ph.D., Douglas Galasko, M.D., Shelia Jin, M.D., M.P.H., Jeffrey Kaye, M.D., Allan Levey, M.D., Ph.D., Eric Pfeiffer, M.D., Mary Sano, Ph.D., Christopher H. van Dyck, M.D., and Leon J. Thal, M.D., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group*



Biogen Presents New Data from Phase 1B Study of Investigational Alzheimer's Disease Treatment Aducanumab (BIIB037) at Alzheimer's Association International Conference® 2015

Results Demonstrate Statistically Significant Reduction of Beta Amyloid, Dose-Dependent Slowing of Clinical Decline and Acceptable Safety



Interim Results: Aducanumab Decreases β -Amyloid Plaques

- PET studies showed treatment-related reductions in β -amyloid plaque at weeks 26 and 54
 - Time- and dose-dependent; consistent for mild and prodromal subgroups, for ApoE4 carriers/noncarriers
- MRI studies showed most common adverse events depended on dose and ApoE4 status

Placebo	ApoE4 Carriers*		ApoE4 Noncarriers	
	n	%	n	%
Aducanumab 1 mg/kg	10	33%	10	33%
Aducanumab 3 mg/kg	10	33%	10	33%
Aducanumab 10 mg/kg	10	33%	10	33%
Aducanumab 10 mg/kg	10	33%	10	33%

*ApoE4 carriers: ApoE4 carriers; ApoE4 noncarriers: ApoE4 noncarriers.

<http://www.biospace.com/News/biogen-slides-for-alzheimers-drug-wow-analysts-set/369620>

<http://www.obgyn.net/alzheimer/new-alzheimer-drugs-2-aan-15-you-shouldnt-miss>

<http://www.thestreet.com/story/13085968/1/biogen-alzheimers-and-the-biotech-mania-is-it-a-bubble.html>

Neurología. 2013; 28(8):477-487

Estadio evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. Estudio EACE[☆]

J. Alom Poveda^a, M. Baquero^{b,*} y M. González-Adalid Guerreiro^c



Demencia (1.694 casos en el momento del dx)

MMSE		CDR	
> 20	30%	Possible	0,5 18%
10-20	64%	Leve	1 52%
< 10	6%	Moderada	2 25%
		Avanzada	3 4%

de la EA. El uso del MMSE como herramienta para clasificar la gravedad de la demencia podría sobreestimarla en un grupo de pacientes con bajo nivel de instrucción. No obstante, lo consideramos más fiable que el CDR, escala que en

nuestro medio tiene un uso mucho menos extendido y con la que muchos investigadores, creemos, están poco entrenados y familiarizados. Las fortalezas del estudio también son

Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP

Julio Bonis Sanz¹, María Canto de Hoyos Alonso², Ana Llorente García¹, Miguel Gil García¹, Dolores Montero Corominas¹ y Francisco de Abajo Iglesias^{1,3}

AMBOS SEXOS DE 65 A 110 AÑOS										
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
n	248 568	361 342	415 706	444 241	427 499	412 083	383 074	351 628	343 261	270 470
Diagnóstico ^a										
Demencia	2,97 %	3,23 %	3,43 %	3,61 %	3,74 %	3,97 %	4,05 %	4,12 %	4,15 %	4,17 %
Prevalencia de tratamiento en pacientes con demencia ^b										
IACE (% del total)	23,13 % (100 %)	24,00 % (87 %)	25,41 % (80 %)	26,01 % (76 %)	27,08 % (72 %)	27,50 % (70 %)	28,05 % (70 %)	29,31 % (69 %)	28,74 % (68 %)	27,74 % (68 %)
Memantina (% del total)	N/A	1,89 % (7 %)	3,94 % (12 %)	5,02 % (15 %)	6,52 % (17 %)	7,25 % (18 %)	7,11 % (18 %)	7,52 % (18 %)	7,52 % (18 %)	7,09 % (17 %)
IACE + memantina (% del total)	N/A	1,69 % (6 %)	2,46 % (8 %)	2,92 % (9 %)	3,89 % (11 %)	4,87 % (12 %)	4,98 % (12 %)	5,59 % (13 %)	6,07 % (14 %)	6,29 % (15 %)
Prevalencia de uso en población mayor de 64 años ^c										
IACE (% del total)	0,86 % (100 %)	0,99 % (87 %)	1,12 % (81 %)	1,24 % (78 %)	1,36 % (73 %)	1,49 % (71 %)	1,58 % (71 %)	1,71 % (71 %)	1,70 % (70 %)	1,68 % (70 %)
Memantina (% del total)	N/A	0,07 % (6 %)	0,15 % (11 %)	0,21 % (13 %)	0,29 % (16 %)	0,34 % (17 %)	0,36 % (16 %)	0,37 % (15 %)	0,37 % (15 %)	0,35 % (15 %)
IACE + memantina (% del total)	N/A	0,08 % (7 %)	0,11 % (8 %)	0,15 % (9 %)	0,20 % (11 %)	0,25 % (12 %)	0,28 % (13 %)	0,33 % (14 %)	0,36 % (15 %)	0,37 % (15 %)

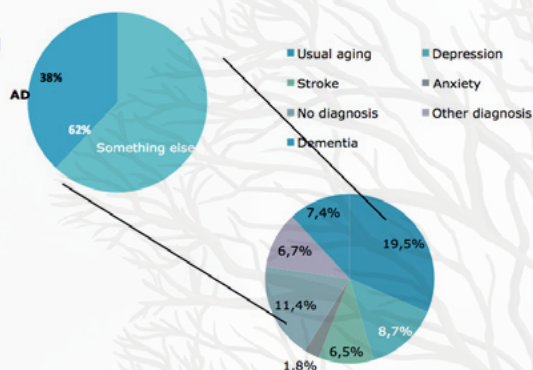
El diagnóstico a tiempo y lo más certero posible es crucial

Hay un alto grado de error diagnóstico.
Hay un retraso en el diagnóstico.
El diagnóstico a tiempo y acertado es crucial para el tratamiento apropiado

In a study of 1480 caregivers of patients, experienced physicians accurately diagnosed AD in only **38% of cases on the first visit**

In the majority of cases (62%), physicians diagnosed patients with 'something else' ⁽¹⁾

In a study of patients diagnosed by expert neurologists, 39% of patients initially diagnosed with non-AD dementias were revealed to have AD pathology at autopsy⁽²⁾



Knopman D, Donohue JA, Guterman EM. Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. J Am Geriatr Soc. 2000;48(3):300-304.

Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol. 2012;71(4):266-273.

CONCLUSIONES

- El **diagnóstico** de demencia por enfermedad de Alzheimer es **¿sencillo?**
 - **El diagnóstico del tipo de demencia es crucial** (tratamiento, pronóstico, manejo, etc.)
 - El **retraso en el diagnóstico** puede estar originado en
 - Retraso en la llegada/derivación
 - Incertidumbre en fases de demencia leve
 - Actitudes nihilistas y paternalistas de los médicos
 - El **diagnóstico a tiempo** (demencia leve) tiene consecuencias y beneficios importantes.
- TRATAMIENTO**
- Hay biomarcadores fiables (y disponibles) para los casos dudosos (PET amiloide, líquido cefalorraquídeo)

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).

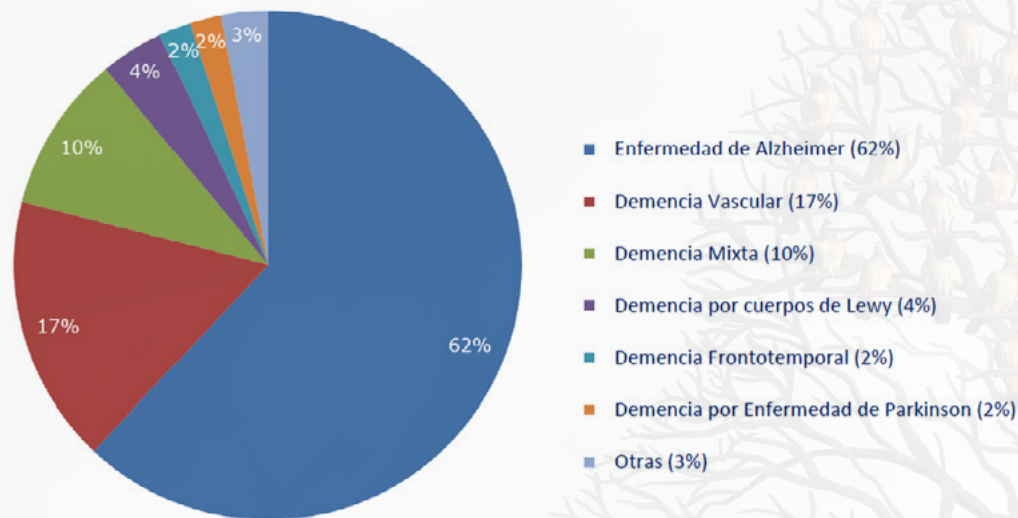
La prevalencia de DCL en individuos entre 60-90 años es del 16-20% (Roberts R, y cols. 2013).

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).

Figura1. 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 2. 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	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> PET de amiloide cambió: <ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> PET de amiloide proporciona datos novedosos y esenciales que : <ul style="list-style-type: none"> – 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 ²¹Carbono.

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 Boxer 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 marcadores 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.

Clínica habitual (Herholz y cols. 2002), (Burdette, y cols. 1996), (Ishii, y cols. 2001).

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 Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Psicogeriátrica 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 apartado 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-Florbeta-pir 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 Huéllamo 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, Barletta 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 As-

sociation 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

Ossenkoppele 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, Szoeka 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, Reiningger 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, Nourhashemi 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: 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, Ru-

therford 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. [11C]-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.

CONCLUSIONES JORNADA PIRAMAL

El día 24 de octubre de 2015, representantes de la estructura confederal de CEAFA, miembros de la comunidad científica y Piramal se reunieron en una jornada de trabajo con el objeto de analizar las estrategias a seguir para alcanzar un diagnóstico temprano y certero de Alzheimer en aquellos casos en los que, por distintas razones, el diagnóstico puede conllevar ciertas dificultades o errores.

Tras un debate intenso, las conclusiones a las que llegaron, se pueden resumir en los siguientes puntos:

- 1** Decisores políticos: está claro que los responsables de la Consejería de Salud de las diferentes comunidades autónomas son a quienes hay que conseguir identificar primero, para trasladar después, las necesidades del colectivo Alzheimer para conseguir una certeza diagnóstica y así poder trabajar con el tratamiento adecuado.

Para ello es necesario trabajar desde CEAFA para involucrar a los responsables políticos en la necesidad de implantar las nuevas tecnologías que permiten estos diagnósticos como los biomarcadores PET y las NTD disponibles en el mercado.

- 2** Argumentario y concienciación: se constata la necesidad de poner en evidencia la situación actual, la falta de un Plan Nacional de Alzheimer y aplicar las nuevas tecnologías y las novedades disponibles.

Está claro que un tratamiento temprano reduce los costes de la enfermedad y desde CEAFA se debe asumir la importancia de comunicar, dar a conocer e informar sobre la situación actual, para concienciar a las autoridades y a la sociedad en general.

Además, es necesario crear grupos de trabajo y comisiones en las que estén representados todos los personajes involucrados en esta situación: políticos, representantes de los departamentos de salud, neurólogos, Afas, servicios sociales, investigadores, científicos... creando comisiones asesoras en demencias.

3 Importancia del trabajo conjunto de CEAFA y PIRAMAL a desarrollar en el futuro cercano y que se inicia con la celebración de esta primera jornada. Está claro la necesidad del asesoramiento por parte de Piramal desde el punto de vista técnico y aportando información científica sobre los costes y sobre la certeza diagnóstica de la nueva tecnología y de los falsos positivos de esta prueba; y CEAFA utilizando todo su poder de representación y la fuerza que pueden realizar sus más de 300 asociaciones distribuidas por toda España para presionar y exigir a las autoridades sanitarias el estudio de soluciones científicas como la de Piramal para conseguir su aplicación en un número significativo de Comunidades Autónomas y sin discriminación por la vía de entrada, bien sea pública o privada.

En definitiva, el éxito de esta iniciativa conjunta se verá reflejado en la creación de una concienciación social de la sociedad en general de la utilidad y la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, tanto a nivel de salud del enfermo como social y económicamente.



Life *Molecular Imaging*
HEALTH CARE



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

