



## Asociación entre la agregación $\beta$ -amiloide y el funcionamiento cognitivo en personas sin demencia

### ► Introducción

La agregación de  $\beta$ -amiloide cerebral es una patología temprana en el curso de la enfermedad de Alzheimer (EA), que comienza de dos a tres décadas antes del inicio de la demencia. Aproximadamente el 25% de los adultos mayores cognitivamente normales y el 50% de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) tienen evidencia de biomarcadores de patología amiloide. Estas personas corren un mayor riesgo de desarrollar demencia de tipo EA, pero no es clara hasta qué punto la agregación  $\beta$ -amiloidea se asocia con la cognición en personas sin demencia. Por esto es necesario evaluar el papel del cribado cognitivo como herramienta para enriquecer los ensayos clínicos de EA. Sin embargo, los hallazgos de estudios transversales en personas cognitivamente normales y pacientes con DCL han sido inconsistentes. Esta variabilidad puede ser causada por diferencias entre los estudios en cuanto a factores demográficos y genéticos, etapa de la enfermedad y capacidad de reserva neuronal, así como respecto al diseño metodológico.

### Material y métodos

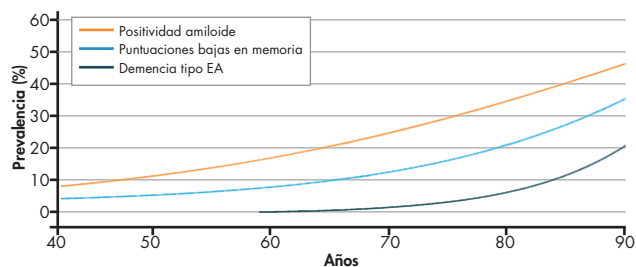
Se realizó un estudio transversal que incluyó 2 908 participantes con cognición normal y 4 133 con deterioro cognitivo leve (DCL) de 53 estudios provenientes del estudio multicéntrico de biomarcadores amiloides, sobre el establecimiento de prevalencia de la patología amiloidea medida con una tomografía de emisión de positrones (PET) o biomarcador de líquido cefalorraquídeo (LCR). La cognición normal se definió como: no tener preocupaciones por la función cognitiva por las cuales se buscó ayuda médica y puntajes dentro del rango normal en pruebas cognitivas. El diagnóstico de DCL se hizo de acuerdo con los criterios publica-

dos, incluidos la disminución subjetiva o experimentada y objetivamente verificada por disminución en la memoria u otro dominio cognitivo. La inclusión en el estudio comenzó en 2012 y sigue en curso. El análisis estadístico se realizó en enero de 2017, se incluyeron los datos de 2 908 participantes con cognición normal y 4 133 pacientes con DCL de 53 estudios que tenían datos disponibles en el Mini-Mental State Examination (MMSE) y/o puntuación de memoria episódica.

Las puntuaciones disponibles del MMSE disponibles de 53 estudios comprenden un total de 2 885 participantes con cognición normal (38 estudios) y 4 133 pacientes con DCL (48 estudios). Se definió un bajo puntaje MMSE como 27 o menos. La memoria episódica se evaluó con el aprendizaje verbal en la prueba de palabras. Los datos estaban disponibles a partir de 31 estudios, incluidos 2010 participantes con cognición normal (21 estudios) y 2 615 pacientes con DCL (26 estudios). La mayoría de los estudios proporcionaron puntajes brutos (28 estudios) que se transformaron en puntajes  $z$  utilizando la media y desviación estándar. En la muestra seleccionada para estos análisis, se evaluó la patología amiloidea con PET-amiloide en 1224 participantes con cognición normal (21 estudios) y 956 pacientes con DCL (23 estudios) y por nivel de amiloide- $\beta$ 1-42 en LCR en 1 684 participantes con normalidad cognición (19 estudios) y 3 177 con DCL (29 estudios). Los detalles de medición han sido descritos previamente. Los biomarcadores de PET y LCR se dicotomizaron como negativos (normales) o positivos (anormales) según los límites específicos del estudio. Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas para examinar la asociación entre la agregación amiloide y las puntuaciones cognitivas bajas (Puntuación MMSE  $\leq$  27 o puntaje  $z$  de memoria  $\leq$  -1.28) y para evaluar si esta asociación estaba mediada por la edad, el sexo, el nivel educativo o el genotipo de la apolipoproteína E.

### Resultados

Entre 2908 personas con cognición normal (edad media [DE], 67.4 [12.8] años), la positividad amiloide se asoció con puntuaciones de memoria bajas después de los 70 años (media diferencia en amiloide positivo frente a negativo, 4% [IC 95%, 0% - 7%] a los 72 años y 21% [IC 95%, 10% - 33%] a los 90 años), pero no se asoció con puntuaciones bajas de MMSE (dife-



**Figura 1.** Prevalencia de positividad amiloide y bajo puntaje de memoria en participantes con cognición normal y enfermedad de Alzheimer (EA) en la población general.

rencia de medias, 3% [IC 95%, -1% a 6%],  $p = 0.16$ ). Entre 4 133 pacientes con DCL (edad media [DE], 70,2 [8,5] años), la positividad amiloide se asoció con disminución en memoria (diferencia de medias, 16% [IC 95%, 12% - 20%],  $p < .001$ ) y puntajes bajos en MMSE (diferencia de medias, 14% [IC 95%, 12% - 17%],  $p < .001$ ), y esta asociación disminuyó con la edad. Los puntajes cognitivos bajos tenían una utilidad limitada para detección de positividad amiloide en personas con cognición normal y aquellos con DCL (Figura 1). En personas con cognición normal, el aumento relacionado con la edad en la puntuación de disminución en memoria fue paralelo al aumento de la positividad amiloide relacionada con la edad con un período intermedio de 10 a 15 años.

## Conclusiones

En este análisis transversal de adultos sin demencia inscrita de múltiples estudios, la patología amiloide se asoció con bajos puntajes de memoria entre individuos cognitivamente normales mayores de 70 años y en pacientes con DCL hasta edad avanzada, mientras que se asoció con puntuaciones MMSE bajas en pa-

cientes con solo DCL. Sin embargo, un puntaje bajo en cognición es limitado como medida de detección para la EA temprana. La asociación entre la patología amiloide y la cognición se presentó independiente del sexo, el nivel educativo y el genotipo APO E, pero estos factores contribuyeron a las estimaciones individuales de nivel cognitivo. También se observaron intervalos de 10 a 15 años entre el inicio de la positividad amiloide y la aparición de disminución en puntajes de memoria en personas con cognición normal y entre aquellos con aumento en puntajes en disminución de memoria relacionados con la edad y la prevalencia de demencia tipo EA.

Es de destacar que la proporción de puntajes de memoria baja en participantes positivos para amiloide con cognición normal aumentó rápidamente después de los 70 años. Posibles explicaciones para esta asociación de edad son que se necesitan cantidades más extensas de depósito de amiloideantes de manifestarse clínicamente el deterioro cognitivo, o que otra patología también está presente después de esta edad, o que la vulnerabilidad cognitiva a la patología amiloide puede ser mayor en personas mayores. Aunque las puntuaciones bajas de memoria son un marcador temprano de positividad amiloide, su valor como una medida de detección temprana para la EA entre personas sin demencia es limitado.

Alfonso Cabrera Lagunes

## Bibliografía

Willemijn J. Jansen, et al, Association of Cerebral Amyloid- $\beta$  Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. JAMA Psychiatry. Published online November 29, 2017.