



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA

“Santa María de los Buenos Aires”

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis de doctorado

Alteración de las funciones ejecutivas como marcador temprano de la enfermedad de Alzheimer: papel de las redes de conectividad central y del ritmo circadiano de la actividad autonómica

Lic. Carolina Andrea Abulafia

Director: Dr. Daniel Eduardo Vigo

Co-director: Dr. Salvador Martin Guinjoan

Fecha: Marzo 2020

Lugar de trabajo: Laboratorio de Cronofisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), UCA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

A mis abuelos

AGRADECIMIENTOS

Finalmente, y después de todos estos años de trabajo de investigación, tengo la posibilidad de plasmar el esfuerzo y la dedicación en esta tesis. Hubiera sido muy difícil llegar a esta instancia sin el apoyo de las personas que me acompañaron en estos años de trabajo, aprendizaje y esfuerzo. A ellos quiero agradecerles especialmente.

En primer lugar, a mis Directores, el Dr. Daniel E. Vigo y el Dr. Salvador Guinjoan, por darme la oportunidad de transitar el ámbito de la investigación. Por compartir sus conocimientos y experiencias, y guiarme en estos años de trabajo. Por su confianza en mi persona y el constante estímulo para culminar la presente tesis.

A la Dra. Leticia Fiorentini, mi mentora en el ámbito de la Neuropsicología, quien me abrió las puertas a la labor clínica, docente e investigativa y que con gran generosidad me ha guiado y apoyado desinteresadamente en este trayecto.

A la Dra. Mirta F. Villarreal, por su colaboración y asesoramiento en la gestión, adquisición y análisis de neuroimágenes que posibilitaron la realización del proyecto.

A mis compañeras de proyecto, la Lic. Bárbara Duarte-Abritta y la Lic. Stella Maris Sánchez, becarias responsables del procesamiento y análisis de las neuroimágenes. Por su colaboración, pero sobre todo por su apoyo profesional y personal en la confección de nuestras publicaciones conjuntas y por acompañarme incondicionalmente en los momentos más arduos del proceso de tesis.

A mis compañeros del Laboratorio de Cronofisiología y del Grupo de Investigación en Neurociencias Aplicadas a las Alteraciones de la Conducta por su apoyo constante, por compartirme cada uno sus conocimientos de sus distintas disciplinas y experiencias personales para enriquecer los abordajes a las problemáticas presentadas. Por los buenos momentos compartidos. Por los almuerzos, las risas, los gabinetes, la complicidad y la camaradería.

A los colaboradores que posibilitaron el desarrollo de los estudios involucrados en este proyecto: a la Dra. Mariana N. Castro por la adquisición de imágenes de resonancia y muestras de sangre; al Dr. Lucas Drucaroff por la adquisición de imágenes de resonancia; a Geraldine Sequeyra por colaborar desinteresadamente en el reclutamiento y evaluación neuropsicológica de los participantes; al Dr. Leandro Ale por su aporte en la extracción de muestras de sangre.

A los Dres. Nemeroff y Loewenstein por proveer instrumentos de medición utilizados para esta tesis y en los trabajos conjuntos llevados a cabo en colaboración.

Al Centro de Imágenes Moleculares y al Departamento de Neuroimágenes de FLENI, indispensables para la adquisición de datos para esta tesis.

Al Servicio de Psiquiatría de FLENI por proveer el espacio y los instrumentos necesarios para llevar a cabo los estudios.

Al Departamento de Docencia e Investigación por su apoyo en la realización de este proyecto.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y a la Agencia de Promoción Científica (MINCyT) cuyas becas y subsidios hicieron posible este trabajo de investigación.

A todos los voluntarios que amablemente ofrecieron su tiempo para participar de este estudio. Gracias por su confianza y su paciencia. Sin su colaboración desinteresada este trabajo hubiera sido imposible de concretar.

A mi madre Silvana y mi hermana Melanie por su apoyo constante. A mi compañero de vida, Maximiliano, por ser mí sostén inquebrantable a lo largo de estos años. A mis abuelos, que sólo alcanzaron a ver el comienzo de este camino pero jamás dudaron que llegaría al final. A Liliana Aróstegui por guiarme y ayudarme a atravesar los momentos más difíciles de este hermoso proceso.

A todos ellos, que siempre confiaron en que alcanzaría todas mis metas, aun cuando yo dudaba de mi misma.

PUBLICACIONES

- Sanchez, S. M., Duarte-Abritta, B., **Abulafia, C.**, Del Pino, G., Bocaccio, H., Castro, M. N., Sevlever, G. E., Fonzo, G. A., Nemeroff, C. B., Gustafson, D. R., Guinjoan, S. M. & Villarreal, M. F. (2020). White matter fiber density abnormalities in cognitively normal adults at risk for late-onset Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res.* doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.019
- Abulafia, C.**, Fiorentini, L., Loewenstein, D. A., Curiel-Cid, R., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Villarreal, M. F., Vigo, D. E. & Guinjoan, S. M. (2019). Executive Functioning in Cognitively Normal Middle-Aged Offspring of Late-Onset Alzheimer's Disease Patients. *J Psychiatr Res.* doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.02.016
- Abulafia, C.**, Loewenstein, D., Curiel-Cid, R., Duarte-Abritta, B., Sanchez, S. M., Vigo, D. E., Castro M. N., Drucaroff, L. J., Vazquez, S., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Guinjoan, S. M. & Villarreal, M. F. (2018). Brain Structural and Amyloid Correlates of Recovery From Semantic Interference in Cognitively Normal Individuals With or Without Family History of Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3, 25-36. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17120355
- Duarte-Abritta, B., Villarreal, M. F., **Abulafia, C.**, Loewenstein, D., Curiel Cid, R. E., Castro, M. N., Surace, E., Sanchez, S. M., Vigo, D. E., Vazquez, S., Nemeroff, C. B., Sevlever G. & Guinjoan, S. M. (2018). Cortical thickness, brain metabolic activity, and in vivo amyloid deposition in asymptomatic, middle-aged offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 107, 11-18. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.10.008
- Wilson, K. E., **Abulafia, C.**, Loewenstein, D. A., Vigo, D. E., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Villarreal, M. F. & Guinjoan, S. M. (2018). Individual cognitive and depressive traits associated with maternal versus paternal family history of Late-onset Alzheimer's disease: Proactive semantic interference versus standard neuropsychological assessments. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 11, 1-6. doi: 10.1016/j.pmip.2018.09.002
- Sánchez, S. M., **Abulafia, C.***, Duarte-Abritta, B., De Guevara, M. S. L., Castro, M. N., Drucaroff, L., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Vigo, D. E., Loewenstein, D. A., Villarreal, M. F. & Guinjoan, S. M. (2017). Failure to Recover from Proactive Semantic Interference and Abnormal Limbic Connectivity in Asymptomatic, Middle-Aged Offspring of Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60, 1183-1193. doi: 10.3233/JAD-170491
- Abulafia, C.**, Duarte-Abritta, B., Villarreal, M. F., Ladrón-De-Guevara, M. S., García, C., Sequeyra, G., Sevlever, G. Fiorentini, L., Bar, K. J., Gustafson, D. R., Vigo, D. E. & Guinjoan, S. M. (2017). Relationship Between Cognitive and Sleep-Wake Variables in Asymptomatic Offspring of Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 93. doi: 10.3389/fnagi.2017.00093

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	9
ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	11
INTRODUCCIÓN.....	15
1. ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?.....	16
1.1. Características clínicas	17
1.2. La enfermedad del siglo XXI.....	26
1.3. Factores de riesgo	29
1.4. Factores protectores.....	32
1.5. Procesos fisiopatológicos subyacentes.....	33
2. ¿Cuándo comienza realmente la enfermedad de Alzheimer?.....	38
2.1. Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos de la progresión de la AD	41
2.2. Revisión de los criterios clínicos: hacia una nueva concepción de la enfermedad	45
3. Potenciales candidatos a biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.....	54
3.1. Funciones ejecutivas.....	54
3.2. Ritmicidad circadiana: ritmo sueño-vigilia y actividad autonómica	64
4. Planteo del problema.....	75
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	77
1. Objetivo general.....	78
2. Objetivos específicos	78
3. Hipótesis general	79
4. Hipótesis específicas	79
MATERIALES Y MÉTODOS	80
1. Diseño y muestra	81
2. Instrumentos de medición.....	83
2.1. Evaluación cognitiva tradicional	83
2.2. Tarea experimental de estrés cognitivo LASSI-L	86
2.3. Análisis de procesos.....	90

2.4.	Procesamiento de imágenes de resonancia magnética.....	92
2.5.	Procesamiento de imágenes PET	94
2.6.	Procesamiento de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI)	95
2.7.	Evaluación de la función neurovegetativa	96
3.	Análisis estadístico	101
RESULTADOS		102
1.	Estudio de anomalías en el funcionamiento ejecutivo	103
1.1.	Estudio de la interferencia semántica y sus correlatos estructurales medidos por espesor cortical y acumulación A β en estructuras corticales y subcorticales.....	108
1.2.	Estudio de la relación entre la interferencia semántica y las redes de conectividad central 115	
2.	Estudio de anomalías en el funcionamiento circadiano	120
2.1.	Estudio del ritmo sueño-vigilia.....	121
2.2.	Estudio de los procesos neurovegetativos circadianos	122
DISCUSIÓN		124
1.	Estudio de anomalías en el funcionamiento ejecutivo	125
1.1.	Estudio de la interferencia semántica y sus correlatos estructurales medidos por espesor cortical y acumulación A β en estructuras corticales y subcorticales.....	128
1.2.	Estudio de la relación entre la interferencia semántica y las redes de conectividad central 130	
2.	Estudio de anomalías en el funcionamiento circadiano	132
2.1.	Estudio del ritmo sueño-vigilia.....	132
2.2.	Estudio de los procesos neurovegetativos circadianos	134
3.	Fortalezas	136
4.	Limitaciones	137
5.	Conclusiones generales.....	139
REFERENCIAS.....		141
ANEXO		154
1.	Criterios diagnósticos NIA-AA para la demencia tipo Alzheimer	155

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un gravísimo problema de salud pública que constituye hasta un 75% de casos de demencia, afectando a aproximadamente 25 millones de personas en todo el mundo. La AD de inicio tardío (LOAD) – que abarca más del 99% de los casos – es una entidad para la cual la herencia poligénica e influencias ambientales desconocidas contribuyen al desarrollo de los síntomas. Además del envejecimiento, contar con un pariente de primer grado con LOAD es el principal factor de riesgo para la enfermedad, lo cual ofrece una oportunidad para detectar y caracterizar sus fenotipos tempranos. Los estudios disponibles sugieren que las características neuropatológicas distintivas de la enfermedad están presentes años y hasta décadas antes del inicio de los síntomas cognitivos por lo que la detección *in vivo* de dichos aspectos es crítica para predecir cuáles individuos con riesgo aumentado desarrollarán la enfermedad y para eventualmente poner en marcha estrategias de prevención secundarias dirigidas a los procesos fisiopatológicos desencadenantes de la enfermedad sintomática.

Con el propósito de caracterizar los fenotipos cognitivos y circadianos tempranos en una población en riesgo se diseñó un estudio exploratorio de cohorte retrospectiva y se reclutaron 32 hijos asintomáticos de mediana edad de pacientes diagnosticados con LOAD (O-LOAD) y un grupo equivalente de 28 sujetos control sin antecedentes familiares de AD. Se administró una extensa batería neuropsicológica con énfasis en las funciones ejecutivas con el fin de detectar cambios sutiles tempranos en el desempeño cognitivo, los cuales se contrastaron con estudios de neuroimágenes para identificar sus correlatos estructurales (volúmenes subcorticales, espesor cortical y depósitos amiloides *in vivo*) y funcionales (redes de conectividad central). Por otro lado, se realizaron estudios para indagar el ciclo sueño-vigilia mediante actigrafía y el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y su ritmicidad circadiana a partir del estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV).

Los O-LOAD exhibieron sutiles cambios cognitivos tempranos en el procesamiento ejecutivo. A su vez, se observaron dificultades de memoria que podrían estar parcialmente asociadas a los déficits ejecutivos. Se objetivaron alteraciones en los puntajes de proceso previas a la declinación clínica en los puntajes neuropsicológicos en esta cohorte en riesgo y podrían ser marcadores cognitivos útiles de LOAD preclínico. Los correlatos de neuroimágenes de estas medidas cognitivas en los O-LOAD incluyen regiones cerebrales asociadas a la AD incluso en una edad relativamente temprana. Simultáneamente se observaron anomalías en la conectividad asociadas al rendimiento ejecutivo, las cuales podrían reflejar una disfunción en los circuitos límbicos como un indicador clínico muy temprano de la patología LOAD. Finalmente, los estudios sobre la ritmicidad circadiana y el ciclo sueño-vigilia evidenciaron cambios sutiles, subclínicos respecto a la cantidad y calidad de sueño, lo cual aportaría sustento a la propuesta del sueño como potencial marcador neurobiológico temprano de la LOAD. El ritmo circadiano de la HRV no manifestó diferencias significativas con el grupo control, lo cual sugeriría una afección más tardía de estos procesos dentro de la cascada fisiopatogénica de la AD.

De ser replicados, los presentes resultados de cambios cognitivos, morfológicos, amiloideos y límbicos en personas asintomáticas con antecedentes familiares de LOAD podrían acarrear importantes implicancias para la definición de fenotipos muy tempranos de la enfermedad.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a very serious public health issue which accounts for up to 75% of dementia cases, affecting approximately 25 million people worldwide. Late-onset AD (LOAD) – which comprises over 99% of the cases – is an entity in which polygenic inheritance and unknown environmental factors contribute to symptom development. Besides advanced age, having a first-degree relative with LOAD is the main risk factor for the disease, which offers an opportunity for detection and characterization of early phenotypes. The literature suggest that the hallmark neuropathological features of the disease are present years and even decades prior to cognitive symptom onset which is why *in vivo* detection of such features is paramount to predict which high-risk individuals will develop the disease and to eventually set secondary prevention strategies in motion targeted at the pathophysiological processes underlying symptom onset.

An exploratory retrospective-cohort study was implemented to describe early cognitive and circadian phenotypes in an at-risk population. A sample of 32 middle-aged, asymptomatic offspring of patients diagnosed with LOAD (O-LOAD) and an equivalent control group of 28 individuals with no family history of AD were recruited. An extensive neuropsychological battery with particular emphasis on executive functions was administered in order to detect early subtle changes in cognitive performance, which were then contrasted with neuroimaging studies to identify their structural (subcortical volume, cortical thickness and *in vivo* amyloid deposition) and functional (central connectivity networks) correlates. Additional studies were carried out to study the sleep-wake cycle via actigraphy as well as the autonomous nervous system and its circadian rhythm through the analysis of heart rate variability (HRV).

O-LOAD exhibited early subtle cognitive changes in executive processes. Memory difficulties were observed – which could be partially associated to executive deficits. Declined process scores were detected prior to clinical impairment in standardized neuropsychological

scores in the at-risk cohort and could prove to be useful cognitive markers of preclinical LOAD. Neuroimaging correlates of cognitive measures include brain regions associated to AD even at a relatively early age in O-LOAD. Simultaneously, connectivity anomalies associated to executive functioning were observed, which suggests that dysfunction of limbic circuits as a very early clinical marker of LOAD pathology. Finally, studies on circadian rhythms and the sleep-wake cycle evidenced subclinical subtle changes regarding sleep duration and quality, which supports the proposal of sleep as a potential early neurobiological marker for LOAD. Circadian rhythm of HRV showed no significant differences between O-LOAD and control subjects, indicating a later disruption within the AD pathophysiological cascade.

If replicated, the present observations of cognitive, morphological, limbic, and amyloid changes in cognitively normal persons with family history of LOAD may bear important implications for the definition of very early phenotypes of this disorder.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

AA	Asociación de Alzheimer
AAL	Automatic Anatomical Labelling
ACH	Hipótesis de la cascada amiloide
AD	Enfermedad de Alzheimer
ADRDA	Alzheimer Disease and Related Disorders Association
aMCI	Deterioro cognitivo leve amnésico
ANCOVA	Análisis de la covarianza
APOE	Gen de la apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amiloide
Aβ	Placas extracelulares de beta-amiloide
BDI II	Inventario de depresión de Beck, segunda edición
CI	Cociente intelectual
CRC	Cuestionario de reserva cognitiva
CS	Sujetos controles
CSF	Líquido cefalorraquídeo
CT	Tomografía computarizada
D-AD	Demencia tipo Alzheimer
D-KEFS	Batería de funciones ejecutivas de Delis-Kaplan
DMN	Red neuronal por defecto
DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición
DSM-IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición revisada
DWT	Transformada discreta de wavelet
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma

EOAD	Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano
ESS	Escala de Somnolencia de Epworth
ETC	Encefalopatía traumática crónica
FD	Fluencia de diseños
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FDR	False Discovery Rate
FF	Fluencia fonológica
FFEE	Funciones ejecutivas
fMRI	Imagen de resonancia magnética funcional
frPSI	Fracaso para recuperarse de la interferencia semántica proactiva
GLM	Modelo general lineal
GM	Sustancia gris
HF	Alta frecuencia
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HRV	Variabilidad del ritmo cardíaco
Hz	Hertz
L/H	Relación baja frecuencia/alta frecuencia
LASSI-L	Escala de interferencia semántica y aprendizaje de Loewenstein-Acevedo
LF	Baja frecuencia
LOAD	Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío
MCI	Deterioro cognitivo leve
M	Molar
mCi	Milicurie
MCI-AD	Deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer
mm Hg	Milímetros de mercurio
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MRI	Imagen por resonancia magnética nuclear

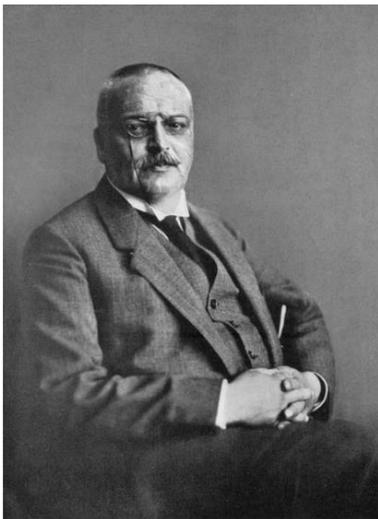
naMCI	Deterioro cognitivo leve no amnésico
NIA	National Institute of Aging
NIH	National Institutes of Health
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke
Un	Unidades normalizadas
O-LOAD	Hijos de pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío
PET	Tomografía por emisión de positrones
PiB	Compuesto B de Pittsburgh
PSEN1	Gen de presenilina-1
PSEN2	Gen de presenilina-2
PSI	Interferencia semántica proactiva
PSQI	Calidad de Sueño de Pittsburgh
p-tau	Tau fosforilada
PVC	Corrección parcial de volumen
RAVLT	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey
REM	Movimientos oculares rápidos
RMSSD	Desvío estándar de las diferencias entre intervalos RR
ROI	Región de interés
RR	Riesgo relativo
RRM	Media de la duración de los intervalos RR
RSI	Interferencia semántica retroactiva
SDNN	Desvío estándar del intervalo RR
SNPs	polimorfismos de nucleótido único
SWS	Sueño de ondas lentas
TA	Área total
TAP-BA	Test de acentuación de palabras, versión Buenos Aires
Tau	Ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína hiperfosforilada Tau
TEC	Traumatismo encefalocraneano

TIV	Volumen intracraneal total
TMT	Trail Making Test
TOL	Torre de Londres
TP	Potencia total
t-tau	Tau total
VLf	Muy baja frecuencia
WAIS III	Escala Wechsler de inteligencia para adultos, tercera edición
WM	Sustancia blanca
WPC	Coeficiente de potencia de wavelet

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La enfermedad de Alzheimer (AD por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo progresivo de inicio insidioso, responsable de hasta el 80% de todos los casos de demencia en el mundo, lo cual representa un gravísimo problema de salud pública (Jellinger, 2006).



Alzheimer

Figura 1. Alois Alzheimer (1864-1915).

La primera descripción de la enfermedad la realizó el psiquiatra alemán Alois Alzheimer (Figura 1) motivado por realizar una caracterización clínico-patológica de las demencias, lo cual se ve posibilitado a partir de los avances en neuroanatomía e histología hacia fines del siglo XIX. En 1907 publicó el trabajo *Über einen eigenartigen Erkrankung der Hirnrinde* (“Sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral”) acerca sus hallazgos sobre un caso peculiar en su momento pero paradigmático en la actualidad. La publicación se centra en la paciente Auguste. D., a quien Alzheimer observó y documentó meticulosamente desde su ingreso al Hospital Psiquiátrico de Frankfurt en 1901 hasta que falleció en 1906. Auguste. D. fue una mujer que ingresó al hospital con 51 años de edad manifestando síntomas progresivos de deterioro mnésico, apraxia, afasia, presencia de alucinaciones, delirios, ideas paranoides, alteraciones de sueño, desorientación y confusión progresiva, y severas alteraciones conductuales y sociales. En sus estudios morfológicos e histopatológicos post mortem del cerebro de la paciente, Alzheimer reportó presencia de atrofia severa acompañada de ovillos neurofibrilares intracelulares y depósitos miliares – hoy conocidos como placas seniles A β – distribuidos en toda la corteza cerebral, características que se mantienen vigentes hasta el día de hoy como rasgos paradigmáticos de la enfermedad. Sus hallazgos recién cobran notoriedad a partir de 1910, tras su inclusión en la octava edición del Manual de Psiquiatría de Emil Kraepelin como una entidad clínico-patológica denominada “enfermedad de Alzheimer”

(Jellinger, 2006; Ryan, Rossor y Fox, 2015). En esta publicación, Kraepelin (como se citó en Ryan, 2015) define a la enfermedad como una demencia severa precoz que comienza alrededor de los 50 años y que presenta alteraciones neuropatológicas propias de los cuadros demenciales, especialmente ovillos de fibrillas, pero sin signos de arterioesclerosis cerebral.

Sin embargo, no sería hasta unos 60 años después cuando la enfermedad cobraría relevancia a nivel mundial: tras eliminar la distinción entre la AD y la demencia senil se reconoció a la AD como la enfermedad responsable de la mayoría de los casos de demencia y se redefinió entonces como una importante problemática social y de salud pública (Ryan et al., 2015).

1.1. Características clínicas

A partir del creciente interés público en la marcada tendencia hacia el envejecimiento poblacional, en 1974 se fundó el National Institute of Aging (NIA) en Estados Unidos con el objetivo de estudiar de forma interdisciplinaria tanto el envejecimiento normal como las enfermedades asociadas al envejecimiento. Una de las primeras iniciativas del NIA fue la promoción del grupo de trabajo compuesto por el National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer Disease and Related Disorders Association (ADRDA) para el desarrollo – entre otros proyectos – de los primeros criterios diagnósticos para la AD (Jellinger, 2006).

Los criterios diagnósticos más difundidos de la AD son los desarrollados por la NINCDS-ADRDA en 1984 los cuales se mantuvieron vigentes por 27 años. Los mismos contemplan cuestiones asociadas a los antecedentes clínicos, la examinación neurológica, la evaluación neuropsicológica y los estudios de laboratorio para arribar al diagnóstico de la AD en tanto entidad clínico-patológica (Jellinger, 2006). El proceso diagnóstico comprende dos etapas, donde inicialmente se identifica la presencia de un síndrome demencial a partir de los criterios establecidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición

(DSM-IV-TR por sus siglas en inglés) y a continuación se aplican los criterios clínicos característicos del fenotipo de la AD. Los criterios de demencia propuestos requieren la presencia de un trastorno de memoria acompañado de una alteración en al menos un dominio cognitivo adicional. Estos déficits han de interferir en el funcionamiento social o en las actividades de la vida diaria (Dubois et al., 2007). La Tabla 1 exhibe los criterios diagnósticos NINCDS-ADRA para demencia tipo AD (D-AD) (McKhann et al., 1984). Se conceptualizan tres categorías diagnósticas: posible, probable y definitivo (con confirmación neuropatológica). Los lineamientos diagnósticos propuestos para la AD probable han demostrado una sensibilidad de 81% y una especificidad de 70% tras confirmación post mortem (Jack et al., 2011).

Tabla 1

Crterios diagnósticos NINCDS-ADRA para la AD

CRITERIOS NINCDS-ADRA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
<p>1. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos. • Deficiencias en dos o más áreas cognitivas. • Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas. • No alteración del nivel de conciencia. • Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65. • Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
<p>2. Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable":</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia). • Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales. • Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica. • Pruebas complementarias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar. ○ EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y ○ Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.
<p>3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesetas en la progresión de la enfermedad. • Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso. • Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha. • Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad. • TAC cerebral normal para la edad del paciente.
<p>4. Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instauración brusca o muy rápida. • Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución. • Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.
<p>5.- Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable". • Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia. • En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
<p>6.- Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y • Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Adaptado de McKhann et al., 1984.

1.1.1. Síntomas neuropsicológicos y conductuales

La caracterización clínica de la AD tradicionalmente se realizaba a partir de la sintomatología clínica del estadio demencial de la enfermedad, a saber, un pronunciado déficit mnésico acompañado de alteraciones del lenguaje, conocimiento semántico, razonamiento

abstracto, funciones ejecutivas, atención y habilidades visuo-espaciales sin afectación de funciones motoras, reflejas o sensoriales que exceden la merma esperada por edad e impactan en el desempeño en las actividades cotidianas. Se establece el diagnóstico de demencia cuando los déficits cognitivos se tornan lo suficientemente severos e interfieren en el desempeño en las actividades de la vida diaria (Salmon y Bondi, 2009). Asimismo, la sintomatología de la AD se clasifica según el grado de severidad de la demencia, como se ilustra en la Tabla 2.

Múltiples estudios sugieren que la alteración de la memoria episódica en la AD se debe en parte a dificultades en la consolidación o almacenamiento de nueva información, lo cual se manifiesta como el “fenómeno de olvido acelerado”. Otros fenómenos que afectan la memoria episódica son la reducción de los procesos inhibitorios, lo cual habilita la producción de intrusiones, y el uso ineficiente de información semántica para mejorar la codificación de nueva información (Weintraub, Wicklund y Salmon, 2012). Los cambios neurofibrilares más tempranos de la patología suelen ocurrir en estructuras mediales del lóbulo temporal, como el hipocampo y la corteza entorrinal, lo cual tiene un impacto directo en la red neuronal involucrada en la memoria episódica, generando los síntomas característicos de la AD, a saber, déficits en la capacidad de aprender y recordar nueva información. Sin embargo, la patología amiloide que ocurre años antes del inicio de los síntomas comienza en regiones de la red neuronal por defecto (DMN por sus siglas en inglés) – cíngulo posterior, lóbulo parietal inferior, neocorteza temporal lateral, corteza prefrontal ventromedial y dorsomedial) – las cuales se proyectan abundantemente hacia las estructuras del lóbulo temporal medial ya mencionadas (Weintraub et al., 2012).

La orientación temporo-espacial se considera una función dependiente de la memoria ya que representa una constante actualización de los sistemas de memoria conforme pasa el tiempo y se generan cambios en la localización espacial. Estos procesos también se ven afectados en la AD. La orientación temporal es la más vulnerable en la AD, sin embargo, conforme progresa la enfermedad se afecta adicionalmente la orientación espacial, lo cual genera que los pacientes se pierdan y presenten conductas de deambulación. La orientación en persona, por otro lado, responde a otros procesos y si bien en etapas moderadas los pacientes

impresionan afectación en esta esfera, esto se debe en general a alteraciones en el lenguaje que impiden que el paciente se identifique a sí mismo. La orientación en persona se ve afectada en etapas profundamente severas de la enfermedad que se afecta la orientación en persona (Weiner y Lipton, 2009).

Otra función ampliamente afectada en la AD es la estructura y organización de la memoria semántica (conocimiento general de hechos, conceptos y significados de las palabras), lo cual se manifiesta en alteraciones en la denominación de objetos, fluencia verbal y categorización semántica (Weintraub et al., 2012). Las alteraciones de lenguaje resultan prominentes en el perfil cognitivo de la AD. Inicialmente se evidencian dificultades en la evocación de palabras en el discurso espontáneo (anomias) que eventualmente se tornan lo suficientemente severas como para afectar el flujo discursivo. Los pacientes intentan compensar estas dificultades mediante circunloquios, un intento poco eficiente de arribar a la palabra buscada. Conforme progresa el cuadro, el lenguaje se torna más vago debido a la pérdida semántica de vocablos específicos. Eventualmente se afecta la lectura y la comprensión verbal. En los estadios avanzados se observa impacto en la prosodia, es decir, el ritmo, melodía y entonación emocional del discurso. Por último, en las etapas finales de la enfermedad es común la presencia de afasia global y mutismo (Weiner y Lipton, 2009).

Casi todos los pacientes desarrollan apraxias en los estadios más avanzados de la AD, particularmente apraxias ideomotoras, las cuales impacta la capacidad para utilizar cubiertos y el manejo de botones, cierres etc. En muchos casos estas dificultades son consecuencia de la pérdida conceptual del uso de herramientas, de la misma forma en que se pierde el conocimiento semántico. En las etapas más severas se pueden manifestar apraxias cinéticas, que refieren a dificultades en el posicionamiento del cuerpo (Weiner y Lipton, 2009).

El perfil de alteración neuropsicológica de la AD también incluye afectación de las habilidades visuo-espaciales, como el procesamiento de información visual o la detección visual de movimiento. Estas dificultades se podrían explicar parcialmente por la disrupción de la interacción entre sistemas corticales de procesamiento de información. Si bien estas

dificultades son parte del envejecimiento normal, en la AD se ven exacerbadas (Weintraub et al., 2012).

Adicionalmente, en la AD se evidencian déficits en las funciones ejecutivas en etapas relativamente tempranas de la enfermedad, las cuales engloban múltiples procesos complejos, como la manipulación mental de la información (memoria de trabajo), formación de conceptos, resolución de problemas, juicio, pensamiento abstracto, inhibición de información no relevante. Las alteraciones de estas funciones se manifiestan en dificultades en la ejecución de tareas complejas, como el manejo de finanzas o preparación de las comidas. Un empeoramiento de estos procesos se manifiesta adicionalmente como alteraciones conductuales: comportamientos socialmente inadecuados, desinhibición, y dificultades para iniciar y sostener una tarea en el tiempo (Weiner y Lipton, 2009). Se cree que estas dificultades ejecutivas reflejarían la acumulación de ovillos neurofibrilares de tau en la corteza prefrontal (Weintraub et al., 2012).

La presencia de síntomas conductuales son prevalentes en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Uno de los más salientes es la anosognosia, es decir la ausencia de conciencia de déficit por fallas orgánicas en el auto-monitoreo, que afecta a más del 50% de los pacientes (Weiner y Lipton, 2009). La enfermedad cursa asimismo con síntomas neuropsiquiátricos que incluyen apatía, agitación, ansiedad, irritabilidad, agresividad y depresión y se exacerbaban conforme progresa la enfermedad. La presencia de delirios (25%) y alucinaciones (10%) son menos prevalentes (Cummings y Mega, 2003). Finalmente, se observa en la AD el peculiar efecto de *sundowning*, el cual se caracteriza por un aumento de la confusión y agitación a partir del atardecer y afecta hasta un 25% de los pacientes (Weiner y Lipton, 2009). Los síntomas neuropsiquiátricos son de alta prevalencia en la AD (presentes en hasta 88% de los casos) y se relacionan con una disminución en la calidad de vida y un aumento en el grado de dependencia y en las tasas de institucionalización de los pacientes. Dichos síntomas presentan correlatos anatómicos por lo que su presentación se encuentra vinculada a la atrofia cerebral progresiva que caracteriza a la enfermedad (Weiner y Lipton, 2009).

Tabla 2

Manifestaciones clínicas de la AD según la severidad de la demencia

AD leve	AD moderada	AD severa
Alteración leve de memoria	Marcada alteración de memoria	Memoria fragmentada
Desorientación temporo-espacial	Desorientación más evidente	
Dificultad para reconocer lugares familiares	Acentuación de déficits ejecutivos y visuoespaciales	Dificultades para reconocer personas familiares
Anomias en habla espontánea		Mutismo
Disminución leve del juicio		Severa afectación del juicio y la toma de decisiones
Alteraciones ejecutivas	Dificultades para lidiar con situaciones novedosas	
Apraxias ideomotoras	Apraxias ideomotoras e ideacionales	
Impacto en actividades instrumentales	Impacto en actividades básicas	Incapacidad para realizar actividades instrumentales
Cambios de personalidad pasivos	Alteraciones conductuales	Requiere asistencia en actividades básicas
Leve retraimiento social	Habilidades sociales variadas	
Mínimos cambios conductuales	Requiere supervisión	Movilidad reducida

Adaptado de Weiner y Lipton, 2009.

1.1.2. Hallazgos neurológicos

Hallazgos clínicos. Los exámenes neurológicos de los pacientes se mantienen normales a lo largo de la enfermedad. En las etapas finales de la AD se suelen manifestar signos extrapiramidales y alteraciones de la marcha. Algunos casos (10-20%) presentan crisis epilépticas en estadios severos (Weiner y Lipton, 2009).

Hallazgos con resonancia magnética nuclear (MRI) o tomografía computarizada (CT). El ensanchamiento de las cavidades ventriculares y de los surcos cerebrales así como la pérdida

de volumen cerebral son rasgos propios de las demencias neurodegenerativas. Este tipo de enfermedades suelen presentar lesiones vasculares y anormalidades en la sustancia blanca. Estos hallazgos son habituales en los pacientes con AD dada la alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y de AD mixtas. El rasgo distintivo de los cuadros demenciales de la AD por lo tanto es la reducción de volumen en regiones temporales mediales, lo cual es consistente con la localización de los cambios patológicos más tempranos en la enfermedad: corteza entorrinal, amígdala e hipocampo (Weiner y Lipton, 2009).

Hallazgos con tomografía por emisión de positrones (PET). Las demencias presentan una reducción en el metabolismo de glucosa, lo cual resulta un indicador sensible de injuria cerebral y disrupción sináptica. El cerebro en la AD exhibe un patrón simétrico o asimétrico de hipometabolismo de la glucosa en regiones temporo-parietales bilaterales y en el cíngulo posterior. Conforme progresa la enfermedad, se puede observar una eventual reducción del metabolismo de la glucosa en la corteza de asociación frontal. Los estudios de neuroimágenes con radiotrazadores evidencian a su vez la presencia de placas $A\beta$ en la corteza cerebral (Weiner y Lipton, 2009).

Hallazgos autópsicos. Se observa un cerebro atrofiado, con ensanchamiento de ventrículos y surcos. El peso del cerebro es más reducido que un cerebro sano debido a la vasta pérdida neuronal, particularmente en corteza temporal (hipocampo), corteza frontal, núcleos de prosencéfalo basal, locus coeruleus, y núcleos del rafe. Se evidencian los rasgos distintivos de la AD: placas neuríticas $A\beta$ distribuidas a lo largo de la corteza cerebral, especialmente concentradas en el hipocampo y ovillos neurofibrilares en la neocorteza, núcleos límbicos, prosencéfalo basal, sustancia nigra, núcleos del rafe y locus coeruleus (Weiner y Lipton, 2009).

1.1.3. Variantes clínicas

Los avances genéticos han permitido diferenciar dos variantes clínicas de la AD, resolviendo de esta forma el debate acerca en torno a la relación de la enfermedad con el factor edad (Jellinger, 2006). Se distingue el AD de inicio temprano (EOAD por sus siglas en

inglés) – también conocido como AD familiar – cuyas manifestaciones clínicas emergen antes de los 65 años y en algunos casos incluso a partir de los 30 años de edad. LA EOAD es producto de mutaciones autosómicas dominantes en tres genes: el gen de la proteína precursora amiloide (APP) en el cromosoma 21, responsable de codificar la APP; el gen de la presenilina-1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina-2 (PSEN2) en el cromosoma 1, responsables de codificar subunidades de proteasa involucradas en la escisión de A β a partir de la APP para generar péptidos A β amiloidogénicos. Las mutaciones en estos genes generan un procesamiento anormal de la APP, lo cual deviene en un exceso de producción o un déficit en la limpieza de A β en la corteza y consecuentemente una elevada propensión a la acumulación de A β oligomérico y fibrilar. Estas mutaciones son poco frecuentes y explican menos del 1% de los casos, incluyendo a la paciente sobre el que se realizó la descripción original de la enfermedad (Lista et al., 2015).

Por otro lado, más del 99% de los casos de AD son de inicio tardío (LOAD por sus siglas en inglés) – o AD esporádico – en los cuales los primeros síntomas clínicos suelen aparecer después de los 65 años. Se considera que el mecanismo subyacente de esta variante de la AD sería la limpieza inadecuada de A β , lo que generaría consecuentemente la acumulación de la proteína. La LOAD es una entidad para la cual la herencia poligénica (incluyendo genes no involucrados en el metabolismo amiloide) e influencias ambientales desconocidas contribuyen al desarrollo de los síntomas (Frisoni et al., 2005). Si bien la LOAD no presenta un determinismo genético, se ha identificado al alelo ϵ 4 del gen de la apolipoproteína E (APOE) como el principal factor de riesgo genético para la enfermedad. El mismo se encuentra involucrado en la modulación de la acumulación y la limpieza de A β generando un aumento en la acumulación del péptido. Por otro lado, el gen APOE también participa en otros procesos fisiológicos no asociados al A β que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad, a saber, la regulación del metabolismo de lípidos, reparación neuronal, funcionamiento sináptico, inflamación y funcionamiento mitocondrial. Se han identificado otros genes que contribuyen en menor medida al riesgo de desarrollar LOAD (CLU, CR1, PICALM, CD33, APP, A673T, ABCA7, EPHA1, TREM 2, SROL1, BIN1) afectando no sólo a los procesos amiloides sino también a otras funciones fisiológicas. La LOAD se diferencia adicionalmente de la EOAD por la presencia de

comorbilidades asociadas al envejecimiento, como la esclerosis hipocampal y trastornos cerebrovasculares que también contribuyen al desarrollo de demencia en adultos mayores (Jack y Holtzman, 2013).

El determinismo genético de la EOAD hace a esta variante de la enfermedad un modelo atractivo para el estudio de los procesos fisiopatológicos de la AD al punto de que la mayoría de las descripciones y las hipótesis más aceptadas acerca de los mecanismos subyacentes de este trastorno se basan en modelos animales de la EOAD. Si bien este abordaje puede parecer práctico y conveniente, como se explicará más adelante no resulta necesariamente explicativo de la casuística que es LOAD casi en su totalidad y probablemente sea parcialmente responsable de las contradicciones y desconocimiento respecto de la progresión y la etiología de la enfermedad.

1.2. La enfermedad del siglo XXI

Los cambios demográficos generados por la elevada expectativa de vida y el constante aumento del envejecimiento poblacional propiciados por los avances médicos y tecnológicos han generado una transición epidemiológica caracterizada por la sustitución de las enfermedades infecciosas por las crónicas y degenerativas generando un aumento dramático de casos de demencia. La AD es el trastorno neurodegenerativo más frecuente en el mundo responsable del 80% de todos los casos de demencia a nivel global y la principal causa de trastornos asociados que conducen a un severo deterioro y eventualmente a la muerte. (Alzheimer's Association, 2018). En 2013, la Cumbre de la demencia del G8 catalogó a la AD como un creciente problema económico y de salud global (Ryan et al., 2015).

El número estimado de personas en el mundo con demencia de tipo Alzheimer en 2005 era de 25 millones (Figura 2), pero este número se incrementa acorde al envejecimiento poblacional esperado. Se espera que en todo el mundo, las personas con más de 65 años pasen de los 450 millones en el año 2000, a 973 millones en 2030. Esto hace anticipar un número

aproximado superior a los 56 millones de personas con AD en ese año y superior a los 100 millones para el 2050 (Figura 2), a menos que se encuentren modos de detectar tempranamente a personas en riesgo y prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad (Alzheimer’s Association, 2018).



Figura 2. Proyecciones mundiales sobre la prevalencia de la AD. Adaptado de Brookmeyer, Johnson, Ziegler-Graham y Arrighi, 2007, en “Sounding the Alarm”, 2015, p.24-25.

Se estima que en 2018 5.7 millones de estadounidenses de todas las edades tenían demencia debido a AD. En países centrales, la prevalencia de demencia en personas de más de 65 años de edad es de aproximadamente un 10%, con un aumento con la edad (hasta mediados de la décima década de vida) que hace que la incidencia de problemas cognitivos se duplique cada 5 a 10 años, determinando que la prevalencia alcance un 32% en las personas de más de 85 años (Figura 3) (Alzheimer’s Association, 2018).

La estructura demográfica de la ciudad de Buenos Aires y diversos sectores del Conurbano es similar a la de muchos países centrales, incluyendo el envejecimiento poblacional

progresivo con el consecuente aumento del número de pacientes con deterioro cognitivo (Ministerio de Salud, 2009).

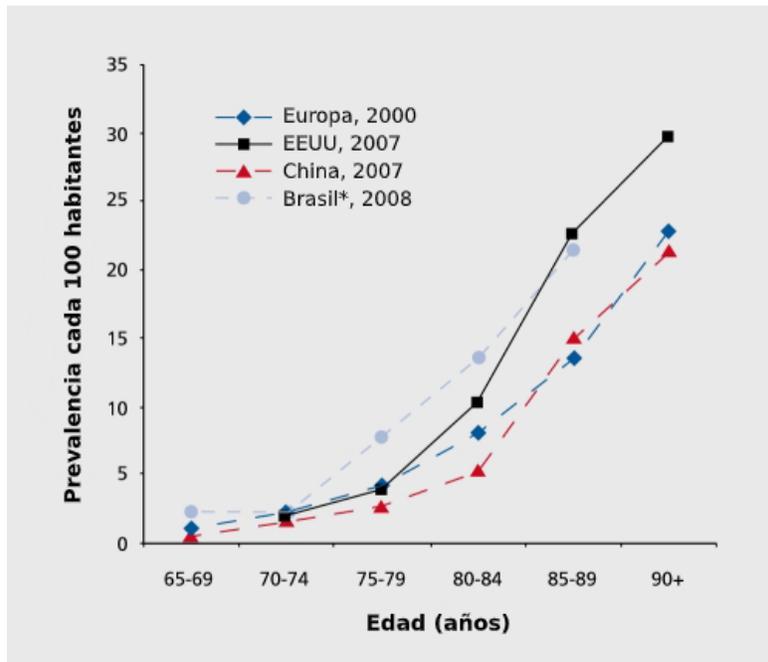


Figura 3. Prevalencia por rango etario de AD en diferentes continentes y países. *Prevalencia de todos los tipos de demencia. Tomado de Xu, Ferrari y Wang, 2013.

Respecto a los nuevos estadios propuestos en la clasificación de la AD de 2011, se estima que 11.6 millones (15.8%) personas en Estados Unidos mayores de 60 años tenían MCI en 2018 y que en 2017 38.4 millones de personas mayores de 30 años habrían tenido niveles elevados de beta-amiloides ($A\beta$) en el cerebro en ausencia de síntomas clínicos (Alzheimer's Association, 2018).

La AD se ha vuelto un enorme problema público, social y económico. La AD es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos y la principal causa de discapacidad y morbilidad. Independientemente de la causa de muerte, entre las personas de 70 años, el 61% con AD fallecen antes de los 80 años en comparación a un 30% de individuos sin diagnóstico de AD (Alzheimer's Association, 2018). Debido a la alta prevalencia de la enfermedad y la sobrecarga

que exige al sistema de salud por las comorbilidades e incapacidad que implica, la demencia es una de las condiciones más costosas para la sociedad. De hecho, retrasar el inicio de la AD un año ya reduciría un 14% los costos del sistema de salud y retrasarla cinco años implicaría una reducción del 39% en un plazo de 25 años, por lo que desarrollar tratamientos capaces de prevenir, curar o demorar la progresión de la enfermedad tendría un gran impacto en los sistemas de salud a nivel global (Alzheimer's Association, 2018).

1.3. Factores de riesgo

Los casos de EOAD son producto de mutaciones autosómicas dominantes poco frecuentes que explican menos del 1% de los casos, incluyendo al paciente sobre el que se realizó la descripción original de la enfermedad (Alzheimer, 1907). Se han descrito mutaciones en tres genes para esta variante de AD, el gen de la proteína precursora amiloide (APP) y los genes de la proteína presenilina 1 y presenilina 2.

Las personas con síndrome de Down cuentan con un riesgo aumentado de desarrollar EOAD asociado al gen que codifica la producción de APP localizado en el cromosoma 21, el cual se encuentra duplicado en esta población. La prevalencia de AD en esta población es de alrededor de 50% e incluso la enfermedad puede manifestarse tempranamente. Según la Sociedad Nacional de Síndrome de Down de Estados Unidos, el 30% de personas con síndrome de Down de alrededor de 50 años de edad presentan diagnóstico de demencia debido a AD (Alzheimer's Association, 2018).

Más del 99% de los casos de AD son de inicio tardío (LOAD por sus siglas en inglés), i.e., los primeros síntomas cognitivos suelen aparecer después de los 65 años. La LOAD es una entidad para la cual la herencia poligénica (incluyendo genes no involucrados en el metabolismo amiloide) e influencias ambientales desconocidas contribuyen al desarrollo de los síntomas (Frisoni et al., 2005).

Entre los factores de riesgo para LOAD se identifican factores modificables y no modificables. Entre los factores no modificables, el mayor factor de riesgo es la edad avanzada, siendo que la prevalencia de AD aumenta dramáticamente con el envejecimiento progresivo: 3% en personas de 65-74 años, 17% en personas de 75-84 y 32% en individuos mayores de 85 años (Alzheimer's Association, 2018).

El gen APOE se ha identificado como el mayor factor de riesgo genético para la LOAD. Ser portador de un alelo 4 (APOE- ϵ 4) específicamente confiere un riesgo tres veces más alto de desarrollar AD y ser homocigota de APOE- ϵ 4 se asocia a un riesgo entre 8 y 12 veces mayor en comparación con portadores homocigotas de APOE- ϵ 3. Asimismo, los portadores de al menos un alelo ϵ 4 son más susceptibles de desarrollar AD a una edad más temprana. En un estudio estadounidense se identificó que de 1770 pacientes diagnosticados con AD, el 65% contaba con al menos un alelo ϵ 4 (Alzheimer's Association, 2018).

Además de los factores genéticos, contar con antecedentes familiares de AD de primer grado aumenta el riesgo de desarrollar AD. El mismo no se explica completamente por cuestiones genéticas, como ser portador del gen APOE- ϵ 4 y se cree que factores ambientales y de estilo de vida compartidos también estarían involucrados (Alzheimer's Association, 2018). Adicionalmente, múltiples estudios han demostrado que la transmisión materna sería más prevalente que la transmisión paterna de la enfermedad, siendo que el 20% de los casos de LOAD presentan herencia materna (Wilson et al., 2018).

Tradicionalmente se consideraba que pertenecer al sexo biológico femenino era un factor de riesgo de la enfermedad ya que dos tercios de la población con AD son mujeres. Sin embargo, estudios recientes a partir del Framingham Heart Study explican que los hombres de mediana edad tienen mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular que las mujeres, por lo que los hombres mayores de 65 años tendrían un perfil de riesgo cardiovascular más saludable que las mujeres de la misma edad (Chene et al., 2015). Estos datos se apoyan por meta-análisis que no hallaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la relación entre el genotipo APOE y AD salvo por un riesgo levemente mayor en mujeres con APOE- ϵ 3/ ϵ 4 que en hombres con el mismo genotipo, lo cual asocian a una interacción entre el APOE- ϵ 4 y el

estrógeno (Yaffe, Haan, Byers, Tangen y Kuller, 2000). Asimismo, se debe considerar que las mujeres nacidas en la primera mitad del siglo XX alcanzaron niveles inferiores de educación formal por lo que es posible que el mayor riesgo en mujeres no se deba al sexo biológico sino al factor cultural de la formación académica (Rocca, Mielke, Vemuri y Miller, 2014).

Entre los factores de riesgo modificables se encuentra el manejo de factores de riesgo para trastornos cardiovasculares ya que éstos se encuentran asociados a un mayor riesgo de desarrollar demencia. A su vez, la demencia vascular y la demencia por AD comparten procesos fisiopatológicos subyacentes como la neuroinflamación. En estudios de autopsia en aproximadamente la mitad de los casos de AD se han observado signos de demencias mixtas con anomalías asociadas a demencia de etiología vascular. Estos factores de riesgo incluyen la diabetes mellitus tipo 2 y alteración en el procesamiento de glucosa, obesidad, hipertensión, prehipertensión (presión arterial sistólica entre 100 y 139 mm Hg o presión arterial entre 80 y 89 mm Hg), hipercolesterolemia y consumo de tabaco. Los mismos cobran mayor impacto cuando se desarrollan entre los 40 y 50 años (Alzheimer's Association, 2018).

Los traumatismos encefalocraneanos (TEC) moderados y severos y la encefalopatía traumática crónica (ETC) – causada por repetidos golpes en la cabeza – se ven asociados a un mayor riesgo de desarrollar demencia, deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer's Association, 2018).

Los antecedentes de depresión se asocian con un riesgo dos veces mayor de desarrollar AD. Se ha descrito un elevado número de síntomas depresivos en estadios preclínicos de la AD y que el riesgo de desarrollar demencia se incrementa conforme el número de episodios de depresión y de trastorno afectivo bipolar aumenta. Algunos estudios han reportado una asociación entre el genotipo APOE- ϵ 3/ ϵ 4 y el trastorno depresivo mayor de inicio tardío (Wilson et al., 2018). Por otro lado, una sintomatología depresiva severa se asocia a mayores niveles de A β en AD, MCI y adultos mayores sanos y que la misma está relacionada con la reducción en el desempeño mnésico y ejecutivo (Pietrzak et al., 2015). La naturaleza de esta relación no es clara. Por un lado algunos estudios han reportado que el tratamiento de la depresión en adultos mayores mejora el desempeño cognitivo, mientras que otros trabajos sugieren que

algunos fármacos antidepresivos – como aquellos con propiedades anticolinérgicas – podrían afectar el funcionamiento cognitivo (Barnes y Yaffe, 2011).

Se encuentra ampliamente documentado el rol de los trastornos de sueño como factor de riesgo para la AD. Los adultos mayores demenciados presentan considerables alteraciones de sueño y patrones de sueño poco saludables como una prolongada o reducida duración de sueño, baja calidad de sueño, anomalías de los ritmos circadianos, insomnio y apnea de sueño, los cuales impactan en el funcionamiento cognitivo. Una revisión recientemente estimó que el 15% de los casos de AD y de deterioro cognitivo podrían ser atribuibles a los trastornos de sueño, siendo las apneas de sueño el trastorno con mayor riesgo (Bubu et al., 2017).

Se estima que los factores de riesgo modificables representan alrededor de un 35% del riesgo total de la AD (Livingston et al., 2017). La modificación de 20-25% de estos factores mediante medidas de prevención primaria apropiadas podría prevenir potencialmente 1.1-1.3 millones de casos de AD por año en todo el mundo (Barnes y Yaffe, 2011).

1.4. Factores protectores

La reserva cognitiva y la reserva cerebral actúan como factores de protección frente a la AD. El concepto de reserva hace referencia a la capacidad del cerebro para tolerar elevados niveles de injuria neuronal sin exhibir síntomas clínicos. La reserva cerebral refrena la sintomatología probablemente debido a una mayor densidad sináptica o un mayor número de neuronas sanas, lo cual actuaría de sustento del funcionamiento normal. La reserva cognitiva permite utilizar las redes neuronales de forma flexible y eficiente lo cual permite que los individuos exhiban un desempeño cognitivo adecuado en presencia de atrofia cerebral (Sperling et al., 2011). Esto quiere decir que estas reservas actúan como mecanismos compensatorios que disminuyen el riesgo de exhibir *síntomas* de la enfermedad pero sin modificar los cambios cerebrales subyacentes. Las reservas se construyen a partir de diversos factores asociados a la estimulación cognitiva, a saber, contar con un nivel de instrucción

formal elevado, tener un trabajo o realizar actividades cognitivamente demandantes o mantenerse socialmente activo. Se debe contemplar que en muchas oportunidades estos factores se ven asociados a un nivel socioeconómico más elevado, lo cual a su vez correlaciona con una mejor nutrición y mayor acceso a cobertura de salud, y tratamientos médicos para los factores de riesgo cardiovasculares (Alzheimer's Association, 2018).

Dado el vínculo ya mencionado entre la enfermedad cardiovascular y la AD, ambas patologías no sólo comparten factores de riesgo sino también factores protectores, como el ejercicio físico y una dieta saludable tipo mediterránea (Alzheimer's Association, 2018).

Dentro de los factores no modificables, ser portador de al menos un alelo de APOE- ϵ 2 (el alelo menos frecuente del gen APOE) disminuye el riesgo de desarrollar AD (Alzheimer's Association, 2018).

Un gran caudal de estudios indica que el riesgo en la mediana edad de AD en Estados Unidos y en otros países occidentales desarrollados ha declinado en los últimos 25 años debido al aumento del nivel de instrucción formal en la población y al mayor control de factores de riesgo cardiovasculares (Alzheimer's Association, 2018). Estos hallazgos son prometedores y refuerzan la importancia de la detección temprana de individuos en riesgo de AD.

1.5. Procesos fisiopatológicos subyacentes

La contraparte neuropatológica del cuadro clínico de la AD evidencia atrofia neuronal progresiva caracterizada por ensanchamiento de ventrículos y profundización de surcos. Los estudios histológicos evidencian una pérdida neuronal progresiva, acumulación de placas extracelulares de beta-amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína hiperfosforilada Tau (τ) (Figura 4). Los rasgos distintivos de la acumulación $A\beta$ en AD son, por un lado, las placas neuríticas compuestas de un núcleo de $A\beta$ fibrilar rodeado de células inflamatorias y neuritas distróficas en su periferia. Por otro lado, se observa una angiopatía amiloide cerebral extracelular, la cual consiste en depósitos de $A\beta$ fibrilar en las paredes de las

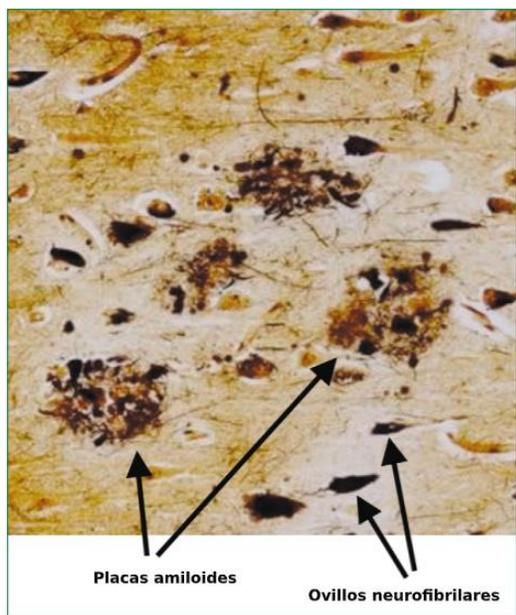


Figura 4. Imagen microscópica de placas amiloides y ovillos neurofibrilares tau. Tomado de Blennow, de Leon y Zetterberg, 2006.

arteriolas de las leptomeninges. Se cree que las placas $A\beta$ contribuyen a la muerte neuronal interfiriendo en las sinapsis, mientras que los ovillos neurofibrilares bloquearían el transporte de nutrientes dentro de las neuronas. Otros cambios cerebrales involucrados son la neuroinflamación generalizada que estaría asociada a la insuficiencia del funcionamiento de la microglia debido a la acumulación progresiva de neurotoxinas y la atrofia cerebral por la muerte neuronal. Finalmente el funcionamiento cerebral se ve afectado adicionalmente por la reducción en la capacidad cerebral para metabolizar glucosa (Alzheimer's Association, 2018).

1.5.1. Hipótesis de la cascada amiloide

El modelo etiopatogénico de AD más difundido postula que la enfermedad comienza con el depósito de $A\beta$ en la corteza cerebral, que conduce luego a la disfunción sináptica, neurodegeneración y en última instancia al deterioro cognitivo y funcional propios de la enfermedad. La hipótesis de este modelo – denominada *hipótesis de la cascada amiloide* (ACH por sus siglas en inglés) – predice que los primeros cambios detectables son los relacionados con el depósito de $A\beta$ (detectable en forma de imágenes de aumento del depósito cerebral de $A\beta$ visible mediante PET), y como $A\beta$ descendido en CSF (líquido cefalorraquídeo por sus siglas en inglés) debido a un exceso de su producción, a una reducción de su degradación, o a una combinación de ambos procesos. Posteriormente –posiblemente décadas después- se detecta neurodegeneración mediante un incremento de la proteína citoesquelética Tau y Tau hiperfosforilada (p-tau) en CSF, disfunción neuronal mediante PET-FDG, y pérdida neuronal, indicada por atrofia en el lóbulo temporal mesial (medido con MRI estructural). Estos cambios

en última instancia conducirían a la pérdida de memoria, deterioro cognitivo general y eventualmente a la demencia (Hardy y Higgins, 1992).

La ACH se sustenta en evidencia de que las formas familiares de AD (EOAD) se deben a mutaciones codificantes que afectan a las enzimas que participan en el metabolismo del amiloide. El síndrome de Down [producto de la presencia de una copia adicional del gen que codifica la proteína precursora amiloidea (APP) localizada en el cromosoma 21], que está asociado a una incidencia aumentada e inicio más temprano de AD, aporta sustento adicional a la ACH.

Los datos disponibles sugieren que la LOAD probablemente sea producto de un mecanismo más complejo que la forma EOAD descrita por Alzheimer (Alzheimer, 1907) aunque ambas formas clínicas compartan los mismo rasgos fisiopatológicos característicos. Según la hipótesis dominante de la cascada amiloide (ACH), la acumulación de A β extrafibrilar es seguida por la toxicidad intracelular mediada por tau, y luego por neurodegeneración (Hardy y Higgins, 1992); sin embargo, una serie de descubrimientos y los reiterados fracasos de agentes experimentales dirigidos a la síntesis, acumulación o limpieza de A β para tratar las manifestaciones de la AD han puesto en tela de juicio la validez heurística de esta teoría (Cummings, Morstorf y Zhong, 2014; Herrup, 2015).

El principal problema conceptual de la ACH es la llamativa ausencia de correlación entre depósitos de A β y cambios cognitivos, así como la ausencia de un patrón claro y ordenado de progresión anatómica a medida que la enfermedad avanza. La Figura 5 muestra la progresión del depósito extracelular de A β en la forma de estadios 1 a 4 de Braak en función de la edad; se observa que el depósito en el isocórtex, presumiblemente responsable de las alteraciones cognitivas más llamativas, es muy tardío en relación al depósito de A β en la alo corteza filogenéticamente más antigua y en estructuras subcorticales (Braak, Thal, Ghebremedhin y Del Tredici, 2011). Asimismo, depósitos significativos de A β *in vivo* están presentes en aproximadamente 20-40% de adultos mayores cognitivamente normales que podrían no experimentar síntomas clínicos de AD en su vida. A pesar de la evidente ausencia de correlación entre la acumulación de A β y síntomas cognitivos, múltiples agentes farmacológicos

desarrollados para combatir la acumulación de A β han fracasado o incluso han producido peores efectos que el placebo. De hecho, este grupo de fármacos experimentales (incluyendo anticuerpos anti-A β con el objetivo de mejorar la eliminación del A β cerebral y fármacos que interfieren con la síntesis amiloide) han presentado una de las mayores tasas de fracaso terapéutico en la historia de la medicina (Cummings et al., 2014).

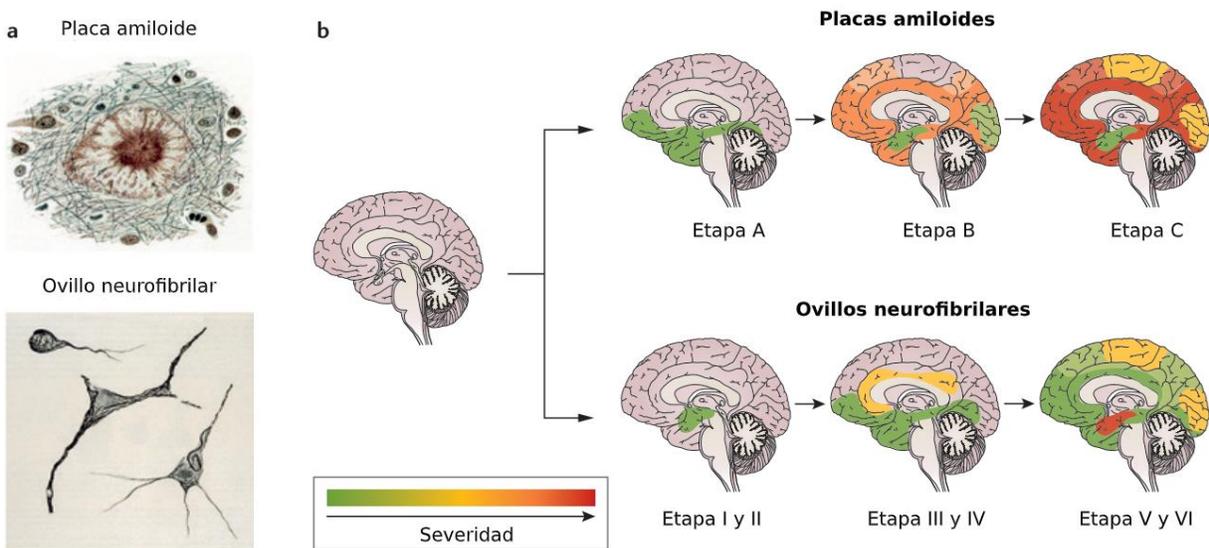


Figura 5. Progresión de los depósitos amiloides y los ovillos neurofibrilares en las distintas etapas de la AD. Adaptado de Masters et al., 2015.

Estudios neuropatológicos tempranos sobre los cambios característicos de la AD en la población general han indicado que la patología tau antecede a la acumulación A β (Braak y Braak, 1991). La patología tau en la AD presenta una progresión topológica predecible con un sistema por etapas ampliamente aceptado; su acumulación comienza inicialmente en el tronco encefálico y el área transentorrinal, y luego progresa hacia el hipocampo, la corteza parálmbica y corteza temporal medial-basal adyacente, continúa hacia las áreas de asociación y finalmente afecta las áreas primarias sensoriomotoras y visuales (Braak y Braak, 1991). Asimismo, se ha observado que la progresión de la tauopatía está relacionada al desarrollo de los síntomas cognitivos – correlación no observada con la distribución A β (Braak et al., 2011; Walsh,

Drinkenburg y Ahnaou, 2017). Estos estudios muestran que los cambios característicos de la AD ya ocurren en la tercera y cuarta década de vida, incluyendo la acumulación de tau fosforilada dentro de determinadas neuronas, entre ellas aquellas en el locus coeruleus, los núcleos talámicos anteriores y áreas próximas a la corteza entorrinal antecediendo a la afectación del hipocampo y la neocorteza (Braak y Braak, 1991). Adicionalmente, las neuronas afectadas por tau sobreviven décadas durante las cuales se ha demostrado que la patología tau intracelular causa múltiples alteraciones en el funcionamiento normal de la neurona. Por ende, la patología temprana de tau (así como también el A β extracelular) se suele detectar antes de los síntomas y de la degeneración/pérdida neuronal (Walsh et al., 2017).

2. ¿Cuándo comienza realmente la enfermedad de Alzheimer?

El cuerpo teórico sobre los cambios fisiopatológicos en la AD sugiere que los cambios en el cerebro comenzarían por lo menos 20 años antes que las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Frente a las primeras anomalías el cerebro es capaz de compensarlas, lo cual permite un funcionamiento normal. A medida que la patología cerebral progresa, los mecanismos compensatorios se vuelven más limitados, lo cual daría lugar al surgimiento de los primeros cambios sutiles en el funcionamiento cognitivo y progresivamente al deterioro cognitivo franco (Alzheimer's Association, 2018).

Si bien los estudios de autopsia seguirán siendo esenciales para elucidar las bases biológicas de las manifestaciones clínicas de la AD, resulta imposible desarrollar correlaciones clínico-histológicas durante la vida a partir de los mismos – lo cual impide delimitar las relaciones entre los cambios histológicos tiempo-dependientes y las consecuencias clínicas/cognitivas. Es a partir de esta necesidad que emerge el uso de biomarcadores en el estudio de la progresión de la enfermedad (Jack et al., 2010).

En 1999 los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés) organizaron una conferencia con el fin de establecer un consenso respecto a la definición del concepto de biomarcador. Los criterios entonces delimitados definen al constructo como “una característica que es medida y evaluada de forma objetiva como un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos, o respuestas farmacológicas frente a una intervención terapéutica”. El grupo de trabajo abocado al desarrollo de marcadores moleculares y bioquímicos en la AD recomienda seguir los siguientes pasos para establecer un biomarcador (Lista et al., 2015):

- ✓ La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos deben ser definidos en al menos dos cohortes independientes.
- ✓ La sensibilidad y la especificidad deber ser $>.80$, con un valor predictivo positivo cercano a $.90$.

- ✓ Los estudios deben demostrar suficiente potencia estadística y deben estar publicados en revistas con referato.
- ✓ Los estudios deben especificar un grupo control y sujetos con una demencia degenerativa distinta a la AD.
- ✓ Una vez establecido el marcador, se debe recolectar y diseminar información adicional para monitorear la utilidad y precisión del marcador.
- ✓ Los marcadores propuestos deben ser capaces de detectar rasgos fundamentales de la patología de la AD.
- ✓ Deben ser validados en casos confirmados por estudios neuropatológico.
- ✓ Los marcadores deben ser precisos, confiables, no invasivos, económicamente accesibles y sencillos de realizar.

El valor diagnóstico de los biomarcadores para AD mejoraría considerablemente al limitar su uso en aquellos pacientes que probablemente tengan la enfermedad, por lo que los biomarcadores para AD deberían utilizarse como complemento al juicio clínico (Lista et al., 2015).

En la actualidad, los métodos más efectivos para establecer el diagnóstico de AD *in vivo* se limitan al análisis de neuroimágenes y CSF y se han incorporado a los nuevos criterios diagnósticos así como en ensayos clínicos. Múltiples estudios de comparación entre datos *in vivo* y hallazgos en autopsia demostraron la validez de cinco biomarcadores como sustitutos de los cambios neuropatológicos asociados a la AD observados en autopsia, a saber, acumulación de placas A β y neurodegeneración asociada a tau.

Las imágenes de PET con radiotrazadores para A β refleja con precisión los niveles de acumulación A β en el cerebro *in vivo*. Actualmente existen tres radiotrazadores aprobados para uso clínico en Estados Unidos, y múltiples radiotrazadores disponibles para realizar investigaciones. El radiotrazador más utilizado y reportado en la literatura es el compuesto B de Pittsburgh marcado con [11C] (PiB). Los estudios con PET-PiB en pacientes con AD evidencian un patrón de depósitos A β muy similar al observado en estudios histoquímicos de A β realizados postmortem. Asimismo, estas neuroimágenes reflejan presencia de depósitos A β regionales

previos a los primeros síntomas de deterioro cognitivo necesarios para el diagnóstico de la AD (Lista et al., 2015).

Por otro lado, se encuentran disponibles radiotrazadores para tau cortical en tanto biomarcador de ovillos neurofibrilares para investigación, como el [18F]-THK-523, que ha demostrado una alta correlación con la distribución de tau en el cerebro de pacientes con AD.

Los estudios de PET que utilizan el radiotrazador 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([18F]-FDG, PET-FDG) posibilita la detección del metabolismo de la glucosa en el cerebro, lo cual refleja el metabolismo cerebral neto en tanto indicador de actividad sináptica. Si bien todas las células del cerebro consumen glucosa, los estudios de PET-FDG en pacientes con AD evidencian una distribución de reducción del consumo en cortezas parietales laterales y mediales, cíngulo-precúneo posterior, y temporales laterales lo cual se corresponde con estudios confirmatorios postmortem (Lista et al., 2015). Por otro lado, se ha descrito que el hipometabolismo FDG *in vivo* correlaciona con la deposición de ovillos neurofibrilares – sin correlación con las placas A β – en estudios de autopsia (Jack et al., 2013).

Finalmente, se utilizan las MRI para evidenciar atrofia cerebral, lo cual refleja neurodegeneración microscópica – a saber, reducción neuronal y pérdida sináptica – en los lóbulos temporales mediales, basales y laterales y las cortezas parietales mediales y laterales. Si bien la atrofia observada no es específica para AD, la misma se encuentra asociada a los estadios de Braak de carga de ovillos neurofibrilares en estudios neuropatológicos en pacientes con dicho trastorno. Asimismo, las mediciones volumétricas o por vóxeles de atrofia cerebral correlacionan con la severidad del deterioro cognitivo (Lista et al., 2015), por lo que la atrofia objetivada en MRI sería un indicador de neurodegeneración asociada a tau (Jack et al., 2013).

Adicionalmente a los biomarcadores de neuroimágenes, existen biomarcadores en CSF, los cuales se utilizan principalmente en investigación debido a su elevado valor diagnóstico para la identificación de pacientes con AD en comparación con adultos mayores sanos (sensibilidad y especificidad mayores a 85-90%) pero rendimiento subóptimo para la discriminación de AD entre otros trastornos neurodegenerativos, lo cual limita su uso en la clínica (Lista et al., 2015). A su

vez, resulta dificultoso correlacionar las mediciones realizadas mediante CSF con la neuropatología ya que no es posible realizar correlaciones por regiones (Jack et al., 2013).

Una medición posible es el nivel de la proteína amiloide $A\beta_{1-42}$ (o el ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$), un indicador válido de la acumulación de $A\beta$ en placas seniles en el neocórtex e hipocampo, lo cual reduce los volúmenes de la proteína que fluyen al CSF. Por otro lado, concentraciones elevadas de tau fosforilada en treonina 181 (p-tau₁₈₁) y tau total (t-tau) en CSF operan como biomarcadores del desarrollo de ovillos neurofibrilares, y severidad e intensidad de degeneración neuronal/axonal y daño cerebral, respectivamente. De éstos, el indicador p-tau sería más específico para la AD, siendo que no se encuentra elevado en otras tauopatías primarias, como es el caso de t-tau. Combinados, los biomarcadores $A\beta$ y tau proveen un elevado valor diagnóstico (Lista et al., 2015).

2.1. Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos de la progresión de la AD

En 2010 el grupo de trabajo del Jack publicó un modelo de biomarcadores como representación *in vivo* de la progresión de la AD el cual apoya la ACH (Figura 6) (Jack et al., 2010). Postula que los principales biomarcadores se tornan anormales en una secuencia temporal de curso no lineal, adoptando una forma sigmoidea conforme progresa la enfermedad. Las primeras alteraciones se identifican en los biomarcadores de depósitos $A\beta$, seguidas por las anomalías en los biomarcadores de tau y neurodegeneración asociada a tau. Luego prosigue la atrofia cerebral y finalmente se manifiestan los síntomas clínicos, los cuales se encuentran íntimamente relacionados. El modelo asume que el efecto máximo progresa secuencialmente de un rasgo fisiopatológico a otro, y a medida que la enfermedad avanza, todos los biomarcadores se tornan más anormales simultáneamente, cada uno a su propio ritmo que va cambiando con el tiempo y de forma ordenada. A su vez, cada biomarcador presenta una progresión anatómica distinta, por lo cual, en cada etapa de la enfermedad, se podrá observar que diferentes áreas del cerebro se encuentran en distintos grados de afección. Otro de los postulados del modelo es que la desregulación amiloide que deviene en la

formación de placas A β es necesaria pero no suficiente para desarrollar el síndrome clínico de AD. La expresión de cada elemento de la patología está influenciada por la modificación de factores de riesgo y protectores inherentes a cada individuo, como la edad, la historia familiar de AD, el genotipo APOE, reserva cognitiva, factores ambientales no claramente establecidos y las enfermedades cerebrovasculares (lesiones de sustancia blanca detectadas por resonancia magnética FLAIR) y microsangrados (detectado por T2 * MRI).

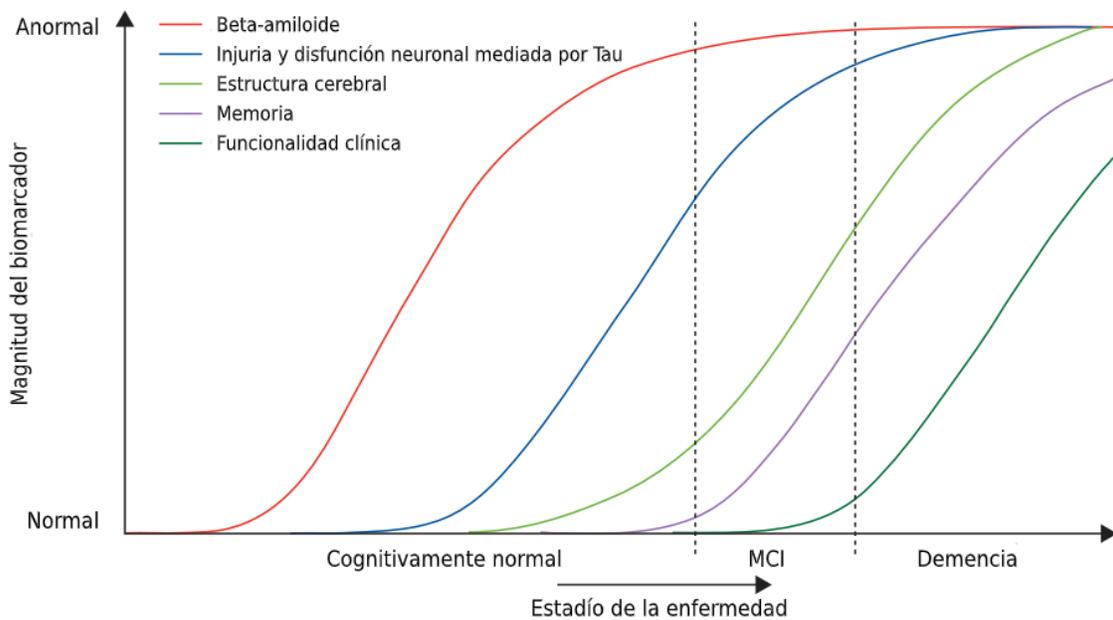


Figura 6. Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos en la cascada patológica en AD. Adaptado de Jack et al., 2010.

A partir del rápido avance en el campo de estudio de AD mediante la implementación de biomarcadores, y a la luz de nuevos hallazgos respecto a la progresión de las anomalías en los biomarcadores, los autores se vieron forzados reformular el modelo (Figura 7). Se reconoce que tanto la edad de inicio como el tiempo de progresión de la enfermedad presentan un elevado grado de variación interindividual, por lo que el eje x del nuevo modelo expresa el tiempo en vez de la etapa de la enfermedad. Asimismo, se manifiestan diferentes trayectorias para los cambios cognitivos según el nivel de riesgo que presente cada sujeto para desarrollar la

enfermedad, acorde a los factores protectores y de riesgo previamente detallados. Además de las diferencias interindividuales, se realizaron modificaciones al ordenamiento de algunos biomarcadores a partir de los nuevos datos publicados tras la presentación del primer modelo. Se reubicó el biomarcador CSF A β_{1-42} antes que el PET-PiB, y a éste lo sigue CSF tau. Finalmente, se unificaron las trayectorias del PET-FDG y MRI, que además son las más similares a la progresión del declive cognitivo. Si bien los biomarcadores se siguen expresando como sigmoides, la forma de las curvas ahora es distinta para cada biomarcador, exhibiendo una pendiente más pronunciada los biomarcadores más tardíos. Por último, se puede observar que las trayectorias se encuentran más próximas unas de otras, lo cual refleja una menor separación temporal entre el inicio y curso de las anomalías en los biomarcadores (Jack et al., 2013).

Una de las principales críticas al modelo propuesto en 2010 provienen de estudios histológicos como el de Braak y Del Tredici (2011) en el que reportan presencia de patología tau anterior a la aparición de placas A β en algunos individuos. La misma tau comenzaría muy tempranamente (hasta en la primera década de vida) en el locus coeruleus y luego se expandiría a otros núcleos del tronco encefálico hacia la corteza entorrinal. Los autores proponen entonces que la acumulación subcortical de tau sería el inicio de la cascada fisiopatológica de la AD. Otros autores postulan que la hiperfosforilización de tau y la acumulación A β serían procesos fisiopatológicos independientes de etiología común que interactúan con sinergia patogénica. A la luz de estos trabajos, Jack y sus colaboradores reformulan el modelo de la AD para incorporar estos nuevos hallazgos, tal como se observa en la Figura 8. Se propone entonces que la patología tau subcortical es la primera anomalía fisiopatológica de la AD en algunos individuos, la cual no es detectable por biomarcadores *in vivo* disponibles en la actualidad. La acumulación de tau en estas etapas sería clínicamente benigna, estaría asociada a los procesos de envejecimiento normal, y por ende insuficiente para el desarrollo de las formas clínicas de la enfermedad. A su vez, en estas etapas iniciales podrían emerger también procesos neurodegenerativos comórbidos no asociados a AD. La patología A β comenzaría posteriormente en áreas de asociación neocorticales de forma independiente de la tauopatía preexistente y mediante mecanismos aún desconocidos, la deposición A β a su vez

transformaría y precipitaría la tauopatía preexistente, extendiéndola hacia regiones neocorticales. En consecuencia, la anomalías en los biomarcadores de neurodegeneración se acelerarían dando lugar al deterioro cognitivo (Jack y Holtzman, 2013).

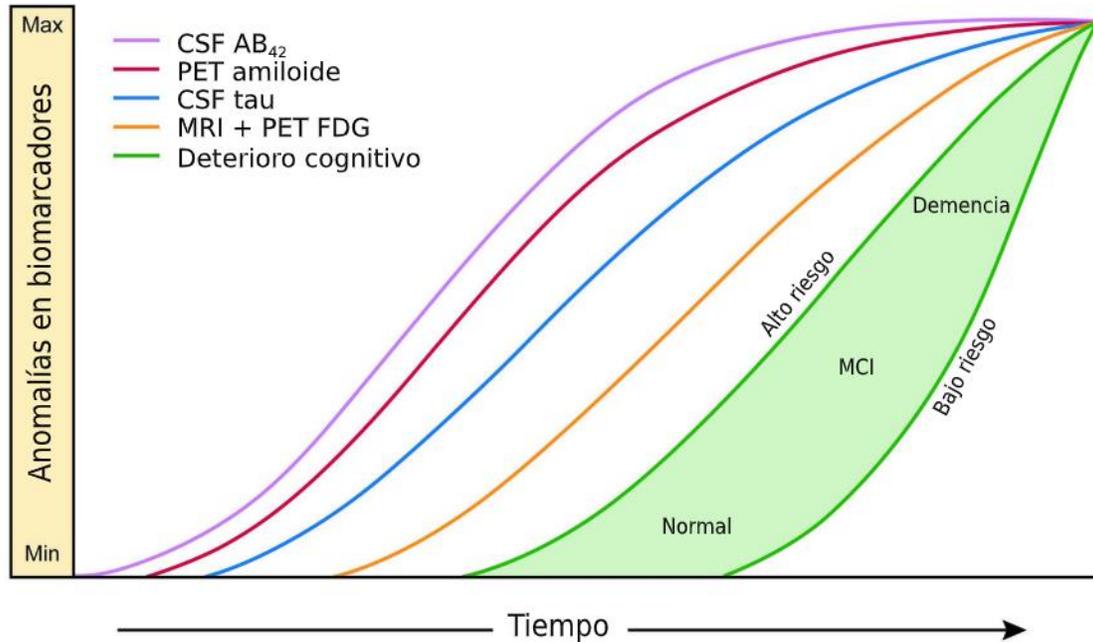


Figura 7. Reformulación del modelo de biomarcadores dinámicos de la cascada fisiopatológica de la AD. Adaptado de Jack et al., 2013.

Estudios adicionales identifican a la acumulación $A\beta$ como el desencadenante de la EOAD mientras que en la casuística de la LOAD podrían responder a al menos dos modelos explicativos, uno donde el $A\beta$ sería el desencadenante de la cascada fisiopatológica tal como en EOAD (Figura 7) o bien el acelerador de la patología tau preexistente (Figura 8). La neurodegeneración asociada a la tauopatía ya diseminada sería la responsable de los síntomas clínicos característicos de la AD (Jack et al., 2013).

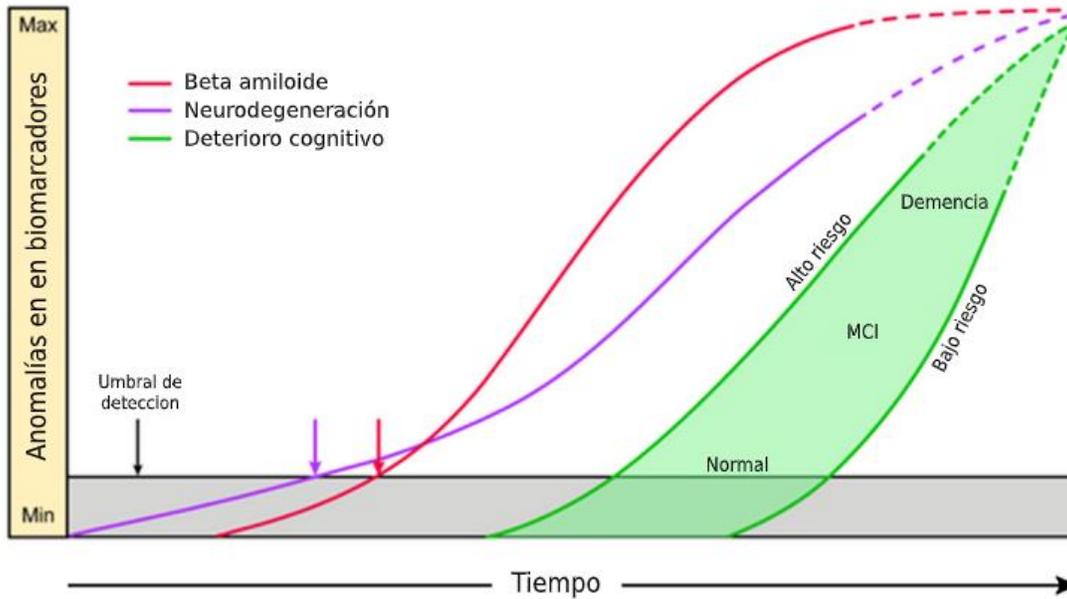


Figura 8. Reordenamiento de la progresión temporal de los biomarcadores. El biomarcador de neurodegeneración agrupa los biomarcadores CSF tau, MRI y PET FDG. Adaptado de Jack y Holtzman, 2013.

2.2. Revisión de los criterios clínicos: hacia una nueva concepción de la enfermedad

Desde la delimitación de los primeros criterios diagnósticos de la AD, el campo de la clínica y la investigación ha avanzado a pasos agigantados y los numerosos progresos en el conocimiento acerca de las manifestaciones clínicas y de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la patología demandaron una revisión de los criterios diagnósticos de la AD.

En 2011 el National Institute on Aging (NIA) y la Asociación de Alzheimer (AA) desarrollaron nuevos criterios diagnósticos NIA-AA para la AD (ver Anexo). Si bien se mantuvieron los mismos pasos para el diagnóstico que en los criterios originales, el principal cambio consistió en la incorporación de pruebas de biomarcadores (Jack et al., 2018). Otra importante modificación introducida fue la conceptualización de la AD como un continuo y la identificación de tres estadios dentro del mismo; se mantiene el estadio de demencia debido a

AD, que es la caracterización original de la enfermedad (D-AD), el cual se subdivide en tres niveles, leve moderado y severo, según la gravedad de los síntomas. Por otro lado, los estudios con biomarcadores posibilitaron la identificación de formas típicas y atípicas de la enfermedad. La AD típica representa el fenotipo clínico más común de la AD, al que se hace referencia a lo largo de la presente tesis. Las formas atípicas de la enfermedad engloban a la afasia progresiva primaria no fluente, la afasia logopénica, la variante frontal de la AD y la atrofia cortical posterior. Cada una de estas presentaciones de la AD muestra una progresión de síntomas característica: las formas de afasia se caracterizan por sintomatología temprana y saliente asociada a trastornos del lenguaje; en la variante frontal de AD predominan las alteraciones ejecutivas y conductuales; la atrofia cortical posterior se caracteriza por afecciones visuoperceptivas. Finalmente cabe mencionar la existencia de formas mixtas, donde los pacientes reúnen los criterios diagnósticos de la AD pero a su vez exhiben evidencia clínica, biológica o neuroimagenológica adicional de cuadros comórbidos como la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad por cuerpos de Lewy (McKhann et al., 2011). Se incorporan otros dos estadios previos al desarrollo de demencia, uno de ellos sintomático, el deterioro cognitivo leve (MCI por sus siglas en inglés) debido a AD (MCI-AD) y un periodo asintomático denominado AD preclínica.

El MCI es un estadio en el que los pacientes exhiben declinación cognitiva leve pero significativa en comparación con el rendimiento esperado para su grupo etario pero sin impacto en las actividades de la vida diaria, lo cual lo posiciona como una etapa anterior a la demencia. El grado de impacto en las actividades de la vida diaria, es decir, la característica definitoria entre demencia y MCI, es determinado por el juicio clínico de un profesional experimentado a partir de las circunstancias individuales del paciente y de la descripción del desempeño cotidiano del paciente, provista por el paciente y por un informante (McKhann et al., 2011). Esta condición está presente en 15-20% de las personas mayores de 65 años. El MCI se considera un estadio intermedio de la demencia en general y de la AD en particular ya que se ha encontrado que entre 32% y 38% de pacientes con MCI progresan a la AD en un plazo de cinco años (Jack et al., 2011).

Los criterios clínicos centrales para el MCI-AD propuestos por el grupo de trabajo NIA-AA se apoyan en la descripción original realizada por Petersen, y se describen a continuación (Albert et al., 2011):

1. Preocupación por un cambio en la cognición en comparación al nivel de funcionamiento previo del individuo. Esta preocupación puede ser manifestada por el paciente o por un tercero, ya sea un informante del paciente o un profesional experimentado que se encuentre tratando al paciente.
2. Evidencia objetiva de declinación en al menos un dominio cognitivo mayor al esperado para la edad y nivel educativo del paciente. Un déficit mnésico suele ser más frecuente en pacientes que progresan eventualmente hacia una D-AD.
3. Independencia preservada en las habilidades funcionales, con asistencia mínima en actividades complejas.
4. Ausencia de demencia. Los cambios cognitivos deben ser lo suficientemente leves como para que no impacten en el funcionamiento social u ocupacional.

Para determinar de forma objetiva la presencia y severidad del deterioro cognitivo se recomienda vehementemente la realización de una evaluación neuropsicológica en la cual, puntajes que se encuentren 1-1.5 desvíos estándar por debajo de la media para el grupo etario del paciente, evidenciarían declinación significativa (Albert et al., 2011).

Dada la heterogeneidad de los desórdenes clínicos abarcados por el concepto de MCI, se ha propuesto una subdivisión de este grupo nosológico. Se ha catalogado como MCI amnésico (aMCI) a aquellos pacientes que presenten queja mnésica subjetiva, déficits de memoria objetivos, con relativa preservación de los demás dominios cognitivos. Los casos de MCI que presentan declinación en un solo dominio cognitivo no mnésico (lenguaje, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales) se denominan MCI no –amnésico (naMCI). El deterioro cognitivo puede afectar un solo dominio cognitivo (MCI dominio único) o a múltiples dominios (MCI multidominio). Se definen de esta forma cuatro subtipos de MCI, según la afectación de uno o más dominios y según la presencia de impacto mnésico o no (Petersen et al., 2014). Si bien el aMCI es el perfil que más frecuentemente evoluciona a la D-AD, como ya se ha mencionado,

existen presentaciones atípicas de AD, como la variante visual (atrofia cortical posterior) o la variante de lenguaje (afasia logopénica), las cuales también se encuentran contempladas dentro del espectro MCI-AD (Albert et al., 2011).

Si bien se postula que la declinación objetivada en el MCI-AD es producto de la acumulación de patología de la AD cerebral, el diagnóstico todavía requiere del criterio clínico del médico tratante. Por lo tanto, para determinar si la etiología del MCI es consistente con los procesos fisiopatológicos de la AD, se deben descartar etiologías vasculares, traumáticas u otras posibles causas médicas. A su vez, en lo posible, ha de proporcionarse evidencia de declinación cognitiva longitudinal y antecedentes relevantes consistentes con factores genéticos asociados a la AD (Albert et al., 2011).

Las guías diagnósticas sugieren que cuando los síntomas de MCI están acompañados por niveles elevados de $A\beta$, se ha de considerar el diagnóstico de MCI-AD. Resulta esencial dirimir la etiología de este cuadro diagnóstico ya que en muchos casos el MCI puede progresar a otras demencias, en otros casos se mantiene estable y en otras instancias, según los factores causales (como medicación, deficiencias vitamínicas, cuadros psiquiátricos o psicológicos...) los síntomas pueden revertir a un rendimiento cognitivo normal. Por otro lado, la severidad de los biomarcadores de injuria neuronal sería un indicador de la probabilidad de conversión inminente al estado demencial (Jack et al., 2011).

Los criterios para las etapas sintomáticas se delimitaron para facilitar el diagnóstico y toma de decisiones clínicas así como para generar un lenguaje común para el diseño de proyectos de investigación. La inclusión de biomarcadores en estas instancias tiene el objetivo de afianzar que los cambios patológicos de la AD contribuyeron al deterioro cognitivo del individuo. En esta instancia todos los biomarcadores descritos ($A\beta$, tau, neurodegeneración) tienen la misma relevancia a nivel diagnóstico.

A partir de los numerosos hallazgos en favor de un comienzo de los cambios fisiopatológicos de la enfermedad hasta 20 años antes de los primeros síntomas, se emprendieron proyectos de investigación enfocados en poblaciones con riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad. Estudios de cohortes clínicas sugieren la existencia de cambios

cognitivos muy sutiles que pueden ser detectados años antes de cumplir los criterios clínicos de MCI, y que a su vez podrían predecir la progresión a D-AD (Sperling et al., 2011). Por lo tanto, para la etapa asintomática o preclínica se delimitaron recomendaciones para aplicación en la investigación, para poder identificar a aquellos sujetos libres de síntomas pero con biomarcadores anormales, que podrían estar en riesgo de progresar en el continuo de la AD y sobre los cuales se podrían implementar intervenciones terapéuticas tempranas (Jack et al., 2018).

Múltiples estudios han reportado que dichos individuos sanos con biomarcadores A β positivos evidencian reducción del volumen cerebral y anomalías en las redes neuronales consistentes con los patrones asociados a la AD. Los resultados respecto a la relación de los depósitos A β con el rendimiento cognitivo son más variables, lo cual probablemente refleje la heterogeneidad del grado de progresión de los biomarcadores en el continuo preclínico junto con el perfil individual de factores genéticos y ambientales distintivo de cada sujeto. Trabajos abocados al estudio de la trayectoria preclínica evidencian un ritmo prolongado y lento de cambios presintomáticos que se acelera varios años antes del inicio del MCI y que la queja subjetiva de dificultades cognitivas en ausencia de deterioro objetivable predeciría la declinación futura en adultos mayores (Sperling et al., 2011).

A partir de estos antecedentes, se proponen tres niveles de AD preclínica, los cuales se resumen en la Tabla 3. El primer estadio se caracteriza por presencia de biomarcadores A β en ausencia de sintomatología clínica. El siguiente nivel se compone por individuos asintomáticos que presenten biomarcadores A β junto con algún biomarcador de neurodegeneración. Finalmente, el tercer estadio se compone por presencia de biomarcadores A β y de neurodegeneración junto con evidencia de declinación cognitiva leve. Los cambios cognitivos observados en esta instancia representarían una reducción respecto del rendimiento intrasujeto, incluso si el desempeño de los individuos se encuentra dentro del rango de normalidad en las evaluaciones estandarizadas. Pruebas cognitivas más demandantes serían más sensibles para detectar declinaciones muy sutiles en sujetos dentro del estadio preclínico. Este último nivel presentaría el mayor riesgo de progresar hacia el MCI y eventualmente hacia

la D-AD (Sperling et al., 2011). Los biomarcadores entonces definen el constructo, siendo los biomarcadores de depósitos A β indispensables, mientras que los demás biomarcadores ocupan un rol secundario (Jack et al., 2018).

Tabla 3

Resumen de los tres estadios propuestos por la NIA-AA

D-AD	MCI-AD	AD preclínica
Marcados síntomas cognitivos y conductuales	Deterioro cognitivo	Asintomático
Impacto en funcionamiento en actividades cotidianas	Sin impacto significativo en funcionamiento en actividades cotidianas	Sin impacto en funcionamiento en actividades cotidianas
Cambios en biomarcadores AD	Cambios en biomarcadores AD	Cambios en biomarcadores AD
		Estadio experimental

Esta reformulación de la enfermedad se apoya en los hallazgos de que los cambios cerebrales asociados a la AD comenzarían por lo menos 20 años antes de la manifestación de los síntomas y que los mismos presentan una progresión continua al igual que la declinación cognitiva (Jack et al., 2018).

Los criterios diagnósticos de 1984 definían a la AD como una entidad clínico-patológica, e identificaban a la enfermedad como posible o probable a partir de la expresión sintomática con impacto funcional – lo que en esta nueva clasificación denomina como D-AD – y cuyo diagnóstico era definitivo únicamente mediante autopsia (Jack et al., 2018). Por otro lado, los nuevos criterios implican una definición de la enfermedad basada en la biología lo cual habilita una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes de la AD y posibilita la identificación de individuos con biomarcadores positivos para la AD que podrían estar en riesgo de desarrollar la enfermedad y deberían por consiguiente ser el grupo a tratar con terapias experimentales que busquen prevenir o demorar la presentación de síntomas (Jack et al., 2018).

Durante el desarrollo del trabajo de la presente tesis – y en concordancia con sus propósitos – el campo de conocimiento profundizó como era previsible la conceptualización biológica de la AD como un continuo compuesto por etapas clínicas y preclínicas de la enfermedad a partir de la progresión de biomarcadores positivos para la AD y declinación cognitiva. Como consecuencia, en 2018 la AA y NIA establecieron nuevos criterios NIA-AA para implementar en el ámbito de la investigación en principio, hasta que los mismos puedan ser validados para su uso en la clínica. Los biomarcadores característicos a la enfermedad se pueden dividir en tres categorías según el tipo de cambio cerebral y determinan el sistema A/T/N (Figura 9).

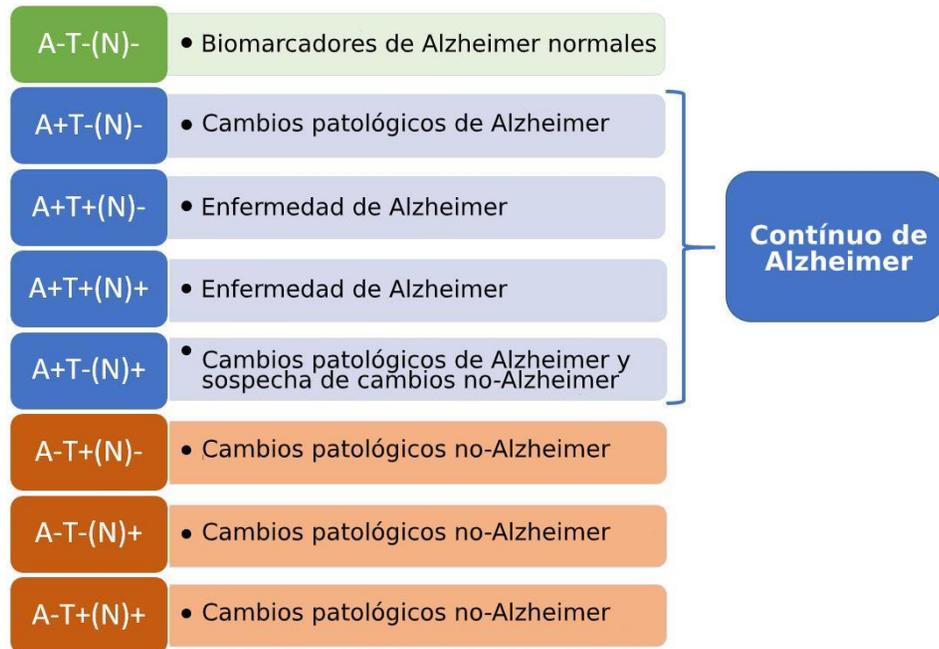


Figura 9. Perfiles de biomarcadores y categorías diagnósticas del continuo AD. Adaptado de Jack et al., 2018.

Los depósitos $A\beta$ – biomarcadores “A” – se pueden medir a través de PET y con pruebas de CSF. Las mismas pruebas se pueden utilizar para cuantificar los ovillos neurofibrilares tau, las cuales se denominan biomarcadores “T”. Por último, se definen como biomarcadores “N” a aquellos biomarcadores de neurodegeneración o injuria neuronal no específicos que podrían

ser producto de la AD o de otras patologías. Éstos se cuantifican como niveles elevados de t-tau en CSF, reducción del metabolismo de la glucosa en imágenes de PET con radiotrazador de fluorodesoxiglucosa (FDG) y atrofia cerebral observada en MRI (Jack et al., 2018).

Esta nueva clasificación define la AD a partir de las posibles combinaciones de estos biomarcadores y se definen de esta manera cuatro perfiles, donde la evidencia de biomarcadores A β define la presencia de cambios patológicos asociados a la AD y la presencia de biomarcadores A β y tau definiría el diagnóstico de AD. Cualquier combinación que no incluya presencia de biomarcadores A β indicaría que el individuo en cuestión no estaría en el continuo de Alzheimer. Adicionalmente a los criterios basados en biomarcadores se incluye una dimensión cognitiva basada en los tres estadios delimitados en los criterios 2011 que progresa de forma independiente del perfil de biomarcadores. Los nuevos criterios 2018 describen entonces un perfil de biomarcadores y un estadio cognitivo que combinados determinan el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en el corto plazo (Tabla 4) (Jack et al., 2018).

Los criterios diagnósticos establecidos junto con los estudios clínicos, neuropsicológicos, neuroimágenes y biomarcadores disponibles en la actualidad permiten una elevada precisión diagnóstica, con valores de sensibilidad mayores a 95% y una especificidad mayor a 85%. El diagnóstico presuntivo puede realizarse en etapas tempranas de la enfermedad, durante el estadio de MCI. A pesar de los grandes avances tecnológicos en el campo, el diagnóstico definitivo todavía requiere de un examen neuropatológico del cerebro (Jellinger, 2006).

A pesar del notable progreso científico en el diagnóstico clínico, neuroimágenes, genética, biología molecular, neuropatología y en la definición de factores de riesgo, no se ha podido elucidar aún la etiología de la enfermedad, y por lo tanto no se prevé el desarrollo de un tratamiento causal de la AD en el futuro cercano (Jellinger, 2006). En la actualidad tampoco existen tratamientos para retardar o frenar los procesos neurodegenerativos de la AD, en parte porque la mayoría de los ensayos se han llevado a cabo mayormente con individuos sintomáticos (estadios MCI y AD), es decir, en aquellos en quienes la patología está tan avanzada que probablemente sea irreversible. La utilización de biomarcadores en todas las etapas de la AD facilitaría el desarrollo de tratamientos orientados a los cambios cerebrales

subyacentes en cada estadio de la enfermedad para poder prevenir o retardar el inicio o progresión de los síntomas de la enfermedad (Jack et al., 2018).

Tabla 4

Criterios diagnósticos del continuo AD según el perfil de biomarcadores y el estadio cognitivo

Perfil de biomarcadores	Estadio cognitivo		
	Asintomático	MCI	Demencia
A-/T-/N-	Biomarcadores normales Cognitivamente asintomático	Biomarcadores normales con MCI	Biomarcadores normales con demencia
A+/T-/N-	Cambios patológicos de AD preclínico	Cambios patológicos de AD con MCI	Cambios patológicos de AD con demencia
A+/T-/N+	Cambios cerebrales asociados a AD y a otras patologías concomitantes Cognitivamente asintomático	Cambios cerebrales asociados a AD y a otras patologías concomitantes con MCI	Cambios cerebrales asociados a AD y a otras patologías concomitantes con demencia
A+/T+/N-	AD preclínico	AD con MCI (AD prodrómico)	AD con demencia
A+/T+/N+	AD preclínico	AD con MCI (AD prodrómico)	AD con demencia

Adaptado de Jack et al., 2018.

Posiblemente debido a que las manifestaciones cognitivas amnésicas y de otros tipos (por ejemplo, lenguaje y función ejecutiva) son los problemas más incapacitantes de la enfermedad y que eventualmente llevan a la consulta una vez que la cascada fisiopatológica característica de la AD ya produjo daños irreversibles, la casi totalidad de estudios sobre etiopatogenia de la AD buscan encontrar los correlatos de esas manifestaciones cognitivas. Por otro lado, resulta relevante mencionar que a pesar de la elevada prevalencia de LOAD, son escasos los estudios que exploran los procesos patológicos tempranos de LOAD en individuos que están en riesgo de desarrollar esta forma de la enfermedad.

A pesar de los importantes avances en el campo, los modelos etiopatogénicos propuestos son aún teóricos, por lo que se requiere descubrir y desarrollar nuevos biomarcadores para la AD que permitan poner a prueba las hipótesis planteadas en los modelos actuales (Jack et al., 2013).

3. Potenciales candidatos a biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

El auge del paradigma de biomarcadores en AD ha promovido no sólo la verificación de los biomarcadores neuroquímicos clásicamente descritos en distintas poblaciones y estadios de la enfermedad sino también la exploración de otros posibles candidatos a biomarcadores no invasivos, económicamente accesibles y sencillos de realizar como los seleccionados para indagación en la presente tesis.

3.1. Funciones ejecutivas

El estudio de las funciones ejecutivas (FFEE) surge a partir de las observaciones en soldados con lesiones frontales que exhibían alteraciones conductuales así como de la incapacidad para llevar a cabo acciones apropiadas para alcanzar una meta así como de las dificultades de auto-control y atención alternante. Ya en 1973 Luria (como se citó en Jurado y Rosselli, 2007) ya había identificado a los lóbulos frontales como el sistema esencial para organizarla actividad intelectual global, incluyendo la planificación del acto intelectual y el monitoreo de su desempeño, lo cual conforma las bases de lo que hoy se conoce como las FFEE. El término “funciones ejecutivas” no es un concepto unitario sino un término abarcativo utilizado para múltiples procesos cognitivos complejos implicados en el pensamiento y comportamiento complejos (Hazlett, Figueroa y Nielson, 2015). Lezak define a las FFEE como las capacidades mentales necesarias para definir metas, planificar como alcanzarlas y llevar a cabo los planes efectivamente (Lezak, 1982). Las FFEE incluyen numerosos procesos cognitivos que permiten un funcionamiento independiente y autoregulado, a saber: planificación, selección de metas, alternancia de sets mentales, memoria de trabajo, auto-monitoreo, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuestas conductuales inapropiadas, resolución de problemas, *multitasking*, capacidad para lidiar con situaciones novedosas (Zuk, Benjamin, Kenyon y Gaab, 2014). Asimismo, se han descrito habilidades ejecutivas que comprenden aspectos emocionales, creencias y deseos, como las experiencias de recompensa y castigo, la auto-

regulación de la conducta social y la toma de decisiones contemplativa de interpretaciones emocionales y sociales (Allain, Etcharry-Bouyx y Verny, 2013). En conjunto, estas habilidades resultan esenciales para el éxito académico y laboral así como para el correcto desempeño en las actividades de la vida diaria. En su contraparte, las dificultades de planificación, organización, razonamiento abstracto, resolución de problemas, toma de decisiones y comportamiento social – como las exhibidas por los soldados lesionados – componen lo que se denomina como “síndrome disejecutivo” (Jurado y Rosselli, 2007).

Como ya se ha mencionado, las FFEE son funciones cognitivas superiores mediadas principalmente por los lóbulos frontales – particularmente la corteza prefrontal y el cíngulo anterior. Éstas a su vez se encuentran distribuidas a lo largo de una extensa red que incluye regiones parietales, estructuras subcorticales y vías talámicas (Jurado y Rosselli, 2007). Se han identificado tres circuitos frontales distintivos asociados al funcionamiento ejecutivo: el circuito dorsolateral prefrontal se encuentra involucrado en funciones cognitivas jerárquicas – planificación, cambio de set, memoria de trabajo, auto-monitoreo – que controlan y direccionan procesos más automáticos; el circuito orbitofrontal lateral media la estimación de riesgo y la inhibición de conductas inapropiadas; el circuito del cíngulo anterior actúa monitoreando el comportamiento y autocorrigiendo los errores (Jurado y Rosselli, 2007). Los lóbulos frontales actúan como coordinadores de la conducta y dependen de otras áreas cerebrales (lóbulo parietal posterior, lóbulo temporal superior, regiones paralímbicas) para recibir información relevante para integrar información motivacional, mnésica, emocional, somatosensorial e información sensorial externa en un comportamiento unificado, orientado a una meta. Por lo tanto, si bien el rol de los lóbulos frontales es inequívoco, se requiere de la integridad total del cerebro para un desempeño óptimo en tareas ejecutivas (Jurado y Rosselli, 2007).

El interés en las FFEE ha estado creciendo recientemente en el campo de estudio de la AD. Los déficits en este dominio cognitivo están asociados a un funcionamiento reducido en las actividades de la vida diaria, lo cual representa un criterio diagnóstico esencial para el diagnóstico clínico de AD (Hazlett et al., 2015). La disfunción ejecutiva se asocia a una mayor

severidad de la demencia, una progresión de la enfermedad más veloz, presencia de discapacidad, alteraciones conductuales y una mayor tasa de mortalidad (Vasconcelos et al., 2014). Múltiples estudios reportan anomalías ejecutivas vinculadas a síntomas de agitación y desinhibición, síntomas psicóticos, alteraciones de la marcha y caídas en estos pacientes (Woo et al., 2010). Se han reportado déficits ejecutivos a lo largo del continuo AD (en la etapa de AD preclínica se trataría de declinaciones sutiles en el rendimiento), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Funciones ejecutivas afectadas a lo largo del continuo AD

Función ejecutiva afectada	D-AD	MCI-AD	AD preclínica
Resolución de problemas	X		
Memoria de trabajo	X	X	X
Control inhibitorio	X	X	X
Cambio de set/alternancia	X	X	X
Flexibilidad cognitiva	X	X	
Auto-monitoreo	X	X	
Formación de conceptos	X		
Razonamiento	X		
Planificación	X	X	X
Teoría de la mente	X	X	

Adaptado de Allain et al., 2013.

La presencia de deterioro ejecutivo en AD leve y moderado se encuentra bien establecida (Albert, 1996; Binetti et al., 1996; Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal y Cummings, 2004; Kirova, Bays y Lagalwar, 2015; Blanco Martin et al., 2016) y cada vez más investigadores reconocen al deterioro de las FFEE no sólo como una de las características de todos los cuadros de MCI sino también como factor discriminante entre un cuadro de Alzheimer prodrómico de un cuadro de deterioro cognitivo mínimo. Los autores aseguran que son estas funciones – particularmente la memoria de trabajo y la planificación/resolución de problemas – y no los

procesos de memoria las que pueden discriminar mejor la AD del envejecimiento cognitivo normal (Brandt et al., 2009). Algunos investigadores han llegado a postular que el MCI atencional/disejecutivo no es un subtipo de MCI sino un precursor de MCI amnésico en aquellos con riesgo aumentado de desarrollar AD y por lo tanto, los pacientes con deterioro atencional/disejecutivo no amnésico podrían desarrollar problemas de memoria posteriormente (Reinvang, Grambaite y Espeseth, 2012). Progresivamente cada vez más autores están sugiriendo que esta función cognitiva suele presentar una declinación temprana en el AD prodrómico e incluso en estadios preclínicos (Rapp y Reischies, 2005; Blacker et al., 2007; Johns et al., 2012; Reinvang et al., 2012; Ballard y O'Sullivan, 2013).

Otra razón para el creciente interés en las FFEE es que muchas de las tareas cognitivas que resultan más útiles para predecir cuáles personas mayores no demenciadas desarrollarán demencia incluyen substanciales requerimientos de control ejecutivo (Brandt et al., 2009), específicamente, tareas que evalúan memoria episódica que es el dominio cognitivo más distintivo y comúnmente afectado en AD (Baudic et al., 2006). Recientemente se ha sugerido la existencia de un vínculo entre la memoria y el deterioro ejecutivo en AD prodrómico (Hazlett et al., 2015) y algunos autores hasta proponen que la disfunción ejecutiva temprana contribuiría al subsiguiente déficit mnésico (Reinvang et al., 2012). Existen estudios que evidencian un peor rendimiento estadísticamente significativo por parte de pacientes con MCI amnésico en numerosas tareas de funcionamiento ejecutivo (Johns et al., 2012; Zheng et al., 2012) y que la mejoría en procesos ejecutivos a partir de un programa de estimulación cognitiva enfocada en FFEE se generaliza al desempeño mnésico en pacientes con MCI (Moro et al., 2015). Algunos autores postulan que las dificultades objetivas en la memoria episódica se explican por fallas en el control inhibitorio (Storandt, 2008). De hecho, un estudio que subdividió a pacientes con MCI amnésico según su funcionamiento ejecutivo observó que el grupo con mejor rendimiento en FFEE exhibió un rendimiento superior en tareas de memoria verbal, especialmente en la instancia aprendizaje, la cual se encuentra característicamente alterada en la AD (Chang et al., 2010). La relación entre las FFEE y el deterioro de la memoria no ha sido estudiada en profundidad y podría aportar nuevos conocimientos sobre la neurobiología del MCI y de la AD preclínica (Libon et al., 2011). A saber, en ausencia de atrofia hipocampal en hijos sanos

asintomáticos de mediana edad de pacientes con LOAD, nuestro equipo observó reducción del espesor cortical, metabolismo cerebral anormal y diferencias incipientes en la acumulación A β en el precúneo, cíngulo posterior y áreas prefrontales y temporales potencialmente asociadas al funcionamiento ejecutivo más que a la memoria episódica (Duarte-Abritta et al., 2018).

La mayor parte de los trabajos disponibles estudian las FFEE en MCI o poblaciones mayores mientras que hay un vacío considerable de estudios en muestras de mediana edad con riesgo genético aumentado de desarrollar AD. A pesar de que son escasas las investigaciones en esta población (Houston et al., 2005; Wetter et al., 2005), todas coinciden en que existe de hecho un detrimento temprano de dichas funciones por lo que deberían ser consideradas como un marcador preclínico de AD.

En este contexto Reinvang y su equipo (Reinvang et al., 2012) proponen que la búsqueda de marcadores cognitivos en AD muy temprano – incluso antes del MCI – debería enfocarse en cambios cognitivos tempranos. Estos cambios podrían ser tan relevantes como otros marcadores de AD preclínica (Thomas et al., 2018) y algunos investigadores sugieren que estos cambios sutiles son tan sensibles como – y a veces superiores a – los biomarcadores neurobiológicos para predecir la progresión a MCI y a la demencia tipo Alzheimer subsecuente (Salmon y Bondi, 2009; Edmonds, Delano-Wood, Galasko, Salmon y Bondi, 2015; Thomas et al., 2018). Dado que los tradicionales puntajes globales neuropsicológicos serían poco sensibles a los cambios sutiles mencionados previamente (Loewenstein, Curiel, Duara y Buschke, 2018), un abordaje recomendado para detectar la declinación cognitiva sutil es la implementación de un sistema de puntuación de procesos, es decir, la cuantificación de errores y estrategias de un individuo que podría limitar o coadyuvar el desempeño con el fin de determinar *cómo* y *por qué* se arribó al resultado final (puntaje tradicional) y posibilitaría un entendimiento más profundo de las relaciones cerebro-comportamiento que subyacen a todo funcionamiento cognitivo (Kaplan, 1988). Adicionalmente los puntajes de procesos son indicativos del funcionamiento ejecutivo subyacente en otros dominios cognitivos (Lezak, Howieson, Loring y Fischer, 2004). En este sentido, cada vez más investigadores han estado implementando análisis de procesos para evaluar poblaciones con riesgo elevado de desarrollar AD. Estudios con tareas de memoria han

identificado una curva de aprendizaje aplanada, mayor número de errores de intrusión y elevada susceptibilidad a la interferencia (Libon et al., 2011; Curiel et al., 2013; Sánchez et al., 2017; Abulafia et al., 2018; Thomas et al., 2018). Análisis similares también se han implementado en tareas de FFEE y han evidenciado errores de comisión en tareas de inhibición y flexibilidad cognitiva (Wetter et al., 2005) así como un rendimiento asimétrico en tareas de fluencia (Houston et al., 2005). Son muy limitados los trabajos en los que se evalúen habilidades FFEE en individuos jóvenes y sanos con riesgo aumentado. Hallazgos recientes sugieren que las FFEE fueron sensibles a diferencias sutiles entre personas mayores cognitivamente intactas con y sin antecedentes familiares de AD (Donix et al., 2012) y entre personas mayores portadoras de APOE- ϵ 4 y no portadores (Reinvang, Winjevoll, Rootwelt y Espeseth, 2010).

3.1.1. Escala de interferencia semántica y aprendizaje de Loewenstein-Acevedo

Las tareas neuropsicológicas utilizadas actualmente en la clínica de la AD fueron mayormente desarrolladas a partir de comparaciones entre personas con demencia y personas sanas, por lo que son por definición inapropiadas para explorar poblaciones preclínicas. Los cambios tempranos en esta etapa han de ser sutiles, por lo que requieren pruebas altamente sensibles orientadas a regiones cerebrales específicas afectadas tempranamente en el continuo AD (Mortamais et al., 2017).

Las tareas cognitivas tradicionales normalmente se llevan a cabo en condiciones de poco estrés (ambientes tranquilos, sin distractores), lo cual habilita al uso de estrategias compensatorias que a su vez genera una mayor variancia intraindividual. Asimismo, el rendimiento se ve afectado por las diferencias individuales – estrategias de aprendizaje, reserva cognitiva, niveles motivacionales – lo cual obtura la detección de los cambios cognitivos más tempranos dentro del continuo AD y su progresión. Frente a estas limitaciones, trabajos recientes proponen la implementación de tareas novedosas de estrés cognitivo análogas a un electrocardiograma de esfuerzo (en tanto permite identificar déficits cardíacos no detectables

en reposo) que resultarían más sensibles a los cambios más tempranos de la AD (Loewenstein et al., 2016).

La Escala de interferencia semántica y aprendizaje de Loewenstein-Acevedo (LASSI-L) es una tarea diseñada para “estresar” el funcionamiento cognitivo mediante la implementación de un aprendizaje y recuerdo con claves semánticas controlado a fin de maximizar la codificación y consecuente almacenamiento de información semántica y limitar así el uso de diferentes estrategias de aprendizaje y mecanismos compensatorios que podrían estar enmascarando declinaciones cognitivas sutiles (Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018).

La LASSI-L evalúa los efectos de la interferencia semántica proactiva (interferencia de aprendizajes previos sobre el aprendizaje de nueva información; PSI por sus siglas en inglés) y retroactiva (interferencia de aprendizajes nuevos sobre información aprendida previamente; RSI por sus siglas en inglés) pero especialmente detecta el fracaso para recuperarse de la PSI (frPSI por sus siglas en inglés) – medida distintiva que la destaca de entre las demás técnicas de interferencia semántica. El frPSI ha demostrado ser especialmente sensible a cambios tempranos en la AD – incluso pre-MCI – antes que las pruebas cognitivas tradicionales pudieran objetivar deterioro cognitivo. (Loewenstein et al., 2016; Crocco et al., 2018; Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018;).

Los estudios con esta técnica han logrado discriminar pacientes aMCI-AD de adultos mayores controles y pacientes con AD preclínica de controles sanos a partir de la variable frPSI con una sensibilidad mayor a 90%. Otros trabajos en adultos mayores que exhibieron un rendimiento normal en tareas neuropsicológicas tradicionales objetivaron una fuerte relación entre el frPSI y la carga A β en regiones asociadas a la AD (precúneo, cíngulo posterior y cíngulo anterior) (Loewenstein et al., 2016) y entre el frPSI y reducción volumétrica en áreas relevantes para la AD, a saber, lóbulos parietales superiores, precúneos, corteza entorrinal y lóbulos frontales medios rostrales (Crocco et al., 2018).

3.1.2. Funciones ejecutivas y su relación con el espesor cortical

El advenimiento de las técnicas de neuroimágenes permitió la detección de cambios sutiles en estructuras corticales en enfermedades neurodegenerativas. Los estudios enfocados en la identificación de los correlatos estructurales en AD mayormente asocian la disfunción ejecutiva a cambios en estructuras frontales – particularmente regiones prefrontales dorsolaterales (McDonald et al., 2012) – aunque también existen otros estudios que la vinculan con áreas corticales posteriores, lo cual es consistente con la conceptualización del funcionamiento de las FFEE a través de redes fronto-parietales (Vasconcelos et al., 2014). Múltiples estudios de morfometría por vóxeles evidenciaron que los pacientes con AD presentaban un peor rendimiento en tareas ejecutivas y mayor atrofia fronto-parietal y estudios con radiotrazadores encontraron correlaciones entre FFEE y regiones parietales y temporales (Vasconcelos et al., 2014). Los errores cometidos durante una tarea de inhibición han sido asociados a un menor espesor cortical en el giro parietal superior derecho y el giro temporo-medial derecho en pacientes con AD (Vasconcelos et al., 2014). Un estudio enfocado en pacientes con MCI y demencia leve tipo AD reportó que los pacientes con déficits predominantemente ejecutivos presentaban mayor adelgazamiento en regiones frontales dorsolaterales superiores y parietales superiores (Dickerson, Wolk y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2011). Numerosos estudios han relacionado la disfunción ejecutiva en MCI con cambios en la corteza cingulada (Chang et al., 2010; Reinvang et al., 2012). De hecho, un trabajo en pacientes con MCI-AD y D-AD vinculó al funcionamiento ejecutivo con una reducción del espesor cortical en el giro cingulado anterior izquierdo y en el giro fusiforme posterior izquierdo (Ahn et al., 2011). Una publicación posterior del mismo grupo replicó el estudio incluyendo pacientes con AD preclínica con el fin de abarcar la totalidad del continuo de la AD y evidenció reducción del espesor cortical en los giros frontales mediales izquierdos y en el giro supramarginal asociada a un peor rendimiento en la memoria de trabajo. Se observó adicionalmente adelgazamiento en regiones parietales en relación a déficits en la productividad verbal frente a una tarea novedosa. La afectación del espesor cortical en regiones frontales y parietales se asoció a déficits ejecutivos adicionales e incluso se observó disfunción subcortical asociada a un peor desempeño en las FFEE (Kang et al., 2019).

Finalmente, un grupo de trabajo enfocado en tareas de estrés cognitivo como la LASSI-L reportó una relación entre déficits en la recuperación frente a la interferencia semántica proactiva y volumen reducido en el precúneo, hipocampo, lóbulos temporales inferiores, lóbulo parietal superior, lóbulos frontales medios rostrales y polo temporal en pacientes con MCI (Loewenstein et al., 2017b) así como en individuos en riesgo de desarrollar AD (Crocco et al., 2018), lo cual refleja la participación de múltiples regiones cerebrales vinculadas tanto a la AD como a procesos ejecutivos relacionados al control de la interferencia semántica.

3.1.3. Funciones ejecutivas y su relación con depósitos amiloides

Como ya se ha descrito previamente, la relación entre la progresión A β y los síntomas cognitivos no es lineal. Esto puede deberse a que la mayoría de los estudios se enfocan en medidas de cognición global mediante el uso de instrumentos de screening poco sensibles, o en la memoria, siendo ésta la alteración más saliente de la enfermedad. No obstante, existen varios trabajos que han logrado detectar una relación entre los depósitos A β y el funcionamiento ejecutivo. Un estudio longitudinal evidenció que mayores niveles de acumulación A β captados por PET-PiB en regiones frontales y parietales – incluyendo el precúneo – se asociaron a una reducción en las FFEE en sujetos mayores asintomáticos, estableciendo el vínculo entre acumulación A β y funcionamiento ejecutivo en población añosa con presencia significativa de A β , la cual se considera AD preclínica (Resnick et al., 2010). Esta relación se ha comprobado incluso en poblaciones asintomáticas de mediana edad (Doherty et al., 2015).

Un estudio evidenció que el efecto de interferencia medido por el test de Stroop mejoraba la predicción de la AD clínica según la relación A β_{42} /tau en CSF, demostrando que el primer cambio funcional ocurre en el funcionamiento ejecutivo y no en el desempeño mnésico, lo cual es consistente con la disfunción asociada a la deposición A β extracelular en la isocorteza basilar que precede la patología neurofibrilar y la atrofia hipocampal (Harrington et al., 2013). Resultados similares se observaron en otro estudio longitudinal con individuos con AD

preclínica, en el que la relación $A\beta_{42}/\tau$ en CSF predijo el detrimento en el funcionamiento ejecutivo a lo largo del tiempo (van Harten et al., 2013). Otro grupo observó que niveles basales más elevados de $A\beta$ en la corteza temporal detectados mediante PET-PiB se relacionaban a peores controles inhibitorios de la interferencia medidos por el test de Stroop en sujetos con MCI amnésico que progresaron hacia la D-AD tras un seguimiento de dos años (Koivunen et al., 2012).

Recientemente la indagación de la interferencia semántica ha cobrado relevancia en la literatura sobre la AD, reportándose una asociación entre la interferencia semántica proactiva y depósitos $A\beta$ más pronunciados en el precúneo, el cíngulo posterior y regiones frontales tanto en pacientes con MCI como en individuos con riesgo aumentado de desarrollar AD (Loewenstein et al., 2015). Estudios posteriores llevados a cabo con la LASSI-L demostraron que los déficits en la recuperación frente a la interferencia semántica proactiva se asocia fuertemente a una mayor acumulación $A\beta$ medida mediante PET-PiB en el precúneo y la región cíngula posterior en pacientes con AD preclínica (Loewenstein et al., 2016).

3.1.4. Funciones ejecutivas y su relación con redes de conectividad central

Múltiples autores han propuesto que la resonancia magnética funcional (fMRI) podría detectar de forma temprana las consecuencias de la desregulación neuronal causada por la acumulación de tau hiperfosforilada dentro de determinadas neuronas (Bassett et al., 2006; Bero et al., 2011; Jagust y Mormino, 2011), entre ellas aquellas en el locus coeruleus, los núcleos talámicos anteriores y áreas próximas a la corteza entorrinal antecediendo a la afectación del hipocampo y la neocorteza (Braak et al., 2011). Estos cambios ocurren décadas antes de las primeras manifestaciones clínicas de la AD e incluso anteceden a la pérdida de volumen o el adelgazamiento de la corteza producidos por la neurodegeneración (Braak et al., 2011) así como a la acumulación $A\beta$ (Sheline et al., 2010; Bero et al., 2011), por lo que probablemente no puedan ser detectados por los biomarcadores clínicos de la patología de AD actuales.

Existe evidencia de que los antecedentes familiares de LOAD afectan la conectividad en estado de reposo en individuos asintomáticos y que las alteraciones en la conectividad en estado de reposo en LOAD son diferentes a la observadas en pacientes con EOAD (Gour et al., 2014). Estudios de fMRI evidenciaron correlaciones entre regiones frontales derechas y áreas de asociación temporo-parietales con FFEE en pacientes con AD (Vasconcelos et al., 2014). Algunos investigadores han observado una conectividad reducida en redes que median el control ejecutivo en sujetos con MCI, particularmente en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral (Wu et al., 2014). Las FFEE se encuentran asociadas no sólo a las mencionadas áreas, sino que se encuentran distribuidas a lo largo de una amplia red que incluye áreas parietales, estructuras subcorticales y vías talámicas que habilitan una adaptación efectiva al ambiente. Cualquier alteración en este circuito daría lugar entonces a patrones perseverativos de respuesta en las esferas afectiva, cognitiva y autonómica (Thayer y Brosschot, 2005) por lo que resulta de interés establecer si existen redes de conectividad entre estructuras anatómicamente relevantes de las FFEE y áreas presumiblemente comprometidas tempranamente y relacionadas con circuitos atencionales y emocionales (cíngulo anterior y posterior, corteza parahipocámpica, núcleos septales y tegmento del tronco encefálico).

3.2. Ritmicidad circadiana: ritmo sueño-vigilia y actividad autonómica

Estudios neuropatológicos sugieren que los cambios característicos de AD comienzan ya en la tercera y cuarta década de vida, incluyendo la acumulación de tau fosforilado en determinados grupos de neuronas, a saber, en el locus coeruleus y en áreas límbicas alocorticales y diecenfálicas (Braak et al., 2011). Dichas regiones están involucradas en la regulación de funciones vegetativas, incluyendo la regulación autonómica del sistema nervioso y la variación diurna de diversos procesos fisiológicos. La regulación del ciclo de sueño-vigilia en particular depende de la generación de ritmos circadianos intrínsecos por parte de estructuras diecenfálicas y de una serie de factores ambientales (Buijs et al., 2016). Por ende, las alteraciones del sueño y las anomalías de la función neurovegetativa, y en forma específica las

alteraciones en la ritmicidad circadiana de distintas variables autonómicas podrían representar manifestaciones tempranas de cambios neuropatológicos cerebrales asociados a la LOAD.

3.2.1. Ritmo sueño-vigilia

El ciclo sueño-vigilia es regulado por diversas regiones cerebrales, neurotransmisores y procesos inhibitorios que actúan a modo de interruptores *flip-flop*. Las áreas de cerebrales involucradas se encuentran distribuidas en el prosencéfalo basal, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, protuberancia y tronco encefálico. Regulan la activación, el sueño de movimientos oculares rápidos (REM por sus siglas en inglés) y no-REM, los ritmos circadianos y el reloj biológico (Holth, Patel y Holtzman, 2017).

Los ritmos circadianos se definen como ritmos cercanos a un día y son generados por los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, dónde se encuentra el reloj biológico. Estos núcleos reciben información del ciclo luz-oscuridad a través del haz retinohipotalámico y transmiten información a los núcleos adyacentes del hipotálamo lateral. Durante los periodos de luz, el reloj biológico activa las áreas del tronco cerebral promotoras de la vigilia al mismo tiempo que inhibe de forma indirecta el área preóptica ventrolateral en el hipotálamo, la región que controla el inicio del sueño. La oscuridad promueve la secreción de melatonina por la glándula pineal, lo que potencia la inhibición de la actividad de los núcleos supraquiasmáticos para dar lugar a los procesos promotores del sueño (Pace-Schott y Hobson, 2002; Cardinali, 2007).

La información circadiana es integrada en el área preóptica ventrolateral junto con información proveniente del prosencéfalo basal. Esta región cerebral provee información acerca de la acumulación de necesidad de sueño obtenida a partir de la acumulación de la adenosina. Esta molécula a su vez estimula el área preóptica ventrolateral hipotalámica que habilita el inicio del sueño no-REM y la consiguiente inhibición de los sistemas promotores de la vigilia. De esta manera, el área preóptica ventrolateral del hipotálamo responde a regulaciones por parte de los núcleos supraquiasmáticos con el fin de promover la vigilia y por la adenosina para promover el inicio del sueño. Dentro de la etapa de sueño se identifica un oscilador

ultradiano (es decir, de ritmo menor a un día) en la unión mesopontina que controla la alternancia entre dos etapas del sueño: el sueño REM y el sueño no-REM (Pace-Schott y Hobson, 2002; Cardinali, 2007).

El sueño tiene una función restauradora en el cerebro y un rol crítico en el funcionamiento cognitivo. Un estudio ha vinculado la privación parcial de sueño crónica con déficits acumulativos en el funcionamiento ejecutivo y la memoria de trabajo y otro trabajo observó que la fragmentación del ciclo sueño-vigilia cuantificada por actigrafía se asoció a un peor rendimiento cognitivo. Por otro lado, el sueño de ondas lentas (SWS por sus siglas en inglés) tiene un rol crucial en la consolidación de la memoria (Born y Wilhelm, 2012). Asimismo, el grado de declinación cognitiva se veía exacerbado por el nivel de injuria cerebral presente en pacientes dentro del continuo de la AD; en otras palabras, un individuo con patología AD se encuentra más propenso a desarrollar síntomas cognitivos si se encuentra bajo los efectos de un sueño alterado (Ju et al., 2013).

La relación entre enfermedades neurodegenerativas, alteraciones de sueño y neurocognición es bien conocida. En la vejez los ritmos circadianos se tornan más fragmentados, se reduce el SWS y aumentan tanto los periodos de vigilia durante la noche como los intervalos de inactividad durante el día (Ju et al., 2013).

Los pacientes con AD presentan un amplio espectro de disfunciones circadianas, electroencefalográficas y de sueño, que se manifiestan como insomnio, *sundowning* (agitación psicomotriz, confusión, desorganización del pensamiento, alteraciones perceptuales y emocionales al atardecer), somnolencia diurna excesiva e inversión del patrón de sueño diurno y/o nocturno afectando a 25-66% de los pacientes con D-AD (Holth et al., 2017). La intensidad de estas alteraciones correlaciona con la severidad de la demencia, tanto en sus manifestaciones clínicas como fisiopatológicas (Ju et al., 2013). Los trastornos de sueño son unos de los primeros síntomas de la enfermedad – incluso anteceden a la declinación cognitiva. Estos cambios se asocian a la afectación temprana de las regiones cerebrales responsables de la regulación circadiana. Los centros reguladores del sueño (distribuidos en el prosencéfalo basal, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, protuberancia y tronco encefálico, núcleos supraquiasmáticos) se ven afectados por la patología AD al igual que determinados grupos de

neuronas esenciales para la regulación del sueño, como las neuronas de galanina del núcleo preóptico ventrolateral, las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal, las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y las neuronas positivas para la vasopresina y neurotensina en los núcleos supraquiasmáticos. Estas alteraciones estructurales impactan en el funcionamiento circadiano manifestándose como cambios de fase de los genes del reloj biológico en distintas regiones del cerebro, retraso de fase y reducción de amplitud de la temperatura corporal central, reducción de la secreción nocturna de melatonina y aumento de la secreción nocturna de la orexina (hormona promotora de la vigilia). Adicionalmente se generan anomalías en la arquitectura del sueño: vigilia más prolongada caracterizada por un mayor número de despertares nocturnos, peor eficiencia de sueño, reducción del sueño REM, no-REM y SWS, y mayor latencia del sueño REM (Ju et al., 2013; Holth et al., 2017).

Una vez que la AD progresa a las etapas sintomáticas aumentan los factores que reducen la calidad de sueño. Las medicaciones administradas para controlar los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad pueden afectar los patrones de sueño e incluso reducir la sincronización entre los ritmos circadianos y los periodos de sueño. La internación geriátrica se ve asociada a una menor exposición a la luz solar así como a tiempos más reducidos de actividad diurna. Estos factores contribuyen a la disrupción del sueño lo que genera a su vez un mayor deterioro cognitivo así como una aceleración de la progresión fisiopatológica de la AD (Ju et al., 2013).

Al igual que la patología AD, las anomalías del sueño pueden ser predictivas de la neurodegeneración (Holth et al., 2017). En pacientes con MCI se observaron cambios tempranos en estudios electroencefalográficos (EEG) durante el sueño, como una menor cantidad de husos de sueño y de sueño de ondas lentas. Otros estudios sugieren que sujetos en el estadio preclínico de AD (asintomáticos pero con presencia de depósitos A β) muestran una peor calidad de sueño medida por actigrafía (Ju et al., 2013).

Múltiples estudios transversales y prospectivos vinculan las alteraciones de sueño a un riesgo aumentado de deterioro cognitivo. Los periodos de sueño nocturnos reducidos (≤ 5 hs) (Twooroger, Lee, Schernhammer y Grodstein, 2006) o prolongados (≥ 11 hs) (Faubel et al., 2009) fueron asociados con un peor rendimiento cognitivo. Medidas adicionales de una calidad de

sueño reducida, como la baja eficiencia de sueño, latencia prolongada del inicio del sueño, despertares nocturnos, y aumento de siestas diurnas, también se vieron asociadas un una declinación cognitiva (Ju et al., 2013). Un amplio estudio prospectivo sobre sueño reportó que una elevada fragmentación de sueño cuantificada por actigrafía presenta un riesgo 1.5 veces mayor de desarrollar AD (Lim et al., 2012).

Por otro lado, los cambios en el ritmo circadiano de la actividad medidos por actigrafía mediante un análisis de cosinor (ajuste de curvas cosinusoidales) del ciclo sueño-vigilia se vinculan con un mayor riesgo de MCI y demencia en mujeres mayores (Tranah et al., 2011). Un trabajo reciente demostró que individuos cognitivamente normales de 45-75 años de edad, con presencia deposición A β medida por CSF presentaron un nivel de eficiencia de sueño más reducido y mayor frecuencia de siestas diurnas que aquellos sin acumulación A β . Los autores concluyen que el grupo asintomático con biomarcadores positivos para A β se encontraría en el estadio preclínico de la AD y que eventualmente progresarían hacia los estadios sintomáticos de la enfermedad (Ju et al., 2013).

Estos trabajos sugieren que las anomalías de sueño podrían ser un factor de riesgo y biomarcador para la AD y que los cambios fisiopatológicos de la AD generarían alteraciones de sueño anteriores a los síntomas cognitivos (Holth et al., 2017). Estudios en modelos animales de EOAD confirman la asociación entre la disrupción del sueño y la patología AD y sugieren incluso una posible relación causal. Un trabajo evidenció estados de vigilia más prolongados y reducción del sueño cuando comienza la acumulación A β en la corteza cerebral y posteriormente patrones alterados de sueño una vez que las placas A β se expanden hacia todo el cerebro. Otro grupo reporta que el nivel de A β soluble presenta una variación diurna – el cual aumenta durante la vigilia y disminuye durante el sueño – y que desaparece cuando comienza la acumulación A β en el hipocampo. Al prevenir la acumulación A β mediante inmunización, la variación diurna del A β soluble se mantuvo y los patrones de sueño-vigilia se normalizaron (Roh et al., 2012). Por otro lado, varios autores demostraron que la privación de sueño crónica produce un aumento agudo de las concentraciones A β y un trabajo adicional observó que la administración de un antagonista de receptores de orexina para aumentar el sueño redujo la deposición de placas A β (Kang et al., 2009). Si bien estos resultados son aun preliminares,

sugieren fuertemente que la acumulación A β conduciría a la disrupción del ciclo sueño-vigilia en este modelo y posiblemente en la AD preclínica. Si bien los trabajos de este tipo en humanos son escasos, algunos estudios han observado que individuos con biomarcadores positivos de A β presentan una variación diurna A β atenuada en comparación con sujetos sin evidencia de depósitos A β (Ju et al., 2013).

Estos estudios demuestran que la producción de A β responde a un ritmo circadiano observable tanto en ratones como humanos. La actividad neuronal – que predomina durante la vigilia – genera liberación de A β en el líquido intersticial. Durante el SWS (la etapa más profunda del sueño no-REM) las neuronas permanecen mayormente hiperpolarizadas por lo que la actividad neuronal es considerablemente menor y por consiguiente, la secreción de A β también se reduce en esta etapa. Los individuos que presentan un sueño liviano o una reducida calidad de sueño que les impida alcanzar el SWS, exhiben una actividad sináptica más prolongada lo cual deviene en una mayor producción de A β , generando una mayor concentración de esta proteína en el espacio extracelular, lo cual aumenta la generación de placas A β . A su vez, la reducción del intervalo de sueño genera una declinación en la limpieza de A β y otras toxinas del líquido intersticial mediante el sistema glinfático, el cual se activa durante el sueño (Xie et al., 2013). Las áreas cerebrales más susceptibles a la acumulación A β en la AD son el precúneo, la corteza parietal lateral y la prefrontal medial, que a su vez componen la red neuronal por defecto (DMN por sus siglas en inglés). La DMN se activa cuando el individuo no está realizando una tarea específica, por lo que estas áreas presentarían los niveles más elevados de actividad neuronal a lo largo de la vida y por ende, liberarían las mayores concentraciones de A β en el cerebro. Por otro lado, esta red se desactiva durante el sueño, particularmente en el SWS (Ju et al., 2013). No resulta sorprendente que la DMN sea la primera red en verse afectada por la AD (Greicius, Srivastava, Reiss y Menon, 2004). La afectación de las regiones que componen la DMN tiene múltiples implicancias en el funcionamiento cerebral: genera una disfunción de la conectividad, disfunción sináptica y eventual deterioro cognitivo (Lucey y Bateman, 2014).

La disrupción de las funciones asociadas al ciclo sueño-vigilia y de los ritmos circadianos causada por la formación de placas A β podría adicionalmente generar un ciclo de feedback

positivo en el que los trastornos de sueño contribuirían a la deposición A β y las placas A β alterarían el sueño por afectación de regiones promotoras del sueño o de circuitos neuronales involucrados en los procesos de sueño mediante diversos mecanismos aún no establecidos (Figura 10). Existen estudios que evidencian presencia de placas A β difusas en los núcleos supraquiasmáticos en pacientes con AD e investigaciones en ratones muestran que el A β induce cambios en genes circadianos que podrían generar desregulación circadiana por fuera de los núcleos supraquiasmáticos (Holth et al., 2017).

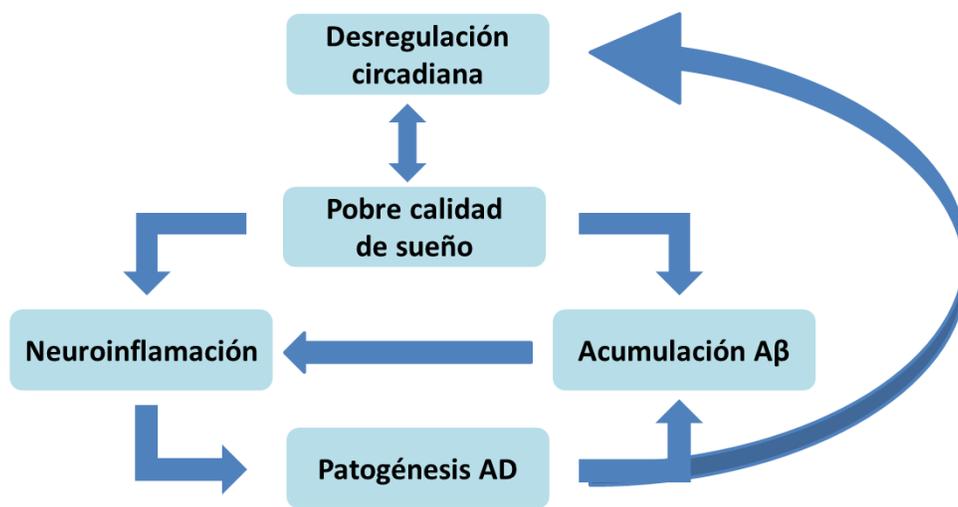


Figura 10. Esquema simplificado de las vías de acción asociadas con la patogénesis de la AD. Según este modelo, existe una relación bidireccional entre la desregulación circadiana y la pobre calidad de sueño; la neuroinflamación y la acumulación A β ; y la patogénesis AD y la desregulación circadiana. Adaptado de Landry y Liu-Ambrose, 2014.

Por otro lado, las regiones responsables de la regulación del sueño, particularmente las promotoras de la vigilia se ven afectadas por la patología tau. Estas áreas ya evidenciarían una fosforilización anormal de tau incluso previa a la formación de ovillos neurofibrilares y anteriores a la acumulación de tau en la corteza y a la deposición A β (Braak et al., 2011; Braak y Del Tredici, 2011).

El locus coeruleus está involucrado en el sistema ascendente de activación de la corteza e inhibe a las neuronas promotoras del sueño del núcleo preóptico ventrolateral y es una de las

áreas de afectación neuropatológica más temprana en LOAD e incluso algunos autores sostienen que los cambios fisiopatológicos característicos de la AD comenzarían en esta región y luego se propagarían a otras áreas del cerebro (Braak et al., 2011; Braak y Del Tredici, 2011). Diversos estudios han evidenciado presencia de ovillos neurofibrilares tau tanto en pacientes con D-AD y MCI, como en adultos cognitivamente normales (Holth et al., 2017) y un gran porcentaje de adultos jóvenes asintomáticos ya presentan tau anormal en esta región (Braak et al., 2011; Braak y Del Tredici, 2011). A su vez, la presencia de patología tau y la pérdida de neuronas en el locus coeruleus se asocia tanto a trastornos de sueño y excesiva somnolencia diurna por un lado y a un mayor deterioro cognitivo en AD temprano así como en estadios preclínicos por el otro. Estudios en animales demostraron que, eventualmente, la degeneración en esta región promueve la patología A β , resultando en una mayor pérdida neuronal y detrimento cognitivo (Holth et al., 2017).

Los núcleos tuberomamilares, hipotalámicos tegmental pedunculopontino y el parabraquial medial son otras áreas asociadas con los procesos de la vigilia que evidencian presencia de patología tau en la AD. Asimismo, la presencia de ovillos neurofibrilares en los últimos dos núcleos mencionados correlacionan con la progresión de la enfermedad. El rafe dorsal evidencia patología tau tanto en el estadio demencial de la AD como en etapas preclínicas. La acumulación de ovillos neurofibrilares en estas regiones también estaría vinculada a la desregulación del sueño en la AD (Holth et al., 2017). Por otro lado, se ha evidenciado patología tau previa a la formación de ovillos neurofibrilares en el área preforaminal y en el hipotálamo lateral, las cuales contienen neuronas productoras de orexina. Niveles elevados de esta hormona en adultos mayores sanos correlacionan positivamente con tau fosforilado, y en AD, mayores concentraciones de orexina se asocian a tau total en CSF y a la presencia de alteraciones de sueño (Holth et al., 2017).

Múltiples trabajos han establecido que la melatonina regula el metabolismo de la APP, previene la patología A β mediante la reducción de los niveles A β y la formación de fibrillas amiloides y afecta la hiperfosforilización de tau. Por lo tanto, niveles anómalos de melatonina podrían desencadenar las alteraciones de sueño en la AD, ya que la reducción de melatonina que ocurre en la vejez se ve exacerbada en la AD, incluso en etapas preclínicas. El desbalance

en los niveles de melatonina podría desencadenar las alteraciones en los núcleos supraquiasmáticos mencionadas previamente. Aunque se desconocen los mecanismos subyacentes a este proceso, algunos autores proponen un vínculo con la disminución de la serotonina, en tanto promotora de la melatonina, lo cual se observa en estadios tempranos preclínicos de la AD. Otros autores postulan el rol de la disrupción del ritmo circadiano de la melatonina – que impacta tanto su producción como su secreción – conforme progresa la enfermedad (Slats, Claassen, Verbeek y Overeem, 2013). Respecto a las manifestaciones clínicas, se ha reportado que los niveles de melatonina en el CSF correlacionan negativamente con la sintomatología neuropsicológica en pacientes con MCI y D-AD, y que la reducción de melatonina exacerba la severidad de la enfermedad (Cardinali, 2019).

3.2.2. Actividad autonómica

Durante la vigilia los mecanismos reflejos (arritmia sinusal respiratoria, baroreflejo) y las áreas que componen la red autonómica central (corteza cingulada media, ínsula, amígdala) contribuyen al aumento del ritmo cardíaco y de la actividad simpática, y a la reducción de la actividad parasimpática, tendientes a adecuar las respuestas del organismo a las condiciones cambiantes del ambiente. Asimismo, los cambios en la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV por sus siglas en inglés) durante los estados de vigilia se asocian o predicen los niveles de funcionamiento de las funciones cognitivas como la alerta y la toma de decisiones, lo cual es indicativo del rol de la función autonómica en estos procesos (Vigo, Siri y Cardinali, 2019).

El sueño no-REM se caracteriza por una prevalencia de influencias parasimpáticas asociadas con una disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria. La predominancia parasimpática durante el sueño no-REM se caracteriza por ritmos lentos de EEG los cuales se asocian con una menor actividad cerebral en comparación a la vigilia en áreas subcorticales (tronco encefálico, tálamo, ganglios basales, prosencéfalo basal) y corticales (corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, precúneo), lo cual sugiere una disminución en el comando central del control autonómico cardíaco (Vigo et al., 2019). Existe una estabilidad autonómica y

coordinación funcional entre el ritmo cardíaco, respiratorio y de presión arterial (Sheldon, Ferber y Kryger, 2005; Cardinali, 2007). Los estudios de HRV durante la etapa de sueño demostraron una reducción del componente de LF y un aumento del componente HF en relación a la vigilia. El componente HF se asocia fuertemente con cambios en la banda delta en EEG. Respecto a los componentes no lineales, el sueño de onda lenta se caracteriza como una etapa con un grado mayor de variabilidad no lineal en relación con la vigilia. Estos hallazgos son consistentes con la prevalencia parasimpática característica de esta etapa y puede ser interpretado como vinculado con una reducción en las influencias centrales no reflejas (Vigo et al., 2019).

Durante el sueño REM, la regulación cardíaca autonómica se reparte entre el control central asociado a la actividad de la amígdala y el control homeostático del sistema cardiovascular por arcos reflejos, lo cual genera un aumento en el ritmo cardíaco, con predominancia simpática y reducción de la actividad parasimpática (Vigo et al., 2019). En esta etapa se observa una gran variabilidad de la actividad simpática asociada con cambios físicos en la descarga tónica parasimpática, que se traducen en un aumento de variabilidad de los ritmos cardíacos y respiratorios (Sheldon et al., 2005; Cardinali, 2007). Las variaciones del ritmo cardíaco son especialmente marcadas durante la etapa física del sueño REM y suelen coincidir con los movimientos oculares y con los brotes de actividad theta en esta etapa (Vigo et al., 2019).

Además de las variaciones en la actividad autonómica cardíaca asociadas a las etapas de sueño, se ha demostrado un ritmo circadiano endógeno del ritmo cardíaco y la HRV en ausencia de efectos de enmascaramiento del sueño, actividad general, cambios posturales y luz. Los resultados sugieren que el control circadiano del ritmo cardíaco no se encuentra completamente mediado por el ciclo sueño-vigilia y que las modulaciones autonómicas se ven influenciadas por la regulación circadiana. Los valores máximos de este ritmo se observan durante la vigilia tardía para el ritmo cardíaco y durante los estadios más tardíos del periodo de sueño para las medidas de HRV. Adicionalmente, la administración de melatonina es capaz de avanzar la fase del ritmo circadiano endógeno del ritmo cardíaco (Vigo et al., 2019).

La disrupción del ciclo-sueño vigilia se asocia a alteraciones en el ritmo circadiano de la actividad autonómica. El status cognitivo y la modulación cardíaca simpátovagal parecen estar relacionados e influenciarse hipotéticamente uno a otro en pacientes con MCI y AD. Los individuos con deterioro cognitivo más severo muestran una modulación parasimpática disminuida (Toledo y Junqueira, 2010). De hecho, la disfunción autonómica parasimpática es prevalente en pacientes con MCI y AD. Los componentes de la red autonómica central presentan degeneración neurofibrilar y muerte celular precozmente en la AD, incluyendo corteza insular y tronco encefálico. En última instancia, estos cambios podrían incluso facilitar el deterioro cognitivo ulterior a través de mecanismos pro-inflamatorios y/o alteraciones en la perfusión cerebral (Collins, Dillon, Finucane, Lawlor y Kenny, 2012). Incluso la disminución de la amplitud y fortaleza del ritmo circadiano así como el retraso de la acrofase fueron predictivos del desarrollo de MCI o demencia en un estudio que involucró a mujeres sin deterioro cognitivo previo (Schlosser Covell et al., 2012).

Las alteraciones de sueño se proponen entonces como potenciales biomarcadores tempranos del estado LOAD (Mander, Winer, Jagust y Walker, 2016). Se han propuesto a su vez a los cambios de sueño asociados a la AD como posibles mediadores neuropatogénicos que perpetúan el ciclo de acumulación A β , los cambios neurofibrilares y la neurodegeneración que conllevan al deterioro cognitivo y funcional (Lim, Kowgier, Yu, Buchman y Bennett, 2013).

Si bien las alteraciones neurovegetativas, incluyendo la función autonómica y el ritmo sueño – vigilia constituyen uno de los signos más comunes de la enfermedad y las alteraciones autonómicas son también prevalentes, son escasos los estudios longitudinales en individuos en estadios preclínicos de la AD y los trabajos que hayan analizado estos factores en familiares de primer grado de pacientes con AD.

4. Planteo del problema

Los estudios disponibles sugieren que las características neuropatológicas distintivas de la AD están presentes años y hasta décadas antes del inicio de los síntomas cognitivos tanto en los casos de EOAD como LOAD; diversos estudios han detectado anomalías sutiles en la estructura y función del sistema nervioso central en familiares de primer grado de personas con AD establecida, incluyendo sus hijos, en edades relativamente tempranas. Aunque representan la mayor cantidad de casos de AD, relativamente pocos estudios han abordado los fenotipos tempranos de LOAD en individuos con riesgo aumentado ya sea por factores genéticos o ambientales (Jarvik et al., 2008). Además del envejecimiento, contar con un pariente de primer grado con LOAD es el principal factor de riesgo para la enfermedad, lo cual ofrece una oportunidad para detectar y caracterizar sus fenotipos tempranos (Donix et al., 2012; Jack et al., 2013; Sperling et al., 2011). Donix y su equipo detectaron en estudios independientes una interacción significativa entre edad, estatus de historia familiar de AD, y genotipo APOE- ϵ 4 en sujetos cognitivamente asintomáticos, apuntando a un rol no aclarado de la interacción entre envejecimiento, genotipo APOE, y polimorfismos de nucleótido único (SNPs por sus siglas en inglés) candidatos a vehiculizar el riesgo de AD en sujetos con historia familiar de la enfermedad (Donix et al., 2010). Existe así una necesidad de encontrar formas de tratamiento que, previa detección precisa de las personas en riesgo, permita detener el avance de la enfermedad, antes del máximo impacto demográfico de la misma, a ocurrir en los próximos 30 años aproximadamente (Figura 2), en virtud del envejecimiento poblacional.

Por este motivo, este proyecto busca detectar correlatos neurobiológicos de las primeras manifestaciones patológicas de AD, y por tanto hace énfasis no sólo en la detección neuroimagenológica sino también en alteraciones neurovegetativas presumiblemente gobernadas por aquellas estructuras tempranamente afectadas por la patología característica de la AD, a saber, tronco del encéfalo, componentes subcorticales del sistema límbico, y alo corteza límbica mesial temporal, insular, entorrinal y cingular.

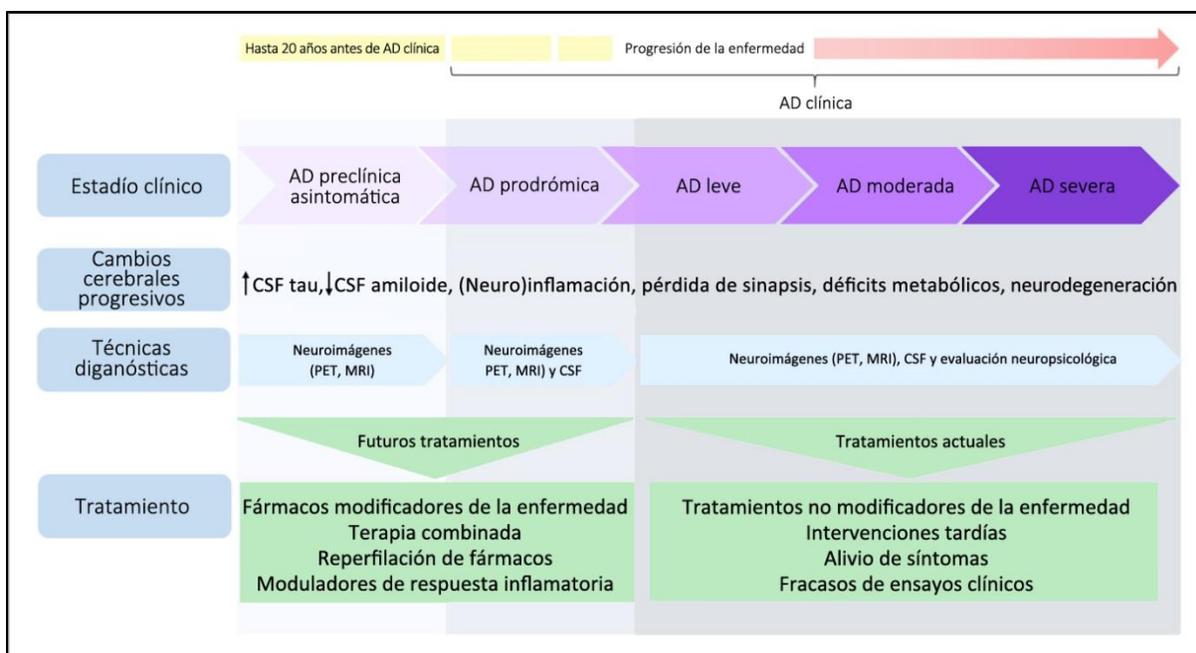


Figura 11. El continuo de la AD. Adaptado de Frozza, Lourenco y De Felice, 2018.

La detección in vivo de los aspectos neuropatológicos es crítica para predecir cuáles individuos con riesgo aumentado desarrollarán la enfermedad y para eventualmente poner en marcha estrategias de prevención secundarias dirigidas a los procesos fisiopatológicos desencadenantes de la enfermedad sintomática (Figura 11). Si bien las alteraciones en las redes de conectividad central y en las funciones neurovegetativas (incluyendo las de la función autonómica y las del ritmo sueño – vigilia) constituyen uno de los signos más comunes de la enfermedad junto con disfunciones ejecutivas, son escasos los estudios que hayan analizado estos factores en sujetos con riesgo aumentado de AD. Por otro lado, no está definido en qué medida los componentes ambientales y genéticos influyen en esta relación. Es por esta razón que se describirá a través de los resultados de esta tesis el papel de estos factores en el marco de los eventos fisiopatogénicos que determinan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1. Objetivo general

El objetivo de este proyecto de investigación es evaluar si existen evidencias tempranas de afectación clínica y neurobiológica específicas de la AD en individuos con riesgo genético aumentado de padecerla. Se busca por lo tanto determinar si existen anomalías en el funcionamiento ejecutivo y en la ritmicidad circadiana en sujetos con riesgo aumentado de desarrollar LOAD.

2. Objetivos específicos

1. Determinar si existen diferencias en el funcionamiento ejecutivo en sujetos con riesgo aumentado de LOAD en comparación con sujetos controles.
 - 1.1. Caracterizar la relación entre la interferencia semántica y sus correlatos estructurales medidos por espesor cortical así como acumulación A β en estructuras corticales y subcorticales en sujetos con riesgo aumentado de LOAD y cómo ésta varía en comparación con sujetos controles.
 - 1.2. Caracterizar la relación entre la interferencia semántica y las redes de conectividad central en sujetos con riesgo aumentado de LOAD y cómo ésta varía en comparación con sujetos controles.
2. Establecer si existen diferencias circadianas entre sujetos con riesgo aumentado de AD y sujetos controles.
 - 2.1. Identificar si existen diferencias en el ritmo sueño-vigilia en sujetos con riesgo aumentado de AD.
 - 2.2. Identificar si existen diferencias neurovegetativas circadianas en sujetos con riesgo aumentado de AD.

3. Hipótesis general

Siendo que la patología característica de la AD comienza en estructuras diencefálicas y allocorticales (incluyendo hipotálamo, cíngulo posterior, corteza parahipocámpica), las manifestaciones clínicas de origen cortical (principalmente anomalías de la memoria, el lenguaje y la visuoespacialidad) son precedidas por anomalías de la función ejecutiva y anomalías de la función límbica. Según esta hipótesis, las anomalías diencefálicas y allocorticales iniciales resultan en la aparición de endofenotipos que incluyen dificultades en la función ejecutiva, determinados por alteraciones en la conectividad existente entre estructuras límbicas arcaicas y estructuras neocorticales que participan de aquella función cognitiva, así como por alteraciones en la función neurovegetativa.

4. Hipótesis específicas

1. Los O-LOAD exhiben un rendimiento reducido en tareas de FFEE y en el funcionamiento ejecutivo implicado en otras tareas cognitivas en comparación con los sujetos controles.
 - 1.1. Las fallas objetivas en la interferencia semántica están asociadas negativamente con la sustancia gris y correlacionan positivamente con los depósitos A β en áreas relevantes para la AD en los O-LOAD.
 - 1.2. Las fallas objetivadas en la interferencia semántica se asocian a alteraciones en la conectividad funcional de áreas críticas del sistema límbico en los O-LOAD.
2. Los O-LOAD presentan una desregulación de los ritmos circadianos en comparación con los sujetos controles.
 - 2.1. Los O-LOAD exhiben alteraciones en el ritmo sueño-vigilia al compararlos con individuos sanos sin antecedentes familiares de AD.
 - 2.2. Los O-LOAD exhiben alteraciones en la actividad autonómica circadiana al compararlos con individuos sanos sin antecedentes familiares de AD.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño y muestra

El presente es un estudio exploratorio de cohorte retrospectiva sobre la asociación entre biomarcadores de AD, manifestaciones autonómicas y medidas de rendimiento cognitivo en personas asintomáticas pero con riesgo genético aumentado para la enfermedad, en virtud de su historia familiar.

Se reclutaron 32 hijos de pacientes diagnosticados con LOAD (O-LOAD) y 28 sujetos controles sin antecedentes familiares de AD (CS) comparables en género, edad, nivel educativo y sintomatología depresiva. El protocolo se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación FLENI, Argentina. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión para los O-LOAD fueron los siguientes:

1. Tener al menos un padre diagnosticado con LOAD probable según los criterios del DSM-5.
2. Tener 40-60 años de edad al momento del reclutamiento.
3. Tener siete o más años de educación formal.
4. Puntaje de Mini Mental State Examination (MMSE) > 26.
5. Ausencia de evidencia de enfermedad neurológica progresiva o condición médica actual que pudiera impactar el funcionamiento cognitivo.
6. Ausencia de antecedentes de abuso de sustancias (alcohol, marihuana, estimulantes, benzodiazepinas u otras drogas).
7. Puntaje de Hachinski < 4 para cribar sujetos con deterioro cognitivo de etiología vascular.

Todos los participantes debieron completar nombre, fecha de nacimiento, edad de fallecimiento e información clínica de todos los familiares afectados. Se realizó una entrevista entre un médico neurólogo y otros familiares para verificar los datos reportados, indagando acerca de la sintomatología del padre afectado y la progresión de la enfermedad. Solamente

aquellos individuos cuyos padres hayan alcanzado la edad de ≥ 65 años fueron incluidos en el estudio. Para los individuos que no hayan recibido tratamiento en la Fundación FLENI ($n=5$), el diagnóstico de LOAD de los padres fue certificado por un clínico. Además del diagnóstico clínico de LOAD de los padres de los candidatos, se encontraban disponibles estudios MRI estructurales para confirmar presencia de atrofia vinculada a la AD y ausencia de enfermedad vascular significativa en los padres de 15 participantes. De este grupo de sujetos, tres contaban con estudios de PET-PiB positivo.

Se implementaron los mismos criterios de inclusión para los participantes del grupo CS además del requerimiento de no contar con antecedentes familiares de cualquier tipo de enfermedad neurodegenerativa. Ninguno de los sujetos obtuvo resultados $A\beta$ positivo según los criterios clínicos en la inspección visual de las imágenes realizada por una experimentada neuroradióloga.

2. Instrumentos de medición

2.1. Evaluación cognitiva tradicional

A fin de verificar que todos los participantes fueran cognitivamente asintomáticos se administró una batería neuropsicológica comprehensiva para evaluar todos los dominios cognitivos. La evaluación neuropsicológica fue llevada a cabo por una neuropsicóloga ciega al grupo de los participantes en una sesión de 90 minutos aproximadamente. El rendimiento neuropsicológico de los individuos se encontraba dentro de los límites normales en todas las tareas administradas según las normas locales y por lo tanto ningún individuo cumplía criterios clínicos para MCI o demencia ni presentaba queja cognitiva subjetiva.

Las tareas neuropsicológicas utilizadas en este estudio han sido ampliamente validadas y son de uso frecuente en la práctica clínica en general y en la evaluación de la AD en particular. A continuación se enumeran las técnicas y los procesos cognitivos que evalúan.

2.1.1. Pruebas neuropsicológicas

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975). Se administró como una medida de rastillaje del funcionamiento cognitivo, siendo que un mayor puntaje representa un mejor desempeño cognitivo. Si bien el MMSE no es sensible a estadios prodrómicos de la AD fue incorporado para determinar uno de los criterios de inclusión ya que el uso del mismo está ampliamente difundido en los estudios de investigación con sujetos sanos (Ravaglia et al., 2005).

Inventario de depresión de Beck (BDI II) (Beck, Steer y Brown, 1996). Se administró para detectar presencia y severidad de los síntomas depresivos reportados que podrían impactar en el desempeño cognitivo. Puntajes elevados reflejan sintomatología más severa. En nuestra muestra, tres CS y siete O-LOAD presentaron síntomas depresivos leves pero no

cumplieron criterios para trastorno depresivo mayor. No se observó impacto en la función cognitiva en estos sujetos.

Tarea de acentuación de palabras – versión Buenos Aires (TAP-BA) (Sierra Sanjurjo, Montañes, Sierra Matamoros y Burin, 2015). Se aplicó con el fin de derivar un cociente intelectual (CI) estimado para estimar el nivel de inteligencia premórbido. Puntajes más elevados representan un nivel de inteligencia mayor.

Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRC) (Rami et al., 2011). Esta técnica es de rápida administración y una útil herramienta de screening para evaluar los factores más relevantes asociados a la reserva cognitiva (nivel educativo, nivel educativo de los padres, cursos académicos adicionales completados, actividad laboral, instrucción musical, conocimiento de otros idiomas, actividad lectora y juegos de ingenio). Puntajes más elevados reflejan una reserva cognitiva más robusta.

Trail Making Test A (TMT A) (Reitan y Wolfson, 1985). Se implementó para evaluar el escaneo visual y la atención sostenida. Dado que esta tarea es tiempo-dependiente, un mayor puntaje (en segundos) implica un peor desempeño.

Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) (Rey, 1964; Schmidt, 1996). Se administró para evaluar la memoria episódica verbal. A partir de esta tarea se derivan varios puntajes representativos de distintos procesos involucrados en la función mnésica. La curva de aprendizaje refleja la capacidad de codificación o aprendizaje de nueva información. El recuerdo diferido alude a la capacidad de recuperación de información almacenada y la instancia de reconocimiento refleja el almacenamiento de información facilitando su recuperación. La tarea a su vez cuenta con una lista distractora (lista B) que permite valorar los efectos de interferencia. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Fluencia semántica (categoría "animales") (Spreen y Benton, 1977). Se utilizó para evaluar la memoria semántica o "el conocimiento de las palabras". Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Subtest de Vocabulario de la batería de inteligencia WAIS III (Wechsler, 1997). Se utilizó para evaluar la memoria semántica o "el conocimiento de las palabras". Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

2.1.1.1. Evaluación de las funciones ejecutivas

Subtest de Dígitos inversos del WAIS III (Wechsler, 1997). Se implementó como medida de la memoria de trabajo. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Trail Making Test B (TMT B) (Reitan y Wolfson, 1985). Es una medida más compleja de escaneo visual que el TMT A que mide adicionalmente la flexibilidad cognitiva y el cambio de set mental. AL igual que el TMT A, esta tarea es tiempo-dependiente por lo que un mayor puntaje (en segundos) implica un peor desempeño.

Fluencia fonológica (letra P) (Spreeen y Benton, 1977). Es una medida de la productividad verbal. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Fluencia de diseños de la batería D-KEFS (Delis, Kaplan y Kramer, 2001). Se administró para valorar la productividad no verbal y cambio de set mental. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Subtest de Analogías del WAIS III (Wechsler, 1997). Se utilizó para evaluar el pensamiento abstracto. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

Torre de Londres, versión de Drexel (TOL) (Culbertson y Zillmer, 2001). Se administró como medida de planificación y resolución de problemas. A partir de esta técnica se derivan diversos puntajes. La cantidad de ejercicios resueltos correctamente es una medida de memoria de trabajo, siendo que puntajes más altos representan mejor desempeño. La cantidad de movimientos realizados para completar la tarea refleja la capacidad de resolución de problemas, por lo que en esta instancia un mayor número de movimientos indica una resolución de problemas más laboriosa. El tiempo de ejecución y el tiempo total de la tarea (tiempo de inicio + tiempo de ejecución) también son indicadores de la capacidad de resolución

de problemas, donde tiempos más reducidos (medidos en segundos) se asocian a un mejor desempeño. El tiempo de inicio representa la capacidad de planificación. Se estima que una planificación eficiente requiere de más tiempo antes de iniciar la ejecución de la tarea, por lo que tiempos más prolongados (medidos en segundos) reflejan un mejor desempeño. Sin embargo, en el caso de que los tres puntajes de tiempo – tiempo de inicio, tiempo de ejecución y tiempo total – arrojen valores elevados, la latencia en el tiempo de inicio reflejaría dificultades de planificación y/o resolución de problemas; frente a una prueba de gran demanda cognitiva el evaluado requeriría de mayor tiempo para abordar la tarea.

Test de palabras y colores de Stroop (Golden, 1978). Se incluyó esta tarea para valorar la inhibición de respuestas automáticas. Puntajes elevados representan un mejor desempeño.

2.2. Tarea experimental de estrés cognitivo LASSI-L

Además de la evaluación estándar se implementó una novedosa tarea de estrés cognitivo, la Escala de interferencia semántica y aprendizaje de Loewenstein-Acevedo (LASSI-L por sus siglas en inglés), en su versión en español (Matías-Guiu et al., 2017), la cual ha demostrado gran efectividad en la discriminación entre sujetos con AD, MCI y sujetos sanos. Los estudios con esta técnica muestran una fuerte relación con la carga $A\beta$ en adultos mayores que exhibieron un rendimiento normal en tareas neuropsicológicas tradicionales (Loewenstein et al., 2016). La LASSI-L evalúa los efectos de la interferencia semántica proactiva (PSI) y retroactiva (RSI) así como el fracaso para recuperarse de la PSI (frPSI) tras instancias de aprendizaje controlado y recuerdo diferido con facilitación semántica de dos listas de palabras diferentes pero que comparten las mismas categorías semánticas (Figura 12) (Crocco, Curiel, Acevedo, Czaja y Loewenstein, 2014). A continuación se describe el procedimiento completo de la administración de la técnica.

Se presenta una lista de 15 palabras (lista A) compuesta de frutas, instrumentos musicales y prendas de vestir (cinco palabras por categoría semántica) escritas en tarjetas

individuales en orden aleatorio. Los sujetos deben leer cada palabra en voz alta y recordarlas. Luego se pide a los participantes que evoquen las palabras inmediatamente después de la exposición. Después de este ensayo de recuerdo libre, los sujetos deben evocar las palabras pertenecientes a cada categoría semántica. A continuación se presenta por segunda vez la lista A y se solicita a los evaluados evocar inmediatamente las palabras pertenecientes a cada categoría semántica. Este ensayo permite una mayor codificación y por consiguiente un mayor almacenamiento de los estímulos. Luego, se presenta una lista B competidora con el mismo formato que la lista A y compuesta por las mismas categorías semánticas pero con diferentes estímulos. Se administra la lista B siguiendo el mismo procedimiento que el de la lista A: un recuerdo libre inmediatamente después de la presentación de los ítems, seguido por una evocación organizada por las categorías semánticas (recuerdo facilitado B1). A continuación se realiza una segunda presentación de la lista en la que los participantes deben recordar los estímulos según las categorías semánticas (recuerdo facilitado B2). Después de la codificación y la evocación de la lista B, se les pide a los sujetos que evoquen los estímulos de la lista A mediante recuerdo libre y facilitado (recuerdo libre A3 y recuerdo facilitado A3 respectivamente). Finalmente, luego de un periodo de 20 minutos se pide a los participantes que evoquen libremente la mayor cantidad de palabras posibles tanto de la lista A como de la lista B de forma indistinta, sin necesidad de referir la fuente de cada estímulo (recuerdo diferido) (Crocco et al., 2018).

Se seleccionaron las variables de recuerdo facilitado e intrusiones que mostraron los niveles más elevados de discriminación y relación con reducción de volumen cerebral en estudios previos (Loewenstein et al., 2017b; Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018). Éstas incluyen el recuerdo facilitado de la lista A2 (aprendizaje máximo y recuperación), recuerdo facilitado e intrusiones del ensayo B1 (susceptibles a la interferencia semántica proactiva; PSI por sus siglas en inglés), recuerdo facilitado e intrusiones del ensayo B2 (susceptibles al fracaso para recuperarse de la PSI; frPSI por sus siglas en inglés), recuerdo libre e intrusiones del ensayo A3, recuerdo facilitado e intrusiones del ensayo A3 (susceptible a los efectos de la interferencia retroactiva semántica; RSI por sus siglas en inglés) así como el recuerdo diferido y las intrusiones durante el recuerdo diferido. Las intrusiones reflejan respuestas erróneas, por lo

que puntajes más elevados en estas variables reflejan un peor desempeño, mientras que los demás puntajes obtenidos presentan una relación directa con el rendimiento.



Figura 12. Descripción del paradigma de la LASSI-L. Adaptado de Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018.

La LASSI-L fue administrada en una sesión separada de 30 minutos llevada a cabo en un día distinto del que se realizaba la evaluación cognitiva para evitar efectos de interferencia entre los ítems semánticos de la LASSI-L y del RAVLT dado que ambas tareas consisten en memorizar listas de 15 palabras. La Tabla 6 muestra el conjunto de las tareas que componen la batería neuropsicológica utilizada y las funciones cognitivas evaluadas.

Tabla 6

Resumen de la batería neuropsicológica administrada

TAREAS ADMINISTRADAS	FUNCIONES EVALUADAS
Screening	
MMSE	<i>Rendimiento cognitivo global</i>
BDI II	<i>Síntomas de depresión</i>
TAP-BA	<i>Inteligencia premórbida</i>
CRC	<i>Reserva cognitiva</i>
Atención	
TMT A	<i>Escaneo visual</i> <i>Atención sostenida</i>
Memoria	
RAVLT	<i>Memoria episódica verbal</i>
Fluencia semántica ("animales")	<i>Memoria semántica</i>
Vocabulario (WAIS III)	<i>Memoria semántica</i> <i>Conceptualización</i>
Funciones Ejecutivas	
Dígitos inversos (WAIS III)	<i>Memoria de trabajo</i>
TMT B	<i>Flexibilidad cognitiva</i> <i>Cambio de set mental</i>
Fluencia fonológica (letra P)	<i>Productividad verbal</i>
Fluencia de diseños (D-KEFS)	<i>Productividad no verbal</i> <i>Cambio de set mental</i>
Analogías (WAIS III)	<i>Pensamiento abstracto</i>
TOL	<i>Planificación</i> <i>Resolución de problemas</i>
Stroop	<i>Inhibición de respuestas automáticas</i>
LASSI-L	<i>Interferencia semántica proactiva y retroactiva</i>

2.3. Análisis de procesos

Adicionalmente a la puntuación objetiva estandarizada se implementó un análisis de puntajes de procesos en el RAVLT y en las tareas de FFEE para medir tanto la cantidad como tipo de errores así como el uso de estrategias que podrían limitar o coadyuvar el rendimiento respectivamente.

TMT. La variable *TMT B-A* es un puntaje derivado del TMT relativamente común que calcula la diferencia entre la Parte A y la Parte B de la tarea. Este puntaje derivado elimina el componente de velocidad y reduce las demandas visuoperceptivas, motoras y atencionales del TMT lo cual genera un indicador más puro de los procesos de flexibilidad cognitiva y control ejecutivo (Christidi, Kararizou, Triantafyllou, Anagnostouli y Zalonis, 2015). A su vez, se cuantificaron los errores en el TMT B y se clasificaron como *errores de secuencia* cuando los sujetos interrumpieron tanto la secuencia de números (e.g., 8-H-10) o la secuencia de letras (e.g., F-7-I) manteniendo la alternancia alfanumérica. Las instancias en las que los sujetos fracasaban en alternar entre número y letras se clasificaron como *errores de alternancia*. Puntajes elevados en estas variables reflejan un peor desempeño cognitivo.

Fluencia de diseños. Para cada una de las tres condiciones (1: Básica, 2: Filtro, y 3: Alternancia) de la tarea se cuantificaron como errores perseverativos – *perseveraciones* – cada vez que el evaluado repetía un mismo diseño. Se reportaron *errores de alternancia* cuando los sujetos fracasaban en alternar entre círculos blancos y negros en la condición de Alternancia. Puntajes elevados en estas variables reflejan un peor desempeño cognitivo.

Simultáneamente se cuantificó la implementación de estrategias para un desempeño más eficiente. Según la información disponible, no se han delimitado estrategias para la tarea de Fluencia de diseños de la batería D-KEFS, por lo tanto, optamos por implementar los criterios de estrategias desarrollados por Vik y Ruff (Vik y Ruff, 1988). Los autores reconocen como uso de estrategia cada vez que tres o más diseños consecutivos (agrupación o *clúster estratégico*) reflejan una rotación sistemática tanto de la totalidad del diseño (incluyendo diseños en espejo) como sólo una porción del mismo mientras que el resto del dibujo permanece intacto.

Los diseños perseverativos no se incluyen dentro del clúster estratégico si el diseño original ya ha aparecido en el mismo clúster. Sin embargo, el diseño perseverativo sí puede ser incluido en un clúster subsiguiente. Debido a que la mayoría de los sujetos no generaron más de un clúster por condición (o ninguno), se dicotomizó esta variable como presencia/ausencia de al menos un clúster estratégico, siendo que la presencia de la implementación de estrategias refleja un rendimiento más eficiente.

Fluencia verbal. Se llevó a cabo un análisis cualitativo de la fluencia fonológica (FF) de acuerdo a los lineamientos desarrollados por Troyer, Moscovitch y Winocur (1997). Basado en el concepto de clúster, los cuales se definen como grupos de palabras consecutivas que pertenecen a una subcategoría semántica o fonológica común, los autores proponen dos indicadores de uso de estrategias. El *agrupamiento* (clustering en inglés) representa el tamaño promedio de los clústeres e involucra mecanismos de recuperación de palabras de un reservorio semántico interno. La *alternancia* (el número de transiciones entre clústeres) refleja procesos ejecutivos tales como procesos de búsqueda estratégica, flexibilidad cognitiva y cambio de set mental. Puntajes elevados en estas variables reflejan un desempeño cognitivo más eficiente. Por otro lado, se reportaron adicionalmente respuestas perseverativas durante la tarea, las cuales resultan indicadores de dificultades en el rendimiento.

Test de Stroop. Se cuantificaron las respuestas incorrectas como una medida adicional de control inhibitorio y auto-monitoreo. Las auto-correcciones espontáneas no se registraron dentro de esta variable. Puntajes elevados reflejan dificultades en el desempeño cognitivo.

LASSI-L. Se cuantificaron las respuestas repetidas como *repeticiones* en cada ensayo como medida de fallas en el auto-monitoreo. Se identificaron las respuestas erróneas que no pertenecían a ninguna de las dos listas de palabras presentadas como *intrusiones* para cada ensayo. Durante la presentación de la lista B se cuantificaron adicionalmente aquellas respuestas erróneas producidas que se correspondían a la lista A como *interferencias* a modo de indicadores de la susceptibilidad a la interferencia proactiva. En los ensayos de recuerdo diferido libre y facilitado A3 se contabilizaron las respuestas erróneas producidas que se

correspondían a la lista como medidas de susceptibilidad a la interferencia retroactiva. Puntajes elevados en estas variables reflejan dificultades en el desempeño cognitivo.

Finalmente, dado que la tarea ofrece una mayor exposición a la lista A, se cuantificaron las respuestas correspondientes a la lista A durante el recuerdo diferido como puntaje adicional al recuerdo global (recuerdo de estímulos de ambas listas de forma indiscriminada), cuyo puntaje se asocia de forma directa con un buen rendimiento.

RAVLT. Además de las variables de aprendizaje y recuperación reportadas tradicionalmente se realizaron mediciones adicionales para estudiar en detalle los procesos ejecutivos inherentes a la tarea. Con este fin se midieron errores de desempeño a lo largo de la tarea para evaluar auto-monitoreo: intrusiones y repeticiones durante la curva de aprendizaje (ensayos 1-5), lista B, ensayo 6 y el recuerdo diferido, y únicamente intrusiones (no correspondientes a la lista B) en la etapa de reconocimiento. Para medir la susceptibilidad a la interferencia proactiva se registraron los errores de interferencia en la lista B (palabras correspondientes a la lista A) y además se comparó el rendimiento en la lista B con el ensayo A1. Para la susceptibilidad a la interferencia retroactiva se cuantificaron los errores de interferencia (palabras correspondientes a la lista B) en el ensayo A6 y en el recuerdo diferido; además se comparó el rendimiento en el ensayo A6 con el ensayo A5. Adicionalmente se registraron los falsos positivos correspondientes a la lista B durante el ensayo de reconocimiento (Reconocimiento – errores de lista B) como indicadores de alteraciones asociadas a la memoria fuente (Strauss, Sherman y Spreen, 2006). Puntajes elevados en estas variables reflejan dificultades en el desempeño cognitivo.

2.4. Procesamiento de imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) se obtuvieron mediante un resonador de MR 3T GE Signa HDxt con una bobina de cerebro de ocho canales. Se adquirió una imagen de alta resolución T1 3D SPGR-IR rápida. Se obtuvieron 166 cortes

sagitales contiguos en una matriz de adquisición=256 x 256, TR= 7.256ms, TE= 2.988ms, ángulo de inclinación 8°, FOV= 26cm y grosor del corte= 1.2mm.

A partir de las imágenes MRI T1 se realizó la reconstrucción cortical y el segmentado volumétrico con el programa de análisis de imágenes FreeSurfer, versión Linux-centos_x86_64_stable-v6-beta-20152015, que se encuentra disponible para descarga gratuita en <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>. Los pasos seguidos con el FreeSurfer consisten en la eliminación de los tejidos no cerebrales utilizando un procedimiento híbrido de línea divisoria/deformación de superficie (Segonne et al., 2004), la transformación automatizada al espacio de Talairach, la segmentación de la sustancia blanca (WM por sus siglas en inglés) subcortical y estructuras volumétricas de sustancia gris profunda (GM por sus siglas en inglés) (incluyendo hipocampo, amígdala, caudado, putamen y ventrículos) (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004), la normalización de intensidades (Sled, Zijdenbos y Evans, 1998), la teselación del límite GM/WM, la corrección automatizada de la topología (Sled et al., 1998; Segonne, Pacheco y Fischl, 2007), y la deformación superficial siguiendo los gradientes de intensidad para una óptima localización de los límites GM/WM y GM/CSF en la ubicación donde el mayor cambio en intensidad define la transición a la otra clase de tejido (Dale y Sereno, 1993; Dale, Fischl y Sereno, 1999; Fischl y Dale, 2000).

La evaluación morfométrica de cada hemisferio se realizó de forma independiente. Cada volumen y superficie obtenida fue revisada cuidadosamente por dos investigadores ciegos a la condición experimental de los participantes y editada manualmente por uno de estos investigadores con el fin de ajustarse a los límites determinados anatómicamente. Las imprecisiones topológicas considerables fueron corregidas mediante edición de vértex o adición de puntos de control. Finalmente, se suavizaron los mapas de superficies utilizando *kernels* Gaussianos de 10mm.

Una vez completados los modelos corticales, se midió el espesor cortical. Éste se calculó como la distancia más corta entre el límite GM/WM y la superficie pial de la sustancia gris en cada vértice a través de la corteza. Los mapas fueron creados utilizando gradientes de intensidad espacial a lo largo de todas las clases de tejidos y no se supeditó simplemente a la

intensidad absoluta de la señal. Los mapas generados no se restringen a la resolución de los vóxeles de los datos originales y por lo tanto son capaces de detectar diferencias submilimétricas entre los grupos. Los volúmenes subcorticales también fueron medidos automáticamente mediante el FreeSurfer asignando cada vóxel en el volumen cerebral normalizado a una de las 40 regiones de interés (ROIs por sus siglas en inglés) (hipocampo, amígdala, tálamo, caudado, putamen, globo pálido, entre otras) utilizando un atlas probabilístico del cual obtuvimos las medidas volumétricas. El volumen intracraneal total (TIV por sus siglas en inglés) también se calculó usando el FreeSurfer y se utilizó para normalizar los datos volumétricos para los ROIs.

Para mapear los cerebros de todos los participantes a un espacio común y realizar comparaciones entre grupos se registraron todos los mapas de espesor cortical a un atlas esférico que está basado en patrones de pliegues corticales individuales para emparejar la geometría cortical en todos los participantes (Fischl, Sereno, Tootell y Dale, 1999) y crear gran variedad de datos basados en la superficie cerebral.

2.5. Procesamiento de imágenes PET

La síntesis del [11C]-PIB se realizó en un módulo GE TRACER lab FXC PRO, un sistema compacto de radioquímica automatizado que produce radioquímicos marcados [C-11] a partir del [11C]-CO₂. El módulo incluye un sistema de purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC por sus siglas en inglés). El HPLC es un método de separación que permite el aislamiento del producto marcado de los derivados radioactivos y las impurezas orgánicas. El HPLC interno se lleva a cabo con una solución de citrato de sodio .009M en etanol/agua (60/40) como fase móvil con un flujo de 3ml/min y una columna de HPLC de fase reversa (RP-HPLC). Los cromatogramas fueron registrados con un detector UV y un detector de radioactividad en serie. La fracción que contiene el punto máximo del producto [11C]-PIB se extrae del sistema de cromatografía por cambio de válvula de desecho a línea de producto. La fracción [11C]-PIB (tiempo de retención 11-12min) se transfiere a un matraz y se diluye en una

solución salina de 30mL para reducir el porcentaje de etanol. El volumen total final es de 36ml. La solución PIB se encuentra lista para ser fraccionada luego del filtrado esterilizado. La solución 10mCi (ajustada por peso) fue administrada y la adquisición de imágenes se llevó a cabo 50 minutos después de la administración del [11C]-PIB. La adquisición de imágenes dinámicas tomográficas 3D lleva 20 minutos.

Las imágenes PET fueron procesadas en conjunto con las imágenes volumétricas T1 de MR, que fueron obtenidas y analizadas con FreeSurfer como se describió previamente. Luego se realizó un análisis utilizando los scripts de PETSurfer que pueden ser encontrados en <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/PetSurfer> y consiste en los siguientes pasos: 1) creación de una segmentación de alta resolución (gtmseg.mgz) utilizado para ejecutar los métodos de corrección parcial de volumen (PVC por sus siglas en inglés) para muestreo de tejido limitadas (Greve et al., 2016), 2) co-registro de PET y T1 estructural, 3) aplicación del método PVC a partir del cual se obtienen la captación de PVC de cada región en relación con el Pons (en tanto es la región más comúnmente utilizada en este tipo de análisis por su resistencia frente a la atrofia cerebral) y los volúmenes de los valores corregidos de los vóxeles a nivel cortical y subcortical, 4) análisis de superficie para muestrear esos volúmenes en cada una de las superficies del sujeto individual.

2.6. Procesamiento de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI)

Las imágenes se analizaron utilizando SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London UK) implementado en Matlab (Mathworks Inc., Natick, MA). Se realizó una alineación de los distintos cortes cerebrales en el tiempo y luego se corrigieron los artefactos de movimiento mediante la alineación espacial de los diferentes volúmenes utilizando un algoritmo automatizado de seis parámetros. Los volúmenes realineados se normalizaron espacialmente al espacio estereotáxico de Talairach y Tournoux (Talairach y Tournoux, 1988) a través del atlas cerebral de referencia del Montreal Neurological Institute (MNI). Los volúmenes normalizados de vóxeles de $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ se suavizaron espacialmente con un kernel Gaussiano

isotrópico FWHM de 8mm. El ruido inducido por variaciones cardíacas, respiratorias y de movimiento, así como el decaimiento temporal de la línea de base de la señal del fMRI fueron incluidos como covariables de no interés en el modelo estadístico con el fin de eliminar su efecto. Para tal fin se utilizó el software REST (<http://resting-fmri.sourceforge.net/>). Los datos obtenidos se sometieron a un filtro pasa banda en el rango de .01-.08Hz con un filtro Butterworth de sexto orden.

A continuación, las imágenes se parcelaron regionalmente a partir del atlas Automatic Anatomical Labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Se seleccionó la corteza entorrinal del Atlas de Desikan Killiany (Desikan et al., 2006) y el tálamo anterodorsal del Atlas Morel Thalamus (Jakab, Blanc, Berenyi y Szekely, 2012). Adicionalmente, se seleccionaron las siguiente series de ROIs asociados anatómicamente tanto a las áreas ya mencionadas como al desempeño cognitivo, a saber, el giro cingulado posterior, el precúneo, la corteza insular, el hipocampo y el giro frontal medial (Van Hoesen y Pandya, 1975; Van Hoesen, Pandya y Butters, 1975; Insausti, Amaral y Cowan, 1987). Se estimó la señal media temporal para cada ROI promediando la señal de todos los vóxeles correspondientes a una misma región. Luego se realizaron correlaciones de Pearson entre la media de las series temporales de la corteza entorrinal o el tálamo anterodorsal con los otros ROIs. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo con el software Matlab 2014a.

2.7. Evaluación de la función neurovegetativa

Se utilizaron dos cuestionarios para medir la calidad de sueño: el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI por sus siglas en inglés) y la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS por sus siglas en inglés). El PSQI es un cuestionario autoadministrado que evalúa problemas de sueño en el último mes. Un puntaje mayor a 4 puntos se define como "pobre calidad de sueño". El ESS mide somnolencia diurna. Un puntaje mayor a 10 indica "somnolencia diurna excesiva" (Diez et al., 2011).

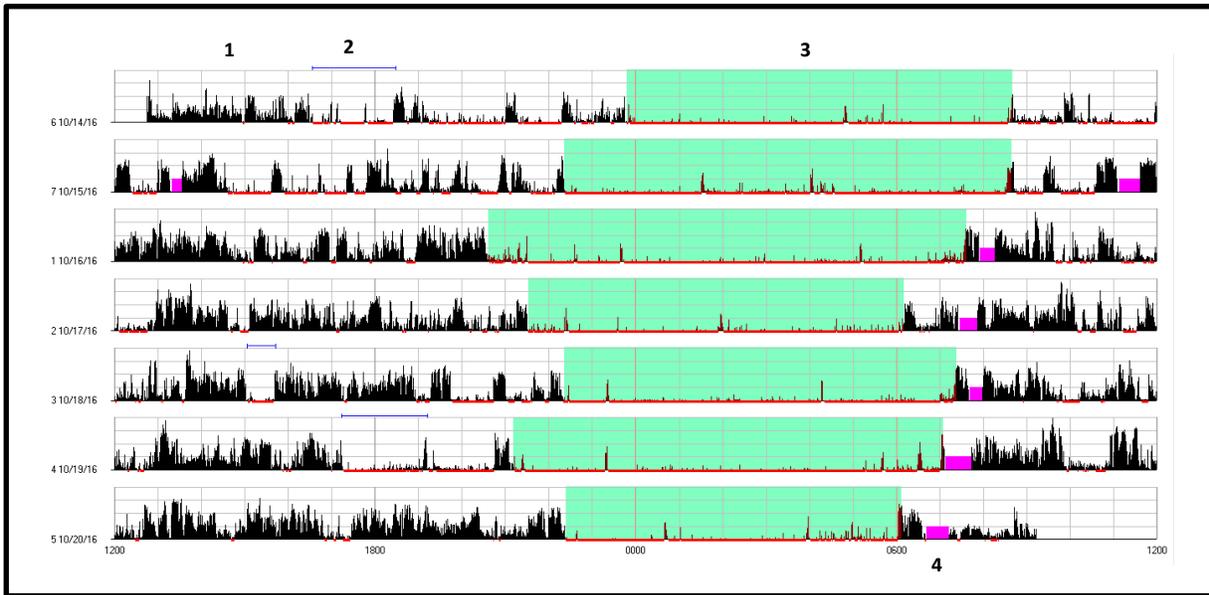


Figura 13. Registro de actigrafía. El eje x indica el tiempo medido en horas reloj, desde las 1200 de un día, hasta las 1200 hs del siguiente. Cada fila del eje y representa un día de medición. 1) Las líneas negras grafican la magnitud de la actividad locomotora en función del tiempo. 2) Las líneas horizontales ubicadas por encima del registro de actividad indican los periodos de siesta reportados por el sujeto. 3) Las franjas anchas superpuestas al registro de actividad muestran los intervalos de sueño. 4) Las pequeñas franjas superpuestas al registro de actividad indican los periodos en los que el sujeto reportó haberse quitado el actígrafo. El engrosamiento de la línea de base marca periodos identificados por el software como "sueño". Como estos periodos pueden responder a periodos de reposo, se tomaron en cuenta solo aquellos que se encontraban comprendidos dentro de los intervalos de sueño (franjas anchas).

La evaluación objetiva del ciclo sueño-vigilia se realizó mediante actigrafía. Los sujetos utilizaron un acelerómetro (MicroMini-Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc, NY, USA) en su muñeca por siete días. Durante este tiempo completaron en simultáneo un diario de sueño en el que reportaron sus hábitos de sueño, incluyendo el inicio y el fin del periodo de sueño. Se utilizó el software Action W2.5 provisto por el fabricante (Ambulatory Monitoring Inc, NY, USA) para realizar el análisis actigráfico. A partir del registro obtenido se delimitó mediante inspección visual el inicio y el fin del sueño, teniendo en cuenta la información aportada por el diario de sueño. Se excluyeron los periodos en los que los sujetos reportaron en el diario de sueño haberse quitado el actígrafo (para bañarse, por ejemplo) y se diferenciaron los periodos de sueño diurno (siestas) de los intervalos de sueño nocturno (Figura 13). Luego se derivaron las siguientes variables: inicio del sueño (tiempo de inicio del primer episodio de sueño luego de

acostarse), fin del sueño (tiempo de finalización del último periodo de sueño antes de despertarse), duración del sueño (tiempo transcurrido entre el inicio de sueño y el fin del sueño), y la eficiencia de sueño (%) como indicador de calidad de sueño ($100 \times \text{minutos de sueño} / \text{duración del periodo transcurrido entre el inicio y el fin del sueño}$) (Bellone et al., 2016).

El ritmo circadiano de la actividad del sistema nervioso autónomo se midió mediante el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV por sus siglas en inglés) (Vigo, Guinjoan, Scaramal, Siri y Cardinali, 2005; Vigo et al., 2010). Las fluctuaciones en la duración de los latidos son cíclicas y tienen distintas frecuencias. Las modificaciones de alta frecuencia (HF por sus siglas en inglés) responden a mecanismos respiratorios y son un marcador de actividad parasimpática. Las fluctuaciones de baja frecuencia (LF por sus siglas en inglés) responden al barorreflejo y reciben influencias simpáticas y parasimpáticas. También existen oscilaciones de muy baja frecuencia (VLF por sus siglas en inglés) que posiblemente respondan a oscilaciones hormonales y de temperatura asociadas a la actividad parasimpática (Figura 14). El control autonómico central de estos mecanismos comprende una plétora de estructuras, entre ellas, la corteza insular, la corteza prefrontal, regiones del hipotálamo, la amígdala, regiones del mesencéfalo y el pons, y núcleos medulares.

La señal cardíaca se obtuvo a través del registro de un electrocardiograma digital (ECG) de 24hs (Holtech, Servicios Computados SA, Buenos Aires). Los datos obtenidos fueron procesados para calcular el tiempo transcurrido entre ondas R (intervalos R-R) mediante el software provisto por Holtech. Para el análisis, el registro de la HRV fue segmentado en fragmentos de 30 minutos (Figura 15). Se descartaron aquellos fragmentos que – luego de la aplicación de diversos filtros automatizados – presentaban más del 20% de datos anómalos o discontinuidades mayores a 20 segundos. La evaluación de la HRV consistió en análisis de dominio de tiempo y frecuencia. Para el análisis del dominio de tiempo se calcularon las siguientes medidas: RRM (la media de la duración de los intervalos R-R en milisegundos) que cuantifica la media del ritmo cardíaco; SDNN (desvío estándar del intervalo R-R en milisegundos) que representa una cuantificación global de la variabilidad general; y RMSSD (desvío estándar de las diferencias entre intervalos R-R medidas en milisegundos) para medir

variaciones del ritmo cardíaco de corto plazo. Para el análisis en el dominio de frecuencia se optó por la transformada discreta de *wavelet* (DWT por sus siglas en inglés) por sobre la tradicional transformada rápida de Fourier ya que la primera no se ve afectada por la falta de estacionariedad de la señal. La tendencia lineal y el valor de la media fueron restados de la señal antes de aplicar la DWT. Asimismo, la señal fue muestreada de forma uniforme con una frecuencia de 2.4Hz mediante un algoritmo de interpolación de Spline, completando con ceros hasta la siguiente potencia de dos más alta. La señal fue analizada a través de una descomposición de wavelets de seis niveles con una función de Daubechies-4. Luego del proceso de descomposición, los niveles wavelet A6 y D1-D6 representan la potencia total (TP, 0-.5Hz), los niveles wavelet A6 y D6 representan la banda VLF (0-.0375Hz), los niveles wavelet D4-D5 reflejan la banda LF (.0375-.15Hz) y los niveles wavelet D2-D3 se aproximan a la banda HF (.15-.6Hz). En la DWT, la raíz cuadrada del desvío estándar de los coeficientes wavelet en cada nivel se corresponden con la potencia espectral de dicho nivel. Los valores obtenidos se formulan como el logaritmo natural de TA, HF, LF, y VLF; unidades normalizadas de LF [LF/(TP-VLF)/100] y HF [HF(TP-VLF)/100]; y el cociente entre LF y HF que representa la actividad simpática (Vigo et al., 2012).

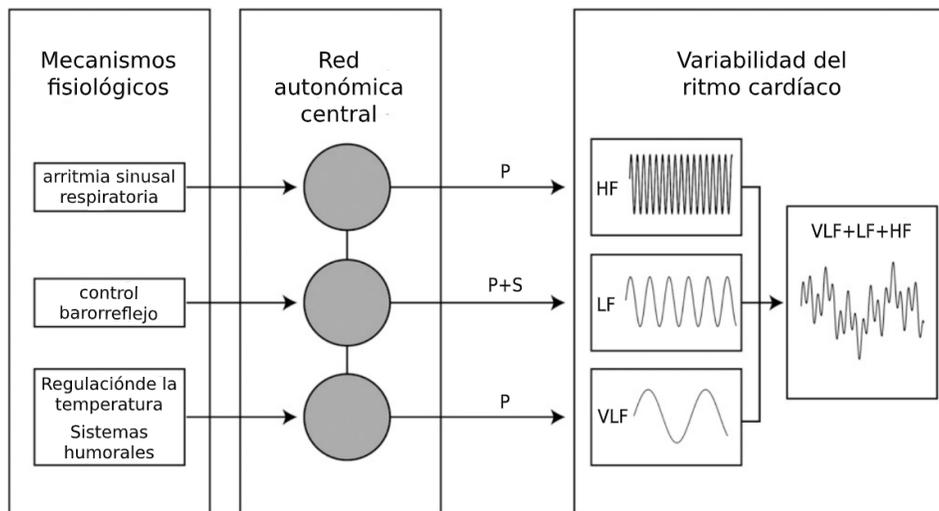


Figura 14. Mecanismos fisiológicos subyacentes a la variabilidad del ritmo cardíaco. P: parasimpático; S: simpático; VLF: muy baja frecuencia; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia. Adaptado de Vigo et al., 2012.

Para el análisis circadiano, los fragmentos de 30 minutos que fueron promediados según el periodo de sueño o de vigilia definidos mediante el registro actigráfico. En aquellos sujetos en los cuales no se encontraba disponible el estudio de actigrafía o donde el mismo fue adquirido en una fecha distinta al estudio de ECG, se definieron los estadios de sueño/vigilia a partir del diario de sueño completado durante el periodo de registro del ECG. Finalmente se calcularon las diferencias autonómicas sueño-vigilia. Los periodos de sueño diurno fueron clasificados como siestas y se excluyeron del análisis.

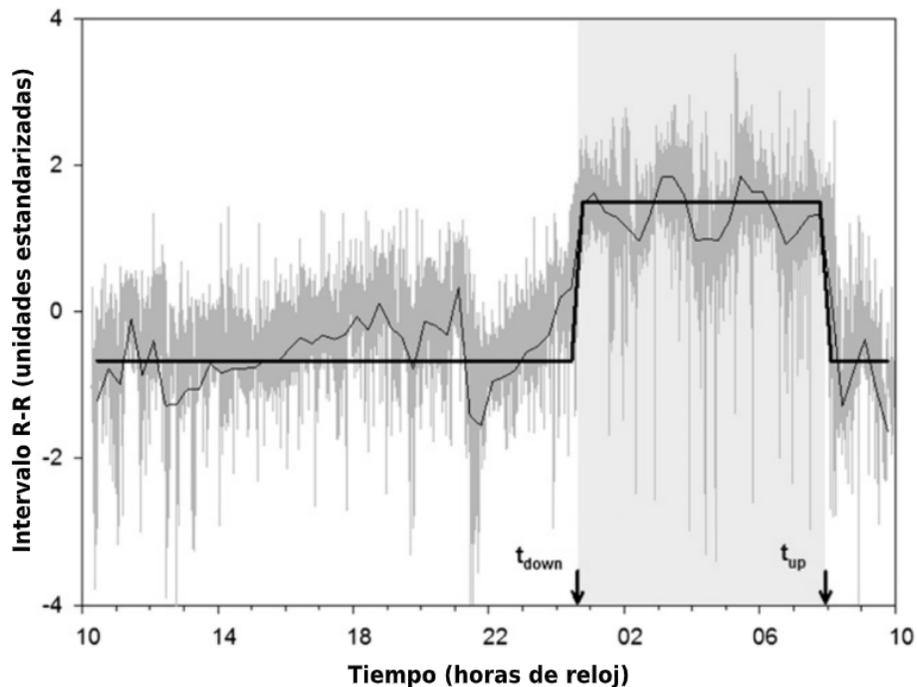


Figura 15. Ejemplo de un registro de 24 horas de la duración de intervalos R-R (línea gris). El registro se encuentra estandarizado a una media de cero y desvío estándar de 1. Se muestra la correspondiente señal promediada en intervalos de 30 minutos (línea negra fina) y el ajuste de una onda cuadrada (línea negra gruesa). Se indica el tiempo de transición de los periodos de bajo a alto ritmo cardíaco con t_{down} y t_{up} de acuerdo al ajuste de onda cuadrada. El periodo de sueño (área gris clara) se encuentra entre estos dos indicadores. Adaptado de Vigo et al., 2012.

3. Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como medias y errores estándar. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Se calcularon las diferencias entre los grupos O-LOAD y CS utilizando un test de T para muestras independientes para variables continuas y tests de χ^2 para variables categóricas. Las correlaciones entre el rendimiento cognitivo y las variables obtenidas a partir de las neuroimágenes se evaluaron con coeficientes de correlación de Spearman o Pearson según correspondiese. Se aplicaron correcciones de Bonferroni o False Discovery Rate (FDR) de Benjamini-Hochberg (<http://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>) según correspondiese para ajustar por comparaciones múltiples. El nivel de significancia de las pruebas de dos colas se estableció en $\alpha = .05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS, versión 22.0 (SPSS Inc.).

Para el análisis estadístico cortical y subcortical de MRI T1 se calcularon los análisis de la corteza total para explorar el espesor cortical en O-LOAD y CS vs variables cognitivas. Se generaron mapas estadísticos utilizando el análisis de grupo por medio de “línea comando” en FreeSurfer, el cual implementa el modelo general lineal (GLM por sus siglas en inglés) para estimar las diferencias entre los datos morfométricos corticales obtenidos a través del procesado de FreeSurfer para cada hemisferio. Se realizó una corrección por comparaciones múltiples con la simulación de Monte Carlo con un valor de p de dos colas de $<.05$. Los resultados se visualizaron superponiendo las áreas corticales significativas sobre superficies corticales semi-infladas. Los volúmenes subcorticales se derivaron automáticamente de los resultados del FreeSurfer. Para el análisis estadístico de las imágenes de PET se llevó a cabo el mismo procedimiento pero en este caso los datos observados para el GLM son los volúmenes de PiB obtenidos tras la corrección parcial de volumen.

Para el estudio de la conectividad central se controlaron las comparaciones de variables cognitivas por edad y reserva cognitiva por medio de un ANCOVA. Se controlaron las mismas variables mediante análisis de correlaciones parciales entre medidas de conectividad y variables cognitivas, como se indicó previamente.

RESULTADOS

1. Estudio de anomalías en el funcionamiento ejecutivo

Para el primer objetivo de la presente tesis, los participantes O-LOAD fueron evaluados con tareas tradicionales de FFEE ampliamente utilizadas y luego se implementó un sistema de puntuación de procesos. El mismo análisis se aplicó a una tarea de memoria episódica utilizada ampliamente para evaluar quejas de memoria, el Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), a fin de detectar los procesos ejecutivos involucrados en eventuales déficits de memoria.

La Tabla 7 exhibe las características demográficas y clínicas de la presente muestra así como los puntajes estandarizados de las FFEE. Ambos grupos son comparables en edad, género, años de educación e inteligencia premórbida. Los O-LOAD demostraron tiempos de inicio más elevados en la TOL que los CS ($p = .044$) pero las otras medidas de la TOL no mostraron diferencias de relevancia estadística. El desempeño en el Stroop fue inferior en los O-LOAD que en los CS ($p = .040$). No se encontraron diferencias adicionales en las demás tareas de FFEE. Respecto al análisis de procesos en las tareas de FFEE (Tabla 8), los O-LOAD presentaron más errores de alternancia en el TMT B en comparación a los CS ($p = .029$) así como mayor cantidad de errores en el Stroop ($p = .050$).

La Tabla 9 presenta los puntajes derivados de la prueba de interferencia semántica, LASSI-L. Se observa un aprendizaje equiparable entre grupos de ambas listas, A y B. Se observa una tendencia no significativa en favor de los CS respecto de la susceptibilidad a la interferencia semántica proactiva (PSI por sus siglas en inglés) en medidas de intrusiones en recuerdo libre ($p = .080$) y facilitado ($p = .068$) en el ensayo 1B. Las diferencias significativas entre grupos se manifiestan respecto a medidas susceptibles al fracaso para recuperarse de la PSI (2B recuerdo facilitado, $p = .036$; 2B intrusiones en el recuerdo facilitado, $p = .010$) en favor de los CS. Asimismo, los O-LOAD exhiben mayor susceptibilidad a la interferencia semántica retroactiva (RSI por sus siglas en inglés) lo que es evidenciado por un mayor número de intrusiones en el recuerdo libre ($p = .024$) y facilitado ($p = .005$) en el ensayo 3A. Finalmente, se observa un mejor

recuerdo a largo plazo por parte de los CS en comparación con los O-LOAD (Lista A diferido, $p = .027$; Total recuerdo diferido, $p = .041$).

Tabla 7
Datos demográficos y clínicos

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=28)		O-LOAD (n=32)			
	Media o frecuencia	DE o %	Media o frecuencia	DE o %		
Femenino	23	82.1%	22	68.8%	$X^2 = 1.429$.232
Edad	52.2	7.6	54.6	6.8	$T = -1.270$.209
Nivel educativo	17.6	2.8	17.2	3.1	$T = .623$.536
BDI II	8	7.4	8.4	6.6	$T = -.189$.851
CI estimado	107.8	6.3	105.1	6.2	$T = 1.672$.100
Dígitos inversos	6.9	2.4	6.7	1.7	$T = .390$.698
TMT B	63.6	17.5	70.5	19.1	$T = -1.441$.155
FD 1	11.4	3.2	11.4	3.6	$T = .028$.978
FD 2	12.4	3.7	12	3.3	$T = .364$.717
FD 3	8	2.2	7.6	2.1	$T = .733$.467
Fluencia fonológica	18.4	3.7	18.2	3.9	$T = .213$.832
Analogías	26	4.1	25.6	4.5	$T = .431$.668
TOL cantidad correctas	3.9	1.7	4.1	2.2	$T = -.480$.633
TOL Puntaje de movimientos	33.2	13.9	34	16.7	$T = -.189$.851
TOL tiempo de inicio (s)	57.3	31.6	78.1	42.1	$T = -2.069$.044
TOL tiempo de ejecución (s)	221.3	83.1	245.4	107.3	$T = -.933$.355
TOL tiempo total (s)	278.5	97.2	318.7	126.4	$T = -1.320$.193
Stroop Palabra-Color	44.3	14.3	38.1	5.1	$T = 2.144$.040

BDI II: Inventario de depresión de Beck, segunda edición; TMT B: Trail Making Test, parte B; FD: Fluencia de diseños; TOL: Torre de Londres. Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

Tabla 8

Puntajes de procesos de funciones ejecutivas

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=28)		O-LOAD (n=32)			
	Media o frecuencia	DE o %	Media o frecuencia	DE o %		
TMT B-A	32.4	14	39.3	15.9	T= -1.761	.084
TMT B Errores de secuencia	0	0	.2	.5	T= -1.973	.057
TMT B Errores de alternancia	.1	.3	.4	.7	T= -2.258	.029
FD 1 Cluster estratégico	8	28.6	8	25	X2= .097	.755
FD 1 Perseveraciones	1.3	1.7	2.1	2.8	T= -1.396	.169
FD 2 Cluster estratégico	5	17.9	7	21.9	X2= .151	.698
FD 2 Perseveraciones	1.6	2	2.6	3.1	T= -1.503	.139
FD 3 Cluster estratégico	3	11.1	4	12.9	X2= .044	.834
FD 3 Perseveraciones	.6	.8	.7	1.4	T= -.266	.791
FD 3 Errores de alternancia	.7	1.2	.6	.8	T= .459	.648
FF Alternancia	3.1	1.7	3.4	1.8	T= -.672	.504
FF Agrupamiento	1.2	.4	1.5	.7	T= -2.001	.051
FF Perseveraciones	.4	.7	.4	.8	T= .006	.995
Stroop – Errores	.4	.7	1	1.7	T= -2.022	.050

TMT: Trail Making Test; FD: Fluencia de diseños; FF: Fluencia fonológica. Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

La Tabla 10 muestra los puntajes tradicionales y de proceso del RAVLT. Los CS exhibieron un mejor desempeño en el aprendizaje máximo (ensayo A5) y el total de la curva de aprendizaje ($p = .030$, $p = .045$ respectivamente). Los O-LOAD obtuvieron puntajes inferiores a los CS en el recuerdo diferido ($p = .003$) y el reconocimiento ($p = .009$). Respecto al análisis de procesos, los O-LOAD demostraron una mayor susceptibilidad a la interferencia proactiva [lista B ($p = .006$), B – interferencias ($p = .014$), Ensayo B-A1 ($p = .003$)] y a la interferencia retroactiva (Ensayo A6 – intrusiones, $p = .024$).

Tabla 9
Puntajes de la LASSI-L

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=26)		O-LOAD (n=23)			
	Media	DE	Media	DE		
1A Recuerdo libre	10.7	2.5	10	2.5	T= .969	.338
1A Intrusiones	.3	.5	.2	.4	T= .721	.475
1A Recuerdo facilitado	11.8	2.4	10.9	2.4	T= 1.239	.221
1A Intrusiones facilitado	.6	.8	.4	.7	T= .849	.400
2A Recuerdo facilitado	14	1	13.7	1.2	T= 1.226	.226
2A Intrusiones facilitado	.3	.5	.4	.7	T= -.432	.668
1B Recuerdo libre	7.2	2.3	8	2.2	T= -1.137	.261
1B Intrusiones	.4	.6	.8	1	T= -1.804	.080
1B Recuerdo facilitado	7.9	2.6	7.6	2.4	T= .440	.662
1B Intrusiones facilitado	1.2	1.3	2.3	2.4	T= -1.891	.068
2B Recuerdo facilitado	12.3	1.6	11.4	1.5	T= -2.161	.036
2B Intrusiones facilitado	.7	.6	1.7	1.6	T= -2.773	.010
3A Recuerdo libre	8.5	2.2	7	3.2	T= 1.862	.070
3A Intrusiones	.5	.7	1.5	1.9	T= -2.380	.024
3A Recuerdo facilitado	9.9	2.1	8.6	2.8	T= 1.797	.080
3A Intrusiones facilitado	1	1	2.4	1.9	T= -3.029	.005
Lista A Diferido	12.1	1.5	10.7	2.4	T= 2.297	.027
Total Recuerdo diferido	22.2	2.7	20.3	3.4	T= 2.114	.041
Intrusiones diferido	.3	.6	.7	.7	T= -1.840	.073

Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

No se hallaron correlaciones significativas entre el Stroop y medidas del RAVLT en los CS. Sin embargo, los O-LOAD presentaron correlaciones directas entre el ensayo Palabra-Color del Stroop y la curva de aprendizaje del RAVLT ($r = .437$, $p = .023$), lista B ($r = .482$, $p = .009$), y recuerdo diferido ($r = .506$, $p = .007$).

Tabla 10

Puntajes de la memoria episódica

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=28)		O-LOAD (n=32)			
	Media	DE	Media	DE		
Ensayo A1	5.8	2.1	5.7	1.3	T= .017	.986
Ensayo A5	11.9	1.5	10.8	2	T= 2.225	.030
Curva de aprendizaje	47.7	8.3	43.6	7	T= 2.055	.045
Curva de aprendizaje – intrusiones	.9	1.6	1.7	2.2	T= -1.613	.112
Curva de aprendizaje – repeticiones	3.4	3.2	3.8	3.1	T= -.426	.672
Lista B	6.1	2	4.7	1.8	T= 2.872	.006
B – intrusiones	.1	.3	.3	.5	T= -1.326	.191
B – repeticiones	.3	.7	.2	.4	T= 1.052	.299
B – interferencias	.1	.4	.5	.7	T= -2.540	.014
Ensayo B - A1	.4	2	-1.1	1.5	T= 3.175	.003
Ensayo A6	9.7	2	8.5	2.9	T= 1.868	.067
Ensayo A6 – intrusiones	0	.2	.3	.7	T= -2.365	.024
Ensayo A6 – repeticiones	.5	.7	.7	1.1	T= -.818	.417
Ensayo A6 – interferencias	.1	.3	.3	.7	T= -1.333	.190
Ensayo A6 – A5	-2.1	1.5	-2.4	1.8	T= .494	.623
Recuerdo diferido	10.5	2.1	8.5	3	T= 3.064	.003
Recuerdo diferido – intrusiones	.2	.5	.5	.8	T= -1.612	.113
Recuerdo diferido – repeticiones	.4	.6	.7	1	T= -1.282	.206
Recuerdo diferido – interferencias	0	.2	.1	.4	T= -.767	.447
Reconocimiento	14.1	1.2	13	1.9	T= 2.738	.009
Reconocimiento – errores de Lista B	.8	1.1	.7	1.1	T= .367	.715
Reconocimiento – intrusiones	.6	1.3	.9	1.6	T= -.979	.332

Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

1.1. Estudio de la interferencia semántica y sus correlatos estructurales medidos por espesor cortical y acumulación A β en estructuras corticales y subcorticales

El abordaje de este objetivo consistió en discernir los correlatos estructurales de MRI (volúmenes subcorticales y espesor cortical) y PET-PiB (depósitos A β fibrilares in vivo) de rendimiento en una plétora de ítems de la LASSI-L, en particular aquellos que hayan demostrado el mayor poder de discriminación como el frPSI (Loewenstein et al., 2017a; Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018; Sánchez et al., 2017), en hijos asintomáticos de pacientes con LOAD (O-LOAD) y en individuos sin antecedentes familiares de AD u otras enfermedades neurodegenerativas (CS).

La Tabla 11 muestra las propiedades demográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra utilizada para los análisis del presente objetivo. Ambos grupos eran comparables en edad, sexo, años de educación e inteligencia premórbida, y obtuvieron puntajes dentro de la normalidad en todas las tareas cognitivas (Tabla 11). Los O-LOAD presentaron un peor desempeño en el recuerdo diferido del RAVLT y en el recuerdo facilitado B2 e intrusiones en el recuerdo facilitado B2 de la LASSI-L (sensibles al frPSI) al compararlos con los CS. El presente estudio muestra diferencias significativas adicionales en múltiples variables de la LASSI-L – intrusiones en recuerdo facilitado B1 (sensible a la PSI), recuerdo libre A3 (sensible a la RSI), intrusiones en recuerdo libre A3 (sensibles a la RSI) e intrusiones en el recuerdo diferido. Al controlar por comparaciones múltiples mediante FDR sólo las diferencias significativas entre grupos para el recuerdo diferido del RAVLT y las intrusiones en recuerdo facilitado B2 de la LASSI-L persistieron (Tabla 11).

La Figura 16 presenta las correlaciones entre el rendimiento en el recuerdo facilitado B2 y el espesor cortical en el cerebro. La FiguraB evidencia que para los O-LOAD el recuerdo facilitado B2 de la LASSI-L se asoció con un mayor espesor cortical en la corteza occipital medial izquierda y el giro frontal superior del hemisferio derecho, el giro precentral y el giro poscentral. En contraste con, el recuerdo facilitado B2 en los CS se vio asociado a un mayor espesor cortical en la corteza orbitofrontal derecha y los giros precentral izquierdo y frontal

medial (Figura 16A). En los participantes O-LOAD, las intrusiones en recuerdo facilitado correlacionaron negativamente (un mayor número de intrusiones es indicativo de un peor desempeño) con el espesor cortical en la corteza parietal posterior medial izquierda, corteza temporo-occipital izquierda y el giro frontal superior derecho (Figura 17B). El número de intrusiones en recuerdo diferido B2 no correlacionó con el espesor cortical en los CS. Un recuerdo diferido más elevado en los CS correlacionó con una *reducción* del espesor cortical en la corteza occipital del hemisferio derecho, adyacente a la cisura calcarina y extendiéndose hacia la corteza parietal posterior (Figura 18A). No se hallaron correlaciones en los O-LOAD (Figura 18B). Los correlatos estructurales del desempeño en el recuerdo facilitado A3 en los CS (Figura 19A) exhibieron una llamativa similitud con aquellos del recuerdo diferido del RAVLT (Figura 18A); una reducción del espesor cortical en la corteza parietal posterior/occipital derecha, adyacente a la cisura calcarina y a la corteza frontal anterior derecha, junto con una pequeña área del giro temporal inferior derecho (Figura 19A). Los O-LOAD exhibieron una relación estructura-función opuesta con respecto al recuerdo facilitado A3, siendo que un mejor desempeño en este ítem se vio relacionado con un *mayor* espesor cortical en la corteza cingulada media y posterior derecha, giro precentral derecho, polo frontal izquierdo y corteza occipital bilateral (Figura 19B).

La Figura 20 muestra que un mejor rendimiento en el recuerdo facilitado A3 se asoció a una menor carga $A\beta$ en el lóbulo temporal izquierdo en los O-LOAD. No se observaron relaciones entre el PET-PiB y las medidas de RSI en los CS (Figura 20).

Tabla 11

Datos clínicos y demográficos

	Grupo				Estadístico	P
	CS		O-LOAD			
	Media o Frecuencia	DE o %	Media o Frecuencia	DE o %		
Femenino	15	83.3	19	70.4	$\chi^2 = .983$.482
Edad	51.2	8.9	55.3	7	T= -1.612	.117
Educación	17.7	3.4	17	2.8	T= .696	.492
CI estimado	106.9	7	105.2	6.1	T= .823	.417
BDI II	9.4	8	8.8	6.6	T= .258	.798
RAVLT R Diferido	10.8	2.3	8.4	3.1	T= 3.054	.004
LASSI-L						
B1 Recuerdo facilitado	8.5	3.2	7.9	2.1	T= .594	.558
B1 Intrusiones facilitado	.8	1	2.4	2.7	T= -2.393	.026
B2 Recuerdo facilitado	12.4	1.9	11.6	1.5	T= 1.333	.193
B2 Intrusiones facilitado	.6	.5	1.9	1.7	T= -3.134	.005
A3 Recuerdo libre	8.4	2.6	6.2	3.6	T= 2.085	.046
A3 Intrusiones	.4	.6	1.5	1.9	T= -2.212	.039
A3 Recuerdo facilitado	9.8	2.4	8.3	3.1	T= 1.586	.123
A3 Intrusiones facilitado	1.13	1.15	2.06	2.14	T= -1.577	.127
Recuerdo diferido	22.38	3.34	20.24	3.93	T= 1.688	.102
Intrusiones diferido	.19	.40	.65	.70	T= -2.323	.028

CRC: Cuestionario de reserva cognitiva; BDI II: Inventario de depresión de Beck, segunda edición; TAP-BA: Test de acentuación de palabras, versión Buenos Aires; RAVLT R Diferido: Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, recuerdo diferido; LASSI-L: Escala de interferencia y aprendizaje semántico de Loewenstein-Acevedo. Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

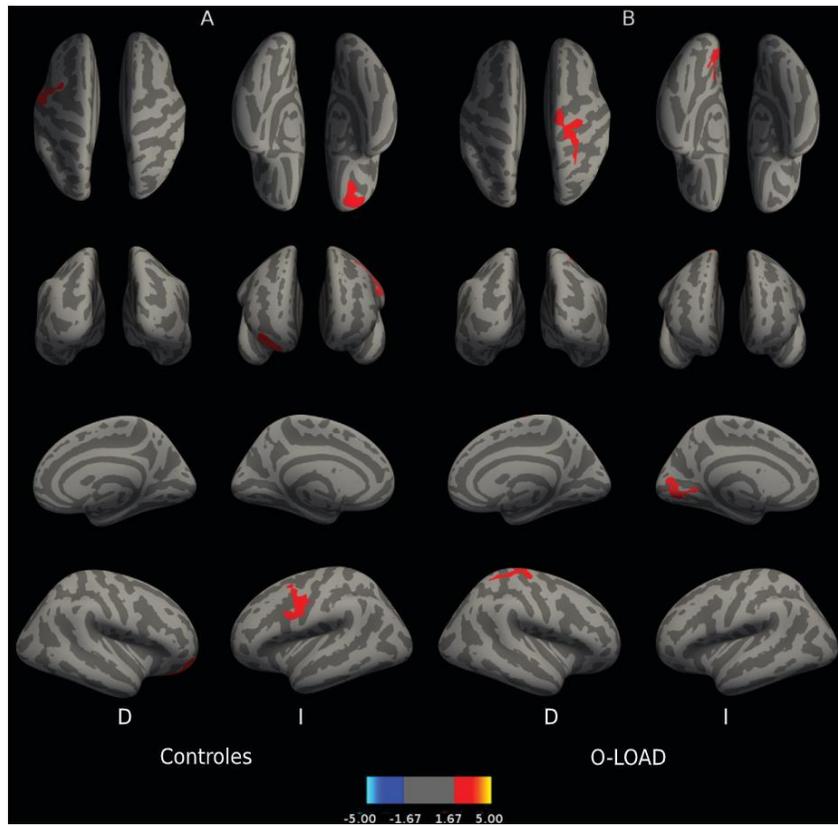


Figura 16. Correlaciones entre B2 recuerdo facilitado de la LASSI-L y espesor cortical. Correlaciones entre B2 recuerdo diferido de la LASSI-L y el espesor cortical en O-LOAD (panel B) y en CS comparables (panel A). Ver el texto para mayor información.

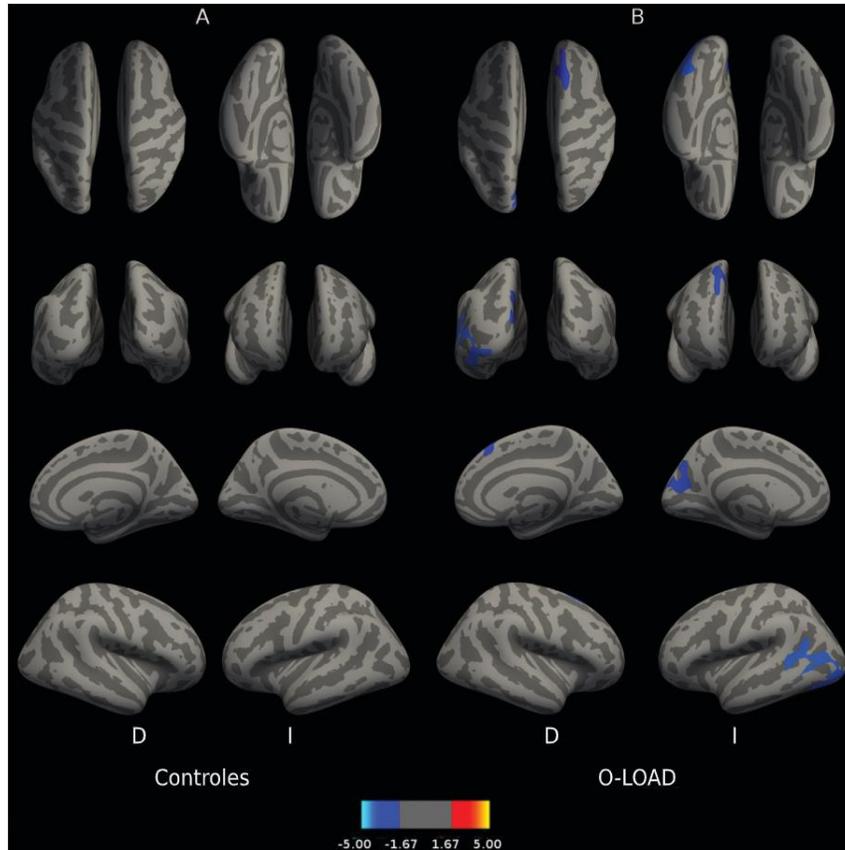


Figura 17. Correlaciones entre B2 intrusiones facilitado de la LASSI-L y espesor cortical. Correlaciones entre B2 intrusiones diferido de la LASSI-L y espesor cortical en O-LOAD (panel B) y en CS comparables (panel A). Los parámetros anatómicos exhibidos son los mismos que en la Figura 16. Ver texto para mayor información.

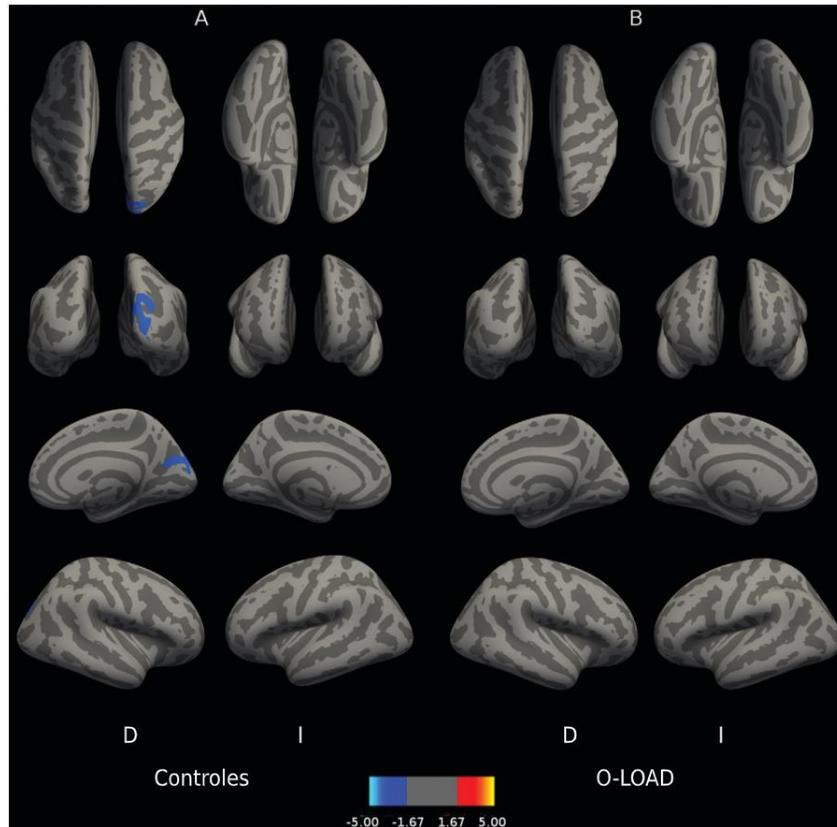


Figura 18. Relación entre el espesor cortical y el recuerdo diferido en el RAVLT en O-LOAD (panel B) y en CS comparables (panel A). Los parámetros anatómicos exhibidos son los mismos que en la Figura 16. Ver el texto para mayor información.

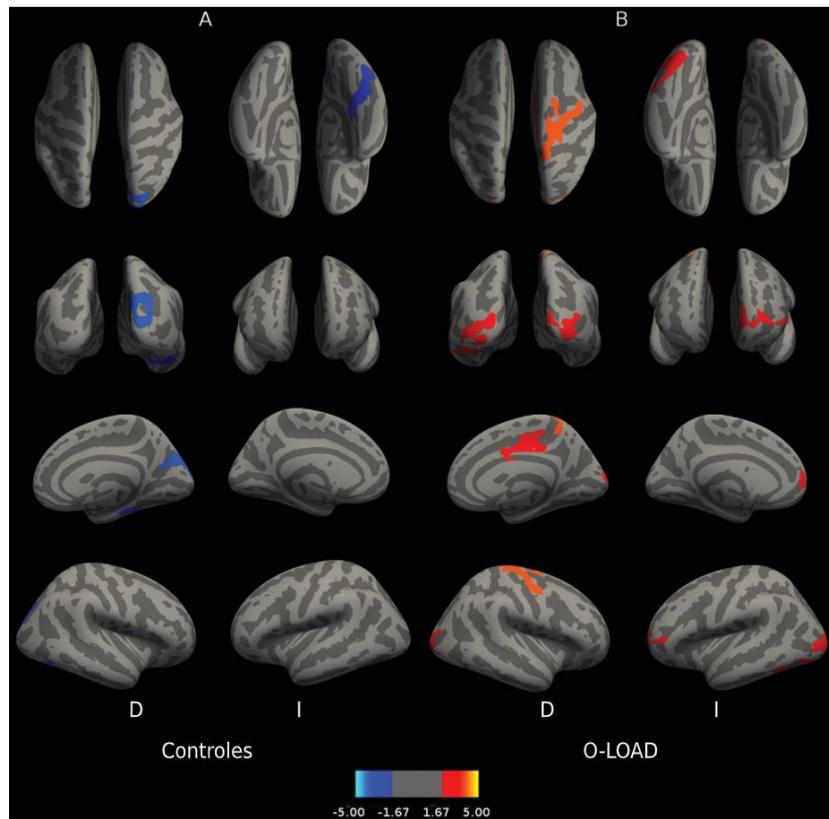


Figura 19. Relación entre A3 recuerdo facilitado de la LASSI-L y espesor cortical en O-LOAD (panel B) y en CS comparables (panel A). Los parámetros anatómicos exhibidos son los mismos que en la Figura 16. Ver el texto para mayor información.

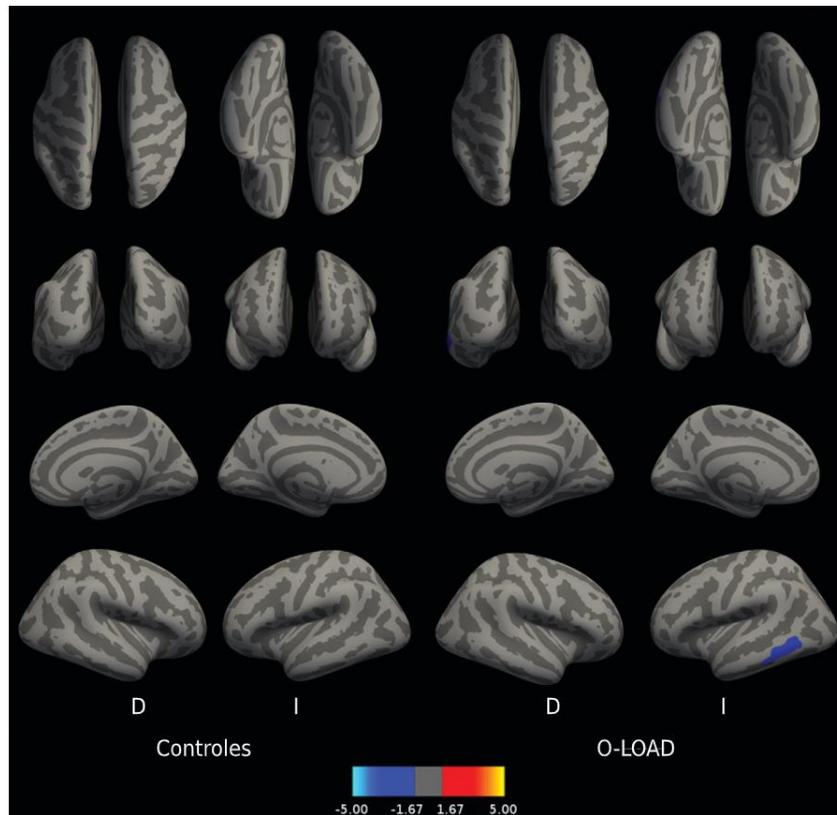


Figura 20. Relación entre cantidad de depósitos A β fibrilares in vivo medido por señal PET-PiB y A3 recuerdo facilitado en O-LOAD (panel B) y CS sanos (panel A). Los parámetros anatómicos exhibidos son los mismos que en la Figura 16. Ver el texto para mayor información.

1.2. Estudio de la relación entre la interferencia semántica y las redes de conectividad central

Para llevar a cabo este objetivo se caracterizó específicamente la conectividad funcional de la corteza entorrinal y los núcleos talámicos anterodorsales – las cuales fueron asociadas a los cambios patológicos mediados por tau más tempranos en el encéfalo – en relación al funcionamiento ejecutivo. Mientras que la corteza entorrinal es una parte esencial de los circuitos límbicos que participan en la memoria episódica, los núcleos talámicos anterodorsales no se encuentran involucrados directamente en esta función (Child y Benarroch, 2013) sino más bien asociados a procesos ejecutivos de interferencia semántica.

La Tabla 12 muestra las características clínicas y demográficas de la muestra y la conectividad entre regiones anatómicamente relevantes para la neuropatología LOAD y la cognición. Las muestras de los hijos de mediana edad de pacientes con LOAD y los controles sin antecedentes de la enfermedad eran equivalentes en términos de género, edad, años de educación y síntomas depresivos reportados. Los hijos de los pacientes con LOAD obtuvieron puntajes inferiores en el recuerdo diferido del RAVLT pero también exhibieron menor desempeño en el recuerdo diferido de estímulos de la lista A de la LASSI-L así como mayor cantidad de intrusiones durante el recuerdo diferido combinado de la lista A y la lista B. A su vez, los hijos de los pacientes con LOAD presentaron mayores errores de intrusión durante el recuerdo facilitado de los ensayos 1B y 2B, lo cual sugiere dificultades en la PSI y el frPSI. De hecho, 10 hijos de pacientes con LOAD cometieron más de un error de intrusión en el recuerdo facilitado 2B mientras que ningún participante del grupo control tuvo más de un error de intrusión ($p < .001$).

Adicionalmente, tras controlar por edad y nivel de reserva cognitiva se observaron diferencias significativas entre grupos en intrusiones en el recuerdo facilitado 2B ($F=5.724$, $p=.022$), recuerdo diferido de la lista A ($F=4.923$, $p=.033$), intrusiones durante el recuerdo diferido ($F=7.654$, $p=.009$), y el recuerdo diferido del RAVLT ($F=9.264$, $p=.005$).

En la Figura 21 se presentan las correlaciones entre el recuerdo facilitado o las intrusiones durante el recuerdo facilitado B2 de la LASSI-L – las cuales son sensibles a la fracaso para recuperarse de la interferencia proactiva (frPSI) y la conectividad en estado de reposo en sujetos sin antecedentes familiares de LOAD (Figura 21A) o en hijos de pacientes con LOAD (Figura 21B). Estos son contrastes importantes dado que se ha demostrado que el frPSI es uno de los primeros marcadores cognitivos de la enfermedad de AD (Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018). En los controles, un mejor rendimiento en el recuerdo facilitado 2B se asoció a una reducción en la conectividad entre la corteza entorrinal derecha y la ínsula ipsilateral (Figura 21A). Entre los descendientes de pacientes con LOAD, un mejor desempeño en el recuerdo facilitado 2B correlacionó negativamente con la conectividad entre el tálamo anterodorsal y el cíngulo posterior contralateral, mientras que las intrusiones durante el recuerdo facilitado 2B se

asociaron negativamente a una extensa red de conectividad que incluye las corteza hipocampal, insular, cingulada y prefrontal dorsolateral así como los precúneos y el tálamo anterior (Figura 21B). Al controlar por edad y reserva cognitiva, se objetivan correlaciones entre intrusiones en el recuerdo diferido 2B de la LASSI-L y la conectividad entre la corteza entorrinal izquierda y el hipocampo derecho ($r=-.555$, $p=.014$) y el giro frontal medial derecho ($r=-.478$, $p=.038$).

No se hallaron correlaciones entre medidas del RAVLT y patrones de conectividad en controles; en los O-LOAD se observaron correlaciones entre el recuerdo diferido del RAVLT y conectividad entre el giro frontal medial izquierdo y los núcleos talámicos anterodorsales (no se muestran).

Tabla 12
Datos clínicos y demográficos

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=20)		O-LOAD (n=21)			
	Media o frecuencia	DE o %	Media o frecuencia	DE o %		
Femenino	16	80	13	61.9	$X^2= 1.620$.203
Edad	51.8	8.7	54.9	7.3	$T= -1.216$.232
Educación	17.7	3.2	17.5	3.5	$T= .203$.841
CRC	17.8	2.9	16.2	2.7	$T= 1.780$.083
BDI II	8.2	8	9.2	5.8	$T= -.440$.664
LASSI-L						
2A Recuerdo facilitado	14.1	1.1	13.7	1.1	$T= 1.284$.207
1B Recuerdo facilitado	8.1	3.1	7.5	2.5	$T= .647$.522
1B Intrusiones facilitado	.8	1	2.2	2.6	$T= -2.311$.029
2B Recuerdo facilitado	12.2	1.8	11.3	1.5	$T= 1.677$.102
2B Intrusiones facilitado	.6	.5	1.6	1.6	$T= -2.784$.010

2B > 1 Intrusiones (%)	0	0	10	47.6	$X^2 = 12.063$	<.001
Lista A Diferido	12.2	1.6	10.5	2.6	T= 2.440	.020
Total Recuerdo diferido	22.1	3.2	20.2	3.6	T= 1.751	.088
Intrusiones diferido	.2	.4	.8	.7	T= -3.054	.004
Pruebas cognitivas						
RAVLT Curva aprendizaje	47.1	9.9	42.8	6.4	T= 1.560	.129
RAVLT Recuerdo diferido	10.9	2.2	8.2	2.7	T= 3.340	.002
RAVLT Reconocimiento	14	1.3	12.7	2.2	T= 2.298	.029
TMT A	31.8	1.7	31	7.6	T= .290	.773
TMT B	64.7	19.6	67.5	14.3	T= -.525	.603
Fluencia semántica	22.4	5.3	21	4.1	T= .966	.341
Fluencia fonológica	18.8	3.4	18.3	3.9	T= .432	.668

CRC: Cuestionario de reserva cognitiva; BDI II: Inventario de depresión de Beck, segunda edición; LASSI-L: Escala de interferencia y aprendizaje semántico de Loewenstein-Acevedo; RAVLT: Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey; TMT: Trail Making Test. Los valores P que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

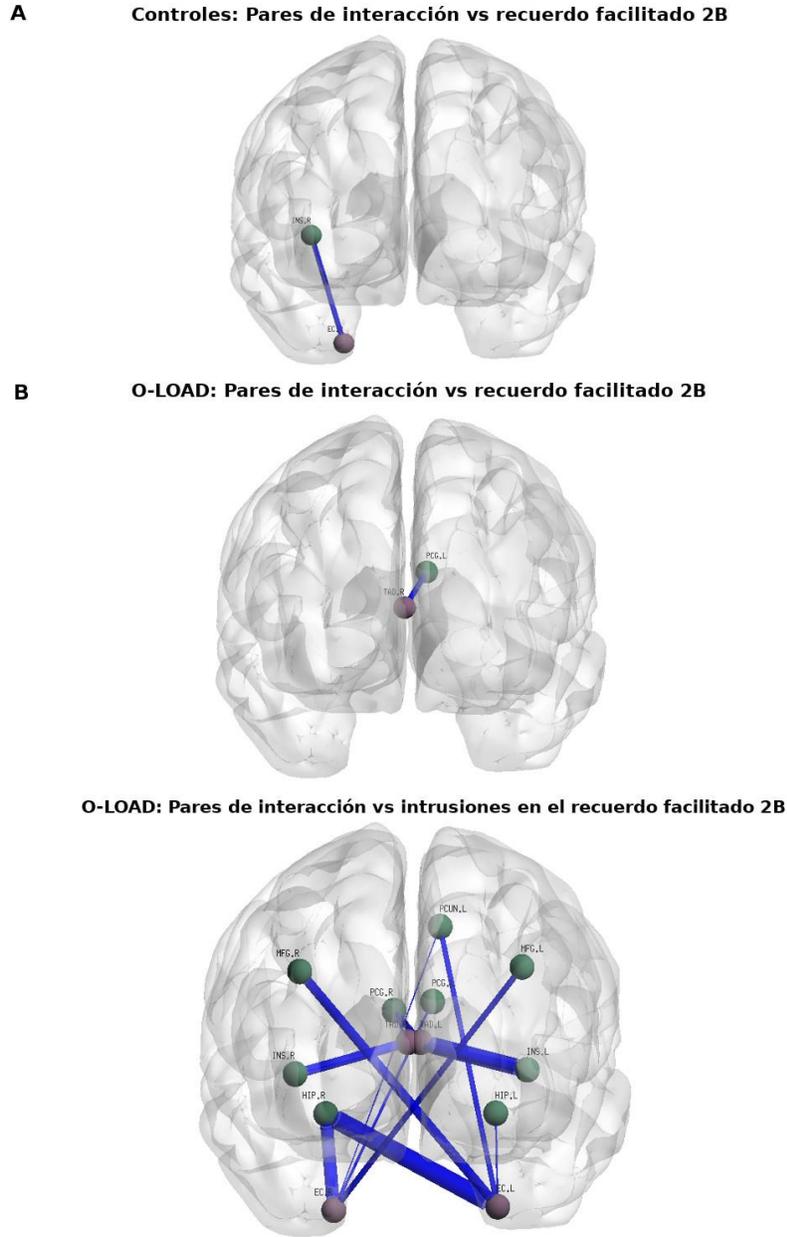


Figura 21. (A) Correlaciones entre el recuerdo facilitado 2B de la LASSI-L en controles. (B) Correlaciones entre el recuerdo facilitado 2B (panel superior) y 2B intrusiones en recuerdo facilitado (panel inferior) en los O-LOAD. En todos los casos las conexiones azules representan valores negativos de correlación. Regiones de interés del atlas AAL Atlas (nodos verdes): corteza cingulada posterior (PCG), giro frontal medial (MFG), hipocampo (HIP), ínsula (INS), precúneo (PCUN). Regiones de interés del atlas Desikan-Killiany (nodos púrpuras): corteza entorrinal (EC). Regiones de interés del atlas Morel Thalamus (nodos púrpuras): tálamo anterodorsal (TAD).

2. Estudio de anomalías en el funcionamiento circadiano

Ambos grupos eran equiparables en edad (CS = 50.6 ± 8.1 años vs. O-LOAD = 53.8 ± 8.3 años) y sexo (CS 77.4% mujeres vs. O-LOAD 68.6%). La Tabla 13 muestra las características demográficas y clínicas de los O-LOAD y CS. Los grupos presentaban valores similares en nivel de educación, puntaje de Hachinski y síntomas depresivos. Las escalas autoadministradas de calidad de sueño y somnolencia diurna no muestran diferencias significativas entre grupos (Tabla 13).

Tabla 13

Datos demográficos y clínicos

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=31)		O-LOAD (n=35)			
	Media o Frecuencia	DE o %	Media o Frecuencia	DE o %		
Edad	50.6	8.1	53.8	8.3	T= -1.601	.114
Femenino	24	77.4	24	68.6	X ² = .043	.836
Educación	17.9	2.9	17.1	3.1	T= 1.092	.279
CI estimado	104.3	2.3	102.1	18.8	T= .465	.644
Hachinski	.8	.9	2.6	8.3	T= -1.191	.242
BDI II	9.1	9.5	8.1	6.5	T= .464	.645
PSQI	5.4	3.3	5.8	3.5	T= -.493	.624
ESS	9.1	4	9.7	4.1	T= -.558	.574

BDI II: Inventario de depresión de Beck, segunda edición; ESS: Escala de somnolencia de Epworth; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

2.1. Estudio del ritmo sueño-vigilia

Los O-LOAD evidenciaron una mayor duración de sueño (Figura 22) junto con una eficiencia de sueño más reducida (Figura 23) que los CS según las mediciones de actigrafía. Los tiempos de inicio y fin del sueño arrojaron valores similares (Tabla 14).

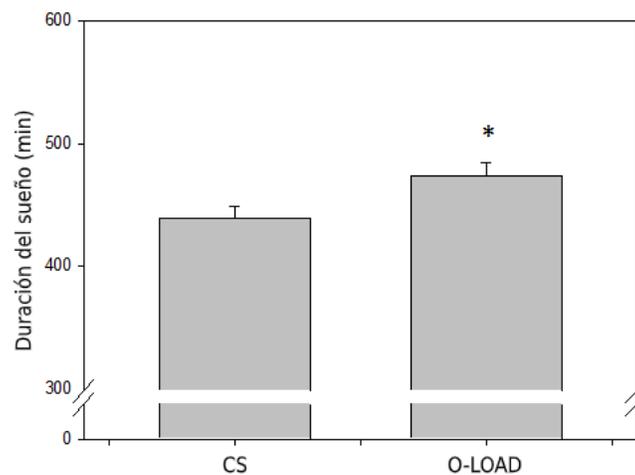


Figura 22. Diferencias intergrupos en la duración de sueño.

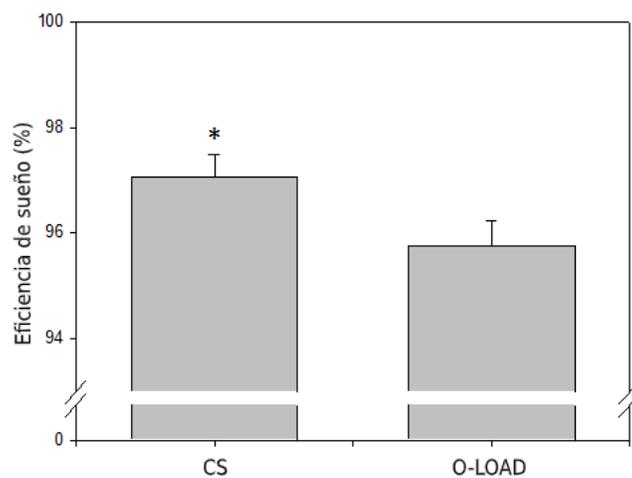


Figura 23. Diferencias intergrupos en la eficiencia de sueño.

Tabla 14

Resultados actigráficos del ritmo sueño-vigilia

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=24)		O-LOAD (n=32)			
	Media	DE	Media	DE		
Inicio sueño (hh:mm)	00:14	00:57	00:00	00:57	T= .755	.454
Fin sueño (hh:mm)	07:40	00:43	07:55	00:57	T= -1.633	.108
Duración (min)	439.26	46.11	473.66	59.78	T= -2.431	.018
Eficiencia (%)	97.07	2.02	95.75	2.71	T= 2.080	.042

Las comparaciones que superaron la corrección por comparaciones múltiples de FDR se marcan en **negrita**.

2.2. Estudio de los procesos neurovegetativos circadianos

No se observaron diferencias significativas en las variables autonómicas cardíacas entre grupos durante la vigilia y durante el sueño, como tampoco en las diferencias sueño-vigilia (Tabla 15).

Tabla 15

Resultados del ritmo circadiano de la HRV

	Grupo				Estadístico	P
	CS (n=23)		O-LOAD (n=27)			
	Media	DE	Media	DE		
Vigilia						
RRM (ms)	774.7	77.5	787.2	88.7	T= -.533	.596
SDNN (ms)	61.8	14.1	62.3	20	T= -.104	.918
RMSSD (ms)	31.8	11	32.6	16.8	T= -.199	.843
ln VLF (wpc)	14.9	.2	15	.3	T= -1.248	.218
ln LF (wpc)	1.4	.4	1.5	.6	T= -.434	.666
ln HF (wpc)	7.9	.5	7.8	.6	T= .373	.711

L/H	14.6	4.4	16.4	5.6	T= -1.257	.215
LF (nu)	.9	0	.9	0	T= -1.438	.158
HF (nu)	.1	0	.1	0	T= 1.438	.158
Sueño						
RRM (ms)	913.5	112.9	921.3	118.8	T= -.235	.815
SDNN (ms)	61	22.1	61.4	2.8	T= -.062	.951
RMSSD (ms)	35.4	2.2	34	11.7	T= .297	.768
ln VLF (wpc)	15.2	.3	15.3	.4	T= -.988	.329
ln LF (wpc)	1.4	.4	1.5	.4	T= -.347	.730
ln HF (wpc)	8.1	.7	8	.5	T= .550	.585
L/H	11.7	4.1	13.7	5.9	T= -1.419	.163
LF (nu)	.9	0	.9	0	T= -1.055	.298
HF (nu)	.1	0	.1	0	T= 1.055	.298
Sueño-vigilia						
RRM (ms)	138.8	95.2	131.3	93.8	T= 1.055	.298
SDNN (ms)	-.7	14.5	-1.3	17.4	T= .279	.781
RMSSD (ms)	3.6	14.5	1.3	16.1	T= .122	.903
ln VLF (wpc)	.3	.2	.3	.5	T= .038	.970
ln LF (wpc)	0	.3	0	.6	T= .230	.820
ln HF (wpc)	.2	.5	.2	.5	T= .214	.831
L/H	-2.9	3.9	-2.8	5.4	T= -.070	.944
LF (nu)	0	0	0	0	T= -.233	.817
HF (nu)	0	0	0	0	T= .233	.817

RRM: media de la duración de los intervalos R-R; SDNN: desvío estándar de los intervalos R-R; RMSSD: desvío estándar de las diferencias entre intervalos R-R; WPC: coeficientes de potencia de wavelet correspondientes a: VLF: muy baja frecuencia; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia; L/H: relación entre LF y HF.

DISCUSIÓN

1. Estudio de anomalías en el funcionamiento ejecutivo

Esta investigación representa un intento de examinar déficits sutiles en el funcionamiento ejecutivo en O-LOAD de mediana edad sin queja cognitiva y clínicamente asintomáticos. Los hallazgos principales de este estudio son que 1) los sujetos O-LOAD demostraron un rendimiento ejecutivo disminuido en comparación a los CS en el tiempo de inicio de la TOL y en la condición Palabra-Color del Stroop; 2) los puntajes de proceso de errores de alternancia en el TMT B y errores en el Stroop fueron mayores en los O-LOAD que en los CS; 3) El aprendizaje en el RAVLT (ensayo A5, curva de aprendizaje) así como el recuerdo diferido y el reconocimiento evidenciaron un rendimiento inferior en los O-LOAD que en los CS; 4) los O-LOAD exhibieron mayores efectos de interferencia proactiva (lista B, B – interferencias, ensayo B-A1) y retroactiva (ensayo A6 –intrusiones) en el RAVLT comparado a los CS; y 5) se identificaron correlaciones directas entre el ensayo Palabra-Color del Stroop y la curva de aprendizaje, así como los ensayos de lista B y recuerdo diferido en el RAVLT únicamente en los O-LOAD; 6) los individuos O-LOAD presentan un menor desempeño comparados a los CS en el recuerdo facilitado e intrusiones en el recuerdo facilitado B2, en las intrusiones en el recuerdo libre y el recuerdo facilitado A3, el recuerdo diferido de la lista A y el recuerdo diferido total de la LASSI-L.

Aunque tradicionalmente un tiempo de inicio más prolongado en la TOL refleja habilidades de planificación, el hecho de que el tiempo de ejecución y el tiempo total no arrojaron diferencias significativas entre los grupos sugiere que los O-LOAD no se beneficiaron de un mayor tiempo de planificación y por lo tanto indicaría una estrategia de planificación ineficiente o mayores dificultades en la resolución de problemas para abordar la tarea. Las diferencias de rendimiento en el Stroop son más claras; evidencian mayor susceptibilidad a los efectos de interferencia en los O-LOAD. Los números más elevados de errores cometidos en el test de Stroop, que representan instancias en las que los sujetos fallaron en inhibir la información no deseada apoyan esta interpretación acerca de las dificultades inhibitorias de los O-LOAD en relación a los CS.

Otro hallazgo interesante observado al implementar el análisis de procesos es que si bien ambos grupos demostraron un rendimiento similar en el TMT B, los participantes O-LOAD cometieron más errores de alternancia que los CS, lo cual probablemente este reflejando sutiles dificultades tempranas asociadas a procesos de flexibilidad cognitiva.

Por otro lado, este trabajo evidencia un rendimiento disminuido de la memoria anterógrada de los O-LOAD, lo cual refleja una declinación cognitiva temprana y sutil en sujetos con riesgo aumentado de desarrollar LOAD. El análisis de puntajes de procesos llevado a cabo apoya nuestra hipótesis de que dichas dificultades estarán asociadas en parte a déficits ejecutivos más que a procesos puramente mnésicos, tal como se describe en la literatura que afirma que mientras que los lóbulos temporales se encuentran implicados en el proceso de almacenamiento, los lóbulos frontales son importantes para la adquisición y codificación de nueva información, para la recuperación de la información almacenada así como para la recolección de información fuente (Dickerson y Atri, 2014). Nuestros hallazgos acerca de la declinación en puntajes de codificación y recuperación apoyan esta hipótesis. Adicionalmente, se observaron efectos de interferencia proactiva y retroactiva durante los procesos de codificación y recuperación de información adquirida recientemente en los O-LOAD. Estos resultados son compatibles con los hallazgos previos respecto de efectos de interferencia en tareas de memoria (Libon et al., 2011; Loewenstein et al., 2017a; Curiel et al., 2018; Loewenstein, Curiel, DeKosky, et al., 2018;) los cuales abogan por la existencia de una interrelación entre procesos mnésicos y ejecutivos. En un estudio previo nuestro equipo ha reportado que estos efectos ya están presentes en O-LOAD (Abulafia et al., 2018) lo cual respalda aún más la hipótesis de que los procesos de FFEE como la inhibición de información irrelevante tienen un papel importante en el desempeño mnésico incluso frente a la ausencia de atrofia hipocampal (Duarte-Abritta et al., 2018) y que la alteración ejecutiva no sólo está presente en todos los subtipos de MCI – incluyendo los grupos denominados como “puramente” amnésicos – sino que también actuaría como un factor discriminante entre la AD prodrómica y el MCI (Brandt et al., 2009).

En conclusión, los puntajes de procesos tales como los errores de intrusión o las medidas de interferencia como las estudiadas en este trabajo son indicativos de procesos ejecutivos subyacentes a otras funciones cognitivas (Lezak et al., 2004). Recientemente Curiel et al. (2018) demostraron que la acumulación $A\beta$ se encontraba asociada a errores de intrusión semántica en tareas de interferencia semántica proactiva en individuos diagnosticados con MCI amnésico. Estos datos promueven en mayor medida la importancia de los procesos inhibitorios asociados a la AD.

Las alteraciones en los puntajes de proceso han sido observadas más tempranamente que la declinación en los puntajes globales de las pruebas neuropsicológicas en la AD preclínica y podrían ser marcadores cognitivos útiles de AD preclínica (Edmonds et al., 2015). Este tipo de análisis es rentable y no invasivo y podría ayudar a identificar individuos en riesgo de deterioro cognitivo antes del inicio de un déficit cognitivo franco (Thomas et al., 2018).

Tal como se describió en muestras clínicas de sujetos con riesgo aumentado de desarrollar LOAD, las medidas de frPSI de la LASSI-L discriminan entre CS y sujetos O-LOAD asintomáticos (Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018). En este trabajo variables adicionales indicativas de interferencia proactiva y retroactiva demostraron capacidad para discriminar entre grupos. Estos resultados brindan mayor evidencia en favor del paradigma de interferencia semántica de la LASSI-L como una herramienta sensible para la detección temprana de declinación cognitiva asociada a la LOAD. Múltiples medidas de la LASSI-L de errores de intrusión en ítems asociados a interferencia proactiva y retroactiva y a la evocación diferida arrojan diferencias significativas entre los O-LOAD y los CS – con puntajes más elevados en el primer grupo. A diferencia de resultados similares reportados en pacientes con MCI y AD (Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018), la cantidad de intrusiones detectadas en nuestra muestra no se acerca ni excede la cantidad de respuestas correctas en sus correspondientes ensayos de evocación, lo cual se explica por el hecho de que los sujetos seleccionados para este estudio son cognitivamente asintomáticos. Sin embargo, estos resultados sugieren que los ítems de la LASSI-L asociados a la incapacidad para acceder adecuadamente a la memoria fuente representarían una mayor demanda cognitiva para los O-LOAD que para los CS. Estos

hallazgos resaltan la importancia de las medidas de interferencia retroactiva y proactiva así como de las intrusiones como marcadores de declinación cognitiva leve detectables en tareas de estrés cognitivo como la LASSI-L, el cual permite una detección temprana de declinación sutil en el rendimiento cognitivo al magnificar los efectos de interferencia semántica.

Tanto los efectos de interferencia como las intrusiones probablemente reflejen una interacción entre procesos mnésicos y ejecutivos, otorgando de esta forma una mayor relevancia a las FFEE en el estudio del deterioro cognitivo temprano en sujetos asintomáticos con riesgo aumentado además de las medidas de memoria tradicionales. Simon y Spiers (2003) así como Duarte, Henson, Knight, Emery y Graham (2010) proponen que la interacción entre regiones temporo-mediales y orbitofrontales se encuentra involucrada en representaciones discretas y elaboradas de estímulos involucrados en el aprendizaje a ser recordados. Estas áreas trabajan en conjunto para reactivar, monitorear y diferenciar asociaciones y representaciones semánticas. Particularmente, déficits dentro de este sistema podrían interferir en la memoria fuente, lo cual generaría intrusiones semánticas (Duarte et al., 2010).

1.1. Estudio de la interferencia semántica y sus correlatos estructurales medidos por espesor cortical y acumulación A β en estructuras corticales y subcorticales

En este estudio hemos observado que 1) las medidas de frPSI de la LASSI-L particularmente las asociadas a las intrusiones en B2 en los casos de O-LOAD se asociaron a un mayor espesor cortical en regiones vulnerables en AD con mínima participación en los sujetos controles; 2) la interferencia retroactiva semántica, evidenciada por el rendimiento en el recuerdo facilitado A3 se relacionó a una relativa preservación de áreas corticales relevantes para el AD y menor carga A β en la corteza temporal izquierda en los O-LOAD; y 3) el recuerdo facilitado A3 exhibió una relación inversa con el espesor cortical en los CS.

La recuperación de la interferencia semántica proactiva medida por el recuerdo facilitado B2 se asoció a un aumento de espesor cortical en áreas relacionadas al control

autonómico (corteza orbitofrontal medial) y cognitivo y a la motivación (corteza prefrontal dorsolateral izquierda) en individuos sanos sin antecedentes familiares de LOAD. El recuerdo facilitado B2 en los O-LOAD por otro lado implicó un mayor espesor cortical en regiones corticales vulnerables a la AD entre ellas las cortezas parietal posterior y temporo-parietal (Loewenstein et al., 2017a; Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018). Asimismo, la asociación negativa entre el precúneo izquierdo y la corteza temporo-parietal (también áreas vulnerables a la AD) y las *intrusiones* en recuerdo facilitado B2 presente únicamente en los casos de O-LOAD, provee mayor apoyo a la posibilidad de que frente a estrés cognitivo sensible a la AD podrían existir mecanismos compensatorios en regiones asociadas a la AD previo a el desarrollo de atrofia significativa. Por otro lado, un mejor rendimiento en el recuerdo facilitado A3 en los O-LOAD está relacionado a un espesor cortical preservado en diferentes regiones que las asociadas a la RSI, incluyendo áreas occipitales bilaterales involucradas en el procesamiento visual de orden superior, áreas de la corteza prefrontal involucradas en el control motor y cognitivo y regiones de la corteza cingulada derecha aparentemente implicadas en los circuitos de control sensorio-motor y motivacional (Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018).

Finalmente, la recuperación frente a la interferencia retroactiva (recuerdo facilitado A3) se vio asociado negativamente con PET-PiB en el lóbulo temporal izquierdo solamente en los O-LOAD, lo cual subraya la importancia de esta variable de la LASSI-L en este grupo de individuos además del frPSI, cuyo valor ya ha sido establecido en diversos grupos de individuos con LOAD preclínico (Loewenstein et al., 2016; Loewenstein et al., 2017; Crocco et al., 2018; Loewenstein, Curiel, Duara, et al., 2018;). Sería de gran relevancia explorar su valor en la neuropatología LOAD muy temprana como la única medida cognitiva que pareciera ser sensible a la acumulación A β en la corteza temporal izquierda, ya que la mayor parte de la evidencia reporta una ausencia de correlación entre la carga A β in vivo y deterioro cognitivo en muestras con riesgo aumentado o clínicamente tempranas de AD.

1.2. Estudio de la relación entre la interferencia semántica y las redes de conectividad central

El hallazgo principal del presente estudio es que los O-LOAD exhibieron un patrón de conectividad asociado al frPSI caracterizado por una baja participación de varias estructuras bilaterales del circuito límbico y de la corteza prefrontal dorsolateral.

Las medidas de la LASSI-L vinculadas al frPSI en el presente estudio se asociaron a la presencia de conectividad en regiones límbicas y neocorticales relevantes a la fisiopatología del LOAD (Braak y Braak, 1991; Wang et al., 2012). En los O-LOAD, un pobre desempeño en las medidas de la LASSI-L sensibles al frPSI correlacionó con menor conectividad en una red relativamente amplia que abarca estructuras subcorticales y allocorticales y la corteza prefrontal.

Loewenstein et al. (2016) demostró que el frPSI estaba asociado a la carga A β regional y global en personas mayores cognitivamente normales, aunque el efecto del frPSI pudo haber estado mediado por alteraciones asociadas a tau en el área entorrinal, los núcleos talámicos límbicos y proyecciones límbicas posiblemente anormales del tronco encefálico, como se describió en estudios neuropatológicos de muestras poblacionales generales. Sin embargo, como se mencionó previamente, los presentes hallazgos estarían evidenciando las consecuencias funcionales de una acumulación *intracelular* de tau, por lo que resultaría plausible confirmar la hipótesis propuesta con evidencia *in vivo* de depósitos de tau en estas áreas vulnerables para la AD con radioligandos para tau que recientemente se han vuelto disponibles. En caso de lograr dicha confirmación, los presentes resultados podrían servir como antecedentes para establecer medidas clínicas y de fMRI tempranas y accesibles lo suficientemente sensibles para detectar cambios asociados a la LOAD muchos años antes del inicio esperado de los síntomas clínicos. Estas herramientas ayudarían a satisfacer una de las mayores necesidades en este campo de estudio, dados los reiterados fracasos de los ensayos terapéuticos dirigidos a la etiología de la AD, así como el hecho de que los hallazgos de la EOAD podrían no ser análogos a la neuropatología y características clínicas de la LOAD. La

investigación de la LOAD podría por lo tanto requerir una delimitación de objetivos terapéuticos distintos del metabolismo amiloide (Gour et al., 2014).

2. Estudio de anomalías en el funcionamiento circadiano

2.1. Estudio del ritmo sueño-vigilia.

El principal hallazgo de este estudio es que los O-LOAD evidencian una duración de sueño más prolongada que los CS pero con una eficiencia de sueño más reducida.

Tanto la cantidad (RR= 1.63-2.05) como la calidad (RR= 1.98) de sueño son factores de riesgo para el deterioro cognitivo o la AD, e incluso se los considera más relevantes que el insomnio y el ritmo de la actividad circadiana (Bubu et al., 2017). La eficiencia de sueño es un indicador de la calidad de sueño que se reporta como un porcentaje calculado a partir de la relación entre los minutos de sueño efectivo y la duración del periodo de sueño nocturno, lo cual se asocia indirectamente con los despertares nocturnos. Se establecen niveles adecuados en un porcentaje igual o superior a 90%, siendo valores inferiores indicativos de un sueño fragmentado. Numerosos autores han establecido que una pobre calidad de sueño medida tanto por actigrafía como por polisomnografía se asocia a mayores niveles A β tanto en la D-AD como en MCI. La cantidad de sueño adecuada para los adultos es 7-9 horas (Hirshkowitz et al., 2015). Respecto a la duración del sueño existen discrepancias en la literatura; diversos trabajos asocian tanto duraciones prolongadas (>8hr/noche) como reducidas (<7hs/noche) a un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o AD (Bubu et al., 2017). Si bien los grupos estudiados en el presente trabajo exhiben diferencias significativas en estos factores, las mismas resultan subclínicas ya que ambos grupos duermen entre 7 y 8 horas, lo cual resulta esperable para la población local (Simonelli et al., 2015) y presentan una eficiencia de sueño superior al 90%. Aunque una de las escalas autoadministradas reflejó una reducción significativa en la calidad de sueño (PSQI), estos valores no muestran diferencias significativas, lo cual apoya esta interpretación.

Una posible explicación para la ausencia de alteración clínica del sueño en esta población es simplemente que los sujetos son aún demasiado jóvenes. Los mecanismos descriptos respecto de la relación entre las alteraciones de sueño y el desarrollo de la AD se han realizado mayormente a partir de adultos mayores que presentan una vulnerabilidad *a priori*

asociada a los cambios en el sueño propios del envejecimiento normal, como acumulación de tau en regiones del sistema activador ascendente (promotor de la vigilia), reducción de la duración de sueño, mayor fragmentación del sueño, reducción del SWS, así como debilitamiento y desregulación circadiana tanto interna como asociada a factores ambientales (Lim, Gerstner y Holtzman, 2014). Estas alteraciones del sueño esperables en el envejecimiento exacerbarían la acumulación A β y la patología AD preexistente. Siendo que los O-LOAD reclutados para este estudio son de mediana edad posiblemente no hayan experimentado aún estos cambios en el sueño o bien éstos recién estarían comenzando – ergo los leves cambios reportados en este trabajo.

No obstante los niveles subclínicos observados, estos hallazgos han de ser considerados como una presentación temprana de una tendencia hacia un sueño más prolongado y menos eficiente, lo cual es congruente con los hallazgos reportados a lo largo de la presente tesis: cambios tempranos sutiles – subclínicos – en una población joven con riesgo aumentado para la AD, la cual ha sido muy poco estudiada en el campo de la AD preclínica. Estas afirmaciones son compatibles con las teorías que postulan que los cambios en el sueño *sostenidos en el tiempo* podrían contribuir a la aparición de sintomatología característica de la AD. De todos modos, estas observaciones requieren de una corroboración mediante su correlación con variables fisiológicas indicadoras de patología asociada a la AD, como la acumulación A β , y de declinación cognitiva, lo cual se realizará en futuros trabajos, así como de un seguimiento longitudinal. De ser verificados, estos hallazgos permitirían identificar posibles líneas de acción terapéutica tendientes a regular el ritmo sueño-vigilia. En este sentido, la utilización de cronobióticos como la melatonina – libres de efectos secundarios – es una intervención de prevención secundaria prometedora en tanto se ha demostrado que su administración mejora tanto la calidad de sueño como el rendimiento neuropsicológico en pacientes con MCI (Cardinali et al., 2012) aunque no existen estudios en pacientes de mediana edad con riesgo aumentado hasta la fecha.

2.2. Estudio de los procesos neurovegetativos circadianos

La disfunción cardíaca autonómica es prevalente en la AD y suele reflejar una reducción en la actividad parasimpática generada por anomalías en el sistema colinérgico. La disrupción del balance simpato-vagal puede generar desregulación de la presión sanguínea, que a su vez podría producir hipoperfusión y daño cerebral – procesos subyacentes al deterioro cognitivo en MCI y demencia (Nicolini et al., 2014). Dado que los núcleos del tallo cerebral responsables de la regulación autonómica y colinérgica evidencian acumulación de tau muy tempranamente en el desarrollo de la AD, la disfunción autonómica representa un potencial biomarcador de este trastorno neurodegenerativo. Como se mencionara en la Introducción, la HRV es un indicador del balance del sistema autónomo, producto de la modulación del corazón de los sistemas simpático y parasimpático. A su vez, la HRV se asocia al funcionamiento cognitivo, lo cual postula a esta medición como un interesante marcador a estudiar en el continuo AD (Kourtis, Regele, Wright y Jones, 2019). Aunque aún son pocos los trabajos que indagan la relación entre la HRV y la AD, se han observado correlaciones positivas tanto en la D-AD como en MCI (da Silva et al., 2018).

En este estudio no se observaron diferencias significativas entre grupos en la variabilidad del ritmo cardíaco durante la vigilia, el sueño ni en las diferencias sueño-vigilia. Estos resultados podrían indicar que la disfunción autonómica se manifestaría en etapas sintomáticas ulteriores en el continuo de la AD. Otra posible explicación es que, como se ha mencionado en el apartado anterior, la ausencia de diferencias en el funcionamiento autonómico entre los O-LOAD y los sujetos controles podría deberse a que los participantes de este trabajo son demasiado jóvenes como para manifestar anomalías en el sistema autónomo. El vínculo entre los procesos del envejecimiento y factores asociados a un riesgo aumentado de desarrollar disfunción autonómica se encuentra bien establecido en la literatura y existe una fuerte asociación entre indicadores de HRV y el envejecimiento (da Silva et al., 2018). Los cambios autonómicos propios del envejecimiento normal podrían representar una vulnerabilidad ante los efectos de la cascada fisiopatológica de la AD. Dado que las muestras estudiadas en este proyecto son de mediana edad, podrían contar con un sistema autónomo

más robusto que los sujetos añosos estudiados normalmente, resistente a los primeros cambios fisiopatológicos de la AD.

3. Fortalezas

La identificación del estadio preclínico de la enfermedad así como los primeros lineamientos para su estudio son considerablemente recientes en la literatura (el grupo de trabajo de la AD preclínica publicó sus recomendaciones hace menos de una década) (Sperling et al., 2011). Dentro de este campo emergente la gran mayoría de los trabajos se han abocado al estudio de poblaciones añosas, lo cual resulta lógico en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, los postulados de los grupos de trabajo encabezados por Jack y Sperling amplían el horizonte de las investigaciones sobre la AD más allá del envejecimiento patológico y posibilitan correr el foco hacia poblaciones más jóvenes que se encuentran en riesgo ya desde la mediana edad, momento crítico de la vida de las personas en riesgo de AD en la que confluyen múltiples factores de riesgo modificables (obesidad, hipercolesterolemia, sedentarismo, etc.). Este desplazamiento hacia poblaciones más jóvenes abre las puertas hacia el desarrollo e implementación de estrategias de prevención secundaria más efectivas – extremadamente valiosas frente a una enfermedad para la cual aún no hay cura. En este sentido, los diversos estudios llevados a cabo para la presente tesis representan un abordaje novedoso y poco explorado de la AD preclínica y de los sujetos que presentan un riesgo aumentado para la enfermedad. Si bien estos trabajos son exploratorios, los hallazgos reportados sientan antecedentes interesantes y relevantes respecto de la presencia de cambios leves, subclínicos en el funcionamiento cognitivo y el sueño en esta población.

4. Limitaciones

Las conclusiones derivadas de este trabajo se ven limitadas por una serie de factores.

Al no ser un estudio prospectivo, no es posible verificar si las anomalías reportadas son predictivas del desarrollo eventual de AD clínica. Para poder confirmar las hipótesis propuestas se requiere de estudios longitudinales que permitan evidenciar la progresión de los cambios en el tiempo.

El tamaño muestral relativamente pequeño pudo haber impedido evidenciar correlatos clínico-neurobiológicos significativos en personas con y sin antecedentes familiares de LOAD. Asimismo, dado el tamaño de la muestra, la ausencia de correlaciones para determinadas tareas podría ser producto de la baja potencia del estudio. La muestra utilizada fue homogénea en etnicidad, área geográfica, cultura y años de educación, lo cual probablemente limite la generalización de los resultados. Las características de la muestra utilizada requerirían una confirmación de estos hallazgos en muestras más extensas.

Todos los sujetos completaron por lo menos 12 años de educación – la mayoría incluso han realizado estudios universitarios – lo cual implicaría que todos los sujetos cuentan con altos niveles de reserva cognitiva lo cual podría estar previniendo la manifestación de mayores cambios preclínicos sutiles que de otra forma estarían presentes en individuos con una baja o moderada reserva cognitiva. El grupo de trabajo sobre la AD preclínica liderada por Sperling ha denominado a estos grupos de participantes como “muestras de conveniencia”, es decir, grupos de voluntarios que suelen presentar un alto nivel de formación y cuentan con un nivel socioeconómico elevado. Asimismo, los individuos en muchas oportunidades se auto-seleccionan para participar debido a preocupaciones subjetivas respecto a sus antecedentes familiares (Sperling et al., 2011). Por otro lado, se observó una tendencia hacia una mayor reserva cognitiva en los controles que en los O-LOAD. Si bien estos valores no alcanzan la significancia estadística, una reserva cognitiva más robusta podría explicar parcialmente el

mejor desempeño cognitivo en este grupo, independientemente de los antecedentes familiares de LOAD.

Mientras que los resultados sugieren un riesgo aumentado de fenotipos tempranos de AD debido a contar con un progenitor con la enfermedad, en contraste con la EOAD (que en muchos casos está asociada a una mutación autosómica dominante identificable), la relación con variables genéticas es menos robusta en el caso de la LOAD.

Desafortunadamente, no se han podido implementar estudios de tau para confirmar la hipótesis de que las anomalías en la conectividad y en la interferencia semántica descritas se deben a una disfunción celular inducida por la acumulación de tau.

Los tiempos destinados para el desarrollo de la tesis no han posibilitado estudiar la relación entre el ciclo sueño-vigilia y el funcionamiento autonómico con medidas fisiológicas como sí se ha hecho con las FFEE. El estudio de la relación entre las FFEE y las variables de ritmicidad circadiana también queda pendiente para futuros trabajos.

5. Conclusiones generales

La identificación temprana de cambios en el fenotipo LOAD es crucial para la detección preclínica de casos y eventualmente para la implementación de prevención secundaria etiológica.

Aunque todos los participantes obtuvieron valores dentro de los parámetros de normalidad, los O-LOAD mostraron un sueño más prolongado pero menos eficiente que los CS. De igual manera, si bien se evidenció un funcionamiento cognitivo preservado, los O-LOAD exhibieron consistentemente cambios subclínicos sutiles pero significativos en diversas medidas de memoria episódica verbal y FFEE en comparación con los individuos controles.

Diversos estudios han descripto el rol crucial de las FFEE en el funcionamiento de la memoria y han demostrado la existencia de una fisiopatología común al déficit ejecutivo y mnésico vinculado a la afección de la corteza prefrontal dorsolateral y al cíngulo posterior en pacientes con riesgo de desarrollar D-AD. Adicionalmente, algunos aspectos de la memoria son regulados por procesos ejecutivos, como el control inhibitorio, los cuales se asocian a atrofia de la corteza temporal medial, el prosencéfalo basal y el cíngulo anterior, que a su vez intervienen parcialmente el almacenamiento y la recuperación de la memoria así como la recopilación de información-fuente (Chehrehnegar et al., 2019). Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que los procesos cognitivos subyacentes funcionan en redes neurales de interacción múltiple, abarcando tanto la red temporal de la memoria como la ejecutiva apoyada en regiones prefrontales y parietales. Por lo tanto, se sugiere que la fisiopatología AD en una red afectaría el funcionamiento cognitivo asociado a otras redes neurales (Mortamais et al., 2017).

El desempeño en un paradigma de estrés cognitivo como el LASSI-L particularmente evidenció una serie de correlaciones con la integridad de la sustancia gris y la acumulación A β in vivo en individuos cognitivamente normales con y sin antecedentes familiares de LOAD, y los resultados obtenidos en el estudio de medidas cognitivas de la LASSI-L en relación con la conectividad cerebral aportan creciente evidencia acerca de un alteración de la conectividad

funcional de estructuras límbicas probablemente afectadas tempranamente en el proceso de la LOAD. Estos hallazgos resaltan el valor potencial de la recuperación frente a la interferencia semántica – particularmente de las medidas de la LASSI-L – para detectar el impacto de neuropatología muy temprana asociada a la AD en el funcionamiento neuropsicológico, incluyendo el espesor cortical, los depósitos A β y la conectividad cerebral.

De ser corroborado en otras muestras, los resultados sugerirían que los cambios sutiles en el ciclo sueño-vigilia y el funcionamiento ejecutivo en combinación con la detección de anomalías estructurales, funcionales y de depósitos A β mediante neuroimágenes serían técnicas no invasivas sensibles para detectar cambios preclínicos asociados a la AD. Se requieren de investigaciones adicionales para establecer las bases neuropatológicas de estas alteraciones y para determinar si estas técnicas pueden ser aplicadas a otras muestras de individuos con riesgo aumentado de LOAD. La utilidad potencial de las variables aquí estudiadas como biomarcadores tempranos de AD necesitaría un seguimiento de largo plazo para detectar a aquellos individuos que muestren una progresión al desarrollo de las características clínicas de la AD. No obstante, los resultados obtenidos acarrearán implicaciones significativas para el entendimiento de la patogénesis más temprana de la LOAD y presentan observaciones dignas de ulterior investigación.

REFERENCIAS

- Abulafia, C., Loewenstein, D., Curiel-Cid, R., Duarte-Abritta, B., Sanchez, S. M., Vigo, D. E., Castro, M. N., Drucaroff, L. J., Vazquez, S., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Guinjoan, S. M., y Villarreal, M. F. (2018). Brain Structural and Amyloid Correlates of Recovery From Semantic Interference in Cognitively Normal Individuals With or Without Family History of Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, appineuropsych17120355. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17120355
- Ahn, H. J., Seo, S. W., Chin, J., Suh, M. K., Lee, B. H., Kim, S. T., Im, K., Lee, J. M., Lee, J. H., Heilman, K. M., y Na, D. L. (2011). The cortical neuroanatomy of neuropsychological deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a surface-based morphometric analysis. *Neuropsychologia*, 49(14), 3931-3945. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.010
- Albert, M. S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13547-13551. doi: 10.1073/pnas.93.24.13547
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., y Phelps, C. H. (2011). 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*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer, A. (1907). Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgem. Zeit. Psychiatric Psychisch-Gerichtliche Med*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Association (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367-429.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., y Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 169(10), 695-708. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.020
- Ballard, C., y O'Sullivan, M. J. (2013). Alzheimer disease and stroke: Cognitive and neuroimaging predictors of AD and stroke. *Nat Rev Neurol*, 9(11), 605-606. doi: 10.1038/nrneurol.2013.215
- Barnes, D. E., y Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 10(9), 819-828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Bassett, S. S., Yousem, D. M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M. A., Caffo, B. S., y Zeger, S. L. (2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*, 129(Pt 5), 1229-1239. doi: 10.1093/brain/awl089
- Baudic, S., Dalla Barba, G., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., y Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21.
- Beck, A. T., Steer, R. A., y Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.
- Bellone, G. J., Plano, S. A., Cardinali, D. P., Chada, D. P., Vigo, D. E., y Golombek, D. A. (2016). Comparative analysis of actigraphy performance in healthy young subjects. *Sleep Sci*, 9(4), 272-279. doi: 10.1016/j.slsci.2016.05.004
- Bero, A. W., Yan, P., Roh, J. H., Cirrito, J. R., Stewart, F. R., Raichle, M. E., Lee, J. M., y Holtzman, D. M. (2011). Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition. *Nat Neurosci*, 14(6), 750-756. doi: 10.1038/nn.2801
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., y Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(1), 91-93. doi: 10.1136/jnnp.60.1.91
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., Moss, M., y Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol*, 64(6), 862-871. doi: 10.1001/archneur.64.6.862
- Blanco Martin, E., Ugarriza Serrano, I., Elcoroaristizabal Martin, X., Galdos Alcelay, L., Molano Salazar, A., Bereincua Gandarias, R., Ingles Borda, S., Uterga Valiente, J. M., Indakoetxea Juanbeltz, M. B.,

- Moraza Lopez, J., Barandiaran Amillano, M., y Fernandez-Martinez, M. (2016). Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study. *BMC Neurol*, *16*, 88. doi: 10.1186/s12883-016-0607-2
- Blennow, K., de Leon, M. J., y Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, *368*(9533), 387-403.
- Born, J., y Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*, *76*(2), 192-203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6
- Braak, H., y Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, *82*(4), 239-259. doi: 10.1007/bf00308809
- Braak, H., y Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*, *121*(2), 171-181.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., y Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*, *70*(11), 960-969. doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., y Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *23*(5), 607-618. doi: 10.1037/a0015851
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., y Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *3*(3), 186-191. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastiao, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., y Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, *40*(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032
- Buijs, F. N., Leon-Mercado, L., Guzman-Ruiz, M., Guerrero-Vargas, N. N., Romo-Nava, F., y Buijs, R. M. (2016). The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. *Physiology (Bethesda)*, *31*(3), 170-181. doi: 10.1152/physiol.00037.2015
- Cardinali, D. P. (2007). *Neurociencia aplicada: sus fundamentos*: Ed. Médica Panamericana.
- Cardinali, D. P. (2019). Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *10*, 480. doi: 10.3389/fendo.2019.00480
- Cardinali, D. P., Vigo, D. E., Olivar, N., Vidal, M. F., Furio, A. M., y Brusco, L. I. (2012). Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*, *1*(3), 280-291.
- Collins, O., Dillon, S., Finucane, C., Lawlor, B., y Kenny, R. A. (2012). Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, *33*(10), 2324-2333. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.017
- Crocco, E., Curiel, R. E., Acevedo, A., Czaja, S. J., y Loewenstein, D. A. (2014). An evaluation of deficits in semantic cueing and proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 889-897. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.066
- Crocco, E. A., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Alperin, N., Czaja, S. J., Harvey, P. D., Sun, X., Lenchus, J., Raffo, A., Peñate, A., Melo, J., Sang, L., Valdivia, R., y Cardenas, K. (2018). A novel cognitive assessment paradigm to detect Pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, *96*, 33-38. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.015
- Culbertson, W. C., y Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University (TOLDX)*: Multi-Health Systems.
- Cummings, J. L., y Mega, M. S. (2003). *Neuropsychiatry and behavioral neuroscience*: Oxford University Press.
- Cummings, J. L., Morstorf, T., y Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*, *6*(4), 37. doi: 10.1186/alzrt269

- Curiel, R., Crocco, E., Czaja, S., Levin, B., Wahlestedt, C., Wright, C., y Loewenstein, D. (2013). Deficits in semantic cuing, proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), P456.
- Curiel, R. E., Loewenstein, D. A., Rosselli, M., Penate, A., Greig-Custo, M. T., Bauer, R. M., Guinjoan, S. M., Hanson, K. S., Li, C., Lizarraga, G., Barker, W. W., Torres, V., DeKosky, S., Adjouadi, M., y Duara, R. (2018). Semantic Intrusions and Failure to Recover From Semantic Interference in Mild Cognitive Impairment: Relationship to Amyloid and Cortical Thickness. *Curr Alzheimer Res*, 15(9), 848-855. doi: 10.2174/1567205015666180427122746
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jr., Jennings, R. G., Dale, A. M., McEvoy, L. K., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex*, 20(6), 1305-1313. doi: 10.1093/cercor/bhp192
- Chehrehnegar, N., Nejati, V., Shati, M., Rashedi, V., Lotfi, M., Adelirad, F., y Foroughan, M. (2019). Early detection of cognitive disturbances in mild cognitive impairment: a systematic review of observational studies. *Psychogeriatrics*. doi: 10.1111/psyg.12484
- Chene, G., Beiser, A., Au, R., Preis, S. R., Wolf, P. A., Dufouil, C., y Seshadri, S. (2015). Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*, 11(3), 310-320. doi: 10.1016/j.jalz.2013.10.005
- Child, N. D., y Benarroch, E. E. (2013). Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology*, 81(21), 1869-1876. doi: 10.1212/01.wnl.0000436078.95856.56
- Christidi, F., Kararizou, E., Triantafyllou, N., Anagnostouli, M., y Zalonis, I. (2015). Derived Trail Making Test indices: demographics and cognitive background variables across the adult life span. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 22(6), 667-678. doi: 10.1080/13825585.2015.1027650
- da Silva, V. P., Ramalho Oliveira, B. R., Tavares Mello, R. G., Moraes, H., Deslandes, A. C., y Laks, J. (2018). Heart Rate Variability Indexes in Dementia: A Systematic Review with a Quantitative Analysis. *Curr Alzheimer Res*, 15(1), 80-88. doi: 10.2174/1567205014666170531082352
- Dale, A. M., Fischl, B., y Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. doi: 10.1006/nimg.1998.0395
- Dale, A. M., y Sereno, M. I. (1993). Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci*, 5(2), 162-176. doi: 10.1162/jocn.1993.5.2.162
- Delis, D. C., Kaplan, E., y Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan executive function system: technical manual*: Psychological Corporation.
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., y Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Dickerson, B. C., y Atri, A. (2014). *Dementia: comprehensive principles and practice*. UK: Oxford University Press.
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(1), 45-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.199505
- Diez, J. J., Vigo, D. E., Lloret, S. P., Rigters, S., Role, N., Cardinali, D. P., y Chada, D. P. (2011). Sleep habits, alertness, cortisol levels, and cardiac autonomic activity in short-distance bus drivers: differences between morning and afternoon shifts. *J Occup Environ Med*, 53(7), 806-811. doi: 10.1097/JOM.0b013e318221c6de

- Doherty, B. M., Schultz, S. A., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, N. M., Barnhart, T. E., Murali, D., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Bendlin, B. B., LaRue, A., Hermann, B. P., Rowley, H. A., Asthana, S., Sager, M. A., Christian, B. T., Johnson, S. C., y Okonkwo, O. C. (2015). Amyloid burden, cortical thickness, and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Alzheimers Dement (Amst)*, 1(2), 160-169. doi: 10.1016/j.dadm.2015.01.003
- Donix, M., Burggren, A. C., Suthana, N. A., Siddarth, P., Ekstrom, A. D., Krupa, A. K., Jones, M., Rao, A., Martin-Harris, L., Ercoli, L. M., Miller, K. J., Small, G. W., y Bookheimer, S. Y. (2010). Longitudinal changes in medial temporal cortical thickness in normal subjects with the APOE-4 polymorphism. *Neuroimage*, 53(1), 37-43. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.009
- Donix, M., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Brown, J. A., Martin-Harris, L., Burggren, A. C., Miller, K. J., Small, G. W., y Bookheimer, S. Y. (2012). Influence of Alzheimer disease family history and genetic risk on cognitive performance in healthy middle-aged and older people. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 565-573. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182107e6a
- Duarte-Abritta, B., Villarreal, M. F., Abulafia, C., Loewenstein, D., Curiel Cid, R. E., Castro, M. N., Surace, E., Sanchez, S. M., Vigo, D. E., Vazquez, S., Nemeroff, C. B., Sevlever, G., y Guinjoan, S. M. (2018). Cortical thickness, brain metabolic activity, and in vivo amyloid deposition in asymptomatic, middle-aged offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 107, 11-18. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.10.008
- Duarte, A., Henson, R. N., Knight, R. T., Emery, T., y Graham, K. S. (2010). Orbito-frontal cortex is necessary for temporal context memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8), 1819-1831.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., y Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2015). Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47, 231-242. doi: 10.3233/JAD-150128
- Faubel, R., Lopez-Garcia, E., Guallar-Castillon, P., Graciani, A., Banegas, J. R., y Rodriguez-Artalejo, F. (2009). Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res*, 18(4), 427-435. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00759.x
- Fischl, B., y Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055. doi: 10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., y Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B. T., y Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S69-84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., y Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 272-284.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Frisoni, G. B., Testa, C., Sabbatoli, F., Beltramello, A., Soininen, H., y Laakso, M. P. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(1), 112-114. doi: 10.1136/jnnp.2003.029876

- Frozza, R. L., Lourenco, M. V., y De Felice, F. G. (2018). Challenges for Alzheimer's Disease Therapy: Insights from Novel Mechanisms Beyond Memory Defects. *Front Neurosci*, *12*, 37. doi: 10.3389/fnins.2018.00037
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Stoelting.
- Gour, N., Felician, O., Didic, M., Koric, L., Gueriot, C., Chanoine, V., Confort-Gouny, S., Guye, M., Ceccaldi, M., y Ranjeva, J. P. (2014). Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *35*(7), 2978-2994. doi: 10.1002/hbm.22379
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., y Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(13), 4637-4642. doi: 10.1073/pnas.0308627101
- Greve, D. N., Salat, D. H., Bowen, S. L., Izquierdo-Garcia, D., Schultz, A. P., Catana, C., Becker, J. A., Svarer, C., Knudsen, G. M., Sperling, R. A., y Johnson, K. A. (2016). Different partial volume correction methods lead to different conclusions: An (18)F-FDG-PET study of aging. *Neuroimage*, *132*, 334-343. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.042
- Hardy, J. A., y Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184-185.
- Harrington, M. G., Chiang, J., Pogoda, J. M., Gomez, M., Thomas, K., Marion, S. D., Miller, K. J., Siddarth, P., Yi, X., y Zhou, F. (2013). Executive function changes before memory in preclinical Alzheimer's pathology: a prospective, cross-sectional, case control study. *PLoS One*, *8*(11), e79378.
- Hazlett, K. E., Figueroa, C. M., y Nihazlezhazleewelson, K. A. (2015). Executive functioning and risk for Alzheimer's disease in the cognitively intact: Family history predicts Wisconsin Card Sorting Test performance. *Neuropsychology*, *29*(4), 582-591. doi: 10.1037/neu0000181
- Herrup, K. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*, *18*(6), 794-799. doi: 10.1038/nn.4017
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., Ware, J. C., y Adams Hillard, P. J. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, *1*(1), 40-43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010
- Holth, J., Patel, T., y Holtzman, D. M. (2017). Sleep in Alzheimer's Disease - Beyond Amyloid. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, *2*, 4-14. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.08.002
- Houston, W. S., Delis, D. C., Lansing, A., Jacobson, M. W., Cobell, K. R., Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2005). Executive function asymmetry in older adults genetically at-risk for Alzheimer's disease: verbal versus design fluency. *J Int Neuropsychol Soc*, *11*(7), 863-870.
- Insausti, R., Amaral, D. G., y Cowan, W. M. (1987). The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol*, *264*(3), 356-395. doi: 10.1002/cne.902640306
- Jack, C. R., Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., y Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 257-262. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., y Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *14*(4), 535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Jr., y Holtzman, D. M. (2013). Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, *80*(6), 1347-1358. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.003

- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., y Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, *12*(2), 207-216. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., y Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, *9*(1), 119-128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jagust, W. J., y Mormino, E. C. (2011). Lifespan brain activity, beta-amyloid, and Alzheimer's disease. *Trends Cogn Sci*, *15*(11), 520-526. doi: 10.1016/j.tics.2011.09.004
- Jakab, A., Blanc, R., Berenyi, E. L., y Szekely, G. (2012). Generation of individualized thalamus target maps by using statistical shape models and thalamocortical tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*, *33*(11), 2110-2116. doi: 10.3174/ajnr.A3140
- Jarvik, L., LaRue, A., Blacker, D., Gatz, M., Kawas, C., McArdle, J. J., Morris, J. C., Mortimer, J. A., Ringman, J. M., Ercoli, L., Freimer, N., Gokhman, I., Manly, J. J., Plassman, B. L., Rasgon, N., Roberts, J. S., Sunderland, T., Swan, G. E., Wolf, P. A., y Zonderman, A. B. (2008). Children of persons with Alzheimer disease: what does the future hold? *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *22*(1), 6-20. doi: 10.1097/WAD.0b013e31816653ac
- Jellinger, K. A. (2006). Alzheimer 100--highlights in the history of Alzheimer research. *J Neural Transm (Vienna)*, *113*(11), 1603-1623. doi: 10.1007/s00702-006-0578-3
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., Ska, B., Gilbert, B., Massoud, F., De Boysson, C., Duncan, H. D., y Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: Disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*, 541-555. doi: 10.1017/S1355617712000069
- Ju, Y. E., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C., y Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, *70*(5), 587-593. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.2334
- Jurado, M. B., y Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*, 213-233. doi: 10.1007/s11065-007-9040-z
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., y Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, *326*(5955), 1005-1007. doi: 10.1126/science.1180962
- Kang, S. H., Park, Y. H., Lee, D., Kim, J. P., Chin, J., Ahn, Y., Park, S. B., Kim, H. J., Jang, H., Jung, Y. H., Kim, J., Lee, J., Kim, J. S., Cheon, B. K., Hahn, A., Lee, H., Na, D. L., Kim, Y. J., y Seo, S. W. (2019). The Cortical Neuroanatomy Related to Specific Neuropsychological Deficits in Alzheimer's Continuum. *Dement Neurocogn Disord*, *18*(3), 77-95. doi: 10.12779/dnd.2019.18.3.77
- Kaplan, E. (1988). The process approach to neuropsychological assessment. *Aphasiology*, *2*(3-4), 309-311.
- Kirova, A. M., Bays, R. B., y Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, *2015*, 748212. doi: 10.1155/2015/748212
- Koivunen, J., Karrasch, M., Scheinin, N. M., Aalto, S., Vahlberg, T., Nagren, K., Helin, S., Viitanen, M., y Rinne, J. O. (2012). Cognitive decline and amyloid accumulation in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *34*(1), 31-37. doi: 10.1159/000341580
- Kourtis, L. C., Regele, O. B., Wright, J. M., y Jones, G. B. (2019). Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/ wearable devices opportunity. *NPJ Digit Med*, *2*. doi: 10.1038/s41746-019-0084-2

- Landry, G. J., y Liu-Ambrose, T. (2014). Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 6, 325. doi: 10.3389/fnagi.2014.00325
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., y Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA.
- Libon, D. J., Bondi, M. W., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D. M., Nieves, C., Delano-Wood, L., Giovannetti, T., Lippa, C., Kabasakalian, A., Cosentino, S., Swenson, R., y Penney, D. L. (2011). Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 905-914. doi: 10.1017/S1355617711000944
- Lim, A. S., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., y Bennett, D. A. (2013). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, 36(7), 1027-1032. doi: 10.5665/sleep.2802
- Lim, A. S., Yu, L., Costa, M. D., Leurgans, S. E., Buchman, A. S., Bennett, D. A., y Saper, C. B. (2012). Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals. *Sleep*, 35(5), 633-640B. doi: 10.5665/sleep.1820
- Lim, M. M., Gerstner, J. R., y Holtzman, D. M. (2014). The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? *Neurodegener Dis Manag*, 4(5), 351-362. doi: 10.2217/nmt.14.33
- Lista, S., O'Bryant, S. E., Blennow, K., Dubois, B., Hugon, J., Zetterberg, H., y Hampel, H. (2015). Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 47(2), 291-317. doi: 10.3233/JAD-143006
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbaek, G., Teri, L., y Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390(10113), 2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Bauer, R. M., Rosselli, M., Guinjoan, S. M., Adjouadi, M., Penate, A., Barker, W. W., Goenaga, S., Golde, T., Greig-Custo, M. T., Hanson, K. S., Li, C., Lizarraga, G., Marsiske, M., y Duara, R. (2018). Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology*, 91(10), e976-e984. doi: 10.1212/WNL.0000000000006128
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Rosselli, M., Bauer, R., Grieg-Custo, M., Penate, A., Li, C., Lizagarra, G., Golde, T., Adjouadi, M., y Duara, R. (2017a). Recovery from Proactive Semantic Interference and MRI Volume: A Replication and Extension Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59, 131-139. doi: 10.3233/JAD-170276
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., y Buschke, H. (2018). Novel Cognitive Paradigms for the Detection of Memory Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease. *Assessment*, 25(3), 348-359. doi: 10.1177/1073191117691608
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Greig, M. T., Bauer, R. M., Rosado, M., Bowers, D., Wicklund, M., Crocco, E., Pontecorvo, M., Joshi, A. D., Rodriguez, R., Barker, W. W., Hidalgo, J., y Duara, R. (2016). A Novel Cognitive Stress Test for the Detection of Preclinical Alzheimer Disease: Discriminative Properties and Relation to Amyloid Load. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 804-813. doi: 10.1016/j.jagp.2016.02.056
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Wright, C., Sun, X., Alperin, N., Crocco, E., Czaja, S. J., Raffo, A., Penate, A., Melo, J., Capp, K., Gamez, M., y Duara, R. (2017b). Recovery from Proactive Semantic Interference in Mild Cognitive Impairment and Normal Aging: Relationship to Atrophy in Brain

- Regions Vulnerable to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 56(3), 1119-1126. doi: 10.3233/JAD-160881
- Loewenstein, D. A., Greig, M. T., Curiel, R., Rodriguez, R., Wicklund, M., Barker, W. W., Hidalgo, J., Rosado, M., y Duara, R. (2015). Proactive Semantic Interference is Associated with Total and Regional Abnormal Amyloid Load in Non-Demented Community-Dwelling Elders: A Preliminary Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(12), 1276-1279. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.009
- Lucey, B. P., y Bateman, R. J. (2014). Amyloid-beta diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*, 35 Suppl 2, S29-34. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035
- Mander, B. A., Winer, J. R., Jagust, W. J., y Walker, M. P. (2016). Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*, 39(8), 552-566. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., y Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15056. doi: 10.1038/nrdp.2015.56
- Matías-Guiu, J. A., Curiel, R. E., Rognoni, T., Valles-Salgado, M., Fernández-Matarrubia, M., Hariramani, R., Fernández-Castro, A., Moreno-Ramos, T., Loewenstein, D. A., y Matías-Guiu, J. (2017). Validation of the Spanish Version of the LASSI-L for Diagnosing Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56, 733-742. doi: 10.3233/JAD-160866
- McDonald, C. R., Gharapetian, L., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jr., Holland, D., Dale, A. M., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 33(2), 242-253. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.015
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939-939. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., y Phelps, C. H. (2011). 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*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Ministerio de Salud (2009). *Estadísticas Vitales, Información Básica 2008* (Serie 5 N° 52). Recuperado de <http://www.deis.gov.ar/>
- Moro, V., Condoleo, M. T., Valbusa, V., Broggio, E., Moretto, G., y Gambina, G. (2015). Cognitive stimulation of executive functions in mild cognitive impairment: specific efficacy and impact in memory. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 30(2), 153-164. doi: 10.1177/1533317514539542
- Mortamais, M., Ash, J. A., Harrison, J., Kaye, J., Kramer, J., Randolph, C., Pose, C., Albala, B., Ropacki, M., Ritchie, C. W., y Ritchie, K. (2017). Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. *Alzheimers Dement*, 13(4), 468-492. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.2365
- Nicolini, P., Ciulla, M. M., Malfatto, G., Abbate, C., Mari, D., Rossi, P. D., Pettenuzzo, E., Magrini, F., Consonni, D., y Lombardi, F. (2014). Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. *PLoS One*, 9(5), e96656. doi: 10.1371/journal.pone.0096656
- Pace-Schott, E. F., y Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 591-605. doi: 10.1038/nrn895
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., y Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*, 275(3), 214-228. doi: 10.1111/joim.12190

- Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Lautenschlager, N. T., Restrepo, C., Martins, R. N., Masters, C. L., Villemagne, V. L., Rowe, C. C., Maruff, P., Australian Imaging, B., y Lifestyle Research, G. (2015). Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*, *72*(3), 284-291. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2476
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartres-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellvi, M., Olives, J., Bosch, B., y Molinuevo, J. L. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Revista de neurologia*, *52*(4), 195-201.
- Rapp, M. A., y Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *Am J Geriatr Psychiatry*, *13*(2), 134-141. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.2.134
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Servadei, L., Martelli, M., Brunetti, N., Bastagli, L., y Mariani, E. (2005). Screening for mild cognitive impairment in elderly ambulatory patients with cognitive complaints. *Aging Clin Exp Res*, *17*(5), 374-379.
- Reinvang, I., Grambaite, R., y Espeseth, T. (2012). Executive Dysfunction in MCI: Subtype or Early Symptom. *Int J Alzheimers Dis*, *2012*, 936272. doi: 10.1155/2012/936272
- Reinvang, I., Winjevoll, I. L., Rootwelt, H., y Espeseth, T. (2010). Working memory deficits in healthy APOE epsilon 4 carriers. *Neuropsychologia*, *48*(2), 566-573. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.018
- Reitan, R., y Wolfson, D. (1985). Neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation: Neuropsychology press Tuscon, AZ.
- Resnick, S. M., Sojkova, J., Zhou, Y., An, Y., Ye, W., Holt, D. P., Dannals, R. F., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ferrucci, L., Kraut, M. A., y Wong, D. F. (2010). Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [¹¹C]PiB. *Neurology*, *74*(10), 807-815. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e3e9
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rocca, W. A., Mielke, M. M., Vemuri, P., y Miller, V. M. (2014). Sex and gender differences in the causes of dementia: a narrative review. *Maturitas*, *79*(2), 196-201. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.008
- Roh, J. H., Huang, Y., Bero, A. W., Kasten, T., Stewart, F. R., Bateman, R. J., y Holtzman, D. M. (2012). Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med*, *4*(150), 150ra122. doi: 10.1126/scitranslmed.3004291
- Ryan, N. S., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2015). Alzheimer's disease in the 100 years since Alzheimer's death. *Brain*, *138*(Pt 12), 3816-3821. doi: 10.1093/brain/awv316
- Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol*, *60*, 257-282. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024
- Sánchez, S. M., Abulafia, C., Duarte-Abritta, B., De Guevara, M. S. L., Castro, M. N., Drucaroff, L., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Vigo, D. E., Loewenstein, D. A., Villarreal, M. F., y Guinjoan, S. M. (2017). Failure to Recover from Proactive Semantic Interference and Abnormal Limbic Connectivity in Asymptomatic, Middle-Aged Offspring of Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *60*, 1183-1193. doi: 10.3233/JAD-170491
- Schlosser Covell, G. E., Dhawan, P. S., Lee Iannotti, J. K., Hoffman-Snyder, C. R., Wellik, K. E., Caselli, R. J., Woodruff, B. K., Wingerchuk, D. M., y Demaerschalk, B. M. (2012). Disrupted daytime activity and altered sleep-wake patterns may predict transition to mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic. *Neurologist*, *18*(6), 426-429. doi: 10.1097/NRL.0b013e318272f7ef

- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Segonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., y Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3), 1060-1075. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.032
- Segonne, F., Pacheco, J., y Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(4), 518-529. doi: 10.1109/TMI.2006.887364
- Sheldon, S. H., Ferber, R., y Kryger, M. H. (2005). *Principles and practice of pediatric sleep medicine*: Elsevier Health Sciences.
- Sheline, Y. I., Morris, J. C., Snyder, A. Z., Price, J. L., Yan, Z., D'Angelo, G., Liu, C., Dixit, S., Benzinger, T., Fagan, A., Goate, A., y Mintun, M. A. (2010). APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J Neurosci*, 30(50), 17035-17040. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010
- Sierra Sanjurjo, N., Montañes, P., Sierra Matamoros, F. A., y Burin, D. (2015). Estimating intelligence in Spanish: regression equations with the Word Accentuation Test and demographic variables in Latin America. *Applied Neuropsychology: Adult*, 22(4), 252-261.
- Simonelli, G., Patel, S. R., Rodriguez-Espinola, S., Perez-Chada, D., Salvia, A., Cardinali, D. P., y Vigo, D. E. (2015). The impact of home safety on sleep in a Latin American country. *Sleep Health*, 1(2), 98-103. doi: 10.1016/j.sleh.2015.02.006
- Simons, J. S., y Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, 4(8), 637-648. doi: 10.1038/nrn1178
- Slats, D., Claassen, J. A., Verbeek, M. M., y Overeem, S. (2013). Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: focus on the role of hypocretin and melatonin. *Ageing Res Rev*, 12(1), 188-200. doi: 10.1016/j.arr.2012.04.003
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., y Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*, 17(1), 87-97. doi: 10.1109/42.668698
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., y Phelps, C. H. (2011). 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*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Spreeen, O., y Benton, A. (1977). Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA) Victoria. *British Columbia: University of Victoria Neuropsychology Laboratory*.
- Storandt, M. (2008). Cognitive deficits in the early stages of Alzheimer's disease. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 198-202.
- Strauss, E., Sherman, E. M., y Spreeen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3 ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., y Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61(4), 556-560. doi: 10.1001/archneur.61.4.556
- Talairach, J., y Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*: Thieme Medical Publishers, Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Thayer, J. F., y Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1050-1058. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.014

- Thomas, K. R., Eppig, J., Edmonds, E. C., Jacobs, D. M., Libon, D. J., Au, R., Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2018). Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *32*, 235-245. doi: 10.1037/neu0000413
- Toledo, M. A., y Junqueira, L. F., Jr. (2010). Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res*, *20*(1), 11-17. doi: 10.1007/s10286-009-0035-0
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., Yaffe, K., y Group, S. O. F. R. (2011). Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann Neurol*, *70*(5), 722-732. doi: 10.1002/ana.22468
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., y Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, *11*(1), 138-146.
- TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., y Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *20*(1), 41-48. doi: 10.1097/01.wad.0000201850.52707.80
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., y Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, *15*(1), 273-289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- van Harten, A. C., Smits, L. L., Teunissen, C. E., Visser, P. J., Koene, T., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., y van der Flier, W. M. (2013). Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, *81*(16), 1409-1416. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a8418b
- Van Hoesen, G. W., y Pandya, D. N. (1975). Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. III. Efferent connections. *Brain Res*, *95*(1), 39-59.
- Van Hoesen, G. W., Pandya, D. N., y Butters, N. (1975). Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res*, *95*(1), 25-38.
- Vasconcelos, L. d. G., Jackowski, A. P., Oliveira, M. O. d., Flor, Y. M. R., Souza, A. A. L., Bueno, O. F. A., y Brucki, S. M. D. (2014). The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Clinics*, *69*(1), 28-37.
- Vigo, D. E., Dominguez, J., Guinjoan, S. M., Scaramal, M., Ruffa, E., Solerno, J., Siri, L. N., y Cardinali, D. P. (2010). Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *Auton Neurosci*, *154*(1-2), 84-88. doi: 10.1016/j.autneu.2009.10.007
- Vigo, D. E., Guinjoan, S. M., Scaramal, M., Siri, L. N., y Cardinali, D. P. (2005). Wavelet transform shows age-related changes of heart rate variability within independent frequency components. *Auton Neurosci*, *123*(1-2), 94-100. doi: 10.1016/j.autneu.2005.10.004
- Vigo, D. E., Ogrinz, B., Wan, L., Bersenev, E., Tuerlinckx, F., Van Den Bergh, O., y Aubert, A. E. (2012). Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105-day simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med*, *83*(2), 125-130.
- Vigo, D. E., Siri, L. N., y Cardinali, D. P. (2019). Heart Rate Variability: A Tool to Explore Autonomic Nervous System Activity in Health and Disease *Psychiatry and Neuroscience Update* (pp. 113-126): Springer.
- Vik, P., y Ruff, R. R. (1988). Children's figural fluency performance: Development of strategy use. *Developmental neuropsychology*, *4*(1), 63-74.
- Walsh, C., Drinkenburg, W. H., y Ahnaou, A. (2017). Neurophysiological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease

- interception therapies in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 73, 340-358. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.020
- Wang, L., Roe, C. M., Snyder, A. Z., Brier, M. R., Thomas, J. B., Xiong, C., Benzinger, T. L., Morris, J. C., y Ances, B. M. (2012). Alzheimer disease family history impacts resting state functional connectivity. *Ann Neurol*, 72(4), 571-577. doi: 10.1002/ana.23643
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiner, M. F., y Lipton, A. M. (2009). *The American Psychiatric Publishing textbook of Alzheimer disease and other dementias*: American Psychiatric Pub.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., y Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(4), a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171
- Wetter, S. R., Delis, D. C., Houston, W. S., Jacobson, M. W., Lansing, A., Cobell, K., Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2005). Deficits in inhibition and flexibility are associated with the APOE-E4 allele in nondemented older adults. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(8), 943-952. doi: 10.1080/13803390490919001
- Wilson, K. E., Abulafia, C., Loewenstein, D. A., Vigo, D. E., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., Villarreal, M. F., y Guinjoan, S. M. (2018). Individual cognitive and depressive traits associated with maternal versus paternal family history of Late-onset Alzheimer's disease: Proactive semantic interference versus standard neuropsychological assessments. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 11, 1-6.
- Woo, B. K., Harwood, D. G., Melrose, R. J., Mandelkern, M. A., Campa, O. M., Walston, A., y Sultzer, D. L. (2010). Executive deficits and regional brain metabolism in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(11), 1150-1158. doi: 10.1002/gps.2452
- Wu, L., Soder, R. B., Schoemaker, D., Carbonnell, F., Sziklas, V., Rowley, J., Mohades, S., Fonov, V., Bellec, P., Dagher, A., Shmuel, A., Jia, J., Gauthier, S., y Rosa-Neto, P. (2014). Resting State Executive Control Network Adaptations in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(4), 993-1004. doi: 10.3233/JAD-131574
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., y Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342(6156), 373-377. doi: 10.1126/science.1241224
- Xu, W., Ferrari, C., y Wang, H.-X. (2013). Epidemiology of Alzheimer's disease *Understanding Alzheimer's Disease*: IntechOpen.
- Yaffe, K., Haan, M., Byers, A., Tangen, C., y Kuller, L. (2000). Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology*, 54(10), 1949-1954. doi: 10.1212/wnl.54.10.1949
- Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., y Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC neurology*, 12(1), 138.
- Zuk, J., Benjamin, C., Kenyon, A., y Gaab, N. (2014). Behavioral and Neural Correlates of Executive Functioning in Musicians and Non-Musicians. *PLoS ONE*, 9(6), e99868. doi: 10.1371/journal.pone.0099868

ANEXO

1. Criterios diagnósticos NIA-AA para la demencia tipo Alzheimer

A. Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales

La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales, y
2. Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
3. No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
 - a. La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
 - b. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental "de cabecera" o un testado neuropsicológico. Debería llevarse a cabo un testado neuropsicológico cuando la historia clínica rutinaria y el examen de cabecera del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
5. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - a. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
 - b. Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
 - c. Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
 - d. Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
 - e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

B. Demencia debida a AD probable: criterios clínicos centrales

1. La demencia debida a AD probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia descritos más arriba en el apartado A y, además, tiene las siguientes características:
 - A. Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días;
 - B. Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y
 - C. los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:
 - a. *Presentación amnésica*: es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a AD. los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debería haber evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo, tal como se ha definido antes en el texto.
 - b. *Presentaciones no amnésicas*:
 - Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes están en encontrar palabras, pero deberían estar presentes déficit en otros dominios cognitivos.
 - Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultaneagnosia y alexia. Deberían estar presentes déficit en otros dominios cognitivos.
 - Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son razonamiento, juicio y resolución de problemas deteriorados. Deberían estar presentes déficit en otros dominios cognitivos.
 - D. El diagnóstico de demencia debida a AD probable *no debería* ser aplicado cuando exista evidencia de:
 - a. Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o
 - b. Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o
 - c. Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o
 - d. Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria; o
 - e. Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

C. Demencia debido a AD posible: criterios clínicos centrales

Se debería establecer un diagnóstico de demencia debida a AD en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

- *Curso atípico*: el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a AD en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien muestra un detalle histórico insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.
- *Presentación etiológicamente mixta*: cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a AD, pero existe evidencia de:
 - a. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca, o
 - b. Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí, o
 - c. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

D. Demencia debido a AD probable con evidencia de proceso fisiopatológico de AD

Los principales biomarcadores de AD que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

1. Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide ($A\beta$), que son: niveles bajos de proteína $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (tau) elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína τ total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (MRI) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína tau total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciales.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a AD probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la AD, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Sin embargo, no se aconseja el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria, porque:

1. Los criterios clínicos centrales aportan una precisión diagnóstica y una utilidad muy buenas en la mayoría de los pacientes;
2. Se necesita a día de hoy más investigación para asegurar que el uso de los biomarcadores que aquí se ha descrito ha sido diseñado apropiadamente;
3. Existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos lugares a otros, y
4. El acceso a los biomarcadores está limitado en grados variables en el medio comunitario.

E. Demencia debido a AD posible con evidencia de proceso fisiopatológico de AD

Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia *no-AD*, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de AD, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de AD. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de AD, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de AD. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

F. Demencia debido a AD fisiopatológicamente probada

El diagnóstico de demencia debida a AD fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a AD descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de AD utilizando criterios ampliamente aceptados.

Adaptado de McKhann et al., 2011.