

La carga de β -amiloide cerebral alcanza una meseta

Clifford R. Jack, Jr., MD
Heather J. Wiste
Timothy G. Lesnick
Stephen D. Weigand
David S. Knopman, MD
Prashanthi Vemuri, PhD
Vernon S. Pankratz, PhD
Matthew L. Senjem
Jeffrey L. Gunter, PhD
Michelle M. Mielke, PhD
Val J. Lowe, MD
Bradley F. Boeve, MD
Ronald C. Petersen, MD,
PhD

Dirección para correspondencia al
Dr. Jack:
jack.clifford@mayo.edu

RESUMEN

Objetivo: Realizar un modelo de la trayectoria temporal de acumulación de β -amiloide utilizando imágenes seriadas de PET amiloide.

Métodos: Los participantes, de edad entre 70 y 92 años, fueron enrolados en el *Mayo Clinic Study of Aging* ($n = 246$) o en el *Mayo Alzheimer's Disease Research Center* ($n = 14$). Todos fueron sometidos al menos a 2 o más estudios de PET amiloide seriados. Se incluyeron 205 participantes clasificados como cognitivamente normales y 55 clasificados como cognitivamente afectados (47 con deterioro cognitivo leve y 8 con demencia de Alzheimer). Medimos los valores de captación estandarizados de amiloide relativos al PET en estado basal (VCE) y, para cada participante, estimamos la pendiente representando su tasa de acumulación anual de amiloide. Luego adaptamos modelos de regresión para predecir la tasa de acumulación de amiloide según el VCE de amiloide basal y evaluamos edad, sexo, grupo clínico y *APOE* como covariables. Finalmente, integramos la asociación de tasa de acumulación de amiloide vs el VCE PET amiloide basal con la asociación PET VCE vs tiempo.

Resultados: Las tasas de acumulación de amiloide fueron bajas con bajos VCE en estado basal. Las tasas se incrementaron al máximo con VCE basales alrededor de 2,0, y por encima de estas tasas disminuyeron y llegaron a cero con VCE basales por encima de 2,7. La tasa de acumulación de amiloide como función del VCE basal tuvo una forma de U invertida. La integral produjo una curva sigmoidea que relacionaba el VCE PET con el tiempo. El tiempo promedio estimado requerido para pasar de un VCE de 1,5 a 2,5 es de aproximadamente 15 años.

Conclusión: Este intervalo aproximado de 15 años donde la pendiente de la curva de VCE amiloide vs tiempo es mayor y aproximadamente lineal, representa una ventana terapéutica grande para intervenciones de prevención secundaria. *Neurology*® 2013;80:890-896

GLOSARIO

ADRC = Mayo Alzheimer's Disease Research Center; **CIC** = correlación intraclass; **CN** = cognitivamente normal; **CPV** = corregido parcialmente por volumen; **DCL** = deterioro cognitivo leve; **EA** = Enfermedad de Alzheimer; **IC** = intervalo de confianza; **MCSA** = Mayo Clinic Study of Aging; **RDI** = región de interés; **VCE** = valores de captación estandarizados.

Los biomarcadores mejor establecidos de la enfermedad de Alzheimer (EA) en este momento pueden ser divididos en 2 categorías principales: 1) medidas de injuria neuronal y degeneración¹⁻⁴ y 2) medidas de depósito de beta amiloide ($A\beta$) incluyendo el $A\beta_{42}$ ^{1,2} en LCR e imágenes de PET amiloide.⁵⁻⁷ Algunos de nosotros hemos propuesto recientemente un modelo que describe la evolución temporal de los biomarcadores de la EA.⁸ Basados en estudios de autopsias y en estudios *in vivo* de PET amiloide¹⁰⁻¹² disponibles en ese momento, planteamos la hipótesis de que la carga de amiloide sigue un trayecto sigmoideo en función del tiempo.⁸ Una morfología de magnitud sigmoidea *vs* tiempo implica que la tasa de acumulación de amiloide cerebral inicialmente aumenta y más tarde desacelera. Nuestro objetivo en este artículo fue probar la hipótesis de que la carga de PET amiloide *vs* tiempo puede ser razonablemente modelada por una función sigmoidea.

MÉTODOS Participantes. Los participantes fueron reclutados del *Mayo Study of Aging* (MCSA) y del *Mayo Alzheimer's Disease Research Center* (ADRC). El MCSA (enrolamiento total al momento actual = 1.847) es un estudio poblacional longitudinal observacional de envejecimiento cognitivo que fue establecido en Olmsted County, Minnesota, en 2004. Los sujetos del MCSA tenían 70 años de edad o más, y no tenían demencia al momento de ser reclutados. El ADRC (enrolamiento total al momento actual = 421) es una muestra observacional de sujetos reclutados longitudinalmente en el consultorio de Neurología cognitiva en la *Mayo Clinic*.

Para ser incluidos, los participantes debían tener al menos 2 o más estudios de PET amiloide seriados y tener un diagnóstico clínico de cognitivamente normal (CN), deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia de Alzheimer (EA). Por lo demás, no había otros criterios de exclusión. Los estudios de PET amiloide se obtuvieron durante el período marzo de 2006 a julio de 2012. Un total de 260 participantes reunieron los criterios de inclusión (205 CN,

47 DCL y 8 EA) y todos fueron incluidos en este análisis. De los 260, 220 participantes tenían 2 estudios por imágenes, 38 tenían 3 y 2 tenían 4. Los participantes fueron categorizados como afectados (definidos como DCL o EA) o CN. Los 205 participantes CN eran del MCSA. El grupo afectado (n = 55) estaba compuesto por 41 DCL del MCSA, 6 DCL del ADRC y 8 demencia de Alzheimer del ADRC.

Aprobaciones de protocolos estándar, registros y consentimiento informado. Estos estudios fueron aprobados por el comité de revisión institucional de la *Mayo Clinic* y el consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes o sus representantes.

Métodos de PET. Las imágenes de PET fueron adquiridas utilizando un tomógrafo PET/CT. El estudio con el componente ^{11}C Pittsburgh del B-PET consiste en 4 marcos dinámicos de 5 minutos y fue adquirida de 40 a 60 minutos luego de la inyección. El análisis de las imágenes fue realizado utilizando nuestro sistema de procesamiento de información interno.¹² Una tasa de retención de amiloide cortical del PET (valor de captación estandarizada: VCE) fue formulada calculando la captación mediana sobre los voxels en las regiones de interés (RDI) prefrontal, órbito-frontal, parietal, temporal, del cíngulo anterior y del cíngulo posterior/precúnea para cada sujeto y dividiendo esta por la captación mediana sobre los voxels en la RDI de la sustancia gris del cerebelo del atlas.¹³ El atlas y los pasos de registro de imágenes fueron basados en una RMN T1 volumétrica 3D.

El análisis primario fue realizado con un PET amiloide corregido parcialmente por volumen (CPV) basado en RMN. La CPV fue lograda creando mapas de probabilidad tisular voxel para la RMN de cada participante.¹² Cada voxel del PET fue dividido por la proporción estimada de sustancia gris más sustancia blanca en el voxel. Mientras que utilizamos CPV para todos los reportes de los análisis del PET, encontramos que el efecto de la CPV es despreciable. El coeficiente de concordancia de Lin entre el VCE del PET amiloide CPV y no-CPV fue 0,95 en estado basal y 0,94 por cambio anual en VCE.

Métodos estadísticos. Utilizamos prueba de t de 2 muestras y prueba de χ^2 para investigar las diferencias entre grupos CN y afectados.

Estimamos la correlación intraclass (CIC) para evaluar el error de medición asociado con mediciones de VCE del PET amiloide longitudinales ajustando un modelo de efecto mixto de intersecciones al azar más pendientes al azar entre participantes CN, con el tiempo como efecto fijo. Este modelo elimina la variabilidad en cada sujeto de las mediciones repetidas dada por una tasa de cambio lineal en el VCE y divide la variabilidad remanente en: 1) variabilidad denotada por diferencias entre sujetos en el VCE basal, indicado por σ^2_{basal} ; 2) variabilidad debido a diferencias en las tasas de acumulación entre sujetos, denotada por σ^2_{tasa} ; y 3) variabilidad residual que consiste principalmente en error de medición, denotado por σ^2_{error} . Reportamos el CIC como $(\sigma^2_{\text{basal}} + \sigma^2_{\text{tasa}}) / (\sigma^2_{\text{basal}} + \sigma^2_{\text{tasa}} + \sigma^2_{\text{error}})$ e informamos el error estándar residual σ_{error} por sí solo y en escala por la VCE mediana de 1,38; se utilizó esta última cantidad como nuestra medida de error de medición relativo.

Para nuestro análisis primario, utilizando todos los puntos de tiempo disponibles con VCE PET amiloide medidos, adaptamos una pendiente para cada sujeto para representar la tasa de acumulación de amiloide anual. Luego utilizamos regresión lineal para predecir estas tasas de acumulación de amiloide específicas de cada sujeto dados los VCE PET amiloide basales de los participantes. Se evaluaron como covariables edad, sexo, genotipo de *APOE* y diagnóstico clínico basal. El VCE PET amiloide basal fue modelado con un *spline* cúbico restringido con 4 nudos para permitir la variabilidad no lineal de la tasa de acumulación con el VCE basal. Los nudos se colocaron a niveles de VCE de 1,3; 1,5; 2,0 y 2,5 y elegidos para permitir flexibilidad en VCE que eran interpretables y de interés. En nuestra parametrización de los *splines* cúbicos restringidos hay un coeficiente que representa el componente lineal del predictor y 2 coeficientes que representan los componentes no lineales. Testeamos linealidad con una prueba de F investigando la hipótesis nula de que ambos coeficientes no lineales eran cero. Utilizamos un método de Euler modificado para resolver la ecuación diferencial de primer orden para tasa de acumulación de amiloide *vs* VCE PET amiloide basal como descripto por la función de *spline* ajustada y sujeto a la condición de que el tiempo sería de 0 para un VCE de 1,3. En este proceso, teníamos VCE fijos y resueltos para tiempos entre estos valores. La curva integral resultante era lisa y continua, con el VCE PET amiloide en el eje vertical y el tiempo predicho de un valor de 1,3 en el eje horizontal.

RESULTADOS La edad, el sexo o la educación no difirieron entre participantes CN o afectados (tabla).

Como era esperado, el grupo afectado tuvo una proporción de portadores del alelo $\epsilon 4$ de *APOE* mayor y tuvieron una mediana menor en el *Mini-Mental State Examination* que el grupo CN. El VCE PET amiloide basal fue mayor en participantes afectados ($p < 0,001$) y en portadores del alelo $\epsilon 4$ de *APOE* ($p < 0,001$). La edad y el sexo no estuvieron asociados con la carga de amiloide basal.

En nuestro análisis bajo un modelo de efectos mixto, observamos un alto CIC de 0,99. El error estándar residual fue de $\sigma_{\text{error}} = 0,038$. Este valor, cuando es dividido por la mediana del VCE entre controles de 1,38 es aproximadamente 3%. Un CIC de 0,99, acoplado con un error de medición relativo de 3%, sugiere que el error de medición era pequeño.

Incluyendo todos los participantes, la tasa de acumulación de amiloide como función del VCE PET amiloide basal tuvo una morfología de U invertida ($p < 0,001$, prueba no lineal) (figura 1). Las tasas de acumulación fueron bajas en valores de VCE PET amiloide basal bajos. Las tasas aumentaron al máximo en VCE basal alrededor de 2,0 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,9-2,1), por encima del cual las tasas se redujeron llegando a tasas de acumulación de amiloide próximas a cero con valores de VCE basales mayores a 2,7.

Evaluamos edad, sexo, genotipo de *APOE* y diagnóstico clínico como potenciales covariables en el modelo prediciendo la tasa de acumulación como función del VCE basal. La edad no estuvo asociada con la tasa de acumulación de amiloide. Una tendencia de tasas de acumulación de amiloide más altas entre hombres ($p = 0,06$) fue atenuada luego de incluir el VCE PET amiloide basal en el modelo ($p = 0,11$). De manera similar, una tendencia a mayores tasas de acumulación de amiloide entre afectados *vs* CN ($p = 0,06$) fue atenuada luego de incluir el VCE PET amiloide basal ($p = 0,23$) en el modelo. Las tasas de acumulación de amiloide fueron mayores en los portadores del alelo $\epsilon 4$ de *APOE* que en no portadores ($p < 0,001$) y permanecieron casi significativas luego de incluir VCE PET amiloide basal en el modelo ($p = 0,05$). No hubo interacciones significativas con edad, sexo, genotipo *APOE* o diagnóstico clínico y el VCE PET amiloide basal en la tasa de acumulación de amiloide. Por lo tanto, nuestro modelo final no incluyó ninguna de estas covariables.

En la figura 2A, graficamos la tasa de acumulación de amiloide por año como función de la carga de amiloide basal en unidades de VCE. En la figura 2B, graficamos la integral con respecto al tiempo de los datos de la figura 2A, que modela los niveles de amiloide en unidades de VCE en función del aumento del tiempo en años. Estos gráficos se proporcionan basados en todos los participantes (n = 260, en rojo) y también solo entre aquellos participantes cuyos valores PET amiloide basal eran de 1,3 VCE o mayores (n = 212, en azul). Sin embargo, truncando el límite menor en 1,3 hubo un efecto pequeño en ambos gráficos de tasa de acumulación de amiloide *vs* VCE amiloide basal o de

Tabla Características generales y por diagnóstico clínico

Característica	Total (n = 260)	CN (n = 205)	DCL/EA (n = 55)
Edad, a, mediana (RIC) (min., máx.)	79 (75, 83) (70, 94)	78 (75, 83) (71, 94)	81 (77,83) (70, 92)
Masculino, n (%)	162 (62)	124 (60)	38 (69)
Diagnóstico de EA, n (%)	8 (3)	-	8 (15)
Educación, a, mediana (RIC) (min., máx.)	14 (12, 16) (7, 20)	14 (12, 16) (8, 20)	14 (12, 16) (7, 20)
Alelo $\epsilon 4$ de APOE, n (%)	87 (33)	62 (30)	25 (45)
MMSE, median (RIC) (min., máx.)	28 (27, 29) (6, 30)	28 (27, 29) (23, 30)	25 (24, 27) (6, 30)
VCE amiloide basal, mediana (RIC) (min., máx.)	1,40 (1,31; 1,83) (1,18; 3,06)	1,38 (1,30;1,62) (1,18;2,95)	1,94 (1,40; 2,29) (1,22; 3,06)
Número de PET			
2	220 (85)	180 (88)	40 (73)
3	38 (15)	24 (12)	14 (25)
4	2 (1)	1 (0)	1 (2)
Años entre el primer y último PET, mediana (RIC) (min., máx.)	1,3 (1,3; 1,5) (0,9; 5,2)	1,3 (1,2; 1,4) (0,9; 5,2)	1,4 (1,3; 2,0) (0,9; 4,1)
Cambio anual en el VCE amiloide, mediana (RIC) (min., máx.)	0,030 (0,002; 0,063) (-0,080; 0,263)	0,026 (0,001; 0,061) (-0,080; 0,263)	0,048 (0,003; 0,082) (-0,064; 0,226)

Abreviaturas: a = años; CN = cognitivamente normal; DCL = deterioro cognitivo leve; EA = enfermedad de Alzheimer; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; RIC = rango intercuartílico; VCE = valores de captación estandarizados.

Figura 1 Tasas como función de los valores basales de captación de amiloide

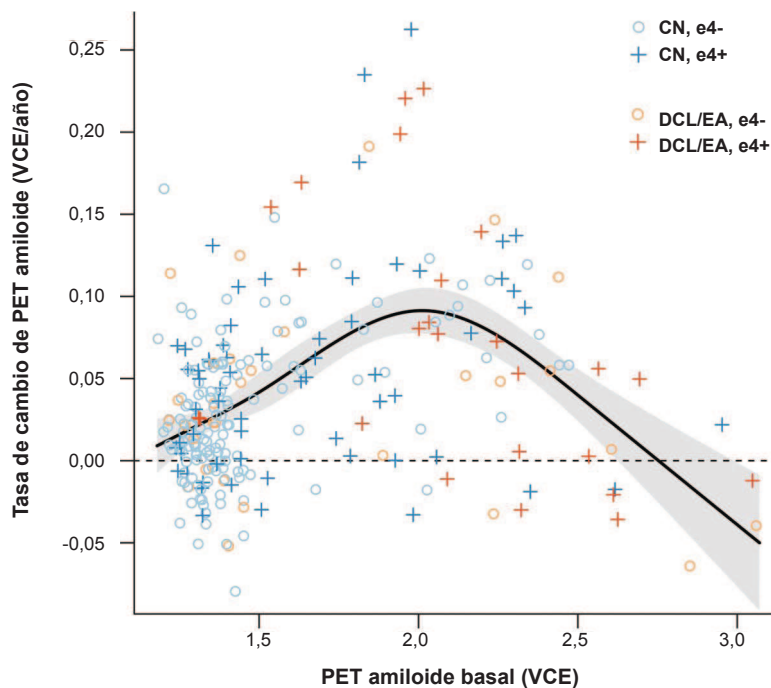


Diagrama de dispersión de la tasa anual de cambio de los valores de captación de PET amiloide estandarizados (VCE) vs VCE PET amiloide basal para todos los sujetos (n = 260). El promedio estimado de la pendiente de un modelo de regresión lineal es mostrado con límites de confianza del 95%. La edad, el sexo, el diagnóstico y el genotipo de APOE no fueron covariables significativas en el modelo y, por lo tanto, no fueron incluidas. Los participantes cognitivamente normales (CN) no portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE están representados por círculos color azul claro, los participantes CN portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE están representados por signos más color azul oscuro, los participantes afectados no portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE están representados por círculos color naranja claro y los participantes afectados portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE están representados por signos más color naranja oscuro. DCL = deterioro cognitivo leve; EA = enfermedad de Alzheimer.

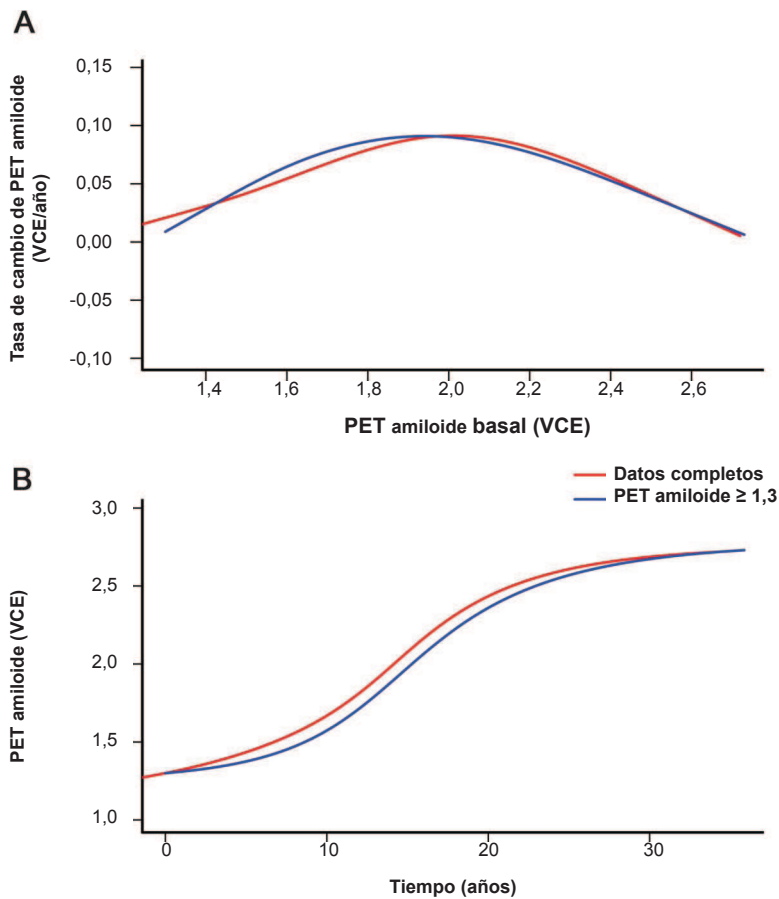
VCE amiloide vs tiempo (figura 2, A y B). Para ambos análisis, el truncado en el límite inferior (de 1,3 VCE) y el no truncado, el mayor VCE en el modelo estaba truncado en 2,7 dada la escasez de datos en valores de VCE mayores que estos.

Estos hallazgos implican una relación sigmoidea entre la carga de amiloide y el tiempo. Esta relación sigmoidea no está ligada directamente a una edad específica, 1 sujeto podría estar aumentando la curva a los 70 y otro podría estar incrementando la curva a los 80. Consecuentemente, el eje de las x en las figuras 2B y 3, están en unidades de tiempo y no de edad. Nuestros datos sugieren que el punto medio en la función sigmoidea (es decir, donde las tasas de acumulación alcanzan un máximo y a partir de donde comienzan a desacelerar) ocurre a un valor de VCE PET alrededor de 2,0 (IC 95% 1,9-2,1) y la carga de amiloide alcanza una asíntota horizontal (es decir, una meseta) con valores de VCE algo por encima de 2,7 (figura 2).

Existen puntos de anclaje simétricos en la curva sigmoidea alrededor del punto medio de 2,0 donde la tasa es máxima, y por encima del cual la función es bastante lineal y ocurren con valores de VCE de aproximadamente 1,5 a 2,5. En la figura 3, proveemos estimaciones del tiempo (en años) requerido para pasar de un VCE PET amiloide basal de 1,5 a una serie de valores más altos entre aquellos participantes en quienes el valor de VCE basal era mayor o igual a 1,3. El tiempo promedio estimado para pasar de VCE de 1,5 a 2,5 es de aproximadamente 15 años.

Como referencia, graficamos las trayectorias de la acumulación de amiloide individual de los participantes como función de la edad entre todos los 195 participantes mediante el método de visualización denominado "spaghetti plots" (figura 4).

Figura 2 Relación entre las tasas con forma de U invertidas de amiloide como función de los valores estandarizados de captación basales con la trayectoria de forma sigmoidea de la acumulación de amiloide con el tiempo



(A) La tasa de acumulación de amiloide por año como función de la carga de amiloide basal en unidades de valores estandarizados basales de amiloide (VCE). La línea roja en A es lo mismo que el gráfico en la figura 1, excepto por el truncamiento ligado superior (véase más abajo). (B) La integral con respecto al tiempo de los datos en (A) que es un modelo de los niveles de amiloide en unidades VCE como función del incremento del tiempo en años. Esos gráficos son provistos para todos los participantes ($n = 260$, en rojo) y solo para aquellos participantes cuyo valor de PET amiloide basal fue de 1,3 VCE o mayor ($n = 212$, en azul). Para ambos análisis, el inferior truncado (en 1,3 VCE) y el no truncado, el VCE superior en el modelo fue truncado en 2,7.

DISCUSIÓN Condiciones ideales para realizar un modelo de las trayectorias de los biomarcadores de la EA requieren de la recolección de baterías de datos completos en múltiples momentos en muchos individuos sobre el curso completo de la enfermedad. Dado que el curso de la enfermedad evaluable con los actuales biomarcadores disponibles puede extenderse a 30 o más años, llevaría décadas recolectar tal conjunto ideal de datos. Una alternativa, sin embargo, es juntar datos de un intervalo de tiempo más corto en muchos participantes para crear modelos verosímiles de enfermedad a largo plazo. Esto es solamente posible, sin embargo, si las series cortas individuales de observaciones de los sujetos pueden ser reconstruidas de una manera que ubica las observaciones de cada individuo en un orden apropiado sobre una medición continua de severidad fisiopatológica. Creemos que indexando participantes individuales por VCE PET amiloide proporciona una

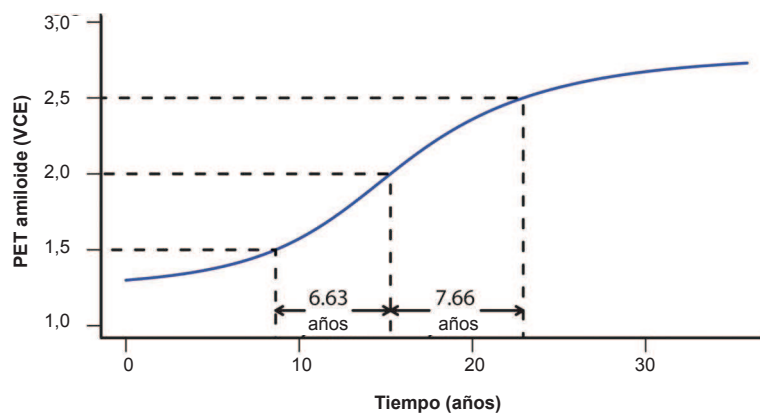
solución válida a este problema en el contexto actual donde estamos evaluando un biomarcador amiloide. Mientras que cada trayectoria del PET individual fue asumida como lineal, esto no impide la realización de inferencias no lineales sobre la deposición de amiloide *vs* tiempo sobre la duración de la enfermedad. El tiempo mediano desde el primer al último PET fue de 1.3 años y representa una pequeña fracción de la duración total de la enfermedad. Así como el intervalo del muestreo se hace más corto, todas las funciones no lineales pueden aproximarse por un ajuste lineal.

Un enfoque diferente a los modelos de los biomarcadores de la EA, que nosotros y otros hemos seguido previamente, es indexar los participantes por el grado de deterioro cognitivo.¹⁴⁻¹⁷ Este enfoque es defectuoso, sin embargo, porque todas las pruebas cognitivas tienen efectos de suelo y techo. La función cognitiva también está mediada por la reserva cognitiva, representando esta la relación entre medidas de biomarcadores de la fisiopatología cerebral subyacente y la variable cognitiva.¹⁸⁻²⁰

Asimismo, la edad no es una forma razonable de medir la severidad fisiopatológica de la EA. En una cohorte de cierta edad, algunos participantes habrían entrado en el camino fisiopatológico de la EA y algunos no. Entre aquellos que habrían entrado, los participantes individuales habrían entrado a diferentes edades. Por lo tanto, combinar diferentes participantes que están indexados por edad sobre el eje de las x no modelaría la carga de amiloide como función de la severidad de la enfermedad y podría oscurecer relaciones fundamentales. Por ejemplo, mientras vemos evidencia de aceleración y luego desaceleración en las tasas de acumulación de amiloide cuando los participantes están indexados en la severidad de la enfermedad por su secuencia metabólica por valores de VCE amiloide basales (figuras 1 y 2A), esta relación no es evidente cuando los participantes están indexados por edad, como en la figura 4.

De todos los biomarcadores de la EA, solo aquellos que miden amiloide cerebral son específicos de la fisiopatología de la EA.²¹⁻²⁴ Los biomarcadores de neurodegeneración de EA son también anormales en condiciones diferentes de la EA como el trauma y el accidente cerebrovascular.³ Esta especificidad de PET amiloide nos permitió evaluar la relación entre VCE PET amiloide basal y tasa de cambio en participantes en los que estábamos más confiados de que estaban en el camino fisiopatológico de la EA. Basados en estudios recientes que favorecieron puntos de corte más tolerantes^{23,25} para detectar evidencia más temprana de amiloidosis cerebral, utilizamos un punto de corte de 1,3 VCE para seleccionar los participantes ($n = 212$) para este subanálisis; sin embargo, los resultados en las figuras 2 y 3 no eran notablemente diferentes con puntos de corte más altos de 1,4 y 1,5. Además, como se ilustra en la figura 2, los resultados fueron solo ligeramente diferentes cuando todos los participantes *vs* solo aquellos con VCE basal mayor de 1,3 fueron incluidos.

Figura 3 Estimaciones del tiempo requerido para pasar de una carga basal de PET amiloide de 1,5 de valores de captación estandarizados a valores mayores



Tiempo previsto para alcanzar valores de PET amiloide comenzando con PET amiloide de 1,5

PET amiloide	Tiempo (años)
1,5	0,00
1,6	1,79
1,7	3,19
1,8	4,40
1,9	5,53
2,0	6,63
2,1	7,77
2,2	8,99
2,3	10,40
2,4	12,09
2,5	14,29
2,6	17,51

Esto es ilustrado en el gráfico de carga de PET amiloide vs tiempo en participantes cuyo valor basal estandarizado (VCE) era mayor o igual a 1,3 (n = 212, en azul de la figura 2B).

Nuestros datos de la figura 4 son similares a otros reportes donde la magnitud del PET amiloide es trazada como función de la edad.^{7,26-29} El hecho de que, a diferencia de otros,^{6,26,29,30} no vimos un incremento total en el VCE basal o en la tasa de acumulación de amiloide con la edad, podría deberse a la ausencia de individuos de menos de 70 años de edad en nuestro conjunto de datos. Datos recientes de autopsias y PET amiloide^{6,28,29} indican que los últimos años de la década de los 50, es la edad en la cual algunos sujetos, particularmente los portadores del alelo $\epsilon 4$ de *APOE*,^{6,26} demuestran por primera vez fisiopatología amiloide significativa.

Los valores de VCE PET amiloide y las tasas de acumulación de amiloide fueron mayores en portadores del alelo $\epsilon 4$ de *APOE* y en participantes afectados. Esta información coincide en gran medida con la literatura existente.^{6,23,26,27,29,31-33} Sin embargo, con el VCE PET amiloide basal en el modelo, la tasa de acumulación de amiloide no estuvo asociada con grupo clínico y, aunque estuvo cerca, esta asociación tampoco alcanzó significancia estadística de $p < 0,05$ para *APOE*. Esto implica que la tasa de acumulación de amiloide está más estrechamente relacionada a la carga

de amiloide que al alelo $\epsilon 4$ de *APOE*, al deterioro cognitivo o a la edad.

Algunos de nuestros sujetos con VCE PET amiloide más altos estaban afectados mientras que otros no lo estaban. Esto es consistente con el concepto de que la relación entre una determinada cantidad de depósito amiloide y la afectación clínica es indirecta. El deterioro cognitivo es una consecuencia directa de la neurodegeneración mientras que la deposición de amiloide es un evento fisiopatológico más temprano y anterior.^{11,34-37} Además, el resultado clínico último de una determinada cantidad de amiloide puede ser modificado por muchos factores. Para una determinada cantidad de amiloide, el deterioro cognitivo puede ocurrir más tempranamente en participantes con exposiciones de riesgo como patologías cerebrales comórbidas, bajo nivel educativo o genes de amplificación de riesgo. Asimismo, el deterioro puede ser retrasado en participantes con exposiciones reductoras de riesgo como educación superior¹⁸⁻²⁰ o genes protectores.

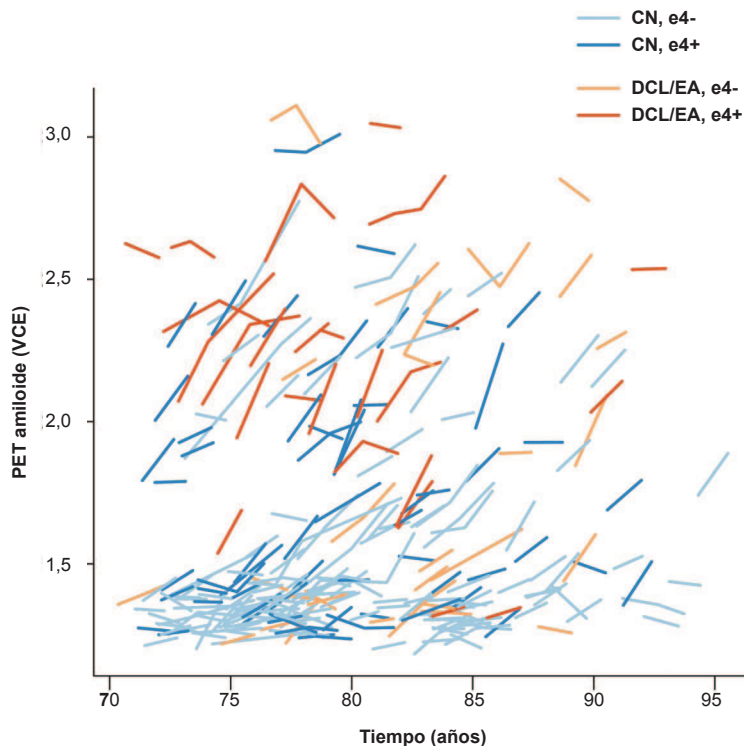
En la figura 2, es evidente que las tasas promedio disminuyen monótonicamente con el VCE basal para VCE basales mayores a 2,0. La tendencia hacia abajo de la tasa por encima de VCE basal de 2,0 es primariamente impulsada por los 47 sujetos con un VCE basal entre 2,0 y 2,7, no por los pocos sujetos con VCE basal mayor a 2,7. El VCE absoluto específico probablemente varíe con diferentes ligandos de PET y diferentes enfoques del análisis de las imágenes del PET.^{22,23,29,38} Nosotros creemos, sin embargo, que nuestras conclusiones sobre la biología de la EA no deberían ser afectadas por variaciones metodológicas.

Un CIC de 0,99 acoplado con un error de medición relativo de 3% sugiere que la precisión de nuestras tasas de medición parecen ser más que adecuadas. Podrían también surgir preguntas sobre sesgo en las tasas de medición en sujetos afectados. Pero, de los 51 sujetos con VCE basal mayor a 2,0, 25 eran CN y 26 eran afectados. En consecuencia, la disminución observada en las tasas de acumulación de amiloide con VCE basal por encima de 2,0 no pueden ser atribuidos a sesgo en las tasas de medición en sujetos afectados en este rango solamente.

Las tasas de cambio fueron negativas en los 4 participantes con VCE basal mayor de 2,7 (figura 1), lo que podría implicar que la carga total de amiloide disminuye con el tiempo en niveles basales muy altos. Como la tasa de medición CIC como función del VCE basal incluye 0 aunque en el VCE más alto (figura 1), nuestros datos no apoyan otra conclusión que no sea que las tasas se acercan a cero en el rango más alto de la carga de amiloide observada. Una tasa de acumulación de 0 por definición implica una meseta en la carga total de amiloide.

Una trayectoria de morfología sigmoidea de la carga de amiloide cerebral como función del tiempo podría ser atribuida a dos efectos diferentes. Uno se relaciona con los límites de sensibilidad de cualquier técnica de medición en los extremos. Los efectos de sensibilidad de mediciones en el suelo (detección) y en el techo (sa-

Figura 4 Trayectoria de los participantes de los valores de PET amiloide estandarizado por edad para todos los sujetos (n = 260)



Los participantes cognitivamente normales (CN) están representados por líneas azules y los participantes afectados, por líneas naranjas. Las líneas de color más claro representan participantes no portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE y las de color más oscuro representan participantes portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE. DCL = deterioro cognitivo leve; EA = enfermedad de Alzheimer.

turación) impartirían una morfología sigmoidea en la distribución de los datos. Una segunda y más profunda explicación es que este es un fenómeno biológico fundamental. Una función de morfología sigmoidea con respecto al tiempo sería consistente con alcanzar un estado de equilibrio a una carga de amiloide alta.⁹

La naturaleza sigmoidea de la acumulación de amiloide con el tiempo también tiene implicancias para la formulación de estrategias terapéuticas.^{39,40} Los datos en la figura 3 implican que existe un intervalo de aproximadamente 15 años entre un VCE de 1,5 y 2,5. Este período donde la pendiente de la curva VCE basal *vs* tiempo es mayor y aproximadamente lineal representa una gran ventana terapéutica para intervenciones de prevención secundaria. Sin embargo, nuestros datos también implican que las intervenciones terapéuticas diseñadas a reducir la tasa de nueva deposición amiloide (nótese la distinción con remover amiloide previamente depositado) podrían ser menos efectivas en pacientes que ya hayan alcanzado la meseta en sus niveles de deposición de amiloide.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Clifford R. Jack: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, contribución de reactivos vitales/herramientas/pacientes, adquisición de los datos, análisis estadístico, supervisión del estudio, obtención de financiamiento. Heather Wiste: Redacción/visión del manuscrito, análisis o interpretación de los datos, análisis estadístico. Timothy G. Lesnick: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, análisis

estadístico. Stephen D. Weigand: Redacción/visión del manuscrito, análisis o interpretación de los datos, análisis estadístico. David S. Knopman: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, adquisición de los datos. Prashanthi Vermuri: Redacción/visión del manuscrito, análisis o interpretación de los datos. Vernon Shane Pankratz: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, análisis estadístico. Mathew L. Senjem: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, contribución de reactivos vitales/herramientas/pacientes, adquisición de los datos, análisis estadístico. Jeffrey L. Gunter: Redacción/visión del manuscrito, análisis o interpretación de los datos, análisis estadístico. Michelle M. Mielke: Redacción/visión del manuscrito, análisis o interpretación de los datos. Val J. Lowe: Redacción/visión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, contribución de reactivos vitales/herramientas/pacientes, adquisición de los datos, supervisión del estudio, obtención de financiamiento. Bradley F. Boeve: Análisis o interpretación de los datos, adquisición de los datos. Ronald C. Petersen: Redacción/visión del manuscrito, obtención de financiamiento.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

Las fuentes de financiamiento incluyen el NIH, National Institute of Aging R01 AG11378, P50 AG16574 y U01 AG06786. La corporación General Electric también proveyó de financiamiento para algunos estudios por imágenes utilizados en este análisis. También fueron apoyados por un US NIH Construction Grant (NIH C06 RR018898), The Alexander Family's Alzheimer's Disease Research Professorship of the Mayo Foundation, USA y el Robert H. and Clarice Smith Alzheimer's Disease Research Program of the Mayo Foundation.

DECLARACIÓN DE INTERESES

C.R. Jack sirve como consultor para Janssen, Bristol-Meyer-Squibb, General Electric y Johnson and Johnson, y está involucrado en estudios clínicos patrocinados por Allon and Baxter, Inc. También recibe financiamiento para investigación del NIH (R01-AG011378, RO1-AG037551, U01-HL096917, U01-AG032438, U01-AG024904) y de la Alexander Family Alzheimer's Disease Research Professorship of the Mayo Foundation. H. Wiste, T. Lesnick y S. Weigand reportan no tener intereses que declarar. D. Knopman sirve como *Deputy Editor* para *Neurology*, sirve en un comité de monitoreo de seguridad de los datos para Lilly Pharmaceuticals, es un investigador en estudios clínicos patrocinados por Janssen Pharmaceuticals y recibe apoyo para investigación del NIH. P. Vermuri reporta no tener intereses que declarar. V.S. Pankratz es financiado por el NIH (R01AG040042, U01AG06786, Mayo Clinic Alzheimer's Disease Research Center/Core C P50AG16574/Core C, and R01AG32990). M. Senjem, J. Gunter y M. Mielke reportan no tener intereses que declarar. V. Lowe sirve en comités de asesoramiento para Bayer Schering Pharma y GE Healthcare, y recibe apoyo para investigación de GE Healthcare, Siemens Molecular Imaging, the NIH (NIA, NCI), the MN Partnership for Biotechnology and Medical Genomics, and the Leukemia & Lymphoma Society. B. Boeve ha servido como consultor para GE Healthcare; recibe regalías editoriales de *The Behavioral Neurology of Dementia* (Cambridge University Press, 2009) y recibe apoyo para investigación de Cephalon, Inc., Allon Therapeutics, Inc., the NIH/NIA, the Alzheimer's Association, and the Mangurian Foundation. R. Petersen reporta recibir honorarios por consultoría de Elan Pharmaceuticals y GE Healthcare, recibe regalías de Oxford University Press y sirve como presidente en comités de monitoreo de datos para Pfizer y Janssen Alzheimer Immunotherapy; y recibe apoyo para investigación de NIH/NIA. Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas.

Recibido el 1 de junio de 2012. Aceptado en su forma final el 25 de septiembre de 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fagan AM, Head D, Shah AR, et al. Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Ann Neurol* 2009;65:176-183.
2. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009;65:403-413.
3. Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol* 2008;63:72-80.
4. Vermuri P, Whitwell JL, Kantarci K, et al. Antemortem MRI based Structural Abnormality iNdex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. *Neuroimage* 2008;42:559-567.

5. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
6. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31:1275-1283.
7. Sojkova J, Zhou Y, An Y, et al. Longitudinal patterns of beta-amyloid deposition in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2011;68:644-649.
8. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
9. Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 2004;62:925-931.
10. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:2856-2866.
11. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:1355-1365.
12. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008;131:665-680.
13. Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1959-1972.
14. Jack CR Jr, Vemuri P, Wiste HJ, et al. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Arch Neurol* 2011;68:1526-1535.
15. Caroli A, Frisoni GB. The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol Aging* 2010;31:1263-1274.
16. Lo RY, Hubbard AE, Shaw LM, et al. Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline. *Arch Neurol* 2011;68:1257-1266.
17. Jack CR Jr, Vemuri P, Wiste HJ, et al. Shapes of the trajectories of 5 major biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69:856-867.
18. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, et al. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol* 2010;67:353-364.
19. Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, et al. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain* 2011;134:1479-1492.
20. Reed BR, Mungas D, Farias ST, et al. Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 2010;133:2196-2209.
21. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131:1630-1645.
22. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-283.
23. Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1404-1411.
24. Sojkova J, Driscoll I, Iacono D, et al. In vivo fibrillar beta-amyloid detected using [11C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. *Arch Neurol* 2011;68:232-240.
25. Mormino EC, Brandel MG, Madison CM, et al. Not quite PIB-positive, not quite PIB-negative: slight PIB elevations in elderly normal control subjects are biologically relevant. *Neuroimage* 2012;59:1152-1160.
26. Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 2010;67:122-131.
27. Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, et al. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2011;69:181-192.
28. Vlassenko AG, Mintun MA, Xiong C, et al. Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal [11C]Pittsburgh compound B data. *Ann Neurol* 2011;70:857-861.
29. Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD Sr, et al. beta-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* 2012;78:387-395.
30. Becker JA, Hedden T, Carmasin J, et al. Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol* 2011;69:1032-1042.
31. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336-3348.
32. Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:6820-6825.
33. Kantarci K, Lowe V, Przybelski SA, et al. APOE modifies the association between Abeta load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology* 2012;78:232-240.
34. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:308-316.
35. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461:916-922.
36. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310-1323.
37. Hyman BT. Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1062-1064.
38. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med* 2011;52:1210-1217.
39. Selkoe DJ. Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nat Med* 2011;17:1060-1065.
40. Sperling RA, Jack CR Jr, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med* 2011;3:111cm33.