

Marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática

Cognitive, biological, anatomical and behavioral markers of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A systematic review

Jasmín Bonilla-Santos,¹ Erika Yisseth Zea-Romero,² Alfreidis González-Hernández,³ Dorian Yisela Cala-Martínez⁴

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta el 50 % de las personas mayores de 85 años y es una de las más comunes en la edad adulta y la causa más frecuente de demencia en los países desarrollados. El objetivo fue determinar cuáles han sido los marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA más estudiados en los últimos 10 años. Se buscaron estudios en las bases de datos Scopus, Pubmed y ScienceDirect. Se identificaron 187 artículos, de los que finalmente se seleccionaron 23 con texto completo. Los estudios correspondieron a marcadores cognitivos (15 estudios), biológicos (8 estudios), anatómicos (3 estudios) y conductuales (2 estudios). Los marcadores identificados permitirán orientar el diseño de programas de detección temprana y futuras intervenciones que disminuyan los efectos neuropatológicos y las alteraciones significativas en la calidad de vida.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve, Marcador, Biomarcador, Revisión sistemática

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that affects 50% of people over 85 years of age and is one of the most common in adulthood and the most common cause of dementia in developed countries. The objective was to determine which have been the most studied cognitive, biological, anatomical and behavioral markers of mild cognitive impairment (MCI) and AD in the last 10 years. Observational studies were searched in the Scopus, Pubmed and Sciencedirect databases. 187 articles were identified, of which 23 with full text were finally selected. The studies corresponded to cognitive (15 studies), biological (8 studies), anatomical (3 studies) and behavioral (2 studies) markers. The identified markers will help guide the design of early detection programs and future interventions that reduce neuropathological effects and significant alterations in quality of life.

Keywords: Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, Marker, Biomarker, Systematic review

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 2, 2021

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta el 50 % de las personas mayores de 85 años¹ y se puede clasificar en inicio precoz (antes de los 60 años) o inicio tardío (después de los 60 años),² la EA es una de las más comunes en la edad adulta y la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados.^{3,4} Se estima que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo viven con demencia y se calcula que para el año 2050 esta cifra aumente a 152 millones de personas.⁵

La combinación de marcadores y factores de riesgo desempeñan un papel fundamental en la caracterización de la EA como un continuo de fenómenos clínicos y biológicos que contribuyen a la detección temprana e intervención de la enfermedad;^{4,6,7} identificar estos marcadores podría ser la fase inicial para disminuir los efectos neuropatológicos y las alteraciones significativas en la calidad de vida.^{6,8}

En el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) definido como un proceso neurodegenerativo prodrómico de la demencia, cuyo déficit más notorio es la memoria episódica (aspecto cognitivo importante para el desempeño en las

¹PhD Neurociencia Cognitiva, Coordinadora de Investigación, Universidad Cooperativa de Colombia sede Neiva

²Psicóloga, Universidad Cooperativa de Colombia sede Neiva

³PhD en psicología con énfasis en Neurociencia, Profesor Universidad Surcolombiana.

⁴Magister en neuropsicología clínica, Investigadora Universidad Cooperativa de Colombia sede Neiva

Correspondencia:

Jasmín Bonilla-Santos

Coordinadora de Investigación, Universidad Cooperativa de Colombia sede Neiva, Colombia

jasmin.bonillas@campusucc.edu.co

actividades de la vida diaria); se evidencian cambios sutiles en el funcionamiento cognitivo 20 años previos a las manifestaciones clínicas, en esta fase de inicio temprano se han priorizado las investigaciones tratando de identificar marcadores preclínicos de la enfermedad.^{3,9,10}

Dentro de los marcadores preclínicos, los que incluyen sintomatología cognitiva han sido los más investigados en razón a la accesibilidad y bajo costo.¹¹ A partir de estas investigaciones se han identificado déficits en la memoria (basada en la familiaridad, episódica, visual), velocidad de procesamiento, desorientación espacial, apraxia, problemas atencionales y funcionamiento ejecutivo entre otros.^{4,9,10,12-17}

Los estudios vinculan otros marcadores biológicos, anatómicos o conductuales con la finalidad de determinar el diagnóstico de la enfermedad.^{7,13,18} La etiopatogenia ha sido analizada por biomarcadores a través del uso de pruebas genéticas, estudios de proteínas del plasma, b-Amiloide como defensa innata y los péptidos en el líquido cefalorraquídeo.^{12,19-23} Los marcadores anatómicos se han especializado en estudiar el volumen del hipocampo (VH), la anatomía estructural de la retina y el volumen cerebral total (VCT) en grupos clínicos y controles.^{8,10,24} Otros estudios han analizado la variable conductual,^{4,25-27} especialmente relacionada con la capacidad financiera (CF), actividad social, cambios emocionales y las alteraciones derivadas de los trastornos del sueño.

Este estudio de revisión sistemática aporta elementos clínicos y análisis en los procesos metodológicos de los estudios realizados para determinar marcadores clínicos de la EA, con el propósito de evidenciar a la luz de los estudios los alcances y las limitaciones en la detección preclínica de la enfermedad, se orientará a partir de la pregunta: ¿Cuáles son los marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer más estudiados en los últimos 10 años?

Metodología

Revisión sistemática de estudios observacionales (transversales y de cohorte o seguimiento) sobre los marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del DCL y EA. Los criterios de inclusión fueron artículos publicados en inglés desde enero del año 2010 hasta mayo del año 2019 que incluían pacientes diagnosticados con DCL y EA. Se excluyeron las publicaciones de más de 10 años, estudios de revisión, fuentes de información impresa y otros idiomas como el español y francés.

Se identificaron los estudios pertinentes mediante una búsqueda realizada por palabras clave en las siguientes bases de datos electrónicas (Scopus, Pubmed and Scienedirect). La sintaxis de búsqueda fue la siguiente:

TÍTULO-ABS-CLAVE ("Predictor Cognitivo" O "Marcador Cognitivo") Y ("Deterioro cognitivo leve" O "Deterioro mental" O "Trastorno neurocognitivo leve" O "Desorden cognitivo" O "Enfermedad de Alzheimer"

O "Demencia senil" O "Envejecimiento patológico" O "Trastornos neurodegenerativos") Y ("Adultos mayores" O Envejecimiento O Vejez)). Filtro año = 2010-2019

Selección de estudios

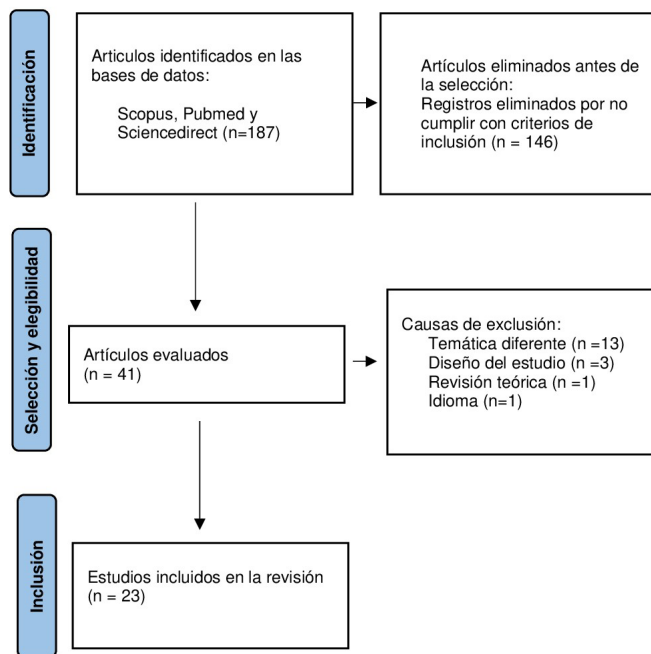


Figura 1. Diagrama de flujo.

Se realizó una preselección de las publicaciones relacionadas con la temática propuesta en esta revisión.

1. Se estableció la selección de artículos completos y se revisó el título y resumen para descartar los estudios no ajustados a la temática.
2. Las publicaciones que superaron los criterios fueron sometidas a su lectura para el posterior análisis e inclusión.
3. Los artículos se clasificaron de acuerdo con el objetivo de la revisión en las siguientes categorías: A) Marcadores cognitivos B) Biomarcadores C) Marcadores anatómicos D) Marcadores conductuales.
4. Se extrajeron datos principales como: referencia, objetivo, diseño, muestra, instrumentos, criterios de inclusión y exclusión, resultados, conclusiones y limitaciones.

Resultados

Se identificaron 187 artículos, de los cuales se seleccionaron 23 con texto completo después de pasar por los diferentes filtros descritos en la metodología. La Figura 1 resume el proceso de selección de los artículos, además, se presenta el análisis de acuerdo con los años de publicación (figura 2) y una relación entre el año de publicación con la clasificación de los marcadores (figura 3).

Autores	Participantes-Métodos	Marcadores	Resultados
Bellasen et al. (2012)	Estudio transversal. Participantes: EA (M= 8, H=8) DCLa (M=4, H=10) DLFT (M=5, H=6) CN (N=63) del Centro de Memoria del Hospital Salpetriere. Se realizó examen neurológico, clínico y neuropsicológico y un procedimiento experimental (memoria espacial y temporal).	Navegación espaciotemporal (marcador conductual)	La memoria de orden temporal probada en una tarea de navegación espacial puede proporcionar un marcador de comportamiento selectivo de EA.
Bilgel et al. (2014)	Estudio transversal. Participantes: (N= 895) inscritos en el BLSA. Se estudiaron marcadores cognitivos para medidas de la memoria episódica y el estado mental.	Memoria episódica verbal inmediata y tardía medida por el CVLT (marcadores cognitivos)	Las puntuaciones de la memoria episódica verbal inmediata medida por el CVLT pueden reflejar más la progresión de la enfermedad de Alzheimer en las primeras etapas preclínicas en comparación con las puntuaciones de memoria episódica verbal tardía.
Edmonds et al. (2016)	Estudio transversal. Participantes: (CN=312, DCL=145) inscritos en ADNI. Se realizó un examen neuropsicológico, biológico (LCR) y se sometieron a imágenes de PET con florbetapir.	Carga amiloide en regiones corticales y subcorticales (Biomarcador)	Los análisis de los datos de imágenes de PET con florbetapir en la cohorte ADNI demuestra patrones únicos de carga amiloide en regiones corticales y subcorticales antes de un diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.
Grilli et al. (2018)	Estudio transversal. Participantes: (Portadores ϵ 4 = 20; no portadores ϵ 4= 22). Los participantes se sometieron a pruebas genéticas (muestras de saliva), Un examen neuropsicológico que evalúa procesos cognitivos básicos y complejos.	Memoria emocional (marcador cognitivo)	En comparación con los adultos mayores portadores ϵ 4, los participantes no portadores mostraron un efecto de mejora emocional, que permite establecer los déficits en la memoria emocional como un marcador cognitivo temprano de deterioro anormal.
Hazlett et al. 2015	Estudio transversal. Participantes: (FH + = 18; FH -=24). Los participantes se sometieron a diferentes pruebas clínicas y neuropsicológicas.	Funcionamiento ejecutivo (marcador cognitivo)	Los participantes con antecedentes familiares de Alzheimer se asociaron significativamente con un peor desempeño del funcionamiento ejecutivo en el WCST, por lo tanto, las habilidades ejecutivas pueden permitir una mejor predicción del deterioro cognitivo y la posible progresión a la EA.
Honea et al. (2013)	Estudio transversal. Participantes: (CN = 175, DCL = 316, EA = 154) inscritos en ADNI. Se	FNDC (Biomarcador)	El análisis genético de imágenes sugiere que la variación genética del FNDC puede desempeñar un papel en los déficits

Figura 2. Relación año de publicación de los artículos seleccionados.

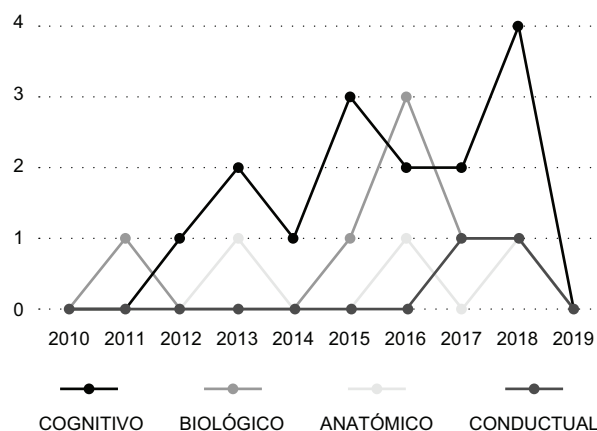


Figura 3. Relación año de publicación y clasificación de marcadores

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Primera parte)

Autores	Participantes-Métodos	Marcadores	Resultados
Bellasen et al. (2012)	Estudio transversal. Participantes: EA (M= 8, H=8) DCLa (M=4, H=10) DLFT (M=5, H=6) CN (N=63) del Centro de Memoria del Hospital Salpetriere. Se realizó examen neurológico, clínico y neuropsicológico y un procedimiento experimental (memoria espacial y temporal).	Navegación espaciotemporal (marcador conductual)	La memoria de orden temporal probada en una tarea de navegación espacial puede proporcionar un marcador de comportamiento selectivo de EA.
Bilgel et al. (2014)	Estudio transversal. Participantes: (N= 895) inscritos en el BLSA. Se estudiaron marcadores cognitivos para medidas de la memoria episódica y el estado mental.	Memoria episódica verbal inmediata y tardía medida por el CVLT (marcadores cognitivos)	Las puntuaciones de la memoria episódica verbal inmediata medida por el CVLT pueden reflejar más la progresión de la enfermedad de Alzheimer en las primeras etapas preclínicas en comparación con las puntuaciones de memoria episódica verbal tardía.
Edmonds et al. (2016)	Estudio transversal. Participantes: (CN=312, DCL=145) inscritos en ADNI. Se realizó un examen neuropsicológico, biológico (LCR) y se sometieron a imágenes de PET con florbetapir.	Carga amiloide en regiones corticales y subcorticales (Biomarcador)	Los análisis de los datos de imágenes de PET con florbetapir en la cohorte ADNI demuestra patrones únicos de carga amiloide en regiones corticales y subcorticales antes de un diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.
Grilli et al. (2018)	Estudio transversal. Participantes: (Portadores ϵ 4 = 20; no portadores ϵ 4= 22). Los participantes se sometieron a pruebas genéticas (muestras de saliva), Un examen neuropsicológico que evalúa procesos cognitivos básicos y complejos.	Memoria emocional (marcador cognitivo)	En comparación con los adultos mayores portadores ϵ 4, los participantes no portadores mostraron un efecto de mejora emocional, que permite establecer los déficits en la memoria emocional como un marcador cognitivo temprano de deterioro anormal.
Hazlett et al., 2015	Estudio transversal. Participantes: (FH + = 18; FH -=24). Los participantes se sometieron a diferentes pruebas clínicas y neuropsicológicas.	Funcionamiento ejecutivo (marcador cognitivo)	Los participantes con antecedentes familiares de Alzheimer se asociaron significativamente con un peor desempeño del funcionamiento ejecutivo en el WCST, por lo tanto, las habilidades ejecutivas pueden permitir una mejor predicción del deterioro cognitivo y la posible progresión a la EA.
Honea et al. (2013)	Estudio transversal. Participantes: (CN = 175, DCL = 316, EA = 154) inscritos en ADNI. Se examinaron IRM, PET, marcadores biológicos, evaluación clínica y neuropsicológica para medir la progresión del DCL y EA temprana.	FNDC (Biomarcador)	El análisis genético de imágenes sugiere que la variación genética del FNDC puede desempeñar un papel en los déficits cognitivos relacionados con la EA, así como en la neurodegeneración cerebral.
Kandel et al. (2016)	Estudio transversal. Participantes: (N= 158) ADNI2 y ADNI-GO. Se sometieron a pruebas genéticas (exploraciones con florbetapir-PET para medidas de la amiloidosis cerebral, genotipado APOE, fluorodeoxiglucosa-PET, RM y pruebas neuropsicológicas.	WMH) (Biomarcador)	La WMH debe considerarse como un biomarcador potencial para la EA preclínica además de las pruebas cognitivas y biomarcadores de imágenes más utilizados.
Kao et al. (2015)	Estudio transversal. Participantes: (CN= 401, DCL= 116, DCM= 62). Se les aplicó el MMSE, el método de puntuación de calcio de Agatston y otros factores de riesgo asociados al deterioro.	Alto índice de calcio de Agatston de la arteria carótida intracraneal (biomarcador)	La carga ACI, cuantificada por la puntuación de calcio de Agatston, se asoció significativamente con la edad, el nivel educativo, la hipertensión y la diabetes mellitus y fue un factor de riesgo significativo para la función cognitiva.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Segunda parte)

Autores	Participantes-Métodos	Marcadores	Resultados
Killin et al. (2018)	Estudio transversal. Participantes sanos mayores (M=14, H=10) Participantes sanos jóvenes (M=18, H=6). Se realizaron pruebas neuropsicológicas y sus resultados fueron comparados a través de un experimento mixto equilibrado.	Memoria visual medida por el TMB (marcador cognitivo)	Existe un efecto significativo de la edad en el recuerdo libre en el FCSRT-IR a diferencia de la tarea TMB. Es más probable que la tarea TMB sea específica de las alteraciones de la memoria que son independientes de la edad.
Laczó et al. (2017)	Estudio transversal. Participantes: (CN=53, DCLa=55). Se realizó un examen y pruebas de navegación en el espacio real dentro de los 2 meses posteriores a la resonancia magnética cerebral.	Navegación espacial (marcador cognitivo)	La navegación espacial, un marcador cognitivo conocido de la EA temprana, puede distinguirse de otras funciones cognitivas. Por lo tanto, su evaluación junto con otras funciones cognitivas importantes puede ser muy beneficiosa en términos de obtener un perfil neuropsicológico completo de la enfermedad.
López et al. (2016)	Estudio de cohorte. Participantes: (DCL =33; DCLs = 21; DCLp = 12). Evaluaron el rendimiento neuropsicológico y muestras de sangre (genotipo APOE) de los pacientes cada 6 meses durante 2 años.	Volumen del hipocampo izquierdo (Marcador anatómico), la potencia theta de la corteza occipital (biomarcador) y funciones visoperceptivas (Marcador cognitivo)	La combinación del volumen del hipocampo izquierdo, la potencia theta de la corteza occipital y los puntajes de la subprueba de copia del dibujo del reloj predijeron la conversión a EA con un 100% de sensibilidad y un 94,7% de especificidad.
Nicolai et al. (2017)	Estudio de cohorte. Participantes: (CN=66, DCL=49) Se realizó un examen neuropsicológico y una medida de rendimiento de la CF al inicio del estudio y dos años de seguimiento.	Capacidad financiera (actividad instrumental compleja de la vida diaria) marcador conductual	Las personas con DCL mostraron una disminución significativa en CF y la mayoría de las variables cognitivas a diferencia de los sujetos sanos que demostraron un rendimiento relativamente estable.
Niedźwieńska et al. (2017)	Estudio transversal. Participantes: (DCLa= 38, CN= 46) Se realizó una evaluación neuropsicológica para evaluar la memoria episódica, atención, funciones ejecutivas y un procedimiento experimental de memoria prospectiva focal y no focal.	Memoria prospectiva focal (marcador cognitivo)	En comparación con los controles sanos, los participantes con DCL se vieron significativamente afectados en la tarea focal de MP, pero no en la tarea no focal.
Niedźwieńska & Kvavilashvili, (2018)	Estudio transversal. Participantes: (DCLa= 23, CN= 25) Se realizó un examen neuropsicológico y un experimento que consistía en completar una tarea de vigilancia (recuerdos involuntarios, situación actual y futura).	Déficit de recuperación espontánea (marcador cognitivo)	Las palabras de referencia incidentales fueron menos efectivas para activar automáticamente los recuerdos en los participantes con DCL que en controles sanos, lo que indica que estos hallazgos brindan un fuerte apoyo a la hipótesis del déficit de recuperación espontánea en los pacientes con DCL.
Santos et al. (2018)	Estudio longitudinal. Participantes: (N= 56) con múltiples factores de riesgo para EA. Se realizó una evaluación clínica y tomografías de emisión de positrones y de coherencia óptica del dominio espectral.	Anatomía estructural de la retina (fibra nerviosa retiniana muscular) (marcador anatómico)	Los hallazgos sugieren que una disminución en el volumen de FNRM es el primer cambio retiniano estructural detectable asociado con EA.
Sapkota et al. (2018)	Estudio transversal. Participantes: (CN= 35, DCL= 25, EA= 22). Se realizó una serie de tres comparaciones por pares y se utilizó la tecnología de aprendizaje automático de análisis de bosque aleatorio (RFA) para evaluar la importancia predictiva relativa de hasta 19 biomarcadores de los seis dominios de riesgo de EA. Se realizó un examen cognitivo y tomaron muestras de saliva.	1. Discriminar EA de CN: Panel de metabolitos EA y 2 marcadores cognitivos (velocidad y memoria). 2. Discriminar EA de DCL: Panel de metabolitos EA/DCL y 2 marcadores cognitivos (velocidad y memoria). 3. DCL de CN: Panel de metabolitos DCL y siete marcadores (presión del pulso, panel de metabolitos de DCL, memoria, actividad cognitiva novedosa, APOE, actividad social y MMSE).	Los marcadores de riesgo de múltiples modalidades contribuyen a la predicción, clasificación o diagnóstico de estados cognitivos como DCL y EA.
Schoemaker et al. (2016)	Estudio transversal. Participantes: (Portadores APOE= 21, no portadores = 60). Se realizó una evaluación cognitiva, se probó el efecto del estado APOE ε4 en la familiaridad y se realizó un paradigma experimental (tarea de recolección y familiaridad).	Memoria basada en la familiaridad (marcador cognitivo)	Los portadores APOE ε4 mostraron una reducción significativa en la familiaridad, lo que indica que el rendimiento en la familiaridad podría representar un marcador cognitivo temprano para las personas con riesgo de EA.
Segkouli et al. (2015)	Estudio transversal. Participantes: (CN=15, DCL=10) Se realizó un estudio piloto para retener las pruebas propuestas como parte del desarrollo general de la prueba de detección de DCL. Se realizó un examen neuropsicológico.	Producción y fluidez verbal, capacidad semántica asociada con la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento. (marcador cognitivo)	Los hallazgos indican que el lenguaje podría ser un marcador cognitivo sensible en estadios preclínicos de DCL.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Tercera parte)

Autores	Participantes-Métodos	Marcadores	Resultados
Tan et al. (2011)	Estudio transversal. Participantes: (M= 1,311, H= 1,128). Se realizó una evaluación neuropsicológica de memoria verbal, visual y función ejecutiva. Además, se examinaron variables biológicas (diabetes, VCT, VH, entre otros). Los análisis se distribuyeron en 3 modelos de resultados (a, b y c).	Diabetes mediada por una patología vascular (biomarcador)	La diabetes clínica y los marcadores de disfunción metabólica de la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia se asociaron con signos de envejecimiento cerebral acelerado y un peor desempeño en pruebas de función ejecutiva.
Tripathi et al. (2015)	Estudio transversal. Participantes: (DCL=22, CN=20) Los participantes fueron examinados para detectar demencia, posteriormente se realizó una evaluación neuropsicológica que evalúa memoria episódica, atención, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidades constructivas.	Memoria episódica (marcador cognitivo)	Los participantes con DCL mostraron deficiencias en la memoria y el funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, las medidas de la memoria episódica surgieron más específicamente como una herramienta sensible para identificar el DCL y podrían ser un posible marcador cognitivo.
Tu et al. (2017)	Estudio transversal. Participantes: (SIVD= 35, EA= 40, CN=33). Se realizaron pruebas de serología, evaluación neuropsicológica y estudios de resonancia magnética cerebral (incluyendo DTI) incluidos los valores de AF y DM.	Patologías de la materia blanca y gris (biomarcador)	Estos resultados son consistentes con el conocimiento a priori de que las patologías de la materia blanca y gris ocurren en el curso temprano de la EA.
Weinstein et al. (2013)	Estudio de cohorte. Participantes 1 (1679 sin accidente cerebrovascular, EA y otras afecciones neurológicas). Se realizó una IRM y se aplicó una batería cognitiva entre 1999 y 2004. Participantes 2 (1456 cohorte original de Framingham entre 1976-1978). Se compararon los dos grupos de estudio.	VH, VCT (biomarcadores), memoria verbal y visual, razonamiento abstracto y lenguaje (marcador cognitivo).	El VCT está relacionado con el riesgo de accidente cerebrovascular en la muestra de descendientes más jóvenes y con el riesgo de EA en los supervivientes de edad avanzada. Múltiples pruebas, como las verbales y la memoria visual, el razonamiento abstracto y el lenguaje, fueron predictivos del riesgo de EA.
Wolk et al. (2013)	Estudio transversal. (CN=50, DCLa=32) del "Penn Memory Center." Todos los pacientes se sometieron a una evaluación clínica, pruebas psicométricas descritas por el Centro Nacional de Coordinación de paradigma experimental para estimar el recuerdo y la familiaridad y análisis de resonancia magnética para la "firma cortical de EA."	Memoria basada en la familiaridad (marcador cognitivo)	Estos hallazgos sugieren que las alteraciones de la familiaridad pueden ser específicas para la EA temprana y una herramienta potencialmente útil para discriminar la enfermedad de los efectos de la edad.

Note. ACI= arteria carótida interna; ADNI= iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer; AF= anisotropía fraccional; BLSA= estudio longitudinal de envejecimiento de Baltimore; CN= controles normales; CF= capacidad financiera; CVLT= prueba de aprendizaje verbal de california; DCL= deterioro cognitivo leve; DLFT=degeneración del lóbulo frontotemporal; DCLs= grupo cognitivo estable; DCLp= grupo cognitivo progresivo; DTI= imagen del tensor de difusión; DM= difusividad media; EA= enfermedad de Alzheimer; FH += antecedentes familiares de primer grado; FH - = sin antecedentes familiares de primer grado; FNDC= factor neurotrófico derivado del cerebro; FNRM=fibra nerviosa retiniana muscular; FCSRT=test de memoria libre y selectivamente facilitado; H= hombre; IRM= imagen por resonancia magnética; LCR= líquido cefalorraquídeo; M= mujer; MMSE= mini-examen del estado mental; MP=memoria prospectiva; PET= tomografía por emisión de positrones; RFA= análisis de bosque aleatorio; RM= resonancia magnética; TMB= tarea temporal de conjunción de memoria visual; VCT= volumen cerebral total; VH= volumen del hipocampo; WMH= volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca; WCST= test de Wisconsin

De los 23 estudios, 15 reportaron marcadores cognitivos, 8 biomarcadores, 3 anatómicos y 2 conductuales de la EA y DCL. En la tabla 1 se presenta el compendio de los estudios incluidos en la presente revisión y se proporciona información detallada sobre las características de los estudios incluidos y en la tabla 2 se clasifican los marcadores de acuerdo con los instrumentos utilizados (cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales).

Marcadores cognitivos

Existe interés en identificar marcadores cognitivos que discriminen el cambio cognitivo "normal" asociado con la edad y el patológico, derivado de la EA en eta-

pas prodrómicas e incluso preclínicas. Los estudios de los marcadores cognitivos exploraron especialmente los procesos relacionados con la memoria episódica, de orden temporal, emocional, verbal, visual, prospectiva focal, recuperación espontánea y reconocimiento.

La memoria episódica verbal inmediata es más sensible a presentar alteraciones, por ende, los principales instrumentos para medirla han sido la prueba de aprendizaje verbal de california (CVLT)¹³ y el FCSRT-IR en fases preclínicas del DCL.¹⁴

Otra hipótesis cognitiva estudiada ha sido la alteración temprana de la memoria de orden espaciotemporal; evaluada a través de tareas de navegación activa no verbal

en el estudio de Bellassen, Iglói, de Souza, Dubois, Rondi-Reig²⁸ en una muestra de 41 participantes (EA=16, DCL=14, demencia frontotemporal=11). Aunque se enuncia las limitaciones respecto a la potencia de la muestra, los resultados del estudio concluyen que la tarea permite discriminar entre sujetos con EA y DCL de los controles sanos (CN) y pacientes con demencia frontotemporal -marcador cognitivo conductual- para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer.

La memoria emocional²⁹ fue estudiada como marcador cognitivo en portadores cognitivamente sanos y no portadores de la apolipoproteína E y alelo $\epsilon 4$, a través de tareas de evocación y reconocimiento de oraciones con valencia emocional negativa y neutras. Los reportes indicaron que no hubo diferencias entre los grupos respecto al reconocimiento de las oraciones semánticas sino en las que tienen contenido emocional. Los portadores del alelo $\epsilon 4$, a diferencia de los no portadores, no mostraron un efecto atenuante en la memoria de autorreferencia ni mejoría en la memoria emocional; lo que lleva a concluir que el efecto de la autorreferencia se encuentra comprometida en el deterioro de la memoria emocional presente en la EA.

Otro estudio también revisó la memoria de reconocimiento, no se centró en el proceso de recuerdo sino en la familiaridad, en adultos jóvenes, adultos mayores cognitivamente sanos (CS) y pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa),¹⁶ encontraron que el recuerdo, mas no la familiaridad, se afecta en los adultos mayores CS comparado con los adultos jóvenes; al correlacionar la medida de familiaridad con el biomarcador cortical en el grupo CS y DCLa, el estudio sugirió a la memoria de familiaridad como un posible biomarcador sensible a los cambios cerebrales específicos de la EA en la fase preclínica y prodrómica. Por otra parte, Schoemaker, Poirier, Escobar, Gauthier y Pruessner¹⁵ reportan diferencias significativas en la medida de la familiaridad en individuos portadores del APOE $\epsilon 4$ en comparación con los no portadores, con independencia de la edad, educación o género entre los grupos.

La memoria visual de conjunción ha sido estudiada como marcador cognitivo independiente de los cambios en el envejecimiento normal. Killin, Abrahams, Parra y Della¹⁴ compararon la sensibilidad de las pruebas cognitivas FCSRT-IR y TMB en jóvenes y adultos sanos para discriminar el efecto de la edad en la ejecución de las dos tareas; aunque los dos instrumentos son sensibles para discriminar pacientes con EA y sanos, el paradigma de TMB se afecta menos por los sistemas de memoria relacionado a los sistemas de memoria hipocampal.

Los déficits de recuperación espontánea³⁴ han sido estudiados en sujetos con DCL amnésico (DCLa) comparados con controles sanos (CS); a partir de dos tareas de Memoria Prospectiva (MP), una focal basado en la recuperación espontánea y otra no focal fundamentada en procesos de monitoreo estratégico. Los resultados sugirieron

diferencias significativas en el rendimiento para tareas focales, que representa un déficit de recuperación espontánea en la MP para el grupo de DCLa.

Niedźwieńska y Kvavilashvili³⁰ evaluaron el funcionamiento de tareas atencionales de vigilancia con monitoreo del contenido del pensamientos espontáneos o recuerdos involuntarios durante la tarea en DCLa y CS. Los resultados denotaron que, aunque no existieron diferencias en la ejecución de la tarea de vigilancia entre los grupos, el grupo con DCLa tuvo menor interferencia de pensamientos espontáneos sobre recuerdos o episodios del pasado no relacionados con el contenido explícito de la tarea atencional y mayor lentitud al responder a estímulos objetivo con respecto al grupo de CS. Los investigadores concluyeron que las personas con DCLa al presentar disminución en la actividad cognitiva general, tienen menos pensamientos espontáneos mientras realizan tareas que no requieren de concentración y atención; sugiriendo que las pruebas cognitivas que miden la propensión a experimentar pensamientos espontáneos no relacionados con la tarea pueden considerarse como marcadores cognitivos tempranos de EA.

Se exploró la contribución de la Navegación Espacial (NE) egocéntrica que depende de la posición del sujeto y aloécéntrica, independiente de la posición de un individuo, que consistía en proporcionar un espacio real para realizar una tarea con objetivo oculto, realizado dos meses después de una resonancia magnética para calcular los volúmenes del hipocampo izquierdo y derecho; el objetivo fue determinar si la tarea de NE se diferencia del funcionamiento en procesos cognitivos como la memoria verbal y no verbal, función ejecutiva y visuoespacial, memoria de trabajo, atención y lenguaje, en pacientes con DCLa y CS mayores de 60 años de edad. Los resultados muestran que el rendimiento de NE no se asoció con el rendimiento de funciones cognitivas en CS. La función ejecutiva se asoció mínimamente con la navegación aloécéntrica y la memoria verbal con la navegación egocéntrica entre las personas con DCLa. Por otra parte, los volúmenes del hipocampo izquierdo y derecho no se asociaron con la navegación aloécéntrica con el rendimiento de ambos grupos en otras funciones cognitivas, aunque si hubo varianza en la NE aloécéntrica en DCLa.³

Las investigaciones se han centrado en el estudio de las clasificaciones de la memoria como el principal proceso cognitivo alterado en el Alzheimer; sin embargo, no es el único dominio cognitivo alterado en esta enfermedad. Hay estudios que han demostrado la existencia de otras variantes en la EA que implican la alteración de procesos cognitivos como relacionados con las funciones ejecutivas,⁷ el lenguaje,¹⁰ la velocidad de procesamiento y el razonamiento abstracto.^{4,17}

Hazlett et al.⁷ evaluaron el funcionamiento ejecutivo a través del test de clasificación de tarjetas Wisconsin en

personas con y sin antecedentes familiares de EA, mostraron que las dificultades para completar las categorías, bajo porcentaje de respuestas de nivel conceptual e incremento en los errores, son mayores en el grupo con antecedentes familiares, que a su vez se asocian con la disminución del funcionamiento en las actividades de la vida diaria; el Wisconsin ha demostrado ser sensible para discriminar a los individuos con EA de los controles y los tipos de demencia. Weinstein et al.¹⁰ y Segkouli et al.¹⁷ evaluaron la producción, fluidez verbal y capacidad semántica del lenguaje a través de la aplicación de pruebas lingüísticas en sujetos con DCL y CS. Los déficits concretos de producción y fluidez verbal, la velocidad de procesamiento y el razonamiento abstracto, pueden distinguir el DCL del envejecimiento normal, de tal manera que el lenguaje podría ser reconocido como un marcador cognitivo sensible en estadios preclínicos de EA.

Marcadores biológicos

Edmonds et al.⁶ se centraron en examinar la carga de amiloide cortical y subcortical medida por Tomografía de Emisión de Positrones Florbetapir (PET) en una muestra de 312 CS y 145 con DCL inscritos en la iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI). El estudio sugiere que el depósito de amiloide subcortical ocurre en estadios tempranos de la enfermedad y la acumulación de amiloide puede ser más completa en las áreas subcorticales en relación con las áreas corticales, incluso en las primeras fases de la EA preclínica. Honea et al.²³ se enfocaron en utilizar los neotipos de imagen y los fenotipos cognitivos que se han asociado con la EA y probar si los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de variación genética del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) impactan la imagen cerebral relacionada con la EA en una muestra de 645 participantes (CN=175, DCL=316, EA=154). Los análisis genéticos por imágenes deducen que, aunque la variación genética del FNDC no está asociada específicamente con un diagnóstico, puede desempeñar un papel importante en el envejecimiento o la neurodegeneración cerebral relacionada con la EA, específicamente en el hipocampo.

Otros autores investigaron el papel de la reserva y el rendimiento cognitivo, Volumen del Hipocampo (VH), el genotipo APOE y las fuentes de energía de magnetoencefalografía (MEG) como predictores de conversión a EA en 33 pacientes con DCL (DCL estable=21, DCL progresivo=12). A partir de este estudio se evidencia que la combinación del VH izquierdo, la potencia theta de la corteza occipital y los puntajes de la subprueba de copia del dibujo del reloj predijeron la conversión a EA con un 100% de sensibilidad y un 94,7% de especificidad.⁸

Se correlacionaron las hiperintensidades de la materia blanca (WMH) con la patología de la EA a través de la utilización de una variedad de biomarcadores para predecir la

presencia de la patología preclínica de la EA en una población cognitivamente normal. Concluyeron que las WMH están asociadas con la evidencia de biomarcadores de amiloide cerebral en la etapa preclínica asociado al bajo funcionamiento en pruebas cognitivas y biomarcadores.³¹ Otro estudio se centró en comparar los resultados de las pruebas de evaluación cognitiva y los parámetros de imagen del tensor de difusión (DTI) incluidos los valores de anisotropía fraccional (AF) y difusividad media (DM) en una muestra de 108 participantes (CN=33, enfermedad vascular isquémica subcortical=35, EA=40). En conclusión, los autores identificaron una relación crítica entre las WMH y los parámetros de DTI indicando que las patologías de la materia blanca y gris ocurren en el curso temprano de la EA.³³

Kao et al.³² se enfocaron en investigar si la carga de calcificación intracraneal de la arteria carótida interna (ACI) es un predictor significativo para el deterioro cognitivo en 579 participantes (CN= 401, DCL=116, Deterioro cognitivo moderado=62), evaluados a través del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) y el método de puntuación de calcio de Agatston. Se asoció mayor puntuación intracraneal ACI Agatston con la presencia de más déficit cognitivo.

Asimismo, un estudio con un enfoque multimodal buscó determinar la importancia de múltiples biomarcadores de riesgo (metabolitos salivales, polimorfismos genéticos, salud funcional, actividades de la vida diaria, cognición y biodemográfico) del DCL y EA a través de la tecnología de aprendizaje automático de análisis de bosque aleatorio (RFA) en una muestra de 82 sujetos (CN=35, DCL=25, EA=22). Los resultados indicaron que los marcadores de riesgo de múltiples modalidades contribuyen a la predicción, clasificación o diagnóstico de la enfermedad.⁴

Tan et al.¹ se enfocaron en relacionar de manera integral todos los componentes de la desregulación metabólica con la función cognitiva y la resonancia magnética (RM), en una población adulta comunitaria relativamente sanos de 2,439 de 61 a 69 años, a través de una evaluación neuropsicológica y exámenes de variables biológicas. Se asoció la desregulación metabólica (resistencia a la insulina) con volúmenes cerebrales y función ejecutiva más bajos. La presencia de prediabetes y diabetes, así como la hiperglucemia, aceleran el envejecimiento estructural y cognitivo del cerebro, pero esta condición no aclara efectos directos implicados en la neuropatología de la EA.

Marcadores anatómicos

López et al.⁸ y Weinstein et al.¹⁰ han estudiado de manera simultánea una variedad de marcadores, cuya hipótesis corroboró que el VH muestra una asociación fuerte con la conversión a la EA y que su combinación junto con diferentes marcadores biológicos y cognitivos está relacionada con el riesgo de EA.

Así mismo, Weinstein et al.¹⁰ concluyen que el VCT se encuentra relacionado con el riesgo de accidente cerebrovascular en una muestra de descendientes jóvenes y con el riesgo de EA en los supervivientes de edad avanzada de la cohorte original del estudio de Framingham.

Por otro lado, un estudio²⁴ se centró en comparar los cambios en el volumen y grosor en todas las capas neuronales de la retina, a través de una tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en una muestra de participantes CS y con EA preclínica. Los resultados indican una disminución significativa en el volumen de la capa de fibra nerviosa retiniana muscular (FNRM) en los pacientes que se encuentran en etapas preclínicas en comparación con los CS; concluyendo así que una disminución en el volumen de FNRM es el primer cambio retiniano estructural detectable asociado con EA.

Marcadores conductuales

Niccolai et al.²⁵ corroboraron la hipótesis de investigaciones que han demostrado que las habilidades financieras son vulnerables en las etapas de la EA a través de una muestra de 115 participantes (CS=66, DCL=49) sometidos a pruebas que incluyen medidas de funcionamiento

cognitivo global, atención, lenguaje, entre otras y una medida de rendimiento de la Capacidad Financiera (CF) durante el inicio del estudio y en los 2 años de seguimiento. Las personas con DCL mostraron una disminución significativa en la CF y la mayoría de las variables cognitivas a diferencia de los CS cuyo rendimiento fue estable en el tiempo. Por otro lado, la actividad social fue identificada como un marcador conductual; Sapkota et al.⁴ indican que la menor frecuencia de actividades cognitivas novedosas y la poca interacción social predicen el DCL.

Discusión

A pesar de que el número de artículos en esta revisión fue limitado (N=23), existen hallazgos importantes relacionados con marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales que lograrían contribuir de manera significativa en la detección temprana de la EA. Los resultados encontrados en los últimos 10 años señalan a los marcadores biológicos y cognitivos como los más estudiados para predecir la ocurrencia de la enfermedad, entre las variables analizadas por diferentes estudios se incluyen la memoria episódica, visual, basada en la familiaridad, prospectiva focal, velocidad de procesamiento, lenguaje,

Tabla 2. Categorización de los marcadores identificados.

Marcadores	Participantes-Métodos	Autor
Cognitivos	Memoria episódica	Bilgel et al. (2014), Tripathi et al. (2015)
	Memoria emocional	Grilli et al. (2018)
	Memoria verbal	Weinstein et al. (2013)
	Memoria visual	Weinstein et al. (2013), Killin et al. (2018)
	Memoria prospectiva focal	Niedźwieńska et al. (2017)
	Memoria basada en la familiaridad	Wolk et al. (2013), Schoemaker et al. (2016)
	Déficit de recuperación espontánea	Niedźwieńska & Kvavilashvili (2018)
	Funcionamiento ejecutivo	Hazlett et al. (2015)
	Velocidad de procesamiento	Segkouli et al. (2015), Sapkota et al. (2018)
	Lenguaje	Weinstein et al. (2013)
	Producción y fluidez verbal	Segkouli et al. (2015)
	Capacidad semántica	Segkouli et al. (2015)
	Razonamiento abstracto	Weinstein et al. (2013)
	Funciones visoperceptivas	López et al. (2016)
	Navegación espacial	Laczó et al. (2017)
Navegación espaciotemporal	Bellassen et al. (2012)	
Biológicos	Carga amiloide en regiones corticales y subcorticales	Edmonds et al. (2016)
	Variación genética del factor neurotrófico derivado del cerebro	Honea et al. (2013)
	Volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca	Kandel et al. (2016)
	Alto índice de calcio de Agatston de la arteria carótida intracraneal	Kao et al. (2015)
	Potencia theta de la corteza occipital	López et al. (2016)
	Diabetes mediada por una patología vascular	Tan et al. (2011)
	Presión del pulso	Sapkota et al. (2018)
	Panel de metabolitos	Sapkota et al. (2018)
	APOE	Sapkota et al. (2018)
	Patologías de la materia blanca y gris.	Tu et al. (2017)
Anatómicos	Volumen del hipocampo	López et al. (2016), Weinstein et al. (2013)
	Anatomía estructural de la retina (fibra nerviosa retiniana muscular)	Santos et al. (2018)
	Volumen cerebral total	Weinstein et al. (2013)
Conductuales	Capacidad financiera	Niccolai et al. (2017)
	Actividad social	Sapkota et al. (2018)

navegación espacial, carga amiloide en regiones corticales y subcorticales, APOE, entre otros.^{3,4,6,9,10,13-17,34} En esta revisión se encontraron pocas investigaciones relacionadas con los marcadores anatómicos y conductuales de la EA y DCL.^{8,10,24,25}

Estudios que han contemplado diseños longitudinales contribuyen al esclarecimiento de los marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales de la EA a partir de la evaluación de factores individuales, biológicos, sociales y familiares. Sin embargo, en esta revisión solo 4 estudios tuvieron un diseño longitudinal,^{8,10,24,25} los demás estudios fueron de corte transversal, hallazgos que limitan el seguimiento y una posible asociación entre los diferentes marcadores estudiados con las manifestaciones clínicas emergentes.

A pesar de los pocos estudios encontrados, algunos autores han investigado la combinación de múltiples marcadores y factores de riesgo que han contribuido a la detección temprana e intervención de la enfermedad,^{4,8,10} no obstante, los marcadores cognitivos son los más estudiados por su bajo costo y fácil acceso.¹¹

Tal como lo mencionan los estudios analizados, se requiere contar con una muestra amplia y representativa que permita generalizar los resultados a otras poblaciones; no obstante, en varias investigaciones de esta revisión^{4,7-9,13,16,30} se reconoció como limitación el utilizar muestras muy pequeñas que dificulta generalizar a la población con EA y DCL e identificar marcadores preclínicos precisos que favorezcan la implementación de estudios de intervención temprana.

Los estudios recientes se han enfocado en explorar las afectaciones en estructuras cerebrales subcorticales como los ganglios basales y regiones parahipocampales en la corteza entorrinal que parecen deteriorarse en etapas tempranas de la enfermedad, comprendiendo así los mecanismos involucrados y la posibilidad de realizar un diagnóstico más temprano y preciso a través de los biomarcadores.

Con los resultados se logra evidenciar la presencia de limitaciones en cuanto a valores predictivos metodológicos, específicamente en el tamaño muestral incluida en los estudios; el desafío para futuras investigaciones se orienta a establecer investigaciones comunitarias que permitan tener mayor diversidad clínica de la población adulta mayor y aumentar la confiabilidad de los datos a partir de la potencia muestral, además de agregar marcadores cognitivos que evalúen componentes de memoria no verbal, que están mínimamente mediados por la cultura o el nivel educativo (considerando la población con baja escolaridad) y podrían estar afectados en etapas preclínicas del Alzheimer.

Por otro lado, para establecer un marcador cognitivo propio de la EA, es necesario realizar la valoración del funcionamiento cognitivo a partir de instrumentos neuropsicológicos estandarizados que cuenten con baremos estadísticos aplicables a la población estudiada. Esta ha

sido una variable común en las limitaciones de los estudios, ya que no disponer de medidas neuropsicológicas corregidas a variables sociodemográficas como la edad, escolaridad y sexo^{6,7} puede restringir la generalización de resultados y el establecimiento de perfiles cognitivos que controlen el efecto de la edad, escolaridad, sexo e incluso diferencias culturales en la población.

Aunque existe evidencia de los procesos afectados relacionados con las etapas preclínicas de la enfermedad, aun se presenta escasez de estudios que logren confirmar de forma consensual los marcadores que han generado mayor impacto en el progreso de la enfermedad. Pese a la diversidad de pruebas neuropsicológicas incluidas en los estudios revisados, se concluye que no solamente las tareas clásicas que evalúan la memoria episódica pueden ser marcadores cognitivos de la EA, la evidencia muestra que otras tareas que evalúan diferentes componentes cognitivos pueden contribuir a la identificación de fases preclínica a través de marcadores cognitivos tempranos.

Conclusión

En los últimos 10 años diferentes estudios se han interesado en identificar una variedad de marcadores de tipo cognitivo, biológico, anatómico y conductual de la EA y DCL. Sin embargo, se ha evidenciado como limitación una carencia de investigaciones de tipo longitudinal que permitan hacer un seguimiento continuo a las diferentes variables.

Se destaca en esta revisión la existencia de investigaciones que han contribuido a la identificación de una variedad de marcadores a través de pruebas neuropsicológicas, test genéticos, estudios de proteínas del plasma y de péptidos en el líquido cefalorraquídeo que contribuyen a la posibilidad de identificar fases preclínicas de la EA.

Los estudios tienden a realizar predicciones acerca de la implicación del componente funcional y la relación de los déficits a nivel cognitivo con el correlato neuroanatómico o incluso el marcador biológico. Es así como se podría trabajar en esta línea cuyo costo/beneficio es a la larga más significativo para la atención temprana del neuroenvejecimiento patológico.

Referencias

1. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: The Framingham offspring study. *Diabetes Care*. 2011; 34:1766-70. <https://doi.org/10.2337/dcl1-0308>
2. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer? *Colombia Médica*. 2016; 47:203-12. http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v47n4/es_1657-9534-cm-47-04-00203.pdf

3. Laczó J, Andel R, Nedelska Z, Vyhnaek M, Vlcek K, Crutch S, et al. Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiology of Aging*. 2017; 51:67-70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.003>
4. Sapkota S, Huan T, Tran T, Zheng J, Camicioli R, Li L, et al. Alzheimer's biomarkers from multiple modalities selectively discriminate clinical status: Relative importance of salivary metabolomics panels, genetic, lifestyle, cognitive, functional health and demographic risk markers. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:1-13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00296>
5. Patterson C. World Alzheimer report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers. Alzheimer's Disease International (ADI); 2018.
6. Edmonds EC, Bangen KJ, Delano-Wood L, Nation DA, Furst AJ, Salmon DP, et al. Patterns of Cortical and Subcortical Amyloid Burden across Stages of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2016;22:978-90. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000928>
7. Hazlett KE, Figueroa CM, Nielson KA. Executive functioning and risk for alzheimer's disease in the cognitively intact: Family history predicts Wisconsin card sorting test performance. *Neuropsychology*. 2015; 29:582-91. <https://doi.org/10.1037/neu0000181>
8. López ME, Turrero A, Cuesta P, López-Sanz D, Bruña R, Marcos A, et al. Searching for Primary Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multivariate Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;52:133-43. <https://doi.org/10.3233/JAD-151034>
9. Tripathi R, Kumar K, Balachandar R, Marimuthu P, Varghese M, Bharath S. Neuropsychological markers of mild cognitive impairment: A clinic based study from urban India. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015;18:177-80. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.150566>
10. Weinstein G, Beiser AS, Decarli C, Au R, Wolf PA, Seshadri S. Brain imaging and cognitive predictors of stroke and alzheimer disease in the framingham heart study. *Stroke*. 2013;44:2787-94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000947>
11. Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*. 2018;90:222-31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004897>
12. Alvarez-Duque, M., Leal-Campanario, R., o Lopera-Restrepo, F., Madrigal-Zapata, L y Villegas-Lanau, A. (2018). Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia). Vol. 27, No 2, 2018 / *Revista Ecuatoriana de Neurología*. Pag 11-19
13. Bilgel M, An Y, Lang A, Prince J, Ferrucci L, Jedynek B, et al. Trajectories of Alzheimer disease-related cognitive measures in a longitudinal sample. *Alzheimer's and Dementia*. 2014;10:735-42. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.520>
14. Killin L, Abrahams S, Parra MA, Della Sala S. The effect of age on the FCSRT-IR and temporary visual memory binding. *International Psychogeriatrics*. 2018;30:331-40. <https://doi.org/10.1017/S104161021700165X>
15. Schoemaker D, Poirier J, Escobar S, Gauthier S, Pruessner J. Selective familiarity deficits in otherwise cognitively intact aging individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2016;2:132-9. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.007>
16. Wolk DA, Mancuso L, Kliot D, Arnold SE, Dickerson BC. Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD. *Neuropsychologia*. 2013;51:1094-102. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.014>
17. Segkouli S, Paliokas I, Tzovaras D, Giakoumis D, Karagiannidis C. Design of novel screening environments for Mild Cognitive Impairment: Giving priority to elicited speech and language abilities. 9th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare. 2015:137-40. <https://doi.org/10.4108/icst.pervasive-health.2015.258945>
18. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. World Health Organization; 2001. <http://hdl.handle.net/20.500.11822/29529>
19. Pérez-Martínez, D y Puente-Muñoz, A. (2020). Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedad de Alzheimer? Vol. 29, No 1, *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 137-144
20. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14:535-62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
21. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313:1924-38. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
22. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016;8:595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>

23. Honea RA, Cruchaga C, Perea RD, Saykin AJ, Burns JM, Weinberger DR, et al. Characterizing the Role of Brain Derived Neurotrophic Factor Genetic Variation in Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *PLoS ONE*. 2013;8:1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076001>
24. Santos CY, Johnson LN, Sinoff SE, Festa EK, Heindel WC, Snyder PJ. Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2018;10:196-209. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.003>
25. Niccolai LM, Triebel KL, Gerstenecker A, McPherson TO, Cutter GR, Martin RC, et al. Neurocognitive Predictors of Declining Financial Capacity in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Clinical Gerontologist*. 2017;40:14-23. <https://doi.org/10.1080/07317115.2016.1228022>
26. Halpin SN, Dillard RL, Puentes WJ. Socio-Emotional Adaptation Theory: Charting the Emotional Process of Alzheimer's Disease. *Gerontologist*. 2017;57:696-706. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw046>
27. Penna S. Cognitive and emotional dysfunction in mild cognitive impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29:773-89. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.004>
28. Bellassen V, Iglói K, de Souza LC, Dubois B, Rondi-Reig L. Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer'S disease diagnosis. *Journal of Neuroscience*. 2012;32:1942-52. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4556-11.2012>
29. Grilli MD, Woolverton CB, Crawford M, Glisky EL. Self-reference and emotional memory effects in older adults at increased genetic risk of Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2018;25:186-99. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1275508>
30. Niedźwieńska A, Kvavilashvili L. Reduced mind-wandering in mild cognitive impairment: Testing the spontaneous retrieval deficit hypothesis. *Neuropsychology*. 2018;32:711-23. <https://doi.org/10.1037/neu0000457>
31. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, McMillan CT, Erus G, Doshi J, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2016;4:18-27. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.001>
32. Kao HW, Liou M, Chung HW, Liu HS, Tsai PH, Chiang SW, et al. High agatston calcium score of intracranial carotid artery: A significant risk factor for cognitive impairment. *Medicine*. 2015;94:1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001546>
33. Tu MC, Lo CP, Huang CF, Hsu YH, Huang WH, Deng JF, et al. Effectiveness of diffusion tensor imaging in differentiating early-stage subcortical ischemic vascular disease, Alzheimer's disease and normal ageing. *PLoS ONE*. 2017;12:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175143>
34. Niedźwieńska A, Kvavilashvili L, Ashaye K, Neckar J. Spontaneous retrieval deficits in amnesic mild cognitive impairment: A case of focal event-based prospective memory. *Neuropsychology*. 2017;31:735-49. <https://doi.org/10.1037/neu0000378>