Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46(**Supl. 1**):31-32

ELSEVIER DOYMA

Revista Española de Geriatría y Gerontología

www.elsevier.es/regg

Introducción

Enrique Arriola Manchola

Unidad de Memoria y Alzheimer, Fundación Matia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España
Grupo de Demencias, Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG), Madrid, España

Introducción

Los criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)[1] (criterios que hemos utilizado durante casi los últimos 35 años) para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) probable se cumplen cuando el paciente está ya en una fase clínica avanzada de la enfermedad. Sin embargo, ya en 1982 Reisberg et al[2], en la clasificación de la Global Deterioration Scale (GDS) daban cabida y espacio a situaciones preclínicas de la enfermedad (GDS 1), prodrómicas (GDS 2) y a una aproximación (espacio entre GDS 2 y 3) al deterioro cognitivo leve (DCL) pero sin criterios diagnósticos precisos, concepto sindrómico que posteriormente fue perfilado y perfeccionado por Petersen et al[3]. Los intentos de diagnóstico precoz han sido múltiples, unos se han abandonado y otros han permanecido en el tiempo, como la disfunción olfatoria (por el depósito de beta-amiloide en el bulbo olfatorio), que se presenta de forma precoz en pacientes con EA y que se observa de forma más marcada en portadores del alelo *ε4* del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE)[4] y que podría utilizarse en la monitorización del depósito de beta-amiloide con el uso de terapias para reducir estos depósitos[5].

Las cosas no habían cambiado mucho en todo este tiempo hasta que, recientemente, iniciativas como la de Dubois et al (2006)[6], entre otras, que incluye biomarcadores junto con las recomendaciones del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association en Estados Unidos[7,8], han consolidado estas propuestas.

La Dra. Pilar Mesa[9] hace un recorrido histórico del concepto de DCL y de una propuesta de nuevos criterios diagnósticos para la EA, con la novedad principal de que incorpora los biomarcadores al diagnóstico. Gracias a la propuesta de estos nuevos criterios diagnósticos, la inclusión de biomarcadores —tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en neuroimagen— permitirá en el futuro que podamos diagnosticar a estos pacientes, hasta ahora diagnosticados con el término sindrómico de DCL, de una enfermedad en una fase más precoz. Esta situación ofrecerá ventajas —como describe la Dra. Aurora Viloria[10]— y nuevos dilemas, como comenta el Dr. Humberto Kessel[11].

El Dr. José Luis Molinuevo[12] explica el valor de los biomarcadores para un diagnóstico etiológico y precoz. Si embargo, el uso de estos marcadores diagnósticos es muy limitado y todavía no se ha generalizado en nuestro país. Son muchos los grupos que están considerando la incorporación de los biomarcadores en el diagnóstico clínico y preclínico de la EA. En un artículo reciente[13] se plantean preguntas interesantes acerca de la viabilidad de este esfuerzo. En primer lugar, se sabe que el 36% de los controles cognitivamente normales para su edad presenta un patrón similar de biomarcadores al de la EA en LCR. Esto no debería ser una sorpresa. La patología de la EA es endémica en las autopsias de personas sin demencia en las muestras de las grandes series de investigación. Por ejemplo, el 87% de los fallecidos a los que se les realizó autopsia del Estudio Honolulu-Asia muestra ovillos neurofibrilares (ONF) en la región CA1. Sin embargo, la mayoría murió sin deterioro cognitivo. Por otro lado, los pacientes del grupo control que presentan un patrón similar al de la EA (AD-*like*) son más frecuentemente portadores del alelo *ε4* del gen *ApoE*. Sin embargo, casi un tercio de las personas portadoras del alelo *ε4* del gen *ApoE* (otro biomarcador de la EA) nunca presentarán demencia antes de la muerte[14].

La prevalencia de las lesiones anatomopatológicas (AP) de la EA es endémica y, por tanto, los biomarcadores relacionados con las lesiones AP de la EA también lo son. Esta circunstancia ilustra por qué en las personas mayores sin demencia lo realmente relevante en relación con el riesgo de demencia no es la presencia de lesiones AP, sino su distribución espacial[15]. Este aspecto es especialmente cierto en el caso de los ONF[16]. Estas afirmaciones orientan a que la neuroimagen, debido a la información espacial que proporciona, siempre tendrá una ventaja sobre biomarcadores relacionados con el LCR. En la actualidad, se pueden obtener imágenes in vivo de la atrofia estructural, del metabolismo y del beta-amiloide[17]: están relacionados entre sí. Los cambios en el metabolismo de la EA se superponen con los depósitos de amiloide[18], aunque no son las placas neuríticas las que causan la demencia clínica. Trabajos recientes que relacionan metabolismo con anatomía[19] o con atrofia en determinadas subregiones hipocampales[20] sugieren la posibilidad del diagnóstico precoz con neuroimagen.

Sin embargo, sabemos que los cambios metabólicos y los depósitos de beta-amiloide neocorticales afectan tambien a personas sin demencia. En cambio, la llegada de los ONF resulta en un aumento de la incidencia de demencia. Antes de la aparición de la demencia, los ONF se limitaban a la corteza mesiotemporal y al hipocampo. La demencia está relacionada con la afectación más tardía del neocórtex[21] y, dentro de éste, a zonas específicas[22].

Como comenta la Dra. Aurora Viloria[10], el diagnóstico precoz —a pesar del impacto emocional inicial— aporta ventajas tanto a la familia como al paciente, al profesional y a los investigadores. Por otra parte, el paciente tiene derecho por ley a que se le ofrezca esta informa-

Correo electrónico: earriola@matiaf.net

0211-139X/$ - see front matter © 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

ción. En este contexto, reflexiona sobre el constructo atractivo y confuso de "reserva cognitiva", en ocasiones determinante en la expresión clínica precoz o tardía de la enfermedad.

Los biomarcadores en LCR no son los únicos biomarcadores potenciales para el diagnóstico de la EA. Las proteínas séricas, en particular las citocinas, también están bajo investigación[23].

Los estudios con citocinas generalmente contrastan casos de EA con casos control a pesar de que en estudios previos afirman[13], y las autopsias lo confirman, que una parte considerable de personas cognitivamente normales ya presentan lesiones AP de la EA.

Es probable que las citocinas que diferencian a los pacientes con EA de los controles no estén relacionadas con las lesiones AP de la EA per se, sino con la fase clínica de la enfermedad y, por lo tanto, con la distribución espacial de las lesiones. En otras palabras, es probable que los cambios inflamatorios asociados con la demencia clínica se limiten a la etapa neocortical del proceso y no sean la causa inicial de las lesiones AP de la EA. La invasión de las lesiones AP de la EA de determinadas áreas geográficas "gatillo" será la que marque directamente la estadificación del proceso neuropatológico.

Por otro lado, la Dra. Myriam Barandiaran[24] nos muestra cómo los problemas cognitivos aparecen años antes del desarrollo clínico de la EA. En la fase preclínica comienza a alterarse la atención, la capacidad de abstracción, el aprendizaje verbal, la memoria y las funciones ejecutivas. En la fase prodrómica, lo más característico es la afectación de la memoria episódica, que no mejora con claves semánticas.

Las terapias farmacológicas se están desarrollando siguiendo múltiples líneas de investigación: unas para retrasar la progresión de la enfermedad y otras para prevenir su aparición.

¿Cuáles son las implicaciones para los responsables políticos y los planificadores?[25].

En primer lugar, la prevalencia de los casos diagnosticados aumentará a medida que aumente la conciencia y se adelante el diagnóstico. Debido a esto último, la duración de la enfermedad, las demandas de tratamiento médico, la necesidad de recursos sociales y de asesoramiento irán en aumento para una población creciente. Es posible que el riesgo de demencia ligado al consumo de tabaco y a la hipertensión disminuya, pero el aumento dramático de la prevalencia de obesidad y de diabetes tipo 2 aumentará dramáticamente la incidencia de demencia.

En segundo lugar, cuanto más sabemos del diagnóstico más compleja se vuelve la demencia; las formas puras son muy infrecuentes en personas mayores y las más frecuentes son las formas mixtas en las que el componente vascular es común y la acumulación patológica de proteínas (beta-amiloide, tau, sinucleína o progranulina) aumenta por encima de los 80 años[26], limitando la eficacia de los tratamientos hacia una única diana.

Y, en tercer lugar, los incrementos en el retraso del inicio tendrían importantes beneficios económicos, pero la demora en la progresión provocaría un aumento de la prevalencia y, en consecuencia, de las cargas de los cuidadores, la demanda de atención y los costes económicos. En consecuencia, los esfuerzos deben ir dirigidos al retraso en la aparición frente a la reducción de la velocidad de progresión; de no ser así, lo que provocaremos será un aumento del número de enfermos instalados en las fases clínicas de la enfermedad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984; 34:939-44.
2. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139:1136-9.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kommen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56:303-8.
4. Suzuki Y, Yamamoto S, Umegaki H, Onishi J, Mogi N, Fujishiro H, Iguchi A. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:727-33.
5. Wesson DW, Levy E, Nixon RA, Wilson DA. Olfactory Dysfunction Correlates with Amyloid-beta Burden in an Alzheimer's Disease Mouse Model. J Neurosci. 2010;30:505-14.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A,Galasko D, Gauthier S, Jicha G. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6:734-46.
7. National Institute on Aging/Alzheimer's Disease Education and Referral Center. Alzheimer's Diagnostic Guidelines. Disponible en: http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Resources/diagnosticguidelines.htm
8. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:257-62. Epub 2011 Apr 21.
9. Mesa Lampré MP. Aproximación diagnóstica a la enfermedad de Alzheimer temprana. ¿De qué hablamos? Aspectos conceptuales. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46:33-8.
10. Viloria A. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46:47-54.
11. Kessel H. Aspectos éticos del diagnóstico presintomático de la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46:55-9.
12. Molinuevo Guix JL. Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46:39-41.
13. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. Arch Neurol. 2010;67:949-56.
14. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, Zandi PP, Breitner JC; Cache County Study Investigators. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:518-24.
15. Royall DR. Location, location, location! Neurobiol Aging. 2007;28:1481-2; discussion 1483. Epub 2006 Oct 20.
16. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiol Aging. 1995;16:271-8; discussion 278-84.
17. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. J Neurosci. 2009;29:1860-73.
18. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med. 1996;334:752-8.
19. Jagust W, Gitcho A, Sun F, Kuczynski B, Mungas D, Haan M. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. Ann Neurol. 2006;59:673-81.
20. Apostolova LG, Mosconi L, Thompson PM, Green AE, Hwang KS, Ramirez A, et al. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. Neurobiol Aging. 2010l;31:1077-88. Epub 2008 Sep 24.
21. Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Khan K, Lantz M, et al. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999;56:713-8.
22. Royall DR, Palmer R, Mulroy AR, Polk MJ, Román GC, David JP, et al. Pathological determinants of the transition to clinical dementia in Alzheimer's disease. Exp Aging Res. 2002;28:143-62.
23. Olson L, Humpel C. Growth factors and cytokines/chemokines as surrogate biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Exp Gerontol. 2010;45:41-6. Epub 2009 Oct 22.
24. Barandiarán M. Neuropsicología y diagnóstico temprano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46.
25. Brodaty H, Breteler MMB, DeKosky ST, Dorenlot P, Fratiglioni L, Hock C, et al. The World of Dementia Beyond 2020. J Am Geriatr Soc. 2011;59:923-7.
26. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? Neurology. 2009;72:368-74.