



# Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



## La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz

Aurora Viloria

Unidad de Memoria, Servicio de Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer  
Diagnóstico precoz  
Biomarcadores  
Terapias modificadoras de la enfermedad

### RESUMEN

Dado el envejecimiento de la población y el incremento del número de pacientes afectados de enfermedad de Alzheimer (EA), son cada vez más necesarias medidas que no sólo ayuden a retrasar su desarrollo, sino a poder prevenirlo. Los avances en el diagnóstico de la EA podrían apoyar una revisión de los estándares clínicos actuales para el deterioro cognitivo leve y proveer nuevos hitos para un tratamiento precoz de la enfermedad.

Con el objetivo de poner en marcha las medidas terapéuticas tan pronto como sea posible y no esperar a que exista un determinado nivel de expresión, el proceso diagnóstico actual debe reorientarse hacia el sustrato patológico y no hacia los síntomas, con un papel fundamental en los pacientes con mayor reserva cognitiva que, cuando se diagnostica la enfermedad, presentan una carga lesional en general elevada y la efectividad del tratamiento es menor.

Si se quiere conseguir identificar terapias modificadoras de la enfermedad para retrasar los síntomas clínicos de la EA en individuos cognitivamente intactos de elevado riesgo, será necesario validar marcadores en relación con la fisiopatología de la enfermedad. Es improbable que un solo biomarcador pueda proveer la certeza diagnóstica necesaria y, por lo tanto, debe realizarse un acercamiento multimodal que incorpore métodos bioquímicos, neuropatológicos y de neuroimagen anatómica y metabólica.

Para optimizar los resultados de los fármacos en investigación será necesario utilizar una combinación de biomarcadores para seleccionar a los participantes apropiados en las fases más precoces de la enfermedad y seguir su progresión.

Con el diagnóstico precoz se pretende resolver cuestiones fundamentales en la atención de los pacientes con EA, como la posibilidad de diferenciación entre varios subtipos, y así fomentar el desarrollo de tratamientos idóneos para cada uno de ellos.

El objetivo final sería desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad que pueden ser introducidas de forma precoz, en un momento en que las personas todavía permanecen asintomáticas o mínimamente sintomáticas, para mantener su calidad de vida.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Predementia Alzheimer's disease. Benefits of early diagnosis

### ABSTRACT

Given population aging and the rise in the number of persons with Alzheimer's disease, measures that aim not only to delay but also to prevent the development of this disease are increasingly required. Advances in the diagnosis of Alzheimer's disease support the need for a review of current clinical standards for mild cognitive impairment and provide new goals in the early treatment of this disease. The current diagnostic process should be refocused toward the pathological substrate of this disease rather than symptoms in order to initiate therapeutic measures as soon as possible without waiting for clinical manifestations to appear. Such an approach is essential in patients with greater cognitive reserve, in whom the lesions are usually more severe at diagnosis and treatment is less effective.

To identify disease-modifying therapies to delay the onset of the clinical symptoms of Alzheimer's disease in cognitively intact persons at high risk, biomarkers for this disease must be validated. A single biomarker is

### Keywords:

Alzheimer's disease  
Early diagnosis  
Biomarkers  
Disease-modifying therapies

unlikely to provide the required diagnostic accuracy and therefore a multimodal approach, incorporating biochemical, neuropathological and anatomical and metabolic neuroimaging methods, should be employed. To optimize the results of drugs under investigation, a combination of biomarkers should be used to select appropriate participants in the earliest phases of the disease, and disease progression should be followed-up.

Early diagnosis might clarify essential questions in the care of patients with Alzheimer's disease, such as the possibility of distinguishing among various subtypes, thus encouraging the development of optimal treatments for each.

The ultimate goal is to develop disease-modifying treatments that could be initiated early, while patients are asymptomatic or only minimally symptomatic, to maintain their quality of life.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la principal causa de demencia. A medida que la población envejece, supone un problema y un gran reto socioeconómico para los países desarrollados y, cada vez más, también para aquellos en vías de desarrollo. Se estima que en el año 2001 había 21 millones de personas a nivel mundial afectadas por esta enfermedad. Según los diferentes estudios, cada 20 años podría duplicarse el número de personas con demencia, que en el año 2020 sobrepasaría los 42 millones de personas afectadas y, si la progresión continúa igual, en el año 2050 podría alcanzar la cifra de 100 millones de afectados.

Según Alzheimer Europa, que ha presentado recientemente su anuario de la demencia en Europa (Dementia in Europe Yearbook 2008), nuestro país se encuentra por encima de la media europea en casos de EA<sup>1</sup>.

Ante el envejecimiento global de la población y el incremento del número de pacientes afectados de EA a medida que aumenta la edad, son cada vez más necesarias medidas que no sólo ayuden a retrasar su desarrollo, sino a poder prevenirlo. Si la incidencia se retrasa 5 años, el número de pacientes con la enfermedad se podría reducir a la mitad.

Hasta ahora, todos los tratamientos estudiados han fracasado en las posibilidades de "curar" la enfermedad. No obstante, contamos con opciones farmacológicas actualmente aprobadas para el tratamiento de la enfermedad que pueden enlentecer su progresión (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina), constituyendo un tratamiento sintomático y sustitutivo. Es cierto que este retraso es transitorio y que, a la larga, la enfermedad va a continuar su curso inexorable. Sin embargo, cuanto antes se actúe en las etapas iniciales de la enfermedad mayor será la eficacia de los fármacos.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental en relación con el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad. Actualmente, el objetivo primordial de investigación en la EA es la prevención, que implica la detección precoz antes del desarrollo de los síntomas. El diagnóstico precoz cobra una importancia crucial ya que si se frena la enfermedad en fases tempranas, cuando el paciente todavía se encuentra en buenas condiciones, éste podrá continuar su vida con buena calidad.

## Fase preclínica y fase prodrómica

### Fase preclínica

Período asintomático entre las primeras lesiones cerebrales y la primera aparición de síntomas y que supone individuos normales que posteriormente presentarán síntomas de EA.

### Fase prodrómica

Es la fase sintomática de predemencia de la EA, generalmente designada como deterioro cognitivo leve (DCL). Esta fase se caracteriza

por la presencia de síntomas que no son lo suficientemente severos para cumplir los criterios actualmente aceptados para la EA.

El éxito de las intervenciones terapéuticas radica en la detección precoz de la EA. La neurodegeneración y las lesiones típicas de la enfermedad, al igual que en otras patologías del sistema nervioso central, pueden comenzar unos 15-20 años antes de que se manifieste el deterioro cognitivo, por lo que el desarrollo y la determinación de marcadores en neuroimagen (estructural y funcional), así como en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma, es fundamental para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo<sup>2</sup>.

Según un estudio de prevalencia realizado en Estados Unidos sobre deterioro cognitivo sin demencia y sus subtipos más frecuentes, se estima que aproximadamente 5,4 millones de personas mayores de 71 años presentan deterioro cognitivo sin demencia y que aproximadamente 2 millones están afectados de EA prodrómica<sup>3</sup>.

## Deterioro cognitivo leve

En el momento actual no hay un consenso establecido acerca del deterioro cognitivo sin demencia. Esto ha conducido a un debate sobre la clasificación apropiada de los individuos entre cognición normal y demencia. Mientras algunos grupos de investigadores han señalado la evidencia clínica, neuropatológica y de neuroimagen para sugerir que los individuos con DCL constituyen un grupo distinto, en transición de la cognición normal a la demencia, otros han sugerido que los que presentan DCL realmente tienen demencia precoz.

El DCL supone un constructo sindrómico, por lo que el cumplimiento de sus criterios diagnósticos no asegura que exista una patología degenerativa subyacente, ni que los pacientes evolucionen a demencia. Durante muchos años, este concepto ha resultado de gran utilidad para clasificar a aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar demencia. No obstante, la heterogeneidad de su definición le resta fiabilidad para predecir la evolución clínica. Además, limita su eficacia para seleccionar a aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos farmacológicos experimentales en ensayos clínicos ya que, hasta el momento, deben probarse en pacientes levemente sintomáticos pero en los que, a su vez, se tenga la certeza de que el proceso patológico subyacente es el correspondiente a la EA<sup>4</sup>.

Es importante identificar qué pacientes con DCL van a desarrollar demencia. El rango de progresión de DCL a EA varía y no todos los pacientes con DCL progresan a demencia. Aunque los pacientes con un diagnóstico clínico de DCL no necesariamente tienen EA, hay pacientes con DCL con patología subyacente de EA que constituyen la fase precoz de dicha enfermedad. Para conocer qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar demencia<sup>5</sup>, se han revisado sus criterios en diferentes ocasiones. Las personas con DCL progresan a demencia con un rango de 6-15% al año. No obstante, las condiciones son heterogéneas y algunos pacientes con DCL no desarrollan la enfermedad e incluso algunos estudios indican que un 5% revierte a la normalidad, aunque esto último orienta más bien a errores en el diagnóstico.

El DCL se debería considerar un síndrome con elevado riesgo de progresar a EA. Si los clínicos lo consideraran un factor de riesgo para

el desarrollo de EA en lugar de una demencia incipiente, ciertas cuestiones concernientes al manejo y tratamiento que han tenido repercusión en la demencia, también la tendrían para el DCL y deberían desarrollarse guías clínicas para el manejo de dicha entidad.

Se plantean, por lo tanto, las siguientes cuestiones respecto al DCL:

- Diagnóstico: ¿DCL o demencia incipiente?
- ¿Se debería tratar a los pacientes con DCL?
- ¿Cómo debe manejar la atención de los pacientes con DCL el sistema de salud?
- ¿Se deberían revisar las guías clínicas para incorporar el DCL?

Generalmente, la cuantificación de la progresión de DCL a EA ha sido estudiada y cuantificada de forma psicométrica; designada clínicamente en sujetos independientemente de la determinación de biomarcadores. El fracaso de los estudios realizados hasta el momento sugiere que las medidas utilizadas como resultados no son sensibles para cuantificar los síntomas del DCL. En los ensayos clínicos en EA, el análisis realizado hasta el momento de los pacientes con DCL se ha considerado un acercamiento equivocado debido a que, en los períodos de estudio (1-3 años), la mayoría de los pacientes no progresan a demencia. En consecuencia, se precisarían estudios a más largo plazo porque, entre aquellos que desarrollan demencia, aproximadamente el 30% no es EA. Los ensayos que han incluido el DCL incluyen proporciones desconocidas de pacientes con/sin neuropatología propia de la EA.

Los avances en el diagnóstico de la EA podrían apoyar una revisión de los estándares clínicos actuales para el DCL y proporcionar nuevos hitos para un tratamiento precoz.

### La reserva cognitiva

La teoría de la reserva cognitiva postula que las diferencias individuales en los procesos cognitivos de las redes neuronales en el desarrollo de diversas tareas, permiten a algunas personas un mejor funcionamiento a la hora de enfrentarse a los daños cerebrales.

En los últimos años ha quedado claro que la demarcación entre reserva cerebral y reserva cognitiva no está clara. La reserva cognitiva implica variabilidad anatómica en el nivel de las redes cerebrales, mientras que la reserva cerebral implica diferencias en la cantidad del sustrato neuronal disponible. Una valoración más completa de la reserva cognitiva debería integrar las complejas interacciones entre la genética, las influencias medioambientales en la reserva cerebral y la patología, y la habilidad para la compensación activa de los efectos de dicha patología.

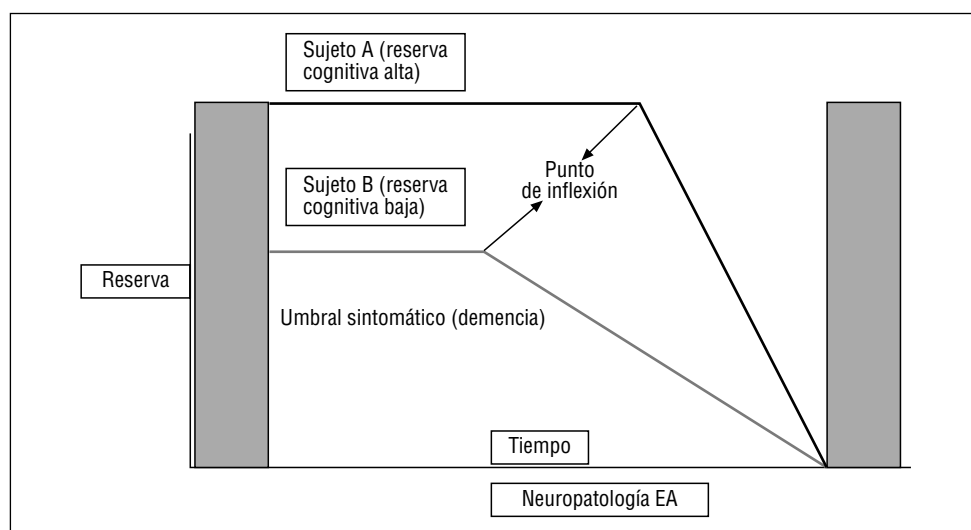
La teoría de la reserva cognitiva trata de explicar la falta de paralelismo entre la carga lesional o neuropatología y la expresión clínica; la reserva permitiría que un sujeto fuera capaz de tolerar determinada carga lesional sin que se tradujera clínicamente. En igualdad de circunstancias, antes de que aparezcan los síntomas, un sujeto con más reserva puede tolerar mayor carga lesional que otro con menos reserva. Asimismo, una misma carga lesional puede no traducirse en síntomas o hacerlo en síntomas más leves en aquellos sujetos con más reserva. Como se refleja en la figura 1, la reserva no actúa sobre el proceso patológico sino sobre su expresión clínica.

La reserva cognitiva es una capacidad que estaría presente en todas las personas y se movilizaría en respuesta a demandas del ambiente (entre ellas las lesiones que pueda sufrir); tendría 2 componentes independientes, por un lado, el uso más eficiente de las redes neuronales necesarias para llevar a cabo una tarea (reserva neural) y, por otro, la movilización de otras estructuras o estrategias alternativas cognitivas (compensación). El modelo de reserva se centra en la eficacia de su funcionamiento. El mecanismo común que media la actuación de la inteligencia y la educación es la estimulación y el entrenamiento cognitivo que suponen la práctica de estas actividades, lo que se traduce en una mejor organización y funcionamiento cerebral<sup>18</sup>. Además, una mayor actividad social se traduce no sólo en una mayor actividad cognitiva, sino en más y mejores apoyos sociales y acceso a recursos, lo que se traduce en calidad de vida, estabilidad emocional, autoestima y sensación de bienestar.

Muchos estudios en envejecimiento normal muestran un deterioro cognitivo y funcional más lento en los individuos con mayor educación. Esto indica que los factores relacionados con la educación que retrasan el desarrollo de demencia, también permiten a los individuos enfrentarse más efectivamente a los cambios cerebrales que aparecen en el envejecimiento normal.

En contraste con estos estudios —en los que una mayor reserva se asoció con mejores resultados— se ha sugerido que una vez que se manifiesta la EA, aquellos con mayor reserva presentan un deterioro más rápido e incluso fallecen antes que el resto. El declive cognitivo es mayor en los pacientes con EA y mayor nivel educativo. Este modelo teórico es el que se explicó por los hallazgos epidemiológicos, pero no ha habido evidencia hasta que Hall et al<sup>9</sup> publicaron su estudio en 2007.

Esto implica que la reserva no actúa sobre el proceso patológico subyacente, sino sobre su expresión clínica, evitándola o retrasándola. En consecuencia, cuando aparecen los síntomas, los sujetos con más reserva tienen mayor carga lesional y han perdido más capacidad con respecto a su nivel previo que aquellos otros con menos reserva en quienes lesiones menores son capaces de inducir la aparición de síntomas.



**Figura 1.** La reserva cognitiva. EA: enfermedad de Alzheimer.

Es fundamental predecir la evolución de la fase prodrómica de la EA, puesto que una de las mayores limitaciones en la predicción e intervención viene determinada por la reserva cognitiva, que actúa como un factor de confusión y puede esconder o enmascarar los signos precoces de la enfermedad (especialmente en sujetos con un elevado nivel educativo) que podrían ser más "exitosos" inicialmente al enfrentarse con un daño cerebral mayor.

Con el objeto de poner en marcha las medidas terapéuticas tan pronto como sea posible y no esperar a que exista un determinado nivel de expresión clínica, este modelo obliga a reorientar el proceso diagnóstico actual hacia el sustrato patológico y no hacia los síntomas. Es decir, el diagnóstico precoz cobra un papel fundamental en aquellos pacientes con mayor reserva cognitiva quienes, cuando se diagnostica la enfermedad, presentan una carga lesional en general elevada y la efectividad del tratamiento es menor<sup>10</sup>.

El modelo de la reserva cognitiva tiene implicaciones sociales y económicas muy importantes en relación con la educación y la actividad intelectual y laboral. Constituye igualmente un modelo para avanzar en el envejecimiento activo y saludable. Altos niveles de educación y habilidades intelectuales se asocian con menor deterioro cognitivo. El modelo muestra que un 5% de incremento en la reserva cognitiva podría prevenir un tercio de los casos de EA a nivel global<sup>11</sup>. Estos resultados sugieren que las políticas de salud deberían incluir como objetivo la mejora del nivel de educación en la población general, así como programas que implementen las intervenciones de entrenamiento cognitivo.

### **Biomarcadores para el diagnóstico precoz en la enfermedad de Alzheimer**

Actualmente está totalmente aceptado y reconocido que la EA es el resultado de muchos años de acumulación de cambios patológicos, y que estos cambios comienzan varias décadas antes de que se presenten los primeros síntomas.

Los marcadores supondrán un apoyo para la predicción de futuros cambios en el estado cognitivo y pueden contribuir al desarrollo de nuevos fármacos. Si queremos conseguir identificar terapias modificadoras de la enfermedad para retrasar los síntomas clínicos de la EA en individuos cognitivamente intactos de elevado riesgo, necesitaremos validar marcadores en relación con la fisiopatología de la enfermedad. Hasta el momento, los biomarcadores en el LCR y las técnicas de neuroimagen han mostrado la mayor sensibilidad y valores de especificidad, como se ha desarrollado en capítulos previos de esta publicación.

Los biomarcadores son variables fisiológicas, anatómicas y bioquímicas que pueden ser medidas en vivo y que indican características especiales en los cambios relacionados con la enfermedad.

Diversos estudios longitudinales realizados hasta el momento han ayudado a los investigadores a establecer el correcto orden de los marcadores relevantes en la EA y su relación con los síntomas clínicos. Jack et al<sup>12</sup> han establecido un modelo hipotético del orden de desarrollo de estos biomarcadores:

- Se alteran de forma temporal a medida que la enfermedad progresa.
- Los biomarcadores de beta-amiloide se alteran de forma precoz en la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas clínicos.
- Los biomarcadores de daño neuronal, disfunción y degeneración aparecen más tarde en la enfermedad y se correlacionan con la severidad de los síntomas clínicos.
- Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) estructural constituyen el último biomarcador en la secuencia temporal. La información anatómica de la neuroimagen da mucha información sobre la estadiación de la enfermedad.
- Ninguno de los biomarcadores es estático.
- Presencia de una fase de duración desconocida entre la formación de la placa de beta-amiloide y la cascada neurodegenerativa.

Según este modelo dinámico, los síntomas clínicos están más cerca de la formación de los ovillos neurofibrilares (proteína tau) que de la formación de las placas de beta-amiloide. Sin embargo, el sustrato patológico más directo de los síntomas clínicos es la neurodegeneración y, más específico, la pérdida de sinapsis. Algunos datos de autopsias han sugerido que el sustrato patológico más cercano al deterioro cognitivo es la atrofia cerebral (como pérdida de sinapsis y neuronas) y no el daño en relación con los ovillos neurofibrilares y las placas de proteína beta-amiloide.

### **Biomarcadores para el diagnóstico precoz en la enfermedad de Alzheimer. Implicaciones en ensayos clínicos**

La trascendencia de los biomarcadores es mayor desde la introducción de los ensayos clínicos sobre terapias modificadoras de la enfermedad, que cada vez tienen un papel más crucial en el desarrollo de criterios de inclusión y como medida de resultados.

Es improbable que un solo biomarcador pueda proveer la certeza diagnóstica necesaria para los clínicos y los pacientes. En consecuencia, se inicia un acercamiento multimodal que incorpora métodos bioquímicos y neuropatológicos, imagen anatómica y metabólica.

Por lo tanto, para optimizar los resultados de los fármacos en investigación será necesario utilizar una combinación de biomarcadores que permita seleccionar a los participantes apropiados y seguir la progresión de la enfermedad<sup>13</sup>.

El desarrollo de biomarcadores que identifiquen cambios específicos en la EA permitirá a los clínicos<sup>14</sup>:

- Identificar con éxito a los pacientes para participar en los diferentes estudios.
- Iniciar terapias modificadoras de la enfermedad en fases más precoces.
- La efectividad del tratamiento será mayor cuando se inicia lo más precozmente posible en el proceso patológico (cuestión fundamental en el desarrollo de inmunoterapias).

En la figura 2 se muestran los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la EA y sus implicaciones en ensayos clínicos.

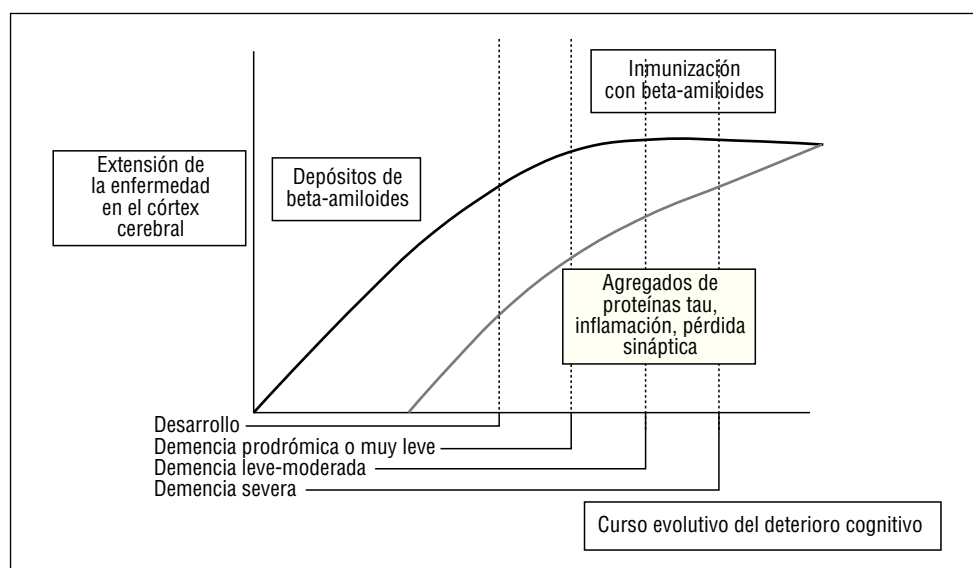
### **Nuevos criterios de investigación frente a los criterios NINCDS-ADRDA y la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Justificación**

Los actuales criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) para la EA<sup>15</sup> presentan inconvenientes importantes:

- Al tratarse de criterios clínicos, cuando se cumplen, los pacientes ya han desarrollado la enfermedad y, por lo tanto, no son útiles a la hora de realizar un diagnóstico en fase prodrómica.
- Por consiguiente, es difícil obtener y optimizar los beneficios de las terapias farmacológicas modificadoras del curso de la enfermedad.
- No permiten un diagnóstico etiológico de la EA.
- No tienen mucha especificidad diagnóstica (23-88%) para demencias no Alzheimer. Algunos autores han recogido que muchas de estas demencias pueden cumplir los criterios NINCDS y, por lo tanto, pacientes con demencia no Alzheimer han podido haber sido incluidos en ensayos clínicos y contribuir a los resultados hasta ahora decepcionantes de muchos de estos estudios.

El progreso en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la EA, incluyendo la amiloidopatía y la taupatía, ha conducido al desarrollo de numerosos acercamientos terapéuticos experimentales. La intervención más precoz con terapias modificadoras de la enfermedad es probablemente más efectiva cuanto menor sea la carga lesio-

**Figura 2.** Biomarcadores para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer (EA). Implicaciones en ensayos clínicos.



nal y puede truncar los efectos dañinos debidos a la inflamación, la oxidación y la excitotoxicidad. Puesto que dichos efectos tienen un papel muy importante en las fases precoces, también se pueden dirigir las intervenciones precoces hacia ellos. No obstante, en el momento en que ya hay deterioro clínico, el proceso de la enfermedad ya está avanzado e incluso las intervenciones definitivas acaban siendo subóptimas. Revisar los criterios permitiría emitir el diagnóstico con anterioridad a la aparición de los síntomas o cuando todavía son mínimos (antes del desarrollo de la demencia) y, asimismo, apoyar una intervención más precoz en la fase prodrómica.

Para valorar la posibilidad de retrasar la conversión a EA, se han intentado varios ensayos clínicos con diferentes fármacos en fase de DCL. Pero, con los criterios actuales, se ha visto que el rango de progresión variaba mucho de un ensayo a otro (4,8-16%). Ante estas cifras, es obvio que muchos de estos ensayos experimentales han tenido como diana a pacientes sin patología subyacente de EA o que no van a progresar a EA en un intervalo de tiempo muy prolongado. Esto ha podido reducir el potencial para que el tratamiento tenga un efecto significativo y puede haber contribuido a los resultados negativos, en los que ninguno de estos fármacos investigados hasta el momento ha tenido éxito en retrasar el desarrollo de la enfermedad. Si sólo se utilizan los criterios actuales, se perderá especificidad para predecir el futuro desarrollo de EA, puesto que al menos el 30% de los pacientes podrá presentar patología no EA. Por ello es fundamental diagnosticar la EA prodrómica y excluir de los ensayos clínicos a aquellos pacientes que van a desarrollar demencias no EA.

En las últimas 2 décadas se han introducido grandes avances en la identificación de los cambios cerebrales estructurales y moleculares asociados a la EA y sus huellas bioquímicas. Su predictibilidad diagnóstica se ha extendido al DCL. El elevado peso de los biomarcadores en la EA permite incorporarlos a los nuevos criterios diagnósticos de la EA.

En el año 2007, debido a esta necesidad de establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad, Dubois et al<sup>16</sup> propusieron nuevos criterios de investigación. Fueron propuestos como criterios de investigación —más que para el diagnóstico clínico y el manejo de los pacientes— e incorporan datos clínicos de evidencia de pérdida de memoria episódica (aislada o con otros déficits cognitivos) con biomarcadores (LCR, neuroimagen, genéticos, etc.) para identificar a pacientes en una etapa precoz, en estadio de predemencia.

Estos nuevos criterios de investigación intentan mejorar el concepto intrínsecamente heterogéneo de DCL y conceptualizarlo en el nivel adecuado para identificar la EA prodrómica.

En la tabla 1 se exponen los motivos de la justificación de la necesidad de creación y generalización de los nuevos criterios de investigación para la EA. Aunque recientemente se ha objetivado su aplicabilidad en unidades de investigación de memoria<sup>17</sup>, estos nuevos criterios presentan una serie de limitaciones para su generalización en la práctica clínica diaria en el momento actual:

- Requieren mayor desarrollo, caracterización, protocolización y normalización de los diferentes marcadores biológicos propuestos.
- Son difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria, ya que no incluyen qué resultados deben considerarse anormales. Además, todos los pacientes reciben el mismo tratamiento, incluso cuando tienen diferente sensibilidad y especificidad, y no indican el grado de certeza diagnóstica.
- Tampoco está determinado con claridad qué pruebas neuropsicológicas se deben aplicar ni su punto de corte.
- Igualmente, puesto que no todos los centros disponen de los recursos económicos y logísticos necesarios para aplicar técnicas de neuroimagen como la RM y la tomografía por emisión de positrones cerebral, entra en juego la limitación de recursos en función del tipo de hospital.
- Además, en determinada población anciana —sobre todo en los “muy ancianos” o con patología vertebral severa— puede existir dificultad para la realización de una punción lumbar de forma estandarizada para llevar a cabo el estudio de biomarcadores en LCR y el diagnóstico de la enfermedad.

Estas cuestiones pueden complicar la aplicación de estos criterios a nivel general en diferentes tipos de unidades y no sólo en unidades

**Tabla 1**

Justificación de los nuevos criterios de investigación para la enfermedad de Alzheimer

Insuficiente especificidad diagnóstica de los criterios NINCDS-ADRDA
Mejora en el reconocimiento de las demencias no Alzheimer
Desarrollo en la identificación del fenotipo EA
Necesidad de valorar la intervención en fase precoz
Problemas con la definición de DCL. Aclarar el concepto de DCL-EA prodrómica
Desarrollo actual de nuevos biomarcadores para la EA

DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

específicas de investigación. No obstante, al incrementar las posibilidades de que los pacientes puedan ser diagnosticados de forma precoz —con las ventajas médicas, sociales y psicológicas que implica tanto para los pacientes como para los cuidadores— suponen un avance tremendo en el campo de la investigación de la EA.

### **Con todo lo comentado hasta el momento, ¿qué beneficios aporta el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo?**

#### *Para el paciente*

Entre los beneficios que aporta al paciente el diagnóstico precoz figuran los siguientes:

- Diferenciar casos entre los pacientes que pueden evolucionar a demencia y podría descartar a los que tienen una menor posibilidad de evolución.
- Evitar el infradiagnóstico de la enfermedad.
- Prevenir conflictos y pérdidas que se pueden evitar mediante el diagnóstico precoz y una adecuada orientación familiar. Si no se establece un diagnóstico, durante las fases iniciales de la demencia y como consecuencia de los errores de los pacientes y por la falta de comprensión de la situación por parte de su círculo sociofamiliar e incluso (para los que permanecen laboralmente activos) por parte del círculo laboral, el cuadro clínico se complica generando conflictos interpersonales importantes.
- Implicar a los pacientes en las decisiones sobre la planificación de su futuro. Cuanto antes conozcan la existencia de la enfermedad, más tiempo tendrán para organizar sus vidas, manejar los asuntos financieros, establecer un poder legal, crear una red de apoyo o prepararse para participar en una investigación. Para muchas personas con EA es importante poder participar el mayor tiempo posible en la toma de decisiones sobre el presente y el futuro. El diagnóstico precoz de la enfermedad, realizado antes de que la pérdida de sus capacidades cognitivas sea notable, puede permitir que el paciente participe en las decisiones sobre su futuro. Esto significa respetar la autonomía de la persona enferma, uno de los pilares básicos de la bioética.
- Promover estrategias para posponer la dependencia y la institucionalización.
- Iniciar el tratamiento de manera precoz, antes de que se produzca un mayor deterioro que limite su eficacia y la obtención de resultados.
- Destacar la “importancia de los errores iniciales” para evitar en lo posible los errores de diagnóstico en estos pacientes. En consecuencia, es necesario tener en cuenta que durante las fases precoces de la enfermedad puede resultar complejo establecer un diagnóstico correcto y pueden existir otros cuadros que enmascaren o lleven a confusión diagnóstica. Descubrir que no presentan EA puede incentivar a las personas a conseguir un tratamiento adecuado para su condición real. El diagnóstico precoz de determinadas patologías, incluso de las que son menos frecuentes —como neoplasia o metástasis cerebral, encefalopatía (hipóxica, hepática, etc.), hipotiroidismo, depresión y otras afecciones— y que en las etapas iniciales pueden ser confundidas con EA, puede tener una gran relevancia. En consecuencia, en el caso de los pacientes en los que se confirme la existencia de la enfermedad, el diagnóstico precoz contribuirá a una mejor intervención y planificación.

#### *Para la familia*

Entre los beneficios que aporta el diagnóstico precoz a la familia destacan:

- Aporta respuestas y soluciones a algunos interrogantes y dudas sobre el deterioro cognitivo y funcional del paciente.

- Favorece la implicación y el apoyo de la familia en el proceso y evolución de la enfermedad.
- Ayuda a planificar con anticipación y a discutir las opciones para tomar decisiones de futuro.
- Reduce el estrés y la carga familiar.

#### *Para el profesional*

Entre los beneficios que aporta al profesional cabe señalar:

- Permite la detección precoz de la “enfermedad o morbilidad oculta”.
- Contribuye a establecer un plan de actuación integral temprano e individualizado.
- Facilita el manejo clínico.
- Aumenta la eficacia de la intervención ya que, al actuar precozmente, se obtienen mejores resultados.
- Limita la realización de pruebas complementarias y/o medidas terapéuticas mal orientadas reduciendo los errores diagnósticos.
- Contribuye al desarrollo de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, a su aplicación en la fase prodrómica y a optimizar la eficacia de dichas terapias.
- Apoya la toma de decisiones en el reclutamiento de pacientes para la realización de ensayos clínicos, al inicio del tratamiento y en la valoración de sus resultados. Igualmente, ayudará a evitar la inclusión de pacientes no afectados por la enfermedad en los ensayos clínicos, que puede sesgar los resultados y disminuir el posible potencial terapéutico del fármaco en estudio.

Con el diagnóstico precoz conseguiremos “adelantarnos a los síntomas” y asegurar una intervención más eficaz en la lucha contra la EA.

### **Beneficios socioeconómicos del diagnóstico precoz**

Sin una mejora importante en la prevención y en los posibles tratamientos modificadores de la enfermedad, los sistemas socioeconómicos y de salud no serán capaces de afrontar la carga económica que supondrá la enfermedad. Antes de que el sistema económico se vea saturado por la carga financiera de esta patología, es ineludible promover estrategias preventivas y para el tratamiento de la EA.

Los pacientes con EA suponen un 60% de coste mayor que los pacientes que no presentan demencia. Actualmente ocasionan un coste estimado en 160 billones de dólares anuales a nivel mundial. En consecuencia, se plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Es deseable a nivel social la identificación y el tratamiento precoz de la EA?
- ¿El diagnóstico y tratamiento precoz de la EA supone beneficios fiscales para los gobiernos?

Según el estudio realizado por Weimer y Sager<sup>18</sup>, la predicción de los beneficios de una intervención precoz, y del coste del programa diagnóstico, permite estimar los beneficios sociales y fiscales que resultarían de la implementación de un programa diagnóstico y de tratamiento precoz en la EA. Para ello analizaron los siguientes parámetros:

- Supervivencia.
- Coste farmacológico.
- Riesgo de institucionalización.
- Coste de los cuidadores (tiempo empleado en el cuidado del paciente).
- Coste de la institucionalización.
- Calidad de vida.
- Progresión del deterioro cognitivo.

- Intervención con los cuidadores.
- Uso de servicios de ayuda a los cuidadores.

En este estudio se reportan los resultados del análisis de los beneficios potenciales del establecimiento de un diagnóstico y tratamiento precoz empleando las estimaciones con las terapias actuales, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Los resultados del estudio sugieren que la implementación de un programa de carácter global para la identificación y el manejo precoz de los pacientes con EA podría generar una disminución de los costes generados por esta enfermedad. Los esfuerzos para promover la identificación precoz y un mejor manejo de los pacientes parecen prometer resultados esperanzadores en cuanto a la reducción de costes derivados de la elevada prevalencia de EA en la población anciana.

### Posibles inconvenientes del diagnóstico precoz

Previamente se han reflejado los posibles beneficios del diagnóstico precoz, de gran importancia, como hemos podido comprobar. Pese a estos posibles beneficios cruciales, ¿existe algún inconveniente para llevar a cabo este diagnóstico precoz?

En el momento actual no hay medidas preventivas que puedan evitar el desarrollo de la enfermedad en los pacientes de mayor riesgo y se sabe que las terapias actuales tienen un efecto limitado en el tiempo y que no constituyen terapias modificadoras de la enfermedad, por lo que en algunos sectores se ha cuestionado la conveniencia del diagnóstico precoz. Dados los beneficios referidos en los apartados previos, las ventajas de realizar dicho diagnóstico son incuestionables.

Por otra parte, surgen una serie de cuestiones acerca del diagnóstico precoz de la enfermedad por parte de los profesionales y de la propia familia:

- Preocupación sobre la aceptación del diagnóstico por parte del paciente en una fase precoz.
- Recelo por el posible estigma social que afecta a los pacientes con demencia.
- Miedo o ansiedad secundaria al diagnóstico de demencia. Desarrollo de depresión y riesgo de suicidio.

Sin embargo, y a pesar de estos recelos por parte de los clínicos y de los cuidadores, el 80% de los ancianos ha expresado su deseo de conocer cuanto antes si padecen EA en diferentes estudios<sup>19</sup>. Además, según el estudio de Carpenter et al<sup>20</sup>, la confirmación del diagnóstico de demencia no desencadenó una reacción catastrófica en la mayoría de los pacientes (incluso en aquellos en fases muy precoces) y supuso un alivio una vez se obtuvo una explicación para los síntomas que presentaba y se estableció un plan de actuación.

### Posibles barreras para el diagnóstico precoz

En el momento actual existen una serie de barreras que pueden limitar las posibilidades de realizar un diagnóstico precoz de la EA, entre las que cabe destacar:

- Dificultades para la aplicación de biomarcadores y criterios de investigación en la práctica clínica por la limitación de los recursos y la falta de experiencia en su manejo.
- Necesidad apremiante de determinar el valor predictivo positivo de los nuevos criterios de investigación.
- Necesidad de desarrollo de biomarcadores de fácil aplicación, poco costosos y no invasivos, como puede ser la determinación de beta-amiloide 40 y 42 en plasma (actualmente en estudio), lo que facilitaría enormemente el proceso, sobre todo en pacientes en los que resulta difícil la realización de una punción lumbar para determinar sus valores en LCR.
- Dudas sobre el diagnóstico.

Mediante la correcta aplicación del biomarcador o biomarcadores ideales se puede distinguir la EA de otros tipos de demencia. Esto adquiere una importancia crucial en 2 áreas:

- En primer lugar, los regímenes de tratamiento son diferentes según el tipo de demencia, especialmente a medida que estén disponibles nuevos tratamientos (p. ej., los tratamientos para la EA diseñados para actuar sobre la cascada amiloide).
- En segundo lugar, el diagnóstico diferencial que incorpora biomarcadores para un diagnóstico precoz y fidedigno de la EA puede también facilitar el reclutamiento de los pacientes apropiados en los ensayos clínicos de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad.

### Diagnóstico precoz y ensayos clínicos. Problemas hasta el momento

Hasta el momento, la limitación a la hora de reclutar a pacientes diana apropiados en los ensayos clínicos y la dificultad para medir los efectos directos de las terapias en dichos pacientes, han supuesto el desarrollo de largos estudios poblacionales que presentan los inconvenientes reflejados en la tabla 2.

Estas complicaciones han conducido al fracaso de varios ensayos con fármacos de alto perfil, incluso a pesar de los claros beneficios demostrados en algunas cohortes de pacientes<sup>21</sup>.

**Tabla 2**

Inconvenientes en los ensayos clínicos

Incremento de los riesgos para los pacientes
Aumento de los costes asociados
Mayor complicación en el análisis de datos
Difícil cuantificación y medición de los beneficios del fármaco valorado
Mayor complicación para la aprobación por la Food and Drug Administration

### Diagnóstico precoz: de la neuropatología al diagnóstico y desarrollo de nuevas terapias

Si en el futuro se persigue el desarrollo de nuevas terapias eficaces en los estadios más precoces de la enfermedad (tabla 3) —antes de que los síntomas aparezcan y el daño del cerebro sea demasiado avanzado, y debido a que la etiopatogenia de la EA es heterogénea— es razonable asumir que un simple tratamiento puede no ser adecuado para todos los pacientes con dicha enfermedad. Igualmente, dadas las diferencias en la neuropatología, es probable que el tratamiento eficaz para la EA no lo sea para otro tipo de demencia. Además, podremos determinar los subtipos de EA mediante el uso de biomarcadores que faciliten el reclutamiento correcto de pacientes diana en ensayos

**Tabla 3**

Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Puntos clave

La patogenia de la EA aparece 15-20 años antes del desarrollo de los síntomas
El éxito de las intervenciones terapéuticas depende de la detección precoz de la EA
Biomarcadores: un paso de la investigación a la práctica clínica. ¿Cómo llevarlo a la práctica?
Es fundamental establecer criterios estrictos para el diagnóstico del DCL/demencia prodrómica
Desarrollo de tratamientos: varios tratamientos según los subtipos de EA

DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer.

clínicos y la determinación del tratamiento adecuado. Asimismo, permitirá valorar la rapidez de acción del tratamiento instaurado de forma que, ante la falta de respuesta, pueda probarse otra modalidad de tratamiento sin tener el tiempo en contra y sin mermar las posibilidades de modificar el curso de la enfermedad. Los biomarcadores ayudarán en todos estos aspectos con el objeto de desarrollar y maximizar la efectividad de los tratamientos actuales y futuros.

Con el diagnóstico precoz se pretende resolver cuestiones fundamentales en la atención de los pacientes con EA, como la posibilidad de diferenciación entre varios subtipos, para así poder fomentar el desarrollo de tratamientos idóneos para cada subtipo de pacientes<sup>22</sup>.

El objetivo final sería desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad que pueden ser introducidas de forma precoz, en un momento en que las personas permanecen asintomáticas o mínimamente sintomáticas, para mantener su calidad de vida.

En el futuro, los biomarcadores nos ayudarán a contestar las apremiantes cuestiones que nos planteamos ante el abordaje de pacientes con EA:

- ¿A quién debemos tratar?
- ¿Con qué fármaco deberíamos tratarlos?
- ¿Cuándo deberíamos tratarlos?
- ¿Cuáles son los resultados del tratamiento?

Este acercamiento y esfuerzo en el diagnóstico precoz de la EA puede igualmente proyectarse o generalizarse en la investigación de otras demencias o de otras enfermedades neurodegenerativas.

Está claro que el desarrollo de tratamientos modificadores de la enfermedad será arduo y complejo y que requerirá un tiempo prolongado, incluso décadas. Mientras tanto, es crítico y decisivo el cuidado de los pacientes afectados de esta enfermedad. De hecho, actualmente disponemos de terapias que pueden marcar la diferencia (inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina) y debemos hacer todo lo posible para que su aplicación sea lo más amplia posible.

Por último, y a modo de reflexión, se hace necesario insistir en que el seguimiento de individuos con características biológicas de la enfermedad, así como el estudio de las variables modificadoras de la evolución, puede resultar de elevada relevancia si algún día se dispone de fármacos modificadores del curso evolutivo que podrían aplicarse incluso con anterioridad al inicio del deterioro cognitivo, hecho que supondría el primer paso soñado hacia la profilaxis de la EA.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2008. Luxemburgo: Alzheimer Europe; 2008.
2. Monien B, Apostolova LG, Bitan G. Early diagnostics and therapeutics for Alzheimer's disease—how early can we get there? *Expert Rev Neurother*. 2006;6:1293-306.
3. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal M B, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148:427-34.
4. Doody RS. Evolving early (pre-dementia) Alzheimer's disease trials: suit the outcomes to the population and study design. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:299-302.
5. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*. 2008;13:45-53.
6. Palmer K, Musicko M, Caltagirone C. Are guidelines needed for the diagnosis and management of incipient Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010. pii: 417615.
7. Rosenberg PB, Lyketsos CG. Mild cognitive impairment: searching for the prodrome of Alzheimer's disease. *World Psychiatry*. 2008;7:72-8.
8. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47:2015-28. Epub 2009 Mar 13.
9. Hall C B, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*. 2007;69:1657-64.
10. Carnero Pardo C. La teoría de la reserva. En: Martínez Lage JM, Carnero Pardo C, editores. *Alzheimer 2007: recapitulación y perspectiva*. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2007.
11. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2271-81.
12. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9:119-28.
13. Tarawneh R, Holtzman DM. Critical issues for successful immunotherapy in Alzheimer's disease: development of biomarkers and methods for early detection and intervention. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8:144-59.
14. Clark CM, Davatzikos C, Borthakur A, Newberg A, Leigh S, Lee VM, et al. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. *Neurosignals*. 2008;16:11-8. Epub 2007 Dec 5.
15. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*. 2010;51:471-80.
16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
17. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, Kok A, Blankenstein MA, Sluiter JD, et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:1-7. Epub 2010 Jul 3.
18. Weimer D, Sager MA. Early identification and treatment of Alzheimer's disease: social and fiscal outcomes. *Alzheimers Dement*. 2009;5:215-26. Epub 2009 Apr 11.
19. Dale W, Hemmerich J, Hill EK, Hougham GW, Sachs GA. What correlates with the intention to be tested for mild cognitive impairment (MCI) in healthy older adults? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22:144-52.
20. Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, Lee MM, Brown PJ, Coats M, et al. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:405-12. Epub 2008 Jan 5.
21. Ho L, Fivecoat H, Wang J, Pasinetti GM. Alzheimer's disease biomarker discovery in symptomatic and asymptomatic patients: experimental approaches and future clinical applications. *Exp Gerontol*. 2010;45:15-22. Epub 2009 Sep 29.
22. Schneider LS. The potential and limits for clinical trials for early Alzheimer's disease and some recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:295-8.