



Aproximación diagnóstica a la enfermedad de Alzheimer temprana. ¿De qué hablamos? Aspectos conceptuales

M. Pilar Mesa Lampré

Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer
Preclínica
Prodrómica
Criterios diagnósticos

RESUMEN

A lo largo de las últimas décadas, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha favorecido que en la actualidad sea posible realizar su diagnóstico en etapas mucho más tempranas, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos. Aunque la utilización de biomarcadores está todavía lejos de generalizarse —ni siquiera se aconseja su utilización en ámbitos externos a la investigación— esta posibilidad ha motivado la revisión de los criterios diagnósticos que han venido siendo utilizados durante los últimos años, incluyendo y redefiniendo, entre otras, las fases asintomáticas y prodrómicas, que quedan incorporadas definitivamente al “continuum” de la EA. La posibilidad de realizar un diagnóstico de mayor certeza y más temprano permitirá en un futuro aplicar terapias con efecto en dichas fases, que retrasarán su paso a las siguientes o incluso podrán acabar con la enfermedad antes de que aparezca. En la actualidad, todavía lejos de poder obtener tratamientos con estas características, la aplicación de los biomarcadores tiene su mayor interés en la investigación puesto que su detección permite homogeneizar las muestras utilizadas en ensayos y no incluir a individuos que, aunque clínicamente puedan cumplir criterios de enfermedad prodrómica, nunca acabarán por desarrollar la enfermedad.

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

The diagnostic approach to early Alzheimer's disease. What are we talking about? Conceptual considerations

ABSTRACT

Progress in knowledge of the physiopathology of Alzheimer's disease over the last few decades has allowed much earlier diagnosis, even before the onset of clinical symptoms. Although the use of biomarkers is still far from being widespread and cannot be recommended outside research settings, their potential use has led to a review of the diagnostic criteria employed in the last few years. Among other criteria, asymptomatic and prodromal phases have been definitively incorporated into the spectrum of the disease and have been redefined. In future, the possibility of an earlier and more accurate diagnosis will allow the application of treatments acting in these phases, delaying progression to more advanced stages or even halting the disease before clinical manifestations develop. Currently, such treatments are still far from being a reality and interest in biomarkers centers on research since their detection could allow standardization of the samples used in clinical trials and exclusion of individuals showing signs of prodromal disease but who will never develop the disease.

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

Keywords:

Alzheimer's disease
Preclinical
Prodromal
Diagnostic criteria

Algo de historia

Desde que en 1901 Auguste D ingresara en el hospital de Frankfurt donde trabajaba Alois Alzheimer, y hasta el día de hoy, mucho es lo que se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad. Ha pasado más de un siglo y durante todo este tiempo (sobre todo en los últimos 40 años) han sido numerosos los investigadores que —continuando la labor de Alois Alzheimer, al que sus coetáneos se referían como el “psiquiatra del microscopio”— y trabajando a partir de múltiples hipótesis, han iniciado diferentes líneas de trabajo en busca del origen de la enfermedad, de marcadores diagnósticos y de terapias que puedan vencerla o impedir su aparición.

En 1906 Alzheimer describió las lesiones y, 4 años más tarde, Kraepelin (maestro de Alzheimer) bautizó la enfermedad en su tratado de psiquiatría con el nombre con el que hoy la conocemos¹. En 1960, gracias a los trabajos en autopsias de Roth, Blessed y Tomlinson, se unificaron los conceptos de demencia presenil y senil tras observar una correlación entre los hallazgos neuropatológicos y el deterioro cognitivo. A ellos se debe también el test de memoria, concentración y orientación. En 1978, Katzman creó la Sociedad de Enfermos de Alzheimer a la que seguirían muchas otras. Pero no fue hasta 1981, al hacerse pública la enfermedad de Rita Hayworth y posteriormente (1994) la de Ronald Reagan, cuando la sociedad se atreve a hablar en voz alta y comienza a reivindicar ayudas. Desde entonces empieza a ser más fácil que tanto los familiares como la población general y muchos profesionales dejen de achacar los síntomas al propio envejecimiento y de considerar su aparición un hecho “normal para la edad”.

Hace 30 años se derivaba a los pacientes a las consultas de los especialistas (geriatras, neurólogos, psiquiatras) con mucho retraso, cuando el grado de afectación era ya grave tanto en síntomas cognitivos como funcionales. Se utilizaban vasodilatadores cerebrales de dudoso efecto y variados neurolépticos no exentos de efectos secundarios. En 1993, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó el primer fármaco (la tacrina) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) tras la publicación de un gran estudio multicéntrico². La prevalencia de la enfermedad era alta y la sobrecarga de los cuidadores había ocasionado que muchos de ellos se agruparan en asociaciones de familiares y que los afectados comenzaban a asistir a centros de día. La demanda del fármaco en nuestras consultas no se hizo esperar. La experiencia adquirida y el estudio de la enfermedad hicieron que se siguieran desarrollando nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Posteriormente, se introdujo la memantina con una indicación muy precisa: conseguir el retraso de la progresión de los síntomas y mejorar la calidad de vida con menos efectos secundarios que la tacrina. A la vez se fueron desarrollando neurolépticos con nuevas moléculas que reducirían considerablemente las reacciones adversas de los fármacos más clásicos. En las consultas se hacía cada vez más frecuente la utilización de inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantina y, en su caso, neurolépticos y adyuvantes durante la fase sintomática de la enfermedad, es decir, con demencia establecida. El tratamiento no farmacológico también se fue desarrollando e implantando de forma progresiva, de manera que los por aquel entonces pacientes “privilegiados” que podían asistir a los pocos centros de día existentes se iniciaban en terapias no farmacológicas, tan necesarias como positivas.

La atención en las últimas fases de la enfermedad también fue desarrollada de algún modo en los programas y carteras de servicios de los sistemas de salud. Los equipos de cuidados paliativos —tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios dependientes de atención primaria (como los equipos de soporte de atención domiciliaria)— comenzaron a incluir no sólo a pacientes oncológicos, sino a pacientes con enfermedades terminales, entre las que se encontraba la EA. Por su parte, las residencias pasaron de tener a todas las personas conviviendo juntas, sin ningún criterio de clasificación, a distribuir las según su capacidad funcional y posibilidad de autogobierno, creando módulos específicos para enfermos con demencia, con diferente dotación y acondicionamiento.

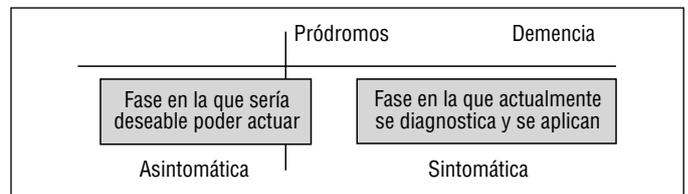


Figura 1. Fases de la enfermedad de Alzheimer.

En resumen, actualmente nadie desconoce qué es la EA y sus implicaciones y, además, en los últimos años se ha desarrollado una atención sanitaria y social a su alrededor que ha repercutido de forma importante en los cuidados que reciben tanto los enfermos como sus cuidadores. No obstante, todo lo trabajado hasta el momento se ha centrado en las fases posteriores al diagnóstico, que por lo general se realiza cuando la demencia ya está presente. Es decir, se están cubriendo las etapas situadas “a la derecha de la demencia”.

En la actualidad, y a pesar de los numerosos ensayos clínicos que están en marcha, no se dispone de más fármacos que los anteriormente mencionados. Estos fármacos no son todo lo efectivos que sería deseable y, aunque cada vez se utilizan en fases más tempranas de la enfermedad, es evidente que su administración todavía se inicia demasiado tarde. Es evidente que lo deseable sería poder utilizar estos tratamientos (o los que se desarrollen en el futuro, más efectivos) en fases asintomáticas o prodrómicas de la enfermedad o, lo que es lo mismo, poder actuar sobre los estadios situados a la “izquierda de la demencia” (fig 1).

Este capítulo se propone aclarar *de qué estamos hablando* y, para ello, lo primero es recordar que no todas las pérdidas de memoria que observamos son demencia; ni todas acabarán siendo demencia: ni siquiera todas ellas deben considerarse patológicas. Hay que tener en cuenta que, con el envejecimiento, la sensación subjetiva de pérdida de memoria (con mayor dificultad para recordar y lentitud en la evocación de las palabras adecuadas) se hace común y, por lo general, afecta al menos a la mitad de la población anciana. En el deterioro que surge como consecuencia del envejecimiento, el recuerdo acaba acudiendo a la memoria y, además, el familiar considera las quejas banales, sin importancia. Si además de estas características, la pérdida de memoria no se corrobora tras una exploración neuropsicológica (que no se debe eludir nunca), podemos orientar el problema hacia lo denominado “queja subjetiva de pérdida de memoria”. No existen criterios diagnósticos claros ni indicaciones terapéuticas aceptadas de forma universal. Su etiología suele ser multifactorial y habitualmente se debe a déficits de atención en el contexto de situaciones de estrés, estados depresivos, enfermedades médicas diversas, trastornos del sueño, etc.³.

Han sido múltiples las denominaciones empleadas para definir el comienzo del declive. Expresiones como “olvido senil benigno”, “deterioro de la memoria asociado a la edad”, “deterioro cognitivo asociado a la edad”, “deterioro cognitivo no demencia”, “deterioro cognitivo leve” o “deterioro cognitivo ligero” han convivido para referirse e incluir a aquellas personas que, sin reunir los criterios necesarios (que se comentarán más adelante) para ser clasificadas como dementes, tampoco se podían considerar “individuos normales”. En trabajos como los de Flicker et al⁴ y posteriormente Petersen et al⁵ se observaron características especiales y diferenciales de dicho grupo y se desarrolló el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) o ligero, con los siguientes criterios diagnósticos:

- Pérdida de memoria referida por el paciente o por un informador fiable.
- Memoria inferior a 1,5 desviaciones estándar o más por debajo de la media para su edad.
- Cognición general normal.
- Normalidad en las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

Tabla 1
Criterios principales para el diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve

<i>Criterios clínicos principales para el deterioro cognitivo leve⁹</i>
Cambio en la cognición con respecto a un nivel previo obtenido del paciente o un informador
Alteración en uno o más dominios cognitivos mayor de lo esperado para la edad e instrucción
Puede mantener su independencia aunque necesite más tiempo, sea menos eficiente o cometa más errores
Ausencia de demencia
<i>Criterios que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer prodrómica*</i>
La presencia de una forma autosómica dominante (APP, PSEN1, PSEN2) (inicio precoz)
La presencia de uno o 2 alelos $\epsilon 4$ en el gen de la apolipoproteína E (inicio tardío)

APP: proteína precursora de amiloide; PSEN: presenilina.

*La presencia de los criterios principales más uno de estos criterios apoya el diagnóstico.

El concepto de DCL ha sufrido muchas modificaciones a lo largo del tiempo, considerándolo muy heterogéneo debido a que en él se incluyen trastornos que posiblemente se deban a diferentes etiologías, con diferentes formas clínicas, pronóstico, etc. Unos años después de la aparición del concepto y de los criterios diagnósticos, y teniendo en cuenta tanto el número de dominios afectados como la alteración de la memoria u otras funciones cognitivas, surgió una nueva clasificación^{6,7} con 4 subtipos clínicos: el amnésico y el no amnésico, que, a su vez, pueden ser de dominio único o múltiple. Significaba una ampliación del concepto que valoraba no sólo la queja de pérdida de memoria, sino todas las quejas cognitivas subjetivas.

Esta misma idea de la heterogeneidad y la observación de que el DCL de tipo amnésico era el que progresaba con más frecuencia a demencia, particularmente a EA, condujo en el año 2005 a la realización de una conferencia de consenso de la International Psychogeriatric Association⁸ con la hipótesis de que el constructo definido podía estar incluyendo muy diferentes tipos de demencia en estadios prodrómicos, puesto que aquellos pacientes que acababan evolucionando a demencia no siempre lo hacían a EA. En dicha conferencia se debatió sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el manejo, y la prevención de la EA para emitir conclusiones como que no había evidencia de test y puntos de corte para el diagnóstico; que la sintomatología neuroconductual no aparecía incluida en los criterios a pesar de que cada vez adquiría más importancia; que no se podían medir los pequeños cambios en las actividades funcionales complejas, y que había que manejarse con el juicio clínico. La conclusión final fue que los estudios prospectivos de cohortes con correlaciones clinicopatológicas ayudarían a dilucidar si algunos de los subtipos eran estadios prodrómicos de demencias específicas y allanarían el camino para realizar intervenciones terapéuticas tempranas.

Desde la descripción hecha por Petersen hasta el día de hoy, el término DCL se ha venido utilizando tanto en clínica como en investigación, siendo en este último campo donde más se ha cuestionado en los últimos años. Todos los puntos comentados anteriormente y algún otro añadido han hecho que el diagnóstico de DCL se considere poco fiable y excesivamente subjetivo, hasta el punto de que diversos autores se han planteado la cuestión de si este constructo sirve para algo.

Por otra parte, el tiempo ha demostrado que no todos los pacientes diagnosticados de DCL llegan a presentar EA o cualquier otra demencia. Cada año, un 15% de estos pacientes puede pasar a engrosar las cifras de pacientes con demencia o hasta el 50% si se contabilizan 3 años. El resto permanecerá estable o incluso revertirá a la normalidad. Esto ha ocasionado que sea muy difícil homogeneizar las muestras de población utilizadas en las investigaciones realizadas en este grupo e incluso se ha llegado a aplicar terapias experimentales en personas

Tabla 2
Niveles de certeza de que el deterioro cognitivo leve sea debido a enfermedad de Alzheimer cuando a los criterios principales se asocian biomarcadores*

Alto:
Individuos que cumplen los criterios principales y además tienen positividad en los 2 tipos de biomarcadores (de acumulo de proteína beta-amiloide y de degeneración neuronal)
Intermedio:
Individuos que cumplen los criterios principales y tienen positividad en un tipo de biomarcador pero no se ha medido ninguno del otro tipo
Bajo o improbable:
Los 2 tipos de biomarcadores son negativos

*La presencia de criterios clínicos + biomarcadores ambiguos o "desinformativos" mantiene el diagnóstico. De Albert et al⁹.

sin enfermedad o con otro tipo de demencias, al creerlos futuros enfermos de Alzheimer.

Actualmente, tras la revisión de los criterios diagnósticos realizada por el National Institute on Aging y las asociaciones de Alzheimer en Estados Unidos publicada en 2011⁹, se acepta la utilización de 2 tipos de criterios según vaya a ser su finalidad. Por un lado, se seguirán utilizando los criterios conocidos (Petersen) en todas aquellas situaciones clínicas que así lo precisen, debiendo determinar la causa primaria siempre que sea posible y teniendo en cuenta que la presencia de una forma autosómica dominante (proteína precursora de amiloide, presenilina 1, presenilina 2) se aproxima con mucha certeza al diagnóstico de EA prodrómica de inicio temprano. Por otro lado, y con fines únicamente científicos, se propone añadir a los criterios clínicos la utilización de biomarcadores para el diagnóstico de individuos con DCL que vayan a ser incluidos en trabajos de investigación (tablas 1 y 2). Con ello se pretende determinar con mayor exactitud la etiología del cuadro y poder utilizar un tratamiento más específico cuando éste exista, además de determinar la posibilidad de progresión a demencia y en cuánto tiempo.

Criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer

Todos los criterios que se citan a continuación son los más aceptados y, por tanto, los más extendidos entre la comunidad científica. No obstante, el hecho de que haya diferentes criterios para el diagnóstico de una misma enfermedad puede justificar de algún modo, como bien describe Erkinjuntti¹⁰, que existan diferentes prevalencias en función de los criterios que se utilicen¹¹.

Los más aplicados internacionalmente son los del grupo NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) de McKhann et al¹²⁻¹⁴ (1984), que clasifican la enfermedad en posible, probable y definitiva según unas determinadas características. Tanto los criterios diagnósticos de demencia propuestos por la American Psychiatric Association¹⁴⁻¹⁶ y por la Organización Mundial de la Salud en la Décima Clasificación Internacional de Enfermedades^{14,17} como los ya nombrados NINCDS ADRDA¹²⁻¹⁴ para el diagnóstico de EA, son criterios eminentemente clínicos que se fundamentan en la afectación de la memoria y la consideran requisito básico para el diagnóstico.

¿Por qué hacen falta nuevos criterios y nueva terminología?

El deterioro cognitivo de la EA es la traducción clínica de la pérdida de sinapsis y neuronas como consecuencia de una agregación anormal de proteínas. Dichas alteraciones consisten principalmente en la presencia de ovillos neurofibrilares intraneuronales formados por proteína tau hiperfosforilada y placas seniles extraneuronales forma-

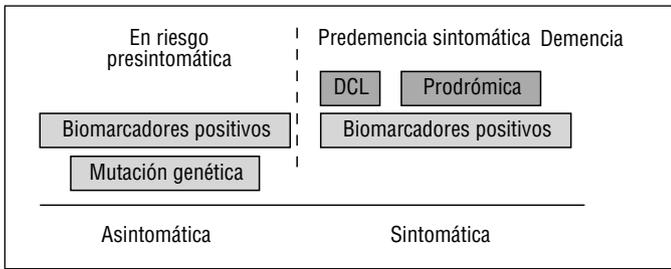


Figura 2. El "continuum" de la enfermedad de Alzheimer. DCL: deterioro cognitivo leve.

das por beta-amiloide. El hecho de que los criterios diagnósticos requieran la presencia de deterioro cognitivo para poder emitir el diagnóstico de forma efectiva, significa que todos los cambios anatomopatológicos descritos deben estar presentes en el cerebro afectado, pudiendo llevar a veces décadas de desarrollo. Requerir en los criterios diagnósticos la presencia de déficit cognitivo relevante o demencia significa que dicho diagnóstico se realiza en una etapa eminentemente clínica, con lesiones irreversibles y con pocas perspectivas de mejoría y, llegado el caso en un futuro, de curación. Retrasar el diagnóstico hasta que los individuos presenten demencia mejora la exactitud de dicho diagnóstico pero reduce casi hasta el mínimo las posibilidades de que continúen siendo miembros activos de la sociedad en el futuro, instaurando tratamientos que poco o nada pueden hacer en dicho estadio de la enfermedad. Se trata pues de detectar marcadores que, de una forma objetiva, permitan diagnosticar la enfermedad antes de que se presente. Para ello, dichos marcadores están siendo incorporados a nuevos criterios diagnósticos, revisados, más actuales y, en teoría, más exactos¹⁸⁻²⁰.

La necesidad de revisión de los criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA tras 27 años de utilización ininterrumpida vino justificada por los siguientes motivos^{21,22}: a) el hecho de que se puedan encontrar lesiones anatomopatológicas propias de la enfermedad en individuos cognitivamente normales, en individuos con DCL y en pacientes con demencia; b) el mejor conocimiento en la actualidad de otras causas de demencia como la de cuerpos de Lewy, la vascular, la frontotemporal o la afasia progresiva primaria; c) la no inclusión en la toma de decisiones de los resultados obtenidos en resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET) o líquido cefalorraquídeo (LCR); d) la aceptación de la existencia de presentaciones no amnésicas como la atrofia cortical posterior o la afasia logopéncia; e) el desconocimiento de las mutaciones genéticas causantes de la EA de inicio temprano; f) La propuesta de desaparición de los límites de edad (> 40 y < 90 años) para el diagnóstico de EA, y finalmente g) la gran heterogeneidad del término "EA posible". En resumen, la principal razón por

la que se abren paso los nuevos criterios diagnósticos es la de poder emitir un diagnóstico fiable de la EA de forma precoz.

El "continuum" de la enfermedad de Alzheimer

En función de la presencia o no de síntomas, Dubois et al redefinen en recientes publicaciones^{21,23} las diferentes etapas de la EA (fig. 2). En términos generales, se puede hablar de EA asintomática o sintomática según haya aparecido clínica o no en el momento del diagnóstico. En el primer tipo, estos autores distinguen entre:

- Sujetos con enfermedad asintomática o en riesgo, los cuales desarrollarán o no la enfermedad según la susceptibilidad que presenten, incluyendo factores genéticos como la apolipoproteína E y otros factores de riesgo y comorbilidades. Son individuos que presentan una PET con compuesto B de Pittsburgh positivo (puede verse también hasta en el 30% del envejecimiento cognitivo normal) y disminución de beta-amiloide en LCR, ya que son los biomarcadores que se detectan más temprano.
- Pacientes con EA presintomática (0,3%) entre los que se incluye a personas que desarrollarán la enfermedad de forma prácticamente segura, ya que presentan mutación genética penetrante dominante.

Hay autores²³ que proponen evitar el término de "EA preclínica" por razones éticas y sustituirlo por el de "en riesgo de EA" o "amiloidopatía asintomática".

La evidencia de la EA asintomática está basada casi por completo en la positividad de algún biomarcador ya que, por definición, no hay ningún síntoma que haga presagiar la enfermedad.

En la actualidad sigue sin conocerse qué determina el paso a la fase sintomática (presencia de un biomarcador determinado, presencia de otras enfermedades cerebrales, etc.) y el papel que desempeñan la reserva cognitiva o los factores ambientales, o por qué algunas personas cuyos cerebros muestran en la necropsia todos los hallazgos neuropatológicos necesarios, nunca han llegado a desarrollar la enfermedad.

La fase prodrómica o de predemencia sintomática se considera la más precoz de la etapa sintomática y en ella se incluye, como ya se ha explicado anteriormente, el concepto de DCL únicamente diagnosticable mediante criterios clínicos o asociados a la presencia de biomarcadores⁹ con dependencia de la accesibilidad a estos últimos o con la necesidad de llevar a cabo un mejor cribado para la realización de estudios de investigación. Hay autores²³ que prefieren marcar una clara diferencia entre la EA prodrómica y el DCL, entendiendo este último como el no debido a EA o con poca certeza de que lo sea (fig. 3).

La evolución a la fase de demencia viene determinada por la progresión del déficit cognitivo hasta el punto de producir interferencia en las actividades de la vida diaria. Según las características de dicha

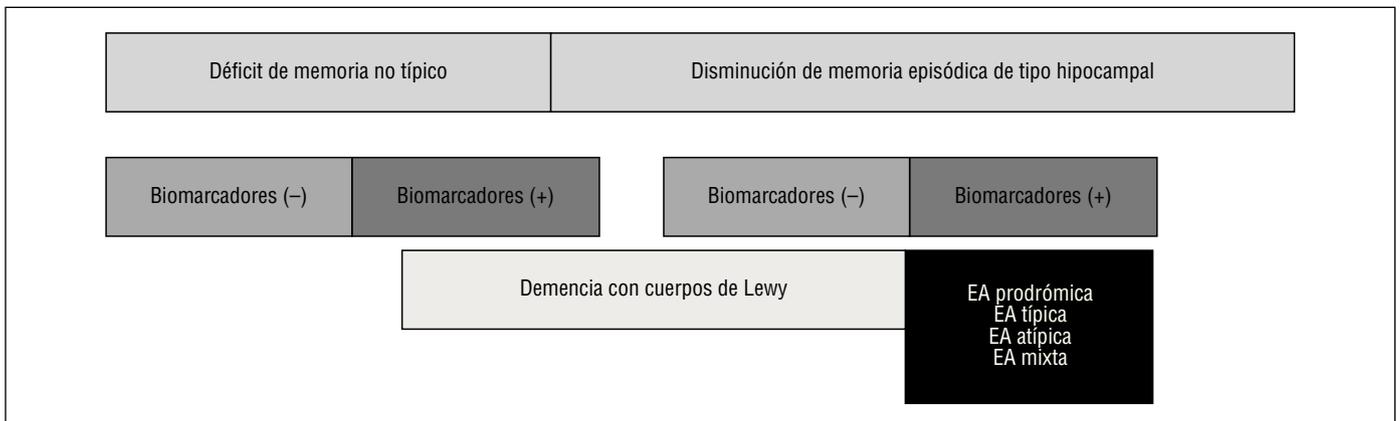


Figura 3. Clasificación según el tipo de deterioro de memoria y la positividad o no de los biomarcadores.

Tabla 3

Nuevos criterios diagnósticos de demencia por enfermedad de Alzheimer probable

Criterios clínicos propuestos para el diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable (revisados) ^{22,23} (Debe cumplir los criterios de demencia y además...)	
Criterios principales	
1. Inicio insidioso (meses o años, no horas o días)	
2. Evidencia objetiva de empeoramiento significativo de la cognición	
3. El déficit cognitivo debe poder encuadrarse en una de las siguientes categorías:	
Presentación amnésica: alteración de memoria episódica + alteración de otro dominio	
Presentaciones no amnésicas: alteración de un dominio + otro de los siguientes:	
Lenguaje	
Habilidad visuoespacial	
Capacidades ejecutivas	
<i>Criterios que incrementan la certeza y evidencian la presencia de EA fisiopatológica</i>	
A. Atrofia cortical desproporcionada del lóbulo temporal medio	
Pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorrinal, amígdala evidenciados por RM	
B. Biomarcadores anormales en LCR	
Bajas concentraciones de beta-amiloide 1-42, incremento de la concentración de proteínas tau total o de fosfo-tau o una combinación de las 3	
Otros marcadores bien validados que puedan ser descubiertos en el futuro	
C. Patrones específicos de neuroimagen funcional con PET:	
Reducción del metabolismo de la glucosa en ambas regiones temporoparietales	
Otros ligandos bien validados, incluyendo aquellos que previsiblemente puedan aparecer tales como el componente B de Pittsburgh	
D. Portador de mutación genética (APP, PSEN1, PSEN2)	
<i>Casos en los que no debe aplicarse el diagnóstico de probable</i>	
Evidencia de enfermedad cerebrovascular, presencia de múltiples infartos o alteración importante de sustancia blanca	
Otros rasgos (más que la demencia en sí) de demencia por cuerpos de Lewy	
Rasgos de la variante conductual de la demencia frontotemporal	
Rasgos de la variante semántica o de la variante no fluente de la afasia progresiva primaria	
Otra enfermedad neurológica activa, comorbilidad médica no neurológica o uso de medicación con efecto sobre la cognición	

APP: proteína precursora de amiloide; EA: enfermedad de Alzheimer; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; PSEN: presenilina; RM: resonancia magnética.

demencia, se hablará de EA típica, atípica o mixta. La EA típica más común corresponde a un síndrome amnésico de tipo hipocámpico caracterizado por disminución de la memoria episódica, referida por el paciente o el informador y corroborada con pruebas neuropsicológicas en las que se observa: alteración en el recuerdo libre que no se beneficia con pistas semánticas, numerosas intrusiones y falsos reconocimientos. Aunque con menor frecuencia, la EA puede presentarse de forma no amnésica y no por ello dejar de ser "típica"²². Se aceptan 3 tipos diferentes en función de si hay afectación del lenguaje, de la capacidad visuoespacial o de las habilidades ejecutivas, además de en otro dominio.

Tanto el curso evolutivo de la enfermedad objetivamente documentado como la presencia de mutación genética aumentan el grado de certeza diagnóstica de la EA probable.

En la actualidad, las presentaciones atípicas o mixtas se consideran incluidas en el término "EA posible"²².

La positividad de biomarcadores, ya sean de acúmulo de beta-amiloide (imagen positiva en PET, bajas concentraciones de beta-amiloide 42 en LCR), de degeneración neuronal (aumento de la tau total o de fosfo-tau en LCR, disminución de fluorodeoxiglucosa en el córtex temporal mediante PET, atrofia cortical desproporcionada observada mediante resonancia magnética [RM] en el lóbulo temporal medial, basal y lateral y en el parietal medial), o de ambos tipos pone en evidencia la presencia de EA fisiopatológica y, por tanto, aumenta la certeza del diagnóstico clínico establecido. No obstante, todavía no se aconseja su utilización de modo rutinario. En la tabla 3 se muestra un

resumen de los criterios diagnósticos revisados para demencia por EA probable.

En resumen, *estamos hablando de una enfermedad (la EA) que hoy por hoy es progresiva e incurable*. Desde su descripción hasta nuestros días mucho es lo que se ha progresado, aunque todavía seguimos sin encontrar la manera de curarla y, por supuesto, de evitarla. El progresivo conocimiento de las fases clínicas con presencia de demencia ha dado paso a la necesidad de profundizar en fases cada vez más tempranas. La aparición de diferentes biomarcadores ha posibilitado la identificación de la enfermedad en etapas prodrómicas e incluso preclínicas, incorporando estas últimas al "continuum" y añadiendo rigor y fiabilidad a las investigaciones (fig. 4).

Aproximadamente el 30% de los ancianos considerados cognitivamente normales presenta algún grado de EA fisiopatológica y muchos de ellos cumplen criterios neuropatológicos de EA a pesar de estar asintomáticos. Esta frecuencia es prácticamente igual a la observada de "amiloides positivos" en estudios realizados en mayores de 65 años cognitivamente normales con PET y estudio en LCR y coincide aproximadamente con la prevalencia de demencia por EA observada durante la última década²⁴. Estos datos reafirman la presencia de una secuencia lógica en este "continuum" que desde el inicio de las lesiones fisiopatológicas se va desarrollando progresivamente hasta sus máximas consecuencias clínicas.

Por otra parte, no se debe infraestimar el peso que puede llegar a tener una buena valoración neuropsicológica en la detección de las fases tempranas y asintomáticas de la EA^{19,25}. Así como en el envejeci-

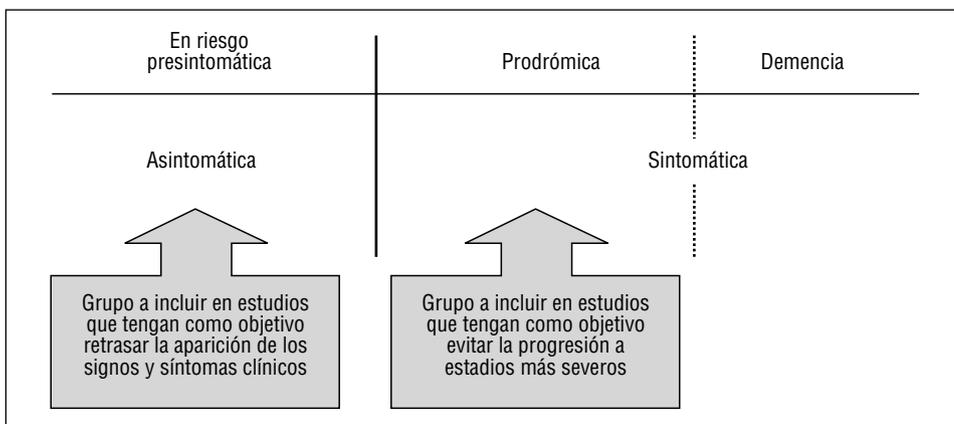


Figura 4. Necesidad de identificar adecuadamente a los individuos participantes en estudios de investigación.

miento normal se detectan cambios en la velocidad de procesamiento, en la función ejecutiva y en el razonamiento, hay estudios que han podido comprobar que en los pacientes se produce un empeoramiento largo y progresivo en la memoria episódica y en otros dominios incluso una década antes de que se diagnostique la demencia, así como una aceleración de la disminución de la función que puede comenzar muchos años antes del DCL.

Como señalan Sperling et al en una reciente publicación²⁵: “una hipotética actuación que pudiera retrasar 5 años el inicio de la demencia, reduciría en un 57% el número de pacientes con demencia por EA y, paralelamente, el alto costo”. Lo mismo ocurriría si se pudiera actuar sobre el proceso fisiopatológico y retrasar un 50% el tiempo de progresión. Dicho riesgo se reduciría del 10,5 al 5,7% en personas mayores de 65 años.

No obstante, y a modo de reflexión, creemos que —a pesar de que el diagnóstico temprano de la EA representa “a priori” una gran noticia— no podemos ni debemos obviar la realidad de nuestro día a día. Actualmente, no todos los profesionales disponen de lo necesario para realizar la detección de los biomarcadores propuestos, ni existen todavía tratamientos suficientemente efectivos (curativos) que ofrecer a todas aquellas personas con diagnóstico positivo. Entendemos que el uso de biomarcadores está lejos de generalizarse y que su aplicación en el momento actual está casi restringida a ensayos clínicos. En todo caso, aunque la accesibilidad fuera mayor, es necesario ser siempre prudentes e individualizar y valorar las situaciones al máximo debido a las connotaciones éticas y sociales que el diagnóstico de esta enfermedad puede llegar a tener en ausencia de un tratamiento curativo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Román G. Historical evolution of the concept of dementia: a systematic review from 2000 BC to AD 2000. En: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 219-20.
- Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;29:327:1253-9.
- Alberca Serrano R. Del envejecimiento a la demencia. La queja subjetiva de pérdida de memoria, el deterioro cognitivo leve y los estados prodrómicos de las demencias. En: Alberca R, López-Pousa S, editores. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 17-27.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991;41:1006-9.
- 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.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256:240-6.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256:183-194.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-70.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9. Epub 2011 Apr 21.
- Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuys R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med.* 1997;337:1667-74.
- Marín Carmona JM, Álvarez Fernández B. Demencia tipo Alzheimer. En: Gil Gregorio P, editor. Tratado de Neuropsicogeriatría. Madrid: Ediciones Ergón; 2010. p. 185-212.
- 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.
- Alberca Serrano R. Manifestaciones cognitivas y funcionales de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S, editores. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 195-205.
- Viñuela Fernández F, Olazarán Rodríguez J. Criterios para el diagnóstico del síndrome de demencia. En: Molinuevo J, Peña-Casanova J, editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Thomson Reuters; 2009.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1993.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revised. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
- Weiner MF. Demencia y enfermedad de Alzheimer. En: Weiner MF, Lipton AM, directores. Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 3-16.
- Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol.* 2010; 51:471-80.
- Berthier ML, Dávila G. Anticipando el futuro: diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las fases predemencia y prodrómica. *Rev Neurol* 2010; 51: 449-50.
- 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.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118-27. Epub 2010 Oct 9.
- 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.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92. Epub 2011 Apr 21.