

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS E IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

ALZHEIMER'S DISEASE. NEW DIAGNOSTIC CRITERIA AND IMPLICATIONS IN CLINICAL PRACTICE.

Esther Rojo Martínez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Neurología.

Especialista en Neurología.

Avenida Ramón y Cajal, 3. 47003-Valladolid. Teléfono: 983420000.

Correspondencia: Esther Rojo Martínez. Teléfono: 652027950. Correo electrónico:

erojo80@yahoo.it

Comunicación presentada el 17 de Octubre de 2013

An Real Acad Med Cir Vall 2014; 51: 67-75

RESUMEN

Los avances realizados en los últimos años en la investigación sobre la Enfermedad de Alzheimer (EA) han hecho necesario un cambio en los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Por ello, en 2011 se publicaron los nuevos criterios diagnósticos para EA y deterioro cognitivo leve (DCL) debido a Alzheimer propuestos por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA). Estos nuevos criterios resaltan que el proceso fisiopatológico de la EA comienza varios años antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos y proponen la utilización de biomarcadores capaces de predecir la progresión a EA en fases preclínicas, y de apoyar el diagnóstico en fases de DCL o demencia. Aunque actualmente la mayoría de biomarcadores están siendo utilizados con fines de investigación, es probable que en un futuro próximo estén también disponibles en la práctica clínica. El número de pacientes afectados por EA continúa creciendo en una población como la nuestra, cada vez más envejecida; por lo que, de esta manera, se pretende realizar un diagnóstico precoz de la EA que permita instaurar tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad cuando estén disponibles.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, estadio preclínico, deterioro cognitivo leve, biomarcadores, diagnóstico precoz.

ABSTRACT

The progress made in recent years in research on Alzheimer's disease (AD) have necessitated a change in the diagnostic criteria of this disease. Therefore, in 2011 the new diagnostics for AD and mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer criteria proposed by the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) were published. These new criteria emphasize that the pathophysiological process of AD begins several years before the first clinical symptoms appear and propose the use of biomarkers able to predict progression to AD in preclinical stages, and to support the diagnosis in phases of MCI or dementia. Although most biomarkers currently are being used for research purposes, it is likely that in the near future are also available in clinical practice. The number of patients with EA continues to grow in a population such as ours increasingly aging; therefore, in this manner, these new criteria aim to make an early diagnosis of AD that allows establishing treatments capable of modifying the course of disease when available.

Keywords: Alzheimer's disease, preclinical stage, mild cognitive impairment, biomarkers, early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los criterios diagnósticos de demencia, y en concreto, de Enfermedad de Alzheimer (EA) que se han venido utilizando en la mayoría de estudios de investigación y ensayos clínicos a lo largo de los años son un tanto ambiguos, y sólo nos permiten realizar el diagnóstico cuando la demencia ya está establecida en el paciente, es decir, cuando la alteración cognitiva o conductual produce un impacto funcional persistente en su actividad laboral, social y doméstica (1). Estos criterios son fundamentalmente los criterios NINCDS-ADRDA, del año 1984 (2), y los criterios DSM IV, de 1994 (3).

Sin embargo, los avances realizados en los últimos 30 años han hecho necesario el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos más precisos, que permitan identificar la EA tan pronto como sea posible, antes de que se produzca el síndrome demencial. Es por ello, que en 2011 la revista *Alzheimer's & Dementia* publica cuatro artículos que describen los nuevos criterios diagnósticos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) para la EA y el deterioro cognitivo leve (DCL) debido al proceso fisiopatológico de la EA (4-7).

QUÉ NOVEDADES APORTAN ESTOS NUEVOS CRITERIOS

Por un lado, estos nuevos criterios enfatizan que el proceso fisiopatológico de la EA comienza años y quizás décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos de la enfermedad. De esta manera, existiría un retraso temporal entre el depósito de placas de β amiloide, que parece ser el primer signo anatomopatológico de la EA, y el desarrollo de la EA clínica. Por otro lado, incorporan la utilización de biomarcadores que son capaces de detectar el depósito de β amiloide y los efectos de la neurodegeneración en el cerebro (7).

CUÁL ES EL OBJETIVO GENERAL DE LOS NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El objetivo fundamental de los cambios en los criterios diagnósticos es ayudar a los clínicos a identificar y tratar la EA tan pronto como sea posible, antes de que se produzca el síndrome demencial, ya que los nuevos tratamientos que están actualmente en investigación van dirigidos a utilizarse lo más precozmente posible en el proceso de la enfermedad; es decir, en fases preclínicas o prodrómicas de la EA, en las que ya existe el proceso fisiopatológico de EA en el cerebro pero aún no se han desarrollado síntomas clínicos. Es precisamente en esas fases donde los tratamientos podrían resultar más beneficiosos, y de ahí radica la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad (8).

DIFERENCIAS CON LOS CRITERIOS ANTERIORES

En general, estos nuevos criterios de la NIA-AA se diferencian de los anteriores en dos aspectos que tienen implicaciones prácticas importantes:

1. Reconocen tres estadios o fases a lo largo de la evolución de la enfermedad, mientras que los criterios anteriores sólo permitían diagnosticar la EA en fase de demencia ya establecida.
2. Ofrecen la posibilidad de utilizar biomarcadores que permiten apoyar el diagnóstico, mientras que los criterios originales se basaban sobre todo en el juicio clínico.

1. Estadios en la progresión de la EA

Actualmente se habla del continuum de la EA, haciendo referencia a las tres fases que se van desarrollando a lo largo de la progresión de la enfermedad. Estas tres fases o estadios de la EA son los siguientes:

EA Preclínica: esta fase precede cualquier cambio clínico; cognitivamente el paciente está asintomático, aunque ya existen biomarcadores detectables que suponen un “estado de riesgo para el desarrollo de EA”.

DCL debido a EA: este estadio se caracteriza por los primeros cambios clínicos. Son cambios leves en la memoria y otras habilidades cognitivas, pero que no producen repercusión en el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria.

Demencia debida a EA: en esta fase se producen cambios en al menos dos dominios cognitivos o del comportamiento, que ya producen una interferencia con la capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida diaria.

Quizás el concepto más novedoso de estos nuevos criterios es el de reconocer una fase preclínica de la enfermedad; una fase donde el paciente está asintomático cognitivamente, sin embargo el proceso fisiopatológico de la EA ya ha comenzado; es decir, que ya ha comenzado a producirse el depósito de placas de β amiloide en su

cerebro. El objetivo final al reconocer una fase preclínica de la EA es poder realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad antes de que aparezcan síntomas.

2. Biomarcadores en la EA

Estos nuevos criterios de la EA están destinados principalmente a ayudar a los investigadores a determinar qué cambios biológicos o biomarcadores se producen años antes de la aparición de los síntomas clínicos. Aunque actualmente el uso de los biomarcadores de la EA tiene pocas implicaciones en la práctica clínica diaria, es probable que en un futuro próximo tengan implicaciones clínicas importantes.

Los biomarcadores que se han visto asociados al desarrollo de EA, es decir, que predicen la progresión a demencia tipo Alzheimer se dividen en dos grupos: por un lado, aquéllos que se relacionan con el depósito de proteína β amiloide en el cerebro, y por otro lado, los que se asocian con el proceso de neurodegeneración progresivo a nivel cerebral (Tabla 1). Esta clasificación de los biomarcadores tiene sentido fundamentalmente desde un punto de vista científico, sin embargo, en la práctica clínica se tiende a dividir los biomarcadores en función de cómo se han obtenido; es decir, en biomarcadores estructurales mediante RM (resonancia magnética), en biomarcadores de PET (tomografía por emisión de positrones) y en biomarcadores de LCR (líquido cefalorraquídeo).

RM cerebral como marcador estructural de la EA:

Si tenemos en cuenta la distribución de los cambios patológicos que suceden en la EA según los estadios de Braak y Braak (9), los primeros cambios patológicos ocurren en el lóbulo temporal medial, afectándose el aprendizaje y la memoria episódica, posteriormente las alteraciones patológicas se van extendiendo hacia áreas límbicas (cíngulo, corteza orbitofrontal) y áreas de asociación no primaria, afectándose las funciones ejecutivas, la atención, el lenguaje y la memoria semántica; y finalmente, en estadios más avanzados, los cambios patológicos se extienden también hacia áreas de asociación primaria de los lóbulos temporal, parietal y occipital, afectándose las habilidades viso-espaciales y constructivas.

Teniendo esto en cuenta, se ha observado una correlación estrecha fundamentalmente entre la atrofia temporal medial visualizada con RM cerebral y los estadios de Braak y Braak, de manera que a medida que aumenta la atrofia en ambos hipocampos, aumenta también el riesgo de progresión a EA (Figura 1). En general, los pacientes en los que el proceso fisiopatológico de la EA ha causado ya degeneración cerebral, suelen tener menos tejido cerebral, es decir, más atrofia, en el córtex temporal (medial, basal y lateral) y en el córtex parietal medial. Además tienden a perder tejido cerebral de forma más rápida que en individuos sanos (10).

Biomarcadores de PET:

Existen dos tipos de PET cerebral: los que muestran el depósito de amiloide, que es considerado el primer signo anatomopatológico de la EA, y los que muestran la neurodegeneración cerebral, otro proceso anatomopatológico que aparece algo más tardíamente que el depósito de β amiloide.

El uso del PET de amiloide se limita actualmente a fines de investigación, aunque podría estar disponible en un futuro próximo en la práctica clínica. Este tipo de PET utiliza componentes que se unen a los depósitos de β amiloide cerebrales, y por lo tanto, es capaz de demostrar el depósito de β amiloide “in vivo” (11,12). Como estas placas de amiloide se van depositando progresivamente desde etapas iniciales de la enfermedad, incluso varios años antes del inicio de los síntomas, permitiría la posibilidad de identificar pacientes con EA antes del desarrollo de los síntomas. De hecho, se ha demostrado que el 84% de los pacientes con DCL que tienen PET de amiloide positivo, degenerarán a EA en 3 años. Sin embargo, para que su uso sea rentable en la práctica clínica, necesitaríamos disponer de tratamientos que sean capaces de modificar el curso de la enfermedad al ser utilizados en esas fases preclínicas o de DCL debido a EA.

El PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) identifica la neurodegeneración cerebral midiendo el metabolismo de la glucosa en el cerebro, es decir, nos muestra qué áreas del cerebro están y no están funcionando adecuadamente. Cuando el proceso fisiopatológico subyacente es debido a una EA, la disminución del metabolismo se observa fundamentalmente en la corteza temporal y parietal. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que no se recomienda utilizar estas pruebas de forma rutinaria cuando la historia clínica, la exploración cognitiva y la RM son consistentes con una EA, ya que no serían necesarias, y deben reservarse para casos en los que se sospecha una enfermedad neurodegenerativa atípica, ya que el PET-FDG puede ayudar a distinguir la EA de otro tipo de demencia neurodegenerativa, como la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia frontotemporal. También puede ser útil si se sospecha EA en pacientes menores de 65 años, ya que en estas edades preseniles la prevalencia de demencia tipo EA es similar a la de otras etiologías como la demencia frontotemporal, permitiendo de esta forma confirmar con mayor seguridad el diagnóstico de EA antes de iniciar un tratamiento.

Biomarcadores de LCR:

Los biomarcadores estándar de EA en LCR son la proteína A β 42 y la proteína TAU (total y fosforilada). Diversos estudios han comprobado que cuando existe una disminución de la proteína A β 42 y un aumento de la proteína TAU en LCR, la precisión para el diagnóstico de EA es mayor, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90%. Por ello, el estudio de esta combinación de biomarcadores en LCR se ha denominado como la “firma biológica de la EA”(14,15).

No obstante, es conveniente saber utilizar todas estas pruebas con cautela, porque aunque el análisis del LCR está ya disponible en la práctica clínica para ayudar en el diagnóstico de la EA, todavía no está lo suficientemente validado como para ser utilizado de forma rutinaria (16).

PROBABILIDAD DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN FUNCIÓN DE LOS BIOMARCADORES

A pesar de que el uso de biomarcadores no es recomendado de forma rutinaria, muchos de ellos están disponibles para ser utilizados en la práctica clínica cuando sea necesario.

Como se comentó en el apartado anterior, existen dos categorías de biomarcadores: aquellos asociados con el depósito de proteína β amiloide en el cerebro, y los que se asocian con la neurodegeneración cerebral (Tabla 1).

Teniendo en cuenta esta clasificación, se considera que:

- a) Si ambas categorías de biomarcadores son positivas, la probabilidad de etiología tipo Alzheimer es elevada.
- b) Si una de las dos categorías de biomarcadores es positiva, existe una probabilidad intermedia de EA.
- c) Si ambas categorías de biomarcadores son negativas, la probabilidad de EA es baja.

Por lo tanto, la utilización de biomarcadores de EA en fases preclínicas nos permite predecir la progresión a demencia tipo Alzheimer, mientras que en fases de DCL o demencia nos ayuda a determinar la etiología subyacente del deterioro cognitivo del paciente. Es decir, permiten apoyar o no el diagnóstico de EA.

IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los nuevos criterios de la NIA-AA han supuesto un avance importante fundamentalmente con fines de investigación, sin embargo no pretenden cambiar el modo de diagnosticar la EA o el DCL debido a EA, si no que, por ahora, el diagnóstico de la EA sigue siendo primeramente clínico. Las nuevas guías tampoco recomiendan ninguna estrategia terapéutica diferente a las que se utilizan en la actualidad.

No obstante, estos nuevos criterios tratan de fomentar y animar a los médicos a reconocer que la EA es el final de un largo proceso que conlleva varios años e incluso décadas, conduciendo a la muerte neuronal, pérdida cognitiva, y finalmente a la demencia establecida. Por ello es necesario realizar el diagnóstico de la EA en el estadio más temprano posible. En este momento es posible en fases de DCL, pero en un futuro próximo podría llegar a realizarse en fases de EA preclínicas, gracias al uso de biomarcadores. Se pretende también empezar a considerar el uso de biomarcadores en el diagnóstico de los distintos estadios de la EA. Actualmente la mayoría de biomar-

cadres están siendo utilizados solamente en investigación (tanto con fines diagnósticos como para evaluar la eficacia de terapias modificadoras de la enfermedad), pero algunos de ellos ya están disponibles en la práctica clínica (A β 42, TAU en LCR, PET-FDG) o lo estarán próximamente (PET de amiloide, etc).

Es importante recordar que pronto habrá un aumento significativo de pacientes con EA en nuestras consultas. En España, unas 600.000 personas padecen EA, y quizás una cifra similar padece DCL debido a EA, y con el envejecimiento de la población las cifras de afectados podrían llegar a triplicarse en los próximos 50 años (8). Por eso necesitamos seguir avanzando, para ser capaces de realizar un diagnóstico precoz que permita instaurar tratamientos modificadores del curso de la enfermedad cuando estén disponibles.

CONCLUSIONES (8)

1. Los nuevos criterios de la NIA-AA permiten el diagnóstico de EA y de DCL debido a EA con mayor precisión.
2. Proporcionan una mayor certeza sobre el diagnóstico para pacientes y familiares.
3. En el futuro, proporcionarán a los profesionales las herramientas necesarias para saber qué pacientes podrían beneficiarse de terapias modificadoras de la EA.
4. Estas terapias están siendo desarrolladas para enlentecer o incluso detener el proceso fisiopatológico de la EA.

Tabla 1. Biomarcadores del proceso fisiopatológico de la Enfermedad de Alzheimer (8).

1. Marcadores del depósito de proteína β amiloide (Aβ) en el cerebro
a. Disminución de proteína A β 42 en el LCR.
b. Imágenes positivas en los marcadores PET del depósito de A β .
2. Marcadores de neurodegeneración cerebral
a. Elevación de proteína TAU en LCR.
b. Disminución del metabolismo en el córtex t \acute{e} mporo-parietal mediante PET con 18 fluorodesoxiglucosa.
c. Atrofia en córtex temporal (medial, basal y lateral) y en córtex parietal medial mediante RM.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

PET: tomografía por emisión de positrones.

RM: resonancia magnética.

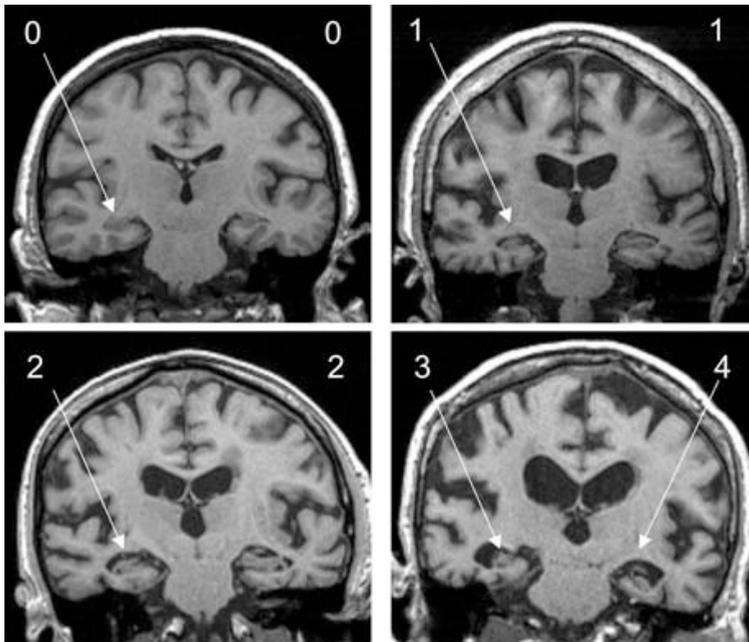


Figura 1. Imágenes de RM cerebral que muestran un aumento progresivo de la atrofia en ambos hipocampos, y con ello, un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
2. 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.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC, 1994.
4. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:257-262.
5. 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; 7:280–292.
6. 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: report of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:270–279.
 7. 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.
 8. Budson AE, Solomon PR. New Criteria for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. Implications for the Practicing Clinician. *The Neurologist* 2012; 18:356–363).
 9. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82: 239-259.
 10. Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, Sperling RA, Killiany RJ, Albert MS, et al. Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*. 2011; 76: 1395-1402.
 11. Grimmer T, Henriksen G, Wester HJ, Förstl H, Klunk WE, Mathis CA, et al. Clinical severity of Alzheimer's disease is associated with PIB uptake in PET. *Neurobiol Aging*. 2009; 30: 1902–1909.
 12. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1404–1411.
 13. Hampel H, Burger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2008; 4: 38–48.
 14. Rosén C, Hansson O, Blennow K, Zetterberg H. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease – current concepts. *Mol Neurodegener* 2013; 8: 20.
 15. Mattsson N, Rosen E, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012; 78: 468-76.
 16. Budson AE, Solomon PR. *Memory Loss: A Practical Guide for Clinicians*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2011.