

Enfermedad de Alzheimer

D. Barragán Martínez^{a,*}, M.A. García Soldevilla^a, A. Parra Santiago^b y J. Tejeiro Martínez^b

^aUnidad de Patología de la Memoria. ^bSección de Neurología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid, España. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid, España.

Palabras Clave:

- Demencia
- Alzheimer
- β -amiloide
- Tau

Keywords:

- Dementia
- Alzheimer's disease
- β -amyloid
- Tau

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, y una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente anciano. El acúmulo de β -amiloide y proteína tau en el cerebro de estos pacientes condiciona un deterioro progresivo e invariable de sus habilidades cognitivas, en especial de la memoria reciente, reduciendo gradualmente su independencia funcional. Se conocen mutaciones en 3 genes capaces de causarla, además de otros factores de riesgo genéticos y ambientales que influyen en su aparición. La edad es el principal, por lo que se espera un incremento en la prevalencia de la enfermedad en el futuro, acompañando al envejecimiento poblacional. En los últimos años, se han actualizado los criterios diagnósticos que, aun siendo fundamentalmente clínicos, pueden apoyarse en pruebas complementarias. El diagnóstico definitivo sigue siendo neuropatológico, pero se ha avanzado en el campo de la genética y se han desarrollado pruebas de neuroimagen capaces de detectar patología amiloide cerebral *in vivo*. El conocimiento de la clínica, los factores de riesgo, la genética, la neuropatología y la neuroimagen nos ayudarán a comprender la enfermedad y a desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas en el futuro.

Abstract

Alzheimer's disease

Alzheimer's disease is the most frequent cause of dementia, and is considered one of the main causes of morbidity and mortality among elderly patients. A progressive and irreversible deterioration in cognitive functions (specially short-term memory loss) is caused by brain β -amyloid and τ -protein deposits that increase gradually functional dependency. Among the causes of Alzheimer's disease, three genes and other genetic and environmental factors have been identified. Because aging is the main trigger cause, an increasing trend in its prevalence is expected in the future. Recently diagnostic criteria have been updated; complementary tests might help the diagnostic, which still remains fundamentally clinical. Definitive diagnosis still relies upon neuropathological findings, however genetic and *in vivo* amyloid imaging tests have improved significantly. In order to understand the disease and to develop preventive and therapeutic measures, the knowledge of the clinical manifestation, risk factors, genetics, neuropathology and neuroimaging is required.

Definición

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia, y una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente anciano. Descrita por primera vez en 1906 por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, se trata de un cuadro de inicio en la edad adulta que deteriora, de forma progresiva e irreversible, las funciones cognitivas, con una especial predilección por la memoria a corto plazo, y que se relaciona con el acúmulo de β -amiloide y tau hiperfosforilada en el cerebro.

Epidemiología

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), unos 50 millones de personas en el mundo padecen demen-

*Correspondencia

Correo electrónico: diego.barragan@salud.madrid.org

cia, con unos 10 millones de casos nuevos cada año, de los cuales la EA representa un 60-70%¹. Estudios epidemiológicos a nivel europeo y español en una población mayor de 60 años muestran una prevalencia del 3-7%, con una incidencia de 1-10 casos por 1.000 personas-año, cifras que aumentan de forma consistente en grupos de mayor edad^{2,3}. Son datos que dan una idea del impacto que supone la enfermedad en la sociedad y el sistema sanitario.

Salvo por una minoría de casos genéticamente determinados, la EA es el resultado del efecto conjunto de varios factores de riesgo genéticos y ambientales, siendo la edad el más significativo. Estudios en nuestro medio muestran una incidencia de la EA de 1,5 por 1.000 personas-año a los 65 años, que asciende al 52,6 por 1.000 personas/año a partir de los 90 años⁴; datos que cobran especial relevancia considerando la tendencia en nuestro entorno al envejecimiento poblacional. Según la proyección de la OMS, más del 30% de la población de España y buena parte de Europa será mayor de 60 años en 2050⁵, lo que hace esperable que la prevalencia de la EA aumente progresivamente en los próximos años. Sin embargo, la edad por sí misma no es suficiente para causar la enfermedad, y no se admite que la demencia o la EA constituyan una consecuencia normal del envejecimiento⁶.

La historia familiar también supone un factor importante. El riesgo de desarrollar EA es el doble en individuos que tienen un familiar de primer grado afecto, y se multiplica si hay más de uno. En estos casos de EA familiar, el inicio puede ser precoz o tardío, según comience antes o después de los 65 años, respectivamente. Hoy en día, se conocen variantes patogénicas en 3 genes que causan la enfermedad y justifican la mayoría de las formas familiares de inicio precoz. Son el gen de la proteína precursora de β -amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y 2 (PSEN2)⁷. Se trata, en cualquier caso, de mutaciones raras que explican menos del 1% de los casos de EA. Lo más habitual es encontrar formas familiares de inicio tardío o esporádicas (sin historia familiar), en las que la genética actúa como factor de riesgo y no como causa directa. Para estos casos, el factor de riesgo genético mejor conocido es el alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (EPOE $\epsilon 4$)⁸. Ser portador de una copia supondría un riesgo 3 veces mayor de desarrollar EA, que aumenta a 8-12 veces si se llevan 2 copias. En oposición a lo que ocurre con los genes APP y PSEN, hasta el 40-65% de los pacientes con EA son portadores del alelo EPOE $\epsilon 4$ ⁶. Tras la identificación de este alelo, se han encontrado muchos otros *loci* de riesgo genético mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS), relacionados con el metabolismo proteico y lipídico, sinapsis, adhesión, citoesqueleto celular y respuesta inmune. Son variantes frecuentes pero de baja penetrancia, que condicionan únicamente un pequeño aumento en el riesgo, y que probablemente requieren de una interacción con otros factores genéticos y ambientales. Pese al conocimiento actual, aún no se comprende buena parte de la herencia de la EA.

Otro factor implicado en la EA es el nivel educacional y los años de escolarización. Ambos se han relacionado de forma inversa con el desarrollo de demencia; sin embargo, aún se desconoce si tiene un verdadero efecto sobre la EA o únicamente retrasando sus manifestaciones clínicas^{9,10}. De

acuerdo con la teoría de la reserva cognitiva, la educación y la exposición a diferentes actividades mentales y sociales aumentaría las conexiones interneuronales del cerebro, proviniendo al individuo de mayor capacidad para compensar el daño cerebral y retrasando la aparición de demencia¹¹. En nuestro país, con escolarización obligatoria entre los 6 y los 15 años, el nivel educacional se ha incrementado notablemente en las últimas décadas y cada vez hay menos personas que no saben leer ni escribir. Sigue siendo, en cualquier caso, inferior al de países de nuestro entorno, y la tasa de abandono temprano de la educación/formación alcanza el 19%¹².

Otros factores, como el síndrome de Down¹³ o el daño cerebral postraumático¹⁴, también se han relacionado con la EA, así como se han encontrado diferencias entre razas y sexos que se atribuyen a diferentes factores biológicos y socio-sanitarios⁶. Aunque en menor proporción, existen también estudios epidemiológicos que tratan de identificar factores protectores de la enfermedad. En una revisión reciente, Baumgart et al. afirman que hay evidencia suficiente de que el control de los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y obesidad), realizar ejercicio físico regular, seguir una dieta sana y equilibrada y mantener una buena actividad cognitiva a lo largo de la vida disminuyen el riesgo de deterioro cognitivo y la demencia¹⁵.

Patogenia

Aunque la patogenia no está del todo clara, todos los casos de EA comparten como hallazgo neuropatológico el acúmulo cerebral de β -amiloide y de proteína tau-hiperfosforilada. Diversos factores genéticos y ambientales contribuirían al exceso de producción y a la disminución del aclaramiento de estas proteínas, que terminarían por provocar la desestructuración neuronal y la demencia.

La β -amiloide se produce por la escisión proteolítica de la APP. Esta escisión la llevan a cabo secretasas β y γ , siendo parte de estas últimas las presenilinas 1 y 2. Mutaciones en los genes de los que se traducen estas proteínas favorecerían la producción de β -amiloide o de formas neurotóxicas de esta. Se ha visto también que pacientes portadores de isoformas APOE $\epsilon 4$ tendrían un aclaramiento cerebral de β -amiloide disminuido¹⁶. El β -amiloide se acumula en el cerebro de los pacientes con EA en forma de placas seniles, un hallazgo histológico fundamental en la enfermedad. Se trata de depósitos extracelulares morfológicamente complejos, que en ocasiones pueden aparecer en el seno de agrupaciones de neuronas distróficas, llamándose placas neuríticas, que pueden tener además inmunorreactividad a fosfo-tau. Tanto las placas seniles como las placas neuríticas forman parte del diagnóstico histológico de la enfermedad, aunque son estas últimas las que más se han asociado a daño neuronal^{17,18}. La β -amiloide puede acumularse también en los vasos sanguíneos cerebrales y provocar cambios de angiopatía amiloide.

La proteína tau está asociada a los microtúbulos neuronales, ayudando a su ensamblaje y estabilización. En la EA, la proteína tau se hiperfosforila y constituye agregados filamentosos insolubles que forman parte de los ovillos neurofibrilares intracitoplasmáticos propios de la enfermedad. Este

TABLA 1

Síntomas de la enfermedad de Alzheimer

Dominio cognitivo	Clínica asociada
Memoria	Síntomas. Olvida conversaciones o hechos que han ocurrido poco tiempo antes, parte de la lista de la compra u otras tareas. Pierde objetos por casa por no recordar dónde los deja. Repite o tienen que repetírle varias veces la misma información. Habla con frecuencia del pasado remoto. Desorientado en tiempo Exploración: incapaz de recordar una lista de palabras que se le ha presentado varios minutos antes, mejora poco con pistas
Atención	Síntomas. Se distrae fácilmente ante estímulos múltiples. Le cuesta realizar tareas simultáneas o prolongadas que requieren concentración Exploración: falla repitiendo en orden inverso series de números
Funciones ejecutivas (juicio, razonamiento abstracto, planificación)	Síntomas. Se pierde planificando y realizando tareas complejas y secuenciales, recetas de cocina, manejando electrodomésticos o las cuentas del hogar. Falla interpretando el lenguaje abstracto, el sarcasmo, la ironía. Pierden la capacidad de juicio, pueden dar dinero a personas extrañas o teleoperadores, no identifican situaciones de riesgo, les cuesta tomar decisiones Exploración: incapaz de interpretar refranes o encontrar similitudes entre objetos que se le presentan
Habilidad visuoespacial	Síntomas. Desorientado en la calle, necesita salir acompañado por inseguridad, en trayectos habituales, zonas conocidas, finalmente en su propio domicilio. Problemas con tareas complejas a nivel espacial como carpintería o costura, problemas al vestirse o manejando cubiertos. No reconoce rostros familiares Exploración: falla copiando dibujos e imitando gestos con una o ambas manos; no identifica rostros famosos o situaciones que se le muestran en una fotografía
Lenguaje	Síntomas. Comienza con dificultades para encontrar palabras, utiliza términos genéricos como «eso», llamar al lápiz «palito para escribir» y abusa de frases hechas. La conversación se vuelve lenta, pobre y con pausas frecuentes, olvida nombres de personas de su entorno Exploración: lenguaje espontáneo escaso y poco variado; falla nombrando objetos que se le presentan o repitiendo frases largas; no es capaz de seguir órdenes secuenciales
Cognición social	Síntomas. Su comportamiento cambia, pierde la empatía, no reconoce emociones en la expresión facial de las personas, se vuelve desinhibido o apático. Inadecuado a nivel social, incluyendo su forma de vestir, de conversar o en su higiene personal

acúmulo proteico tendría un efecto tóxico sobre las neuronas, además de la cualidad de difundir a neuronas contiguas y progresar así a otras regiones conectadas del cerebro, según las teorías emergentes de transmisibilidad tipo prión¹⁹. En fases iniciales de la enfermedad, podemos encontrar ovillos neurofibrilares en córtex entorrinal, desde donde progresa al hipocampo, neocórtex de asociación y finalmente corteza motora y sensitiva^{17,18}. La patología neurofibrilar tiene buena correlación con el estado clínico del paciente, y las regiones cerebrales más afectadas suelen corresponder con la clínica más prominente.

El estudio neuropatológico macroscópico del paciente con EA muestra atrofia cerebral, que afecta de forma precoz y dominante a los hipocampos y la amígdala, seguido de lóbulos parietales y frontales y, en fases avanzadas, a todo el cerebro. Si pasamos al estudio microscópico, placas seniles, placas neuríticas y ovillos neurofibrilares son los hallazgos típicos y que forman parte de los criterios de diagnóstico histológico. La pérdida de neuronas y sinapsis también es un hallazgo constante, pero es difícil de cuantificar y, por ello, no se utiliza como criterio.

Manifestaciones clínicas

La EA suele presentarse a partir de los 65 años. Tiene un inicio insidioso y sigue un curso lentamente progresivo. La tabla 1 muestra los síntomas esenciales de la enfermedad, junto a la esfera cognitiva a la que representan, de acuerdo con las contempladas por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V (DSM-V) para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo.

La alteración de la memoria es el síntoma cardinal de la EA. Suele ser el primero en aparecer y el principal motivo de consulta de pacientes y familiares. Sigue un patrón distintivo, la afectación de la memoria episódica reciente, me-

moria de eventos que ocurren en un momento y espacio concretos, en las horas o días previos, y que depende fundamentalmente del hipocampo²⁰. Cursa como una amnesia anterógrada, una incapacidad para recordar nueva información, que se suele describir como olvidos de situaciones cotidianas. Otros tipos de memoria que dependen de otras estructuras cerebrales como la memoria semántica (de conceptos y vocabulario) y la memoria de trabajo (de hechos inmediatos) suelen afectarse también, aunque en fases más avanzadas, y la memoria de hechos remotos suele preservarse. Es frecuente que los pacientes presenten fallos leves en la memoria reciente durante años, antes de que se afecten otras esferas cognitivas y alcancen la fase de demencia. Tras la amnesia, suelen aparecer la disfunción ejecutiva y los problemas visuoespaciales que, como la primera, progresan a lo largo de la enfermedad. En cuanto al lenguaje, si bien puede afectarse de forma leve en la fase inicial, no se altera de forma significativa hasta la fase avanzada de la enfermedad. Es también en esta fase cuando suelen aparecer los fallos en la atención y la inadecuación social. En la evolución suele aparecer anosognosia, pérdida de la consciencia del déficit que puede llevar al paciente a asumir tareas de las que no es capaz, como la conducción de vehículos. No es raro que sean personas del entorno quienes solicitan la valoración médica, mientras el paciente dice encontrarse sano o con «los fallos normales de la edad».

Más allá de los síntomas cognitivos propios de la enfermedad, es común la aparición de diferentes complicaciones. Una de las más frecuentes es la aparición de síntomas neuropsiquiátricos. Son variados y aparecen a lo largo de la enfermedad, aunque su curso suele ser fluctuante. Es frecuente la apatía desde el inicio, con desinterés, indiferencia y otros síntomas depresivos que van progresando. Con frecuencia presentan episodios de irritabilidad, especialmente al señalarles sus fallos o si se enfrentan a situaciones que les sobrepasan a nivel cognitivo. Los síntomas psicóticos, delirios y

alucinaciones suelen aparecer en fases avanzadas, acompañados de inquietud, agitación y agresividad hacia el final del día que se conocen como *sundown syndrome*. Por lo general, estos síntomas son los que suponen una mayor carga para la familia y los cuidadores y suelen ser el principal motivo de institucionalización.

Los trastornos del sueño son comunes en pacientes con EA. Acontecen a lo largo de la enfermedad, aunque son más prominentes en fases avanzadas. El insomnio de conciliación y el sueño fragmentado con despertares frecuentes acortan la duración y calidad del sueño, con somnolencia diurna e inversión del ciclo vigilia-sueño²¹. Los pacientes suelen presentar agitación nocturna y vagabundeo con salidas del domicilio, síntomas que suelen afectar negativamente a la calidad de vida de los cuidadores.

Las crisis epilépticas también aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Afectan a un 10-20% de los enfermos y son más frecuentes en pacientes jóvenes. Pueden aparecer mioclonías y crisis parciales de diverso contenido (episodios de *speech arrest*, ensimismamiento, sensación epigástrica ascendente) que pueden pasar desapercibidas al solaparse con otros síntomas de la enfermedad²². El uso de antipsicóticos, frecuente en estos pacientes, actúa como factor de riesgo para la aparición de crisis.

Otras complicaciones que pueden aparecer son los trastornos de la conducta sexual y del apetito. Habitualmente, ambos se encuentran inhibidos, pero algunos casos muestran avidez por la comida y el dulce y desinhibición sexual que puede llevar a situaciones conflictivas. En fases finales de la enfermedad se afectan el sistema motor y la deglución, condicionando trastornos de la marcha, encamamiento, úlceras, trombosis venosa, malnutrición e infecciones que, por último, conducen al fallecimiento.

Formas y subtipos

Hasta aquí se han expuesto las manifestaciones típicas de la EA. Adicionalmente se conocen otras formas de presentación de la enfermedad, con un inicio focal que afecta a dominios no mnésicos, o con un curso evolutivo particular. Estas formas son raras y consecuentemente plantean un diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Atrofia cortical posterior

Se trata de enfermos en los que la disfunción visuoespacial domina el cuadro clínico, y es común que hayan sido valorados inicialmente por optometristas u oftalmólogos. Los pacientes aquejan problemas para la lectura, la escritura, dificultades para localizar o alcanzar objetos y desorientación. En fases iniciales, la memoria está relativamente preservada, pero con la progresión de la enfermedad se terminará afectando junto con el resto de las esferas cognitivas. Las pruebas de neuroimagen estructural y funcional mostrarán, respectivamente, atrofia e hipoperfusión-hipometabolismo, afectando de forma intensa las regiones cerebrales posteriores, encargadas del procesamiento visual. En estas mismas zonas, se

podrán apreciar los cambios neuropatológicos típicos de la EA. Estos casos requieren un diagnóstico diferencial con la demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, degeneración lobar frontotemporal o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob²³.

Afasia primaria progresiva

Este síndrome se manifiesta por una alteración precoz y progresiva del lenguaje, con preservación relativa de la memoria y otras esferas cognitivas. Los estudios de neuroimagen estructural y funcional pueden mostrar una afectación preferente de la región perisilviana izquierda, encargada del lenguaje. Aproximadamente, uno de cada tres pacientes con esta presentación se corresponde con EA, mientras que en la mayoría de los casos el diagnóstico final es de degeneración lobar frontotemporal. En los casos secundarios a EA, las formas logopénicas son las más frecuentes, donde la queja principal es la dificultad para encontrar palabras, lo cual condiciona un lenguaje lento y con pausas frecuentes, con problemas para repetir frases complejas pero sin grandes alteraciones en la gramática o la comprensión²⁴. Como en el caso anterior, con la evolución de la enfermedad aparecerán fallos en el resto de funciones cognitivas.

Demencia frontal

En este caso, son los síntomas neuropsiquiátricos, la alteración del comportamiento, de la personalidad y la conducta social los fundamentales. Los pacientes muestran una marcada desinhibición e impulsividad, alteración de la conducta sexual o apatía extrema, siendo las funciones ejecutivas las más afectadas en los test neuropsicológicos y en ausencia de una alteración franca de la memoria. La variante frontal de EA es rara²⁵ y, cuando nos encontramos ante una demencia frontal, lo más habitual es que sea debida a una degeneración lobar frontotemporal, una parálisis supranuclear progresiva o una degeneración corticobasal.

Síndrome corticobasal

Este síndrome se caracteriza por una alteración de diferentes funciones corticales acompañadas de parkinsonismo (rigidez, bradicinesia, temblor). Como en el caso anterior, es raro que sea debido a una EA y, con más frecuencia, tendrá un origen vascular o será secundario a una degeneración corticobasal, una degeneración lobar frontotemporal o una parálisis supranuclear progresiva²⁶.

Enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz

Variantes patogénicas en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* condicionan las formas hereditarias de EA, siendo *PSEN1* el

más frecuentemente encontrado (30-70% de los casos), seguido de *APP* (10-15%) y *PSEN2* (menos de 5%). Suelen ser variantes de secuencia puntuales y, con mucha menor frecuencia, deleciones o duplicaciones del gen. Se trata de casos raros, en los que aparecen varios individuos afectados en una o más generaciones, siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante y con una penetrancia cercana al 100% a los 65 años. El inicio de los síntomas en la EA genéticamente determinada suele ser anterior a los 55 años, más precoz si se porta la isoforma APOE $\epsilon 4$, y tiene buena correlación con la edad de inicio del padre y el tipo de mutación²⁷. Los casos jóvenes de EA, sean o no genéticos, suelen tener una evolución más agresiva y también una frecuencia más alta de crisis epilépticas²², siendo su manejo, por lo demás, similar a la EA esporádica. Se han descrito familias con EA de inicio precoz sin variantes patogénicas identificadas en estos 3 genes, lo que hace pensar en genes causales adicionales por identificar.

Enfermedad de Alzheimer rápidamente progresiva

La demencia rápidamente progresiva es un síndrome en el que el deterioro cognitivo evoluciona en un plazo de semanas o meses, frente a la evolución habitual de una demencia degenerativa que suele ser a lo largo de años. Estos casos requieren una evaluación clínica minuciosa y dirigida a descartar etiologías secundarias y tratables, como déficits vitamínicos (B_1 , B_3 , B_{12}), infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana —VIH—, sífilis, tuberculosis) y tumores (linfoma cerebral), entre otras. Ante una demencia rápidamente progresiva, la etiología más frecuente es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, justificando la EA entre el 9 y el 18% de los casos, según series²⁸.

Diagnóstico

A día de hoy, el diagnóstico definitivo de EA sigue siendo neuropatológico, y solo se realiza en vida de manera excepcional. En la práctica, debemos guiarnos por la clínica, la exploración neurocognitiva y las pruebas complementarias. Probablemente será necesario un seguimiento evolutivo antes de alcanzar un diagnóstico específico. Los grados de recomendación que se exponen a continuación se basan en guías de práctica clínica de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS)^{29,30}.

Valoración clínica

Como ocurre con buena parte de la patología neurológica, la anamnesis y la exploración siguen siendo clave para el diagnóstico, siendo especialmente importante en estos casos disponer de un informador, una persona del entorno cercano del paciente, con quien contrastar la información (grado A). En la anamnesis son importantes la historia familiar de demencia y el nivel educacional, comorbilidades, dominios cognitivos

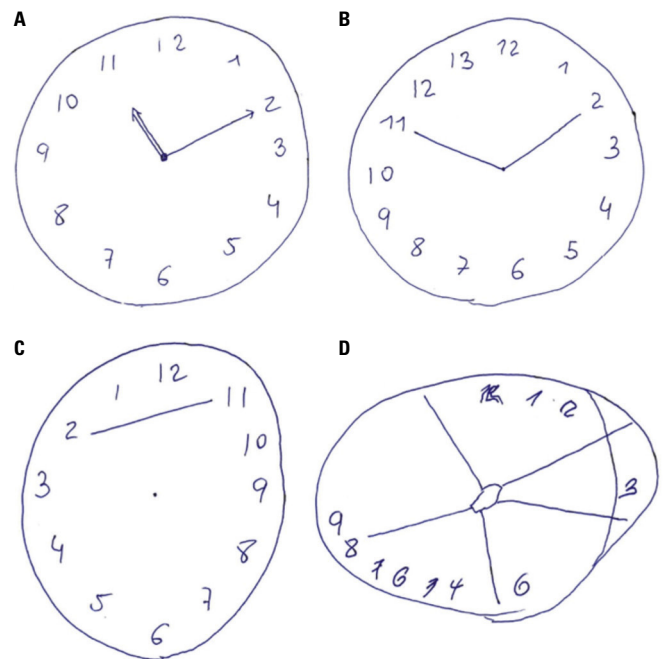


Fig. 1. Ejemplos de test del reloj. El test del reloj valora funciones visuoespaciales y ejecutivas. Es un test sencillo y rápido que complementa bien a otros test breves. Sin embargo, por sí solo suele ser insuficiente, especialmente en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer, al no valorar específicamente la memoria. Se pide al paciente que dibuje un reloj de esfera con las manecillas apuntando a las 11:10 horas y se puntúa la esfera, posición de los números y manecillas. En la figura se muestran ejemplos de test del reloj normal (A) y patológicos, por adición de números y manecillas de igual tamaño (B); ligera distorsión en la esfera, números en sentido antihorario y manecilla única y mal posicionada (C) y gran distorsión en la esfera, con escasa representación de números y manillas con efecto en rueda de carro (D).

afectos, curso de la enfermedad, síntomas neuropsiquiátricos y repercusión funcional (grado A). Debemos contemplar aspectos diferenciales con otras enfermedades. Inicio en menores de 60 años, cursos rápidamente progresivos o marcadamente escalonados, síntomas psicóticos o parkinsonismo precoces, fluctuaciones cognitivas o cambios marcados de la personalidad y comportamiento deben hacernos pensar en otro tipo de enfermedades neurodegenerativas.

Es recomendable una exploración neurocognitiva básica en consulta para todos los pacientes, con especial hincapié en la memoria episódica reciente (grado A). Pruebas cognitivas como el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y sus adaptaciones, el Fototest (www.fototest.es) o el test del reloj (fig. 1) son baterías neuropsicológicas breves que pueden servir de cribado en la práctica diaria. Una valoración neuropsicológica formal aportará información más exacta de las esferas cognitivas deterioradas y la capacidad funcional del paciente, y es especialmente útil en formas de inicio precoz o cuando se plantean otros trastornos neurocognitivos (grado B).

Pruebas de laboratorio

Pese a que no hay estudios que lo avalen, se recomienda un estudio de laboratorio básico dirigido a descartar otras causas de deterioro cognitivo, y que incluya hemograma, glucosa, calcio, perfil renal y hepático, TSH, vitamina B_{12} y ácido fó-

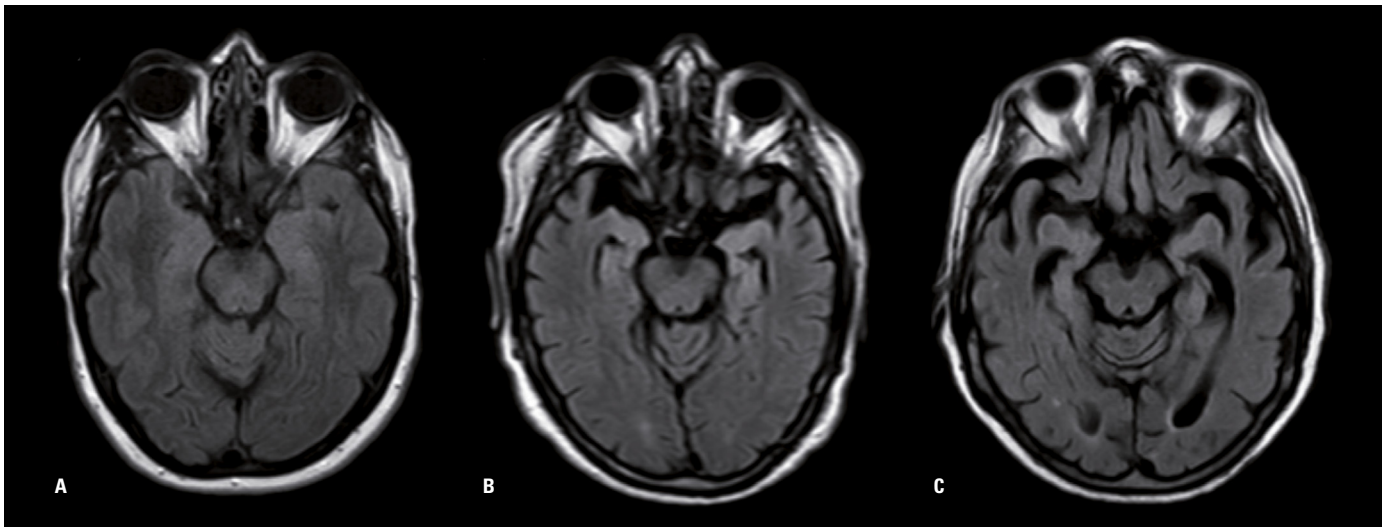


Fig. 2. Atrofia de hipocampo. Secuencia FLAIR de resonancia magnética nuclear cerebral con cortes axiales a nivel de lóbulos temporales. Se muestra el hipocampo normal de un paciente sano (A); atrofia moderada de hipocampo, desproporcionada para la atrofia del resto del cerebro, en un paciente con enfermedad de Alzheimer (B) y atrofia grave de hipocampo proporcional a la del resto del cerebro en paciente con diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva (C).

lico. La serología de sífilis, *Borrelia* y VIH se valorará individualmente si la clínica lo sugiere.

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) está indicado cuando se sospechan procesos hematológicos, autoinmunes o desmielinizantes. Podemos solicitar un estudio citobioquímico de rutina (cuantificación de células, glucosa y proteínas) que se podrá ampliar según la sospecha con un espectro electroforético, bandas oligoclonales, citología o citometría de flujo. Si se sospecha una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, será útil la determinación de proteína 14-3-3 (grado B).

Niveles bajos de β -amiloide 42 y elevados de proteína tau en LCR tienen buena sensibilidad y especificidad, diferenciando a pacientes con EA de la población sana, aunque no son tan útiles para el diagnóstico diferencial con otros cuadros neurodegenerativos. A día de hoy, estas determinaciones tienen utilidad en investigación pero no se recomiendan a nivel clínico.

Neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen, estructural o funcional, tienen una doble utilidad, identificar hallazgos específicos de EA y descartar otros trastornos. La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son especialmente útiles para este segundo propósito, y se recomienda que todo paciente tenga al menos una de ellas realizada, ya que hasta un 5% de los pacientes con deterioro cognitivo tienen una causa secundaria subyacente (tumor, hematoma subdural crónico o hidrocefalia crónica del adulto)³¹. Ambas, en especial la RM, tienen buena sensibilidad para detectar una patología cerebrovascular. Su hallazgo no debe hacernos descartar la EA, especialmente en personas mayores donde la patología vascular es frecuente. Solo, si la patología vascular explica el déficit cognitivo del paciente podemos hacer el diagnóstico de trastorno neurocognitivo vascular (grado A),

siendo de lo contrario un trastorno neurocognitivo mixto. Con las secuencias adecuadas se puede identificar una atrofia desproporcionada de hipocampos (fig. 2), determinación fiable para el diagnóstico de EA (grado A). Suele ser un hallazgo precoz y que se sigue de atrofia en otras regiones cerebrales y dilatación ventricular.

Los estudios de neuroimagen funcional incluyen la TC por emisión de fotón único (SPECT), una prueba de perfusión cerebral, y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa como trazador (PET-FDG), una prueba de metabolismo cerebral. Con superioridad de la PET, se trata de pruebas con alta sensibilidad, aunque menor especificidad, por lo que hay riesgo de falsos positivos. Sin embargo, una PET-FDG negativa es fiable y debe hacernos dudar del diagnóstico de EA. Para las pruebas positivas, saber dónde se localiza el hipometabolismo o la hipoperfusión tiene valor diagnóstico y diferencial frente a otras demencias. En la EA encontraremos hipoperfusión-hipometabolismo a nivel temporal y parietal. La neuroimagen funcional no debe utilizarse en casos típicos como prueba de confirmación, pero sí tiene un papel importante en casos en los que la valoración clínica y la neuroimagen estructural mediante RM no logran diferenciar entre EA y otras formas de demencia (grado A). La SPECT dopaminérgica o DATScan® resulta útil si se plantea un diagnóstico diferencial con parkinsonismos, en especial la demencia con cuerpos de Lewy (grado A). En la figura 3 se muestran imágenes modelo de estas pruebas.

Una de las últimas y más prometedoras herramientas para el diagnóstico de EA es la PET-amiloide (fig. 4). Dirigida a una de las marcas neuropatológicas de la enfermedad, cuenta con una sensibilidad y especificidad muy elevadas para la detección de β -amiloide cerebral. Ha mostrado que el β -amiloide se acumula en el cerebro desde 2 décadas antes del inicio de los síntomas y permite identificar individuos en fases preclínicas sobre los que poder desarrollar intervenciones terapéuticas. Su resultado positivo no implica un diag-

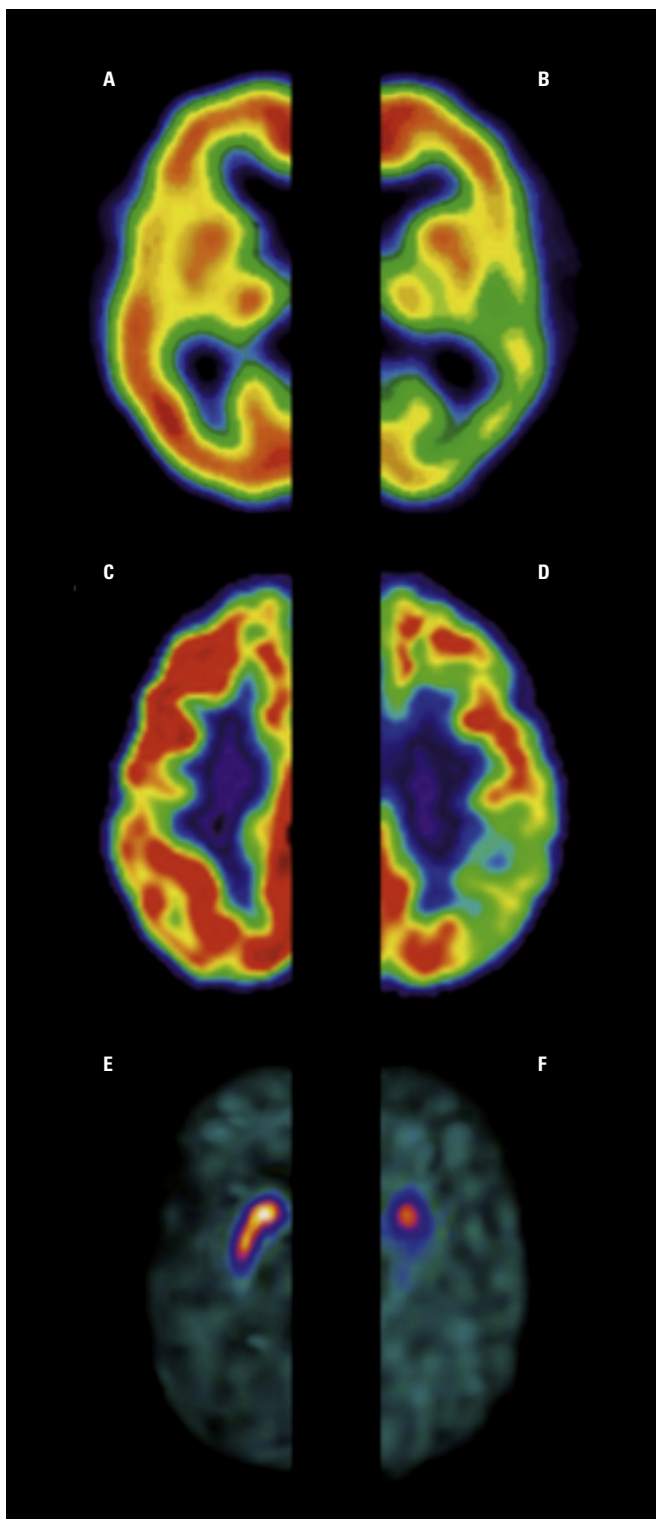


Fig. 3. Pruebas de neuroimagen funcional en demencia. **A:** SPECT cerebral con patrón de perfusión normal. **B:** SPECT cerebral en paciente con enfermedad de Alzheimer que muestra hipoperfusión temporal. **C:** PET-FDG cerebral con patrón metabólico normal. **D:** PET-FDG cerebral en paciente con enfermedad de Alzheimer que muestra hipometabolismo parietal. **E:** DATScan® normal. **F:** DATScan® con lesión de vía nigroestriatal en paciente con demencia con cuerpos de Lewy.

nóstico de EA, ya que el depósito de amiloide aparece también en otras enfermedades, pero un resultado negativo prácticamente descarta la enfermedad. Sin embargo, su baja disponibilidad, el elevado coste y la ausencia actual de trata-

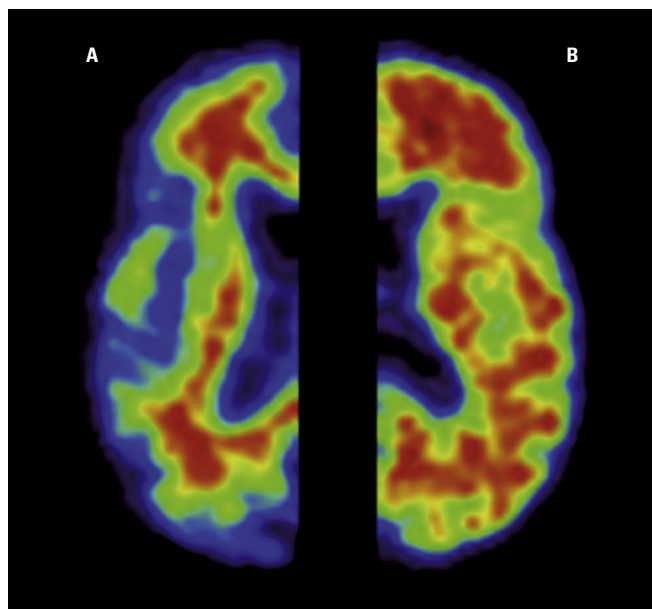


Fig. 4. Tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide. **A:** Patrón de retención normal del radiotrazador en la sustancia blanca de un paciente sano. **B:** Patrón de retención cortical del radiotrazador que indica la presencia de amiloide cortical en paciente con enfermedad de Alzheimer.

mientos efectivos hacen que el uso de la PET-amiloide sea fundamentalmente en investigación. Su ejemplo clínico se reserva para casos seleccionados, pacientes menores de 65 años o demencias y deterioros cognitivos leves que siguen un curso progresivo, atípico y en los que tras una valoración por un neurólogo experto y las pruebas de neuroimagen estructural y funcional oportunas no se ha alcanzado un diagnóstico específico³². Se están desarrollando también pruebas de neuroimagen basadas en proteína tau, aunque aún se encuentran en fases tempranas.

Electroencefalograma

En la EA y de forma genérica encontraremos un enlentecimiento de la actividad cerebral que es, en realidad, un hallazgo inespecífico secundario a la disfunción neuronal más o menos difusa. El uso fundamental del electroencefalograma en la EA se da cuando esta se presenta de manera atípica, pensando en descartar trastornos epilépticos o hallazgos que orienten a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (grado B), a cuadros tóxico-metabólicos o a trastornos psiquiátricos (donde será normal)³³.

Genética

A nivel clínico, únicamente se considera el diagnóstico genético en formas familiares de inicio precoz de la EA, mediante los estudios pertinentes en los genes APP, PSEN1 y PSEN2. Pese a que el alelo *APOC* ε4 del gen *APOE4* es un factor de riesgo bien definido, no se recomienda su determinación en clínica, ya que no es necesario ni suficiente, y tampoco incrementa la certeza diagnóstica.

TABLA 2

Criterios de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer simplificados, recogidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V (DSM-V)

A. Se cumplen los criterios de trastorno neurocognitivo mayor o leve

B. Inicio insidioso y progresión gradual del trastorno

C. Se cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer probable o posible como sigue

Trastorno neurocognitivo mayor debido a enfermedad de Alzheimer

Se diagnostica enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse enfermedad de Alzheimer posible

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas
2. Aparecen los tres siguientes
 - a. Evidencias claras de un declive de la memoria y, al menos, otro dominio cognitivo (anamnesis o pruebas neuropsicológicas seriadas)
 - b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas
 - c. Sin evidencia de una etiología mixta (otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo)

Trastorno neurocognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer

Se diagnostica enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares; en caso contrario, debe diagnosticarse enfermedad de Alzheimer posible

1. Evidencias claras de declive de la memoria
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas
3. Sin evidencias de una etiología mixta (otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo)

D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico

Criterios diagnósticos

Los criterios más utilizados en la actualidad son los del DSM-V³⁴. En su quinta edición se ha sustituido el término «demencia» por «trastorno neurocognitivo mayor» y «deterioro cognitivo leve» por «trastorno neurocognitivo leve». El primer escalón diagnóstico es el sindrómico, clasificar al paciente según sea un trastorno neurocognitivo mayor o leve, según tenga o no repercusión funcional, y para lo que debe tener alteración en uno o más dominios cognitivos, referidos en la anamnesis y detectados en pruebas neuropsicológicas. Requiere valorar también la ausencia de otras condiciones que justifiquen el deterioro. El segundo escalón es el etiológico. Es este caso, especificando si la EA es probable o posible, atendiendo a una evolución clínica típica, y considerando también la presencia de variantes patogénicas en los genes causales. En la tabla 2 se recogen los criterios diagnósticos de la DSM-V para el trastorno neurocognitivo debido a EA.

Un segundo grupo de criterios diagnósticos, del NIA-AA (*National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*)³⁵, contempla además el diagnóstico apoyado en biomarcadores (β -amiloide 42 bajo en LCR, PET-amiloide positiva, atrofia desproporcionada de hipocampos, PET-FDG positiva o elevación de tau en LCR). Pese a que estos biomarcadores podrían incrementar la certeza diagnóstica, aún no están validados como criterio diagnóstico, y no deben utilizarse como tal en entornos clínicos. Su uso fundamental, hoy en día, es la inclusión de pacientes en estudios de investigación.

Evolución de la enfermedad

La EA suele cursar de forma lentamente progresiva. Cuantificada mediante MMSE, se calcula que el deterioro suele ser de unos 3 puntos anuales. La enfermedad afectará progresivamente a las capacidades funcionales del paciente, que con el

tiempo se volverá incapaz de conducir vehículos, manejar la economía del hogar, realizar la compra, manejar su medicación y finalmente su autocuidado. En fases finales, los pacientes presentan mutismo e incontinencia de esfínteres, no reconocen a sus familiares más próximos y requieren supervisión continua. La esperanza de vida tras el diagnóstico de EA es de entre 3 y 11 años, dependiendo de la gravedad clínica en el momento del diagnóstico. Cerca de la mitad de ese tiempo lo harán en fase de demencia grave, y en la mayoría el paciente dependerá de terceras personas⁶. Conforme progresa la demencia y el nivel de dependencia del paciente, aumenta la carga sobre el cuidador y disminuye la calidad de vida del paciente y sus cuidadores; los costes sanitarios y sociales aumentan hasta casi doblarse en pacientes con demencia grave frente a estadios leves, alcanzando los 2.800 € mensuales, como se ha visto en estudios recientes en nuestro medio³⁶.

Todos los estudios publicados, incluyendo estudios en nuestro medio, muestran que la demencia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, hasta 3 veces respecto a personas sin demencia (HR: 3,16; CI 95%: 2,74-3,65), y un riesgo atribuible poblacional del 11,3%³⁷. Estas cifras se incrementan con el aumento de la edad, de la gravedad de la demencia y la comorbilidad, y suelen ser diferentes complicaciones las que conducen a este desenlace. Las causas inmediatas de muerte en los pacientes con EA son, por este orden, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y genitourinarias³⁸. Sin embargo, es muy común que la EA no se identifique como causa inicial o fundamental en muchos certificados de defunción³⁹.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. www.who.int/es [Internet]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1948 [actualizado 12 diciembre 2017; consultado 23 agosto 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. ● Takizawa C, Thompson PL, van Walsem A, Faure C, Maier WC. **Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America.** *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1271-84.
3. del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology.* 2005;24(4):179-88.
4. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):63-72.
5. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud; 2015.
6. ● Alzheimer's Association. **2016 Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459-509.
7. ● Shao W, Peng D, Wang X. **Genetics of Alzheimer's disease: from pathogenesis to clinical usage.** *J Clin Neurosci.* 2017;45:1-8.
8. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18.
9. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain.* 2014;137(Pt 4):1167-75.
10. Contador I, Del Ser T, Llamas S, Villarejo A, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Impact of literacy and years of education on the diagnosis of dementia: A population-based study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2017;39(2):112-9.
11. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer' disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006-12.
12. Las cifras de la educación en España. Estadísticas e indicadores. Edición 2018. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte; 2018.
13. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):623-33.
14. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: Substrates of dementia? *Nat Rev Neurol.* 2013;9(4):211-21.
15. ● Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. **Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective.** *Alzheimers Dement* 2015;11(6):718-26.
16. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med.* 2011;3(89):89ra57.
17. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13.
18. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123(1):1-11.
19. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:113.
20. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet.* 2012;380(9851):1429-40.
21. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, Weinborn M, Bucks RS, Sohrabi HR, et al. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep.* 2016;39(5):1063-8.
22. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):311-22.
23. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017;13(8):870-84.
24. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
25. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:2636-45.
26. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70(2):327-40.
27. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014;83(3):253-60.
28. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract.* 2012;2(3):187-200.
29. ●● Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektoro I, et al. **EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease.** *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236-48.
30. ● Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. **EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia.** *Eur J Neurol.* 2012;19(12):e131-40;1487-501.
31. ●● Apostolova LG. **Alzheimer Disease.** *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2):419-34.
32. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(4):225-36.
33. Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, Scheltens P, Stam CJ. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(1):18-23.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
35. 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(3):263-9.
36. Olazarán J, Agüera-Ortiz L, Argimón JM, Reed C, Ciudad A, Andrade P, et al. Costs and quality of life in community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Spain: results from the GERAS II observational study. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(12):2081-93.
37. Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(3):543-51.
38. Park J. Mortality from Alzheimer's disease in Canada: A multiple-cause-of-death analysis, 2004 to 2011. *Health Rep.* 2016;27(5):17-21.
39. Romero JP, Benito-León J, Mitchell AJ, Trincado R, Bermejo-Pareja F. Under reporting of dementia deaths on death certificates using data from a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis.* 2014;39(4):741-8.