



ALCANZANDO TUS METAS SE CUMPLIRAN TUS SUEÑOS...

MANUAL

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN

LA DEMENCIA DE TIPO

ALZHEIMER



ICEPH



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER

A principios del siglo XX, el término “demencia” servía para designar todo tipo de enfermedades mentales. En 1907, Alois Alzheimer describió una nueva enfermedad, que en principio se consideró una forma atípica de demencia presenil, en una paciente con síntomas psicóticos, trastornos del comportamiento, depresión y deterioro cognitivo. Neuropatológicamente, la paciente presentaba placas seniles y ovillos neurofibrilares, que son las lesiones que definen aún hoy la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos se consideraron muy raros durante muchos años, ya que la causa de la demencia que era descrita como habitual era el “endurecimiento de las arterias”. Durante mucho tiempo, las denominaciones de demencia “senil” y “presenil” en función de la edad de aparición del cuadro clínico se mantuvieron como si fueran entidades nosológicas diferenciadas, pero en los años sesenta el grupo de Blessed demostró que aquellos pacientes con demencia senil eran indistinguibles neuropatológica y clínicamente de aquellos casos más jóvenes descritos como enfermedad de Alzheimer (EA)

Clínica

Si bien en las descripciones iniciales de esta enfermedad se apreciaba la coexistencia de síntomas psiquiátricos y cognitivos, en los últimos años del siglo xx se impuso en la literatura científica el “paradigma cognitivo” de la EA por el cual lo nuclear en este trastorno sería la aparición precoz de un déficit cognitivo que avanza de forma progresiva y que puede complicarse con una sintomatología psiquiátrica que no forma parte del núcleo de la enfermedad. La afectación cognitiva en la EA supone una sintomatología con mayor facilidad para ser explorada y categorizada. El “paradigma cognitivo” obviaba que los síntomas neuropsiquiátricos son consustanciales al proceso y que pueden darse de forma precoz. En 1999, la Asociación Psicogeriátrica Internacional (IPA) reclamó la atención acerca de la importancia de los desde entonces denominados “síntomas psicológicos y conductuales de demencia” (SPCD), remarcando su relevancia en la sintomatología clínica de la enfermedad y como causa de sufrimiento del paciente y sus familiares.

Los avances en neurociencias han permitido indagar en el origen de las demencias. El estudio del depósito de amiloide en las placas seniles y de la proteína tau en los ovillos neurofibrilares en la EA han sido dos de las líneas preferentes de investigación en los últimos años. El ‘estudio de las monjas’ demostró la contribución de la neuropatología vascular a la expresión de la neuropatología tipo Alzheimer.



Conforme se avanzaba en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas ha aparecido la necesidad de perfilar unos criterios diagnósticos de consenso para uniformizar la práctica médica. En 1980 se publicaron los criterios DSM-III, los primeros operativos para el diagnóstico de los trastornos mentales, incluidas las demencias, y en 1984, los criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA. Mucho más recientemente se han desarrollado criterios diagnósticos específicos para otras demencias.

Neuropatología

En paralelo a esta caracterización clínica se desarrollaron criterios anatomopatológicos que se han ido precisando con el tiempo, en la búsqueda de un criterio de referencia del diagnóstico definitivo de la enfermedad. Sin embargo, los diagnósticos neuropatológicos están limitados porque se han encontrado placas y ovillos en personas sin demencia, no hay una correlación directa entre la gravedad de las lesiones y la gravedad clínica presentada por los pacientes, y es difícil valorar la influencia de la patología vascular y establecer el momento de aparición del deterioro clínico y las lesiones en el tejido cerebral. Se estima que el 30% de las personas cognitivamente normales tienen patología tipo Alzheimer y una parte de ellos llegan a cumplir criterios neuropatológicos de EA sin haber mostrado síntomas de ésta. La presencia de neuropatología tipo Alzheimer en el cerebro de sujetos sin enfermedad llevó a la demostración de la brecha existente entre la aparición de las primeras lesiones en el tejido cerebral y el inicio sintomático, es decir, que existe patología tipo Alzheimer en ausencia de demencia durante una serie de años, un periodo que puede definirse como un estadio preclínico.

- **Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)**

Los primeros criterios clínicos de demencia planteaban la necesidad de la presencia de un déficit de memoria, al que se le añadirían déficits en otras áreas cognitivas (lenguaje, orientación, cálculo, razonamiento, reconocimiento o coordinación), provocando una alteración en la autonomía del sujeto, y la presencia de SPCD sólo se reseñaría de manera circunstancial. Según la décima edición de la CIE, la última publicada, la demencia es un síndrome debido a una enfermedad cerebral, de naturaleza crónica o progresiva, con déficits de múltiples funciones superiores (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, entre otras) y conciencia clara. En esta clasificación, el déficit se acompaña de deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación, produciendo un deterioro intelectual apreciable que repercute en las actividades cotidianas (asearse, vestirse, comer o funciones excretoras), con una duración del cuadro no inferior a seis meses y



habiéndose obtenido la información de la exploración del paciente y de la anamnesis a una tercera persona. Estos criterios se basan en el deterioro de la memoria y el pensamiento suficiente para interferir en la vida cotidiana como requisito primordial para el diagnóstico, pero trascendiendo los límites de una dismnesia al afectar a otras funciones cognitivas. Actualmente está en desarrollo la CIE-11, aunque no se anticipan cambios relevantes a la hora de establecer el diagnóstico de demencia. Presenta la limitación de que, al haberse diseñado como una clasificación de enfermedades, no se contemplan los estadios preclínicos previos a la demencia.

Criterios DSM

El Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en la cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) presenta criterios diagnósticos en la misma línea que los de la CIE-10 en cuanto al foco en el 'paradigma cognitivo'. Así, el primordial déficit mnésico debe acompañarse de alteraciones afásicas, apráxicas, agnósicas o en las funciones ejecutivas y provocar un deterioro en el funcionamiento habitual para considerarse como demencia. También en esta clasificación los síntomas psiquiátricos obtienen escasa relevancia. El DSM-5 ha modificado sustancialmente sus criterios con respecto a la versión anterior. Al ser una clasificación de enfermedades tampoco incluye los estadios preclínicos, pero sí contempla un estadio patológico predemencia al estilo del deterioro cognitivo leve de Petersen. Se introduce el concepto de 'trastorno neurocognitivo', que ocupa el lugar de los 'trastornos mentales orgánicos' de ediciones anteriores. Así, los trastornos neurocognitivos se dividirán en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. Los dominios sintomáticos estudiados para el diagnóstico serán: atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, funciones visuoperceptivas y visuoespaciales y cognición social. El trastorno neurocognitivo mayor y el menor se diferencian en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.

Tabla I. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor.

- A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:
1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
-



-
- B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia
-
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
-
- D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
-

Tabla II. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor.

- A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:
1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
-
- B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero)
-
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
-
- D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
-

Las tablas I y II muestran los criterios diagnósticos de los trastornos neurocognitivos menor y mayor, respectivamente, y la tabla III, las diferencias entre ambos trastornos. El DSM-5 incluye distintos subtipos etiológicos dentro de su clasificación de trastornos neurocognitivos (Tabla IV).

Tabla III. Diferencias entre trastorno neurocognitivo menor y mayor propuestas en el DSM-5

	Trastorno neurocognitivo menor	Trastorno neurocognitivo mayor
Preocupación del paciente u otros por su cognición	Declive modesto en las funciones cognitivas	Declinar sustancial en las funciones cognitivas



Rendimiento en tests neuropsicológicos	De una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado	Dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado
Autonomía	La alteración es insuficiente para afectar la autonomía	La alteración es suficiente para afectar las actividades instrumentales habituales

Tabla IV. Subtipos de trastornos neurocognitivos según el DSM-5.

Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer
Trastorno neurocognitivo vascular
Trastorno neurocognitivo debido a traumatismo craneoencefálico
Trastorno neurocognitivo debido a demencia por cuerpos de Lewy
Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson
Trastorno neurocognitivo debido a infección por el virus de inmunodeficiencia humana
Trastorno neurocognitivo inducido por sustancias
Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Huntington
Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad priónica
Trastorno neurocognitivo debido a otra condición médica
Trastorno neurocognitivo no clasificado en otro lugar

Criterios NINCDS-ADRDA

En 1984, el National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association consensuaron los primeros criterios NINCDS-ADRDA de EA. Para los autores, este trastorno era una entidad clinicopatológica inseparable, por lo que los individuos con neuropatología tipo Alzheimer tenían demencia y los individuos sin demencia estaban libres de la patología tisular. Esos primeros criterios estaban en consonancia con las limitaciones del conocimiento de ésta y de otras enfermedades neurodegenerativas. Así, no se había descrito aún la demencia por cuerpos de Lewy, de las demencias frontotemporales sólo se conocía bien la enfermedad de Pick, y los cuadros degenerativos afásicos estaban empezando a estudiarse. No se conocía lo frecuente que es la asociación de la EA con la demencia por cuerpos de Lewy y con la demencia vascular y todavía no estaba bien acreditada la importancia de los SPCD en las demencias. Además, no se



incluía el concepto de deterioro cognitivo leve sin demencia, que se describió bastante después.

Los avances en neurociencias en estos últimos años han permitido corregir algunos de los asertos originales de esa primera clasificación NINCDSADRDA. Así, ahora sabemos de la existencia de pacientes que presentan las placas amiloides difusas típicas de la EA y no padecen demencia; también, que la patología característica de esta enfermedad puede acompañarse de manifestaciones clínicas atípicas y que la neuropatología se genera años antes de los primeros síntomas clínicos, constituyendo la demencia el estadio final de la enfermedad. Con esto se pueden diferenciar dos estadios en la EA: un primer estadio preclínico, asintomático, y un segundo estadio sintomático, que abarca desde que aparecen las primeras quejas cognitivas hasta las fases más avanzadas de la demencia.

Nuevos criterios

En años recientes se han publicado dos conjuntos de criterios que han supuesto una verdadera puesta al día del diagnóstico de la demencia y la EA. Son los denominados criterios de Dubois et al y la actualización de los criterios NINCDS-ADRDA, que fueron revisados en 2011 y constituyen ahora los denominados criterios NIA-AA.

Criterios de Dubois et al

El grupo de Dubois ha establecido recientemente criterios para el diagnóstico de la EA, no siendo de aplicación para otro tipo de demencia. Para los autores, lo nuclear desde el punto de vista clínico es la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, bien aislada o bien asociada con otras alteraciones cognitivas, pero siempre objetivada mediante los resultados de tests neuropsicológicos. A este hallazgo clínico ha de sumarse la presencia de biomarcadores como la atrofia en el lóbulo temporal medial evidenciada por RM, la alteración de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, alteraciones en pruebas de neuroimagen funcional con PET o una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado. En la tabla V se recogen en detalle los criterios de Dubois et al para EA probable. Los criterios de exclusión para este grupo incluyen la rapidez de instauración del cuadro, la presencia de enfermedades psiquiátricas o de condiciones médicas o farmacológicas que puedan justificar la clínica, así como la existencia de datos que sugieran otro origen neurodegenerativo.



Tabla V. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer probable de Dubois et al: reúne los criterios de A más al menos uno de B, C, D o E

Criterio principal	Presencia un trastorno de memoria episódica inicial y significativo que incluya las siguientes características: 1. Pérdida de memoria progresiva y gradual durante al menos seis meses comunicada por el paciente o un informador fiable 2. Objetivar mediante tests neuropsicológicos la pérdida de memoria episódica. Normalmente consiste en recoger fallos de reconocimiento que no mejoran o no se normalizan con claves 3. El defecto de memoria episódica puede ser aislado o asociarse a otras alteraciones cognitivas
Características adicionales	B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, evidenciada por resonancia magnética utilizando medidas visuales directas o por técnicas de volumetría C. Alteraciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: Disminución de A β 42 o aumento de la concentración de tau total o tau fosforilada, o combinaciones de ellos Otros posibles marcadores futuros D. Alteraciones características de neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones: Hipometabolismo de glucosa bilateral en regiones temporales y parietales Otras alteraciones con radioligandos que sean validadas tal y como se prevé con el compuesto B de Pittsburgh (PIB) o el FDDNP E. Evidencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado

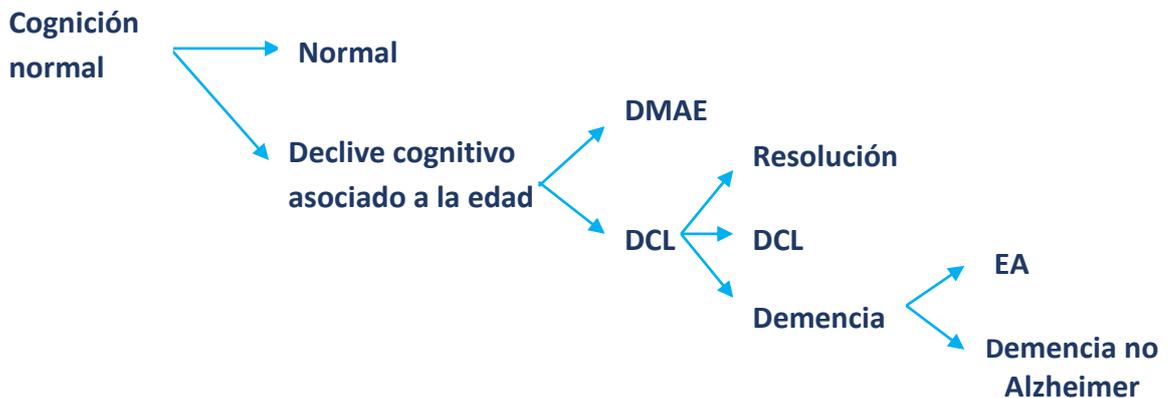
Según este grupo, el diagnóstico de EA es definitivo cuando aparecen conjuntamente evidencia clínica y anatomopatológica (biopsia o necropsia) de la enfermedad según criterios NIA-Reagan para el diagnóstico post mortem, o bien cuando a la evidencia clínica se suma evidencia genética (mutaciones en cromosomas 1, 14 o 21) de EA. A diferencia de la CIE o el DSM, este grupo sí clasifica dentro de la EA los diferentes estados presintomáticos. Así, se establece que la EA tiene unos estados presintomáticos que comprenden desde el inicio de los cambios cerebrales hasta los primeros cambios cognitivos. El primer estadio



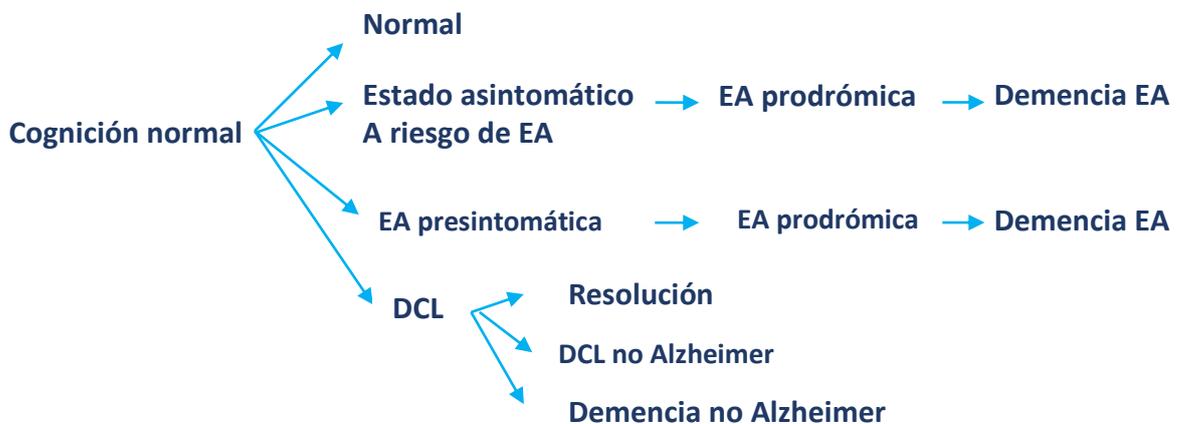
sería el estado asintomático a riesgo de EA, en el que podría detectarse amiloidosis cerebral o en el líquido cefalorraquídeo mediante determinaciones de las proteínas tau y amiloide. La EA presintomática la padecerían individuos que van a desarrollar EA por tener la mutación autosómica dominante monogénica, pero aún no muestran síntomas. Tras la aparición de los primeros síntomas cognitivos, el paciente tendrá una EA prodrómica, con alteraciones en la memoria y existencia de biomarcadores de EA, pero en los que la alteración cognitiva no es de la suficiente entidad como para que el cuadro constituya una demencia. Cuando progresa la alteración cognitiva se entra en la fase de demencia de la EA, la cual puede considerarse como EA típica, si las manifestaciones clínicas son las más clásicas; EA atípica, si en la clínica se aprecia afasia progresiva no fluente, afasia logopénica, la variante frontal de EA o una atrofia cortical posterior; o EA mixta. Esta nueva clasificación difiere de la que clínicamente se había venido utilizando a raíz de la introducción del término 'deterioro cognitivo leve'. Si previamente a la publicación de los criterios del grupo de Dubois el deterioro cognitivo leve era una afectación cognitiva que excedía el declive cognitivo asociado a la edad y que podía degenerar en un cuadro demencial, tipo Alzheimer o no, según estos nuevos criterios, el empleo del término 'deterioro cognitivo leve' debe reservarse a cuando el deterioro incipiente –por la ausencia de biomarcadores o de déficit específico de memoria episódica– no puede atribuirse a una EA. Es decir, la EA en grado incipiente puede producir un deterioro cognitivo ligero, que sigue recibiendo el nombre de EA, aunque aún no haya producido demencia. Sólo en el caso de que este deterioro ligero no sea causado por una EA, recibe el nombre de 'deterioro cognitivo leve', según el grupo de Dubois. La figura 1 muestra las diferencias en cuanto a la concepción del deterioro cognitivo leve desde la descripción de Petersen hasta la concepción del grupo de Dubois.

Figura 1. Deterioro cognitivo leve (DCL) y evolución a demencia antes y después de los criterios de Dubois et al. DMAE: déficit de memoria asociado a la edad; EA: enfermedad de Alzheimer.

DCL según Petersen



DCL tras Dubois et al:



En la tabla VII se reproducen las características que presentan las diferentes entidades clínicas según el grupo de Dubois. Estos nuevos criterios enfatizan que el núcleo central y el origen de la EA debe ser la alteración de la memoria episódica, es decir, la existencia de un síndrome amnésico de tipo hipocámpico. En fases más avanzadas puede haber otras alteraciones cognitivas, pero éstas no deben ser las primeras manifestaciones clínicas. Dado que enfatizan la afectación hipocámpica, recomiendan tests que valoren su funcionalidad, es decir, la capacidad de almacenaje de la información. Además, consideran muy importante para el diagnóstico el uso de biomarcadores obtenidos mediante pruebas complementarias. Se obvia la repercusión funcional y los síntomas psicológicos y comportamentales, dado que consideran que los SPCD son inespecíficos y no



aparecen en las fases iniciales de la enfermedad. La nueva clasificación permite el diagnóstico de cuadros presintomáticos de alto riesgo de desarrollo de la enfermedad y contempla la presencia de casos atípicos, con clínica diferente, y de una frecuencia progresivamente mayor de detección conforme mejoren las técnicas diagnósticas.

Con estos nuevos criterios se acoplan los datos clínicos, bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos, estableciéndose una definición clinicobiológica mucho más certera de la enfermedad al intentar un diagnóstico de alta probabilidad de EA desde el principio, lo que se aleja del método habitual anterior de identificar el deterioro cognitivo primero y buscar la causa de la enfermedad más adelante y por exclusión. Sin embargo, queda patente la necesidad de recursos técnicos y financieros para usar estos criterios y poder llegar a los diagnósticos de mayor probabilidad de certeza, algo que no está al alcance de muchos de los entornos clínico,

Tabla VII. Características de las entidades clínicas de la enfermedad de Alzheimer (EA) según Dubois et al.

	Diagnóstico de EA	Fallos en tests específicos de memoria	Evidencia de biomarcadores in vivo	Requerimientos adicionales
Deterioro cognitivo leve	No	No	No	Ausencia de síntomas o biomarcadores específicos de EA
Estado asintomático a riesgo de EA	No	No	Sí	Ausencia de síntomas de EA
EA presintomática	No	No	No requeridos	Asintomático, pero presencia de mutación monogénica
EA prodrómica.	Sí	Sí	Sí	Ausencia de demencia
EA típica	Sí	Sí	Sí	No
EA atípica	Sí	No	Sí	Clínica atípica
Demencia tipo Alzheimer	Sí	Sí	Sí	Presencia de demencia



Demencia tipo Alzheimer mixta	Sí	Sí	Sí	Demencia tipo Alzheimer y otros cuadros demenciales comórbidos
-------------------------------	----	----	----	--

Criterios NIA-AA

En 2011, el grupo dirigido por McKhan planteó una puesta al día de los criterios NINCDS-ARDRA de 1984 de su misma autoría. La propuesta surge del trabajo conjunto de grupos pertenecientes al National Institute of Aging estadounidense (NIA) y la Alzheimer's Association (AA). Los criterios se ocupan del diagnóstico de la demencia en general y de la EA. En la tabla VIII se recogen los criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia de cualquier causa, y en la tabla IX, las diferencias entre los criterios NINCDS-ARDRA de 1984 y los nuevos criterios NIA-AA. Para este grupo de trabajo, la EA probable presenta los criterios nucleares de la tabla X. Demencia debida a enfermedad de Alzheimer Partiendo del cumplimiento o no de los criterios nucleares preestablecidos se podría hablar de distintos tipos de demencia debida a EA. Así, se hablaría de una demencia debida a EA posible cuando se cumplen parte de los criterios nucleares pero el inicio sintomático ha sido súbito o el declive cognitivo no está suficientemente documentado, o bien cuando existe evidencia de una enfermedad cerebrovascular concomitante, signos de demencia por cuerpos de Lewy o evidencia de cualquier enfermedad, neurológica o no, o de empleo de medicamentos que puedan alterar sustancialmente la cognición.

Tabla VIII. Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa.

Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales
 2. Suponen un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos
 3. No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor
 4. Se detectan y diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y la valoración objetiva del estado mental, bien sea una evaluación neuropsicológica formal o una evaluación cognitiva en la cabecera del paciente
 5. La alteración cognitiva o conductual involucra al menos dos de los cinco
-



ALCANZANDO TUS METAS SE CUMPLIRAN TUS SUEÑOS...

siguientes aspectos:

- a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información
- b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio
- c) Alteración de las capacidades perceptivas y visuoespaciales
- d) Alteración de las funciones del lenguaje
- e) Cambio de personalidad o en el comportamiento

Tabla IX. Diferencias entre los criterios NINCDS-ARDRA y NIA-AA.

	NINCDS-ARDRA	NIA-AA
Edad de aparición	De los 40 a los 90 años	A cualquier edad
Clínica	Presencia de síndrome amnésico	Síntomas cognitivos o conductuales
Deterioro cognitivo leve	No recogido	Se diagnostica en función de la repercusión funcional
Biomarcadores	No	Evidencia opcional de biomarcadores de fisiopatología Alzheimer

Tabla X. Criterios nucleares de enfermedad de Alzheimer probable según la clasificación NIA-AA.

El paciente cumple los criterios NIA-AA de demencia y, además:

1. El cuadro presenta un inicio insidioso
2. Hay historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado
3. El déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico (acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (trastorno del lenguaje, trastorno visuoperceptivo o disfunción ejecutiva)

El diagnóstico de demencia debida a EA probable exigiría el cumplimiento estricto de los criterios nucleares y, además, la ausencia de evidencia de enfermedad cerebrovascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal en todas sus variables o de otras enfermedades, o consumo de sustancias que puedan afectar a la cognición de forma sustancial.

La demencia debida a EA probable podría considerarse “con grado aumentado de certeza” cuando se aprecia en una EA probable un deterioro progresivo documentado a través de evaluaciones sucesivas que se han ido practicando al



paciente, o bien cuando hay presencia de mutaciones genéticas causales en los genes de las presenilinas 1 y 2 y en la proteína precursora de amiloide. Característicamente se excluyen las variantes en el gen de la ApoE, al no considerarse suficientemente específicas. Los nuevos criterios NIA-AA permiten que a los términos antiguos como demencia tipo Alzheimer posible o probable se les pueda agregar el término ‘con evidencia de procesos patofisiológicos de EA’ en caso de que sea posible realizar un estudio de biomarcadores. Este es el caso cuando, a una demencia debida a EA posible o probable, se le puede añadir la presencia de biomarcadores como: evidencia de depósito de β -amiloide (puesto de manifiesto a través de datos como niveles bajos de proteína A β 42 en líquido cefalorraquídeo o amiloide positivo en PET), evidencia de lesión o degeneración neuronal descendente (como la presencia de niveles incrementados de proteínas tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo), captación disminuida de fluorodeoxiglucosa en la corteza parietotemporal en estudios de PET, o atrofia desproporcionada en los lóbulos temporal medio, basal y lateral y en el lóbulo parietal medio en RM.

Por último, se emplearía el término “demencia debida a EA fisiopatológicamente probada” cuando se cumplen criterios clínicos y anatomopatológicos de EA.

El término “demencia improbablemente debida a EA” se aplicaría cuando el proceso no cumple criterios de EA, cuando existe suficiente evidencia de otro diagnóstico neurodegenerativo, de origen médico o por sustancias, o ante un estudio de biomarcadores negativo para la EA.

En la tabla XI se enumeran los distintos diagnósticos de demencia por EA según los criterios NIA-AA.

Deterioro cognitivo leve

Los criterios NIA-AA, a diferencia de los criterios de Dubois et al, sí recogen el concepto de deterioro cognitivo leve, un cuadro que presentarían individuos no demenciados, que pueden presentar déficits, pero mantienen su independencia funcional, con preocupación propia o ajena por los cambios cognitivos que presenta. En estos pacientes se objetivan déficits en uno o más dominios cognitivos mediante tests formales, aplicados de forma repetida en el tiempo, que afecten no sólo la memoria, sino otros dominios cognitivos, permitiendo el reconocimiento de las presentaciones atípicas de la EA. El uso de biomarcadores en un paciente diagnosticado de deterioro cognitivo leve permitiría delimitar mejor el origen del déficit. Así, en función de la presencia o no de los biomarcadores, el deterioro cognitivo leve se incluiría en una de las categorías siguientes: deterioro cognitivo leve por EA con un grado alto de certeza, deterioro cognitivo leve por EA con un grado intermedio de certeza o deterioro cognitivo leve probablemente no



debido a EA. Estos grados se diferencian en función de que fueran positivos tanto los biomarcadores de depósito de β -amiloide como los de degeneración neuronal, se encontrara sólo un marcador positivo o el estudio de biomarcadores fuera negativo, respectivamente

Enfermedad de Alzheimer preclínica

Se ha postulado el término de “EA preclínica”, para su empleo exclusivo en investigación, en individuos asintomáticos con biomarcadores positivos que podrían o no desarrollar demencia con el tiempo. Sperling et al han planteado la existencia de tres estadios evolutivos dentro de la EA preclínica. El estadio 1 estaría conformado por aquellos individuos asintomáticos con evidencia por biomarcadores de amiloidosis cerebral, añadiéndose a esa evidencia la presencia de biomarcadores de disfunción sináptica o neurodegeneración en el estadio 2. El estadio 3 combinaría las evidencias de neurodegeneración, disfunción sináptica y amiloidosis con la presencia de un declive cognitivo sutil. Ese estadio 3 sería el paso previo a la EA propiamente dicha.

Diferencias entre los criterios de Dubois et al y los criterios NIA-AA

La comparación entre los criterios de Dubois et al y los criterios NIA-AA para establecer el diagnóstico de EA muestra una aproximación más clínica por parte de estos últimos, en los cuales se concede gran importancia al examen neuropsicológico de diversos ámbitos cognitivos, a la exploración psicopatológica y a la valoración funcional, y no sólo a la alteración del nivel de memoria. Ello permite aproximarse al diagnóstico en el marco de la clínica habitual, sin necesidad de la gran sofisticación tecnológica necesaria para la detección de biomarcadores, que los criterios de Dubois et al sí precisan. Para los criterios NIA-AA, la presencia de biomarcadores apoya el diagnóstico, pero no es imprescindible su empleo. Estos criterios conservan además el concepto de deterioro cognitivo leve y definen los criterios para diagnosticar una demencia, sea o no debida a EA. En la tabla XII se comparan las diferencias entre los criterios de Dubois et al y los NIA-AA.

Tabla XI. Clasificación de la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) según criterios NIA-AA.

Posible
Posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA
Probable
Probable con un nivel de certeza incrementado
Probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA
Fisiopatológicamente probada

Tabla XII. Comparación entre los criterios de Dubois et al y los criterios NIA-AA

	Dubois et al	NIA-AA
Alteración de memoria imprescindible	Sí	No
Reconocimiento de que la enfermedad de Alzheimer empieza antes que la demencia	Sí	Sí
Reconocimiento de enfermedad de Alzheimer asintomática	Sí	Sí
Mantenimiento del deterioro cognitivo leve como paso previo a la enfermedad de Alzheimer	No	Sí
Reconocimiento de la presencia de presentaciones atípicas	Sí	No
Requerimiento de biomarcadores para el diagnóstico	Sí	No
Biomarcadores diferenciados de amiloidosis y neurodegeneración	No	Sí
Biomarcadores divididos entre patofisiológicos y topográficos (anatómicos)	Sí	No
Presencia de orden en la aparición de los biomarcadores	No	Sí

Tras la exposición de los distintos sistemas clasificatorios que se han empleado con anterioridad y los que se han desarrollado últimamente, la impresión general es que, pese al indudable avance en la conceptualización de la EA, todavía queda un camino por recorrer para alcanzar una clasificación de consenso.

Clasificaciones

Las clasificaciones de enfermedades como la CIE-10 o el DSM-5 resultan demasiado simples para la complejidad que presenta la EA. Son clasificaciones categoriales, de todo o nada, que definen la presencia o ausencia de enfermedad, y demasiado ajustadas al “paradigma cognitivo”, con exclusión de los síntomas psiquiátricos como propios de la enfermedad. Tampoco requieren la realización de tests neuropsicológicos de cara al diagnóstico.

Una aplicación simplista de los criterios del DSM-5 y de la CIE-10, que atienda sólo a los criterios clínicos transversales, puede ser en parte responsable de los posibles falsos positivos en el diagnóstico de demencia, en los que la evolución longitudinal de los casos no demuestra ulteriormente un deterioro progresivo del déficit basal. Así, en un estudio longitudinal francés, numerosos casos que en evaluaciones basales parecían ser deterioros cognitivos no cumplían la máxima de ser degenerativos con el paso del tiempo.



Los criterios en desarrollo para las nuevas ediciones de esos manuales diagnósticos (CIE-11), ateniéndose a su carácter de manuales de “clasificación de enfermedades”, excluyen detallar los estadios preclínicos asintomáticos, lo cual no favorece el diagnóstico precoz.

La CIE-11 no introducirá cambios significativos respecto a la edición anterior y seguirán sin contemplarse de manera suficientemente explícita los SPCD como parte genuina de la enfermedad.

El DSM-5 trae una innovación terminológica con la supresión del término “demencia” y su sustitución por ‘trastorno neurocognitivo’. Con ello centra la esencia del síndrome indiscutiblemente en el paradigma cognitivo, diferenciando las formas mayores, que son asimilables a la demencia, con las formas menores, asimilables al deterioro cognitivo leve. Para ello, este sistema de clasificación sí requiere la realización de tests neuropsicológicos para diferenciar ambas formas del síndrome, en función del alejamiento del rendimiento con respecto a la media de entre una y dos desviaciones estándares, o de más de dos desviaciones estándares, junto al deterioro funcional. Llama poderosamente la atención que la más psiquiátrica de las clasificaciones no haga referencia a los SPCD dentro de los criterios diagnósticos, pese a la evidencia de que esos síntomas pueden ser los primeros en aparecer, especialmente en demencia no Alzheimer como la frontotemporal. EL DSM-5 contempla las posibilidades etiológicas más comunes, pero carece de una etiología “mixta”, lo cual contradice la evidencia acumulada de la relativa escasez de casos de etiología “pura”. Es posible que la necesidad de consenso haya motivado acuerdos de mínimos que sólo parecen operativos ante la presencia de cuadros “de manual”. Pero precisamente esos cuadros ‘de manual’, en una era de edades más avanzadas, pluripatología y polifarmacia, se aprecian con escasa frecuencia.

Los nuevos criterios diagnósticos postulados por los grupos de trabajo de Dubois y de la NIAAA han superado el planteamiento de los criterios NINCDS-ADRDA acerca de la unión inseparable entre patología neuronal y clínica de demencia. Uno de los principales pasos adelante ha sido la consideración de **la EA como un proceso nosológico que posee una continuidad desde las fases asintomáticas hasta el desarrollo del cuadro demencial completamente caracterizado**. Así, existirían estadios asintomáticos, oligosintomáticos y plurisintomáticos, pero todo formaría parte del mismo proceso patológico. La posibilidad de utilizar biomarcadores permite pensar en un diagnóstico en fases asintomáticas.

El grupo de Dubois se refiere exclusivamente a la EA. La evaluación del déficit mnésico característico de la enfermedad y el apoyo en los biomarcadores definen el trastorno. Para este grupo de trabajo, sin biomarcadores positivos no se puede diagnosticar EA, que es una entidad que el paciente tiene o no tiene, con



independencia del estadio en que se encuentre. Por eso, el concepto de deterioro cognitivo leve por EA no tiene razón de ser, ya que es simplemente un estadio asintomático de ésta. Ese concepto se reserva, por tanto, para otras entidades distintas de la EA.

Los criterios NIA-AA comienzan por definir el síndrome “demencia”, lo que supone una perspectiva mucho más abierta. Una vez diagnosticado el síndrome, se ocupan de las peculiaridades de la EA. Se señala explícitamente que el diagnóstico de demencia ha de poder realizarse en la cabecera del paciente y se concede una importancia más limitada al empleo de biomarcadores por su aún difícil disponibilidad generalizada. Este planteamiento parece muy acertado porque supone la posibilidad real de alcanzar un diagnóstico en cualquier contexto clínico, desde la atención primaria a los centros más especializados, aun a riesgo de renunciar a la menor tasa de falsos positivos que el uso de biomarcadores conlleva.

Tanto los criterios de Dubois et al como los criterios NIA-AA suponen un importante avance en la conceptualización de la enfermedad y en la búsqueda de un diagnóstico precoz y deberán tenerse muy en cuenta a partir de ahora.

Biomarcadores

Los biomarcadores han irrumpido con fuerza en el contexto del diagnóstico de la EA. Son el reflejo del estado de nuestro conocimiento de la enfermedad y han supuesto un notable avance para su caracterización. Pese a ello, aún adolecen de serios problemas para su uso clínico generalizado entre los que se encuentran, en primer lugar, una insuficiente estandarización de los métodos de medida y de los puntos de corte que permitan diferenciar lo normal de lo patológico. Esta estandarización depende también del estadio de la enfermedad en que se halle el paciente. El margen de error de algunos de los métodos es aún muy grande para su generalización. Tampoco se conoce cuál es la combinación de biomarcadores de amiloidosis cerebral y de disfunción sináptica más eficiente para precisar el diagnóstico. Se critica de los biomarcadores no sólo una probabilidad de certeza en el diagnóstico inferior al 80%, sino las consecuencias negativas que puede acarrear un diagnóstico de la enfermedad sin una mejora de las opciones terapéuticas. Además, son poco sensibles en las etapas tempranas de la enfermedad y sólo deberían aplicarse a aquellos individuos que muestran algún mínimo déficit cognitivo.

En ciertos grupos clínicos, el uso de biomarcadores puede tener un valor añadido con respecto a su empleo en la población general debido a la mayor dificultad para diferenciar su situación clínica respecto al componente de neurodegeneración. Entre otros, los pacientes que pueden beneficiarse del uso de



biomarcadores son los que previamente padecen un trastorno mental grave, los que consumen fármacos que alteran la función cognitiva y los que tienen una gran reserva funcional.

Conviene avisar también acerca del uso indiscriminado de los biomarcadores. Existe un riesgo añadido de diagnóstico ante la presencia de biomarcadores positivos en individuos asintomáticos que jamás desarrollarán la enfermedad, pero que presentan quejas de tipo neurótico-hipocondríacas. La presencia de biomarcadores positivos puede llevar a que todo nuevo síntoma cognitivo, psicológico o conductual se interprete como causado por la EA, dificultando una valoración más exhaustiva de otras causas posibles de dicho síntoma.

A las consideraciones de tipo técnico han de añadirse otras de carácter económico. La realidad socioeconómica de las diversas naciones y entre los diferentes individuos de un mismo país condiciona la posibilidad de aplicar de forma sistemática su estudio de cara a un diagnóstico precoz de la EA, siendo probable que sólo se beneficien de la 'excelencia' diagnóstica del estudio de biomarcadores los individuos de países con sistemas de salud bien dotados económicamente o las personas que quieran y puedan costearse estos estudios complementarios.

Funcionalidad

Pese al reconocimiento generalizado de que la consecuencia de los déficits cognitivos y comportamentales es un deterioro de la funcionalidad del paciente, ello no se refleja adecuadamente en los criterios de clasificación. Los criterios de Dubois et al ni siquiera mencionan la alteración funcional como necesaria para el diagnóstico. El DSM-5 y los criterios NIA-AA sí mencionan, respectivamente, el declive en la capacidad de independencia y la interferencia en la capacidad para desenvolverse en las actividades habituales. Sin embargo, no se sugiere la forma adecuada de medirlos, asunto que puede ser complejo y sujeto a gran variabilidad, ya que el nivel de auto y heteroexigencia funcional para las personas de edad avanzada es muy distinto en los diferentes ámbitos socioeconómicos y culturales. Es un área evidente que debería mejorar e incorporarse a las nuevas ediciones de los sistemas diagnósticos.

Síntomas psicológicos y conductuales de demencia

Sigue siendo llamativa la asunción exclusiva del "paradigma cognitivo" por parte de la mayoría de las clasificaciones de las demencias. Sólo los criterios NIA-AA incluyen los SPCD como uno de los posibles criterios diagnósticos, lo cual es un importante paso adelante. Sin embargo, algunos SPCD pueden ser los primeros síntomas encontrados en los inicios de la enfermedad. Así, la apatía, la ansiedad y la depresión presentes en pacientes con deterioro cognitivo leve pueden



incrementar el riesgo de demencia o ser sus primeros síntomas. Sin estudio de biomarcadores, la no sospecha de evolución a demencia desde la aparición del primer síntoma psiquiátrico puede provocar retrasos diagnósticos, a la espera del primer síntoma cognitivo. Pero incluso con el apoyo de los biomarcadores, los SPCD podrían constituir el primer signo fiable, la expresión clínica de un cerebro con patología tipo Alzheimer en un paciente previamente asintomático. Por otro lado, el riesgo de los síntomas psiquiátricos como marcador de neurodeterioro sería el considerar todo cuadro psiquiátrico o alteración de la personalidad que se modifique o que aparezca en la vejez como una señal inequívoca de deterioro demencial seguro, obviando que no todos los cuadros psicogerítricos son neurodegenerativos.

Trastorno mental grave previo

Las clasificaciones diagnósticas actuales presentan un difícil acomodo para los pacientes con un trastorno mental grave previo. Se sabe que estos trastornos pueden provocar déficits cognitivos más o menos estables en el tiempo, pero los pacientes que padecen estos trastornos también pueden desarrollar una demencia franca. No sólo se ha visto riesgo de progresión a EA en patologías mentales como el trastorno bipolar, sino que estos pacientes que padecen un trastorno mental grave suelen sufrir con mayor frecuencia un síndrome metabólico [20], por lo que se incrementaría el riesgo de un deterioro cognitivo de origen vascular. El incremento de la esperanza de vida de estos pacientes provoca que exista un creciente número de individuos con enfermedad mental y riesgo de demencia, sin que hasta ahora se hayan fijado criterios específicos que delimiten adecuadamente el deterioro en estos pacientes.

Consumo de medicaciones con capacidad de producir deterioro cognitivo

Existe una evidencia creciente acerca del efecto deletéreo sobre las funciones cognitivas del consumo de sustancias o medicamentos. Los agentes con acción anticolinérgica son probablemente los más importantes a este respecto. Se estima que hasta un 60% de los ancianos podrían consumir tales fármacos. Ello podría dificultar el diagnóstico de demencia, bien por el falso diagnóstico de deterioro cognitivo en cuadros de origen farmacógeno, bien por la atribución errónea al fármaco de un deterioro cognitivo en realidad neurodegenerativo. Además, son los pacientes con trastorno mental grave quienes más consumen fármacos con efecto anticolinérgico, lo que complica aún más el diagnóstico.

Reserva cognitiva

Existe gran dificultad para diagnosticar de forma precoz la EA en pacientes con gran reserva cognitiva, normofuncionales o incluso con un rendimiento superior al de su cohorte de edad, tanto en los tests neuropsicológicos como a nivel



ALCANZANDO TUS METAS SE CUMPLIRAN TUS SUEÑOS...

funcional. No se encontrarán alteraciones significativas en los tests de cribado más habituales. Ello supone un reto para el diagnóstico que tampoco se contempla en los sistemas de clasificación.