

Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica

Cinta Valls-Pedret, José Luis Molinuevo, Lorena Rami

Introducción. Debido a la necesidad de tratamientos para la enfermedad de Alzheimer (EA) en fases muy iniciales, su detección precoz se ha convertido en uno de los principales focos de investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.

Desarrollo. El intento de caracterizar las fases incipientes de la enfermedad ha evolucionado desde la aparición del heterogéneo concepto de deterioro cognitivo leve a finales del siglo pasado hasta los actuales criterios diagnósticos de investigación propuestos para la EA. Estos criterios permiten realizar un diagnóstico precoz de la EA, en fase prodrómica, y etiológico, al estar sustentado en marcadores biológicos objetivos, que se describirán a lo largo de este trabajo. Se revisará, además, el concepto de EA preclínica, que se sustenta en la evidencia de que el proceso patológico de la EA empieza años antes de la manifestación clínica de la enfermedad.

Conclusiones. Por el momento, la fase preclínica es la menos estudiada, aunque el desarrollo de técnicas complejas de imagen con nuevos trazadores supone un inicio prometedor del camino soñado hacia el diagnóstico preclínico de la enfermedad.

Palabras clave. Biomarcadores. Demencia. Diagnóstico. Enfermedad de Alzheimer. Neuroimagen. Neuropsicología.

Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; Servicio de Neurología; Instituto de Neurociencias; Hospital Clínic i Universitari de Barcelona (C. Valls-Pedret, J.L. Molinuevo, L. Rami). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS (J.L. Molinuevo).

Correspondencia:

Dra. Lorena Rami. Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos. Instituto de Neurociencias. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona.

Fax:

+34 934 518 240.

E-mail:

lrami@clinic.ub.es

Financiación:

FIS 08/00147.

Aceptado tras revisión externa:

15.09.10.

Cómo citar este artículo:

Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. Rev Neurol 2010; 51: 471-80.

© 2010 Revista de Neurología

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual de inicio insidioso y curso progresivo de aparición en la edad adulta, principalmente en la vejez. Actualmente está considerada como la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados y su prevalencia se incrementa con la edad. Su etiología es desconocida, aunque se considera una enfermedad de causa multifactorial y compleja, y la edad es el principal factor de riesgo no modificable.

Los cambios neuropatológicos propios de la EA se caracterizan fundamentalmente por la agregación anormal de proteínas. En concreto, tau hiperfosforilada intraneuronal en forma de ovillos neurofibrilares y β -amiloide extraneuronal en forma de placas seniles. Gradualmente, estos cambios conllevan pérdida de sinapsis y neuronas que se manifiestan clínicamente como alteraciones cognitivas. Es bien sabido que la patología neuronal puede empezar incluso hasta una década antes de que se inicie la sintomatología clínica. Los criterios de EA actuales requieren la presencia de déficit cognitivos relevantes y demencia, lo que implica que cuando se realiza el diagnóstico el daño neuropatológico sub-

yacente es muy importante y afecta de forma generalizada a un gran número de áreas cerebrales.

La EA podría convertirse en un grave problema de salud pública durante las próximas décadas, al generar un estado de dependencia de elevado coste psicológico, moral, social y económico. Aunque en los últimos años se han desarrollado tratamientos prometedores, es necesario realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad para poder llevar a cabo ensayos clínicos de fármacos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad y mostrar su eficacia en fases lo más iniciales posibles, preferiblemente en la fase preclínica o prodrómica.

Debido a la necesidad de tratamientos para la EA en fases muy iniciales, su detección precoz se ha convertido en uno de los principales focos de investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. El intento de caracterizar las fases incipientes de la enfermedad ha evolucionado desde la aparición del heterogéneo concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) a finales del siglo pasado, hasta los actuales criterios diagnósticos de investigación propuestos para la EA. Estos criterios permiten realizar un diagnóstico precoz de la EA, en fase prodrómica, y etiológico, al estar sustentado en marcadores biológicos objetivos, que se describirán a lo largo de esta revisión.

Limitaciones de los criterios de EA y DCL actuales

Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en la aplicación de criterios clínicos, ya que hasta la fecha no se han establecido marcadores biológicos con la fiabilidad y especificidad necesarias. Se han definido criterios generales para demencia [1-3] y otros específicos para EA [4], siendo los del grupo de trabajo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) los más aplicados internacionalmente. Según estos criterios, para establecer el diagnóstico definitivo de EA es necesaria la confirmación histopatológica, mientras que el diagnóstico de EA probable puede realizarse si existe una demencia de inicio insidioso y progresivo en ausencia de otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan explicar el trastorno cognitivo. El diagnóstico de EA posible se establece en caso de que existan otras enfermedades que pueden explicar el deterioro, pero la EA se considera la principal responsable. Los criterios diagnósticos actuales de EA conllevan algunos inconvenientes importantes. El principal de ellos es que cuando los pacientes cumplen los criterios mencionados ya han desarrollado una demencia, presentando un deterioro significativo en varias áreas cognitivas, por lo que el grado de patología presente en el cerebro ya es generalizado. Por consiguiente, probablemente es demasiado tarde para que puedan beneficiarse de una posible intervención farmacológica que modifique el curso evolutivo de la enfermedad. Además, estos criterios no permiten un diagnóstico etiológico de EA, sino que éste se realiza por exclusión.

De la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de EA surgieron numerosos constructos y entidades propuestas con la intención de clasificar a aquellos pacientes que presentaban alteraciones cognitivas leves, que potencialmente pudieran evolucionar a una demencia. El más conocido, de estos constructos diagnósticos, es el concepto de DCL, que fue descrito inicialmente por Flicker et al a principios de los ochenta [5] para clasificar a un grupo de pacientes con dificultades cognitivas, pero sin demencia, lo que según ellos equivaldría a la fase 3 de la escala de deterioro global (GDS). No obstante, el concepto de DCL más ampliamente aplicado es el que propusieron Petersen et al a finales de los años noventa [6] para definir a los sujetos que se encontraban en un estado de transición entre el envejecimiento cognitivo fisiológico y la EA.

Respecto a la evolución clínica de estos pacientes, hay que tener en cuenta que el DCL es un síndrome clínico, por lo que no todos van a evolucionar a demencia, y algunos de ellos se mantienen estables e incluso algunos regresan a un estado de funcionamiento cognitivo normal [7]. Por ello, se estima que la tasa anual de conversión a demencia de pacientes con DCL es del 10-15% [8,9], y que esta cifra puede aumentar hasta un 50% después de tres años de seguimiento [10]. Sin embargo, no todos los pacientes con DCL evolucionarán a EA, sino que también lo harán a otras formas de demencias. Esto se relaciona parcialmente con el hecho de que los pacientes con DCL presentan un síndrome clínico, con distinta etiología y patología subyacente asociada. Por lo tanto, no es sorprendente que la evolución clínica y el diagnóstico etiológico final sean diferentes dependiendo de la patología subyacente. En este sentido, algunos pacientes regresarán a un estado de normalidad cognitiva, mientras que otros evolucionarán a una demencia tipo Alzheimer, por cuerpos de Lewy o vascular, entre otras.

En los diferentes criterios de DCL propuestos a lo largo de las últimas décadas, entre ellos los de Petersen et al, no se han proporcionado datos específicos sobre qué metodología aplicar para realizar el diagnóstico. En este sentido, no se definen las pruebas neuropsicológicas que se deberían administrar, ni qué punto de corte es el más apropiado para distinguir el rendimiento cognitivo normal del patológico. Tampoco se describe qué instrumento es el más apropiado para evaluar las actividades de la vida diaria, de manera que los criterios para determinar si la funcionalidad de los pacientes está preservada o alterada depende en la mayoría de los casos de la valoración subjetiva del clínico. Todos estos factores existentes, debido a una falta de normalización de los diferentes criterios diagnósticos propuestos, conllevan a la falta de consenso entre autores y a la obtención de resultados contradictorios en los numerosos estudios realizados.

En resumen, el DCL es un constructo sindrómico, por lo que el cumplimiento de sus criterios diagnósticos no asegura que exista una patología neurodegenerativa subyacente, ni que los pacientes evolucionen hacia una demencia. El concepto de DCL ha resultado de gran utilidad durante muchos años para clasificar a aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar demencia. No obstante, la heterogeneidad en su definición le resta fiabilidad para predecir la evolución clínica. Además, limita su eficacia para seleccionar aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos farmacológicos experimentales en ensayos clínicos, ya que éstos de-

ben probarse en pacientes levemente sintomáticos, pero en los que, a su vez, se tenga la certeza de que el proceso patológico subyacente es el de una EA.

La motivación de realizar un diagnóstico precoz de EA cuando la sintomatología todavía es mínima impulsó la realización de numerosos estudios con la finalidad de caracterizar a un grupo más homogéneo dentro de los pacientes con DCL, con unas tasas de conversión más elevadas, que podría ser considerado como la fase prodrómica de la EA. Bruno Dubois fue el primero en acuñar el término 'EA-Prod' [11] en un editorial con el objetivo de definir a un grupo de pacientes que presentaban patología de EA, pero que clínicamente no cumplían criterios de demencia. Presentó numerosas ventajas del nuevo concepto respecto al DCL y ofreció una amplia descripción del perfil de memoria característico de estos pacientes. En un artículo posterior [12] presentó unos criterios diagnósticos centrados fundamentalmente en la evaluación de la memoria, que consistían en la presencia de un deterioro persistente y progresivo de la memoria, corroborado por la familia y con un patrón cognitivo claro de disfunción hipocampal. Además, las actividades complejas de la vida diaria tenían que estar preservadas, o muy ligeramente afectadas, en ausencia de demencia. Destacaba la importancia de excluir la presencia de otras causas que pudieran causar el deterioro cognitivo mediante las pruebas adecuadas, incluidas las técnicas de neuroimagen y biomarcadores.

Recientemente, se han propuesto unos nuevos criterios de investigación para la EA, que pueden resultar en un gran avance para el diagnóstico de la EA probable en cualquier estadio de la enfermedad, incluida la fase prodrómica [13]. El principal cambio respecto a los bien establecidos criterios NINCDS-ADRDA es que la presencia de deterioro significativo de la memoria episódica, independientemente del grado de pérdida funcional, junto con la presencia de al menos un biomarcador anormal, son suficientes para el diagnóstico de EA probable. En consecuencia, esta nueva propuesta de criterios de investigación de la EA permite tanto el diagnóstico etiológico como el establecimiento de un diagnóstico en la fase prodrómica de la enfermedad.

Nuevos criterios de investigación de EA y descripción de la fase prodrómica

En los nuevos criterios diagnósticos propuestos para la EA, la fase prodrómica se define como la fase sintomática predemencia de la EA, que se caracteriza por la presencia de síntomas que no son lo suficien-

temente graves como para cumplir los criterios diagnósticos actuales de EA. De acuerdo con estos criterios (Tabla), la EA probable se define por un criterio central, que es la alteración de la memoria episódica, junto con la presencia de un marcador biológico anormal. Los criterios complementarios requieren un cambio gradual y progresivo en la función de la memoria al inicio de la enfermedad referidos por los pacientes o los cuidadores durante un período mayor de seis meses y una evidencia objetiva de deterioro de la memoria episódica evaluado mediante test neuropsicológicos. Se ha descrito en numerosas ocasiones que la EA típica se caracteriza por un cuadro de deterioro de la memoria, a veces llamado 'síndrome amnésico de tipo hipocampal' [14], que se caracteriza por una alteración significativa en el recuerdo libre de la información que no se beneficia de facilitaciones semánticas, además de presentar numerosas intrusiones y falsos reconocimientos [15]. Por esta razón, se recomienda el uso de tests que proporcionen codificación específica de la información que se debe recordar mediante pistas semánticas.

Además del criterio central de memoria, el paciente debe cumplir con uno de los criterios adicionales propuestos, que tienen su base en la presencia del resultado positivo de un marcador biológico de EA. Éstos son la presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial evaluada mediante resonancia magnética (RM), concentraciones anormales de proteína tau o β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR), hipometabolismo temporoparietal o detección de β -amiloide evaluado mediante tomografía por emisión de positrones (PET). La presencia de una mutación autosómica dominante en cualquiera de los genes descritos que producen una EA en un paciente sintomático implicaría el diagnóstico de EA definitiva. En resumen, los nuevos criterios diagnósticos para EA se basan en la presencia de un déficit de memoria episódica, junto con un resultado anormal en la RM, LCR, PET o la presencia de una mutación autosómica de EA. Estos criterios permiten hacer un diagnóstico específico debido a la presencia de un perfil de biomarcadores positivo, y precoz, incluso en la fase prodrómica, lo que puede ser de gran utilidad a la hora de realizar ensayos clínicos para probar nuevos fármacos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad.

Aunque recientemente Bouwman et al han demostrado que la aplicación de estos criterios en clínicas de memoria es viable [16], la mayoría de estudios continúa focalizando su atención en la población definida como DCL, por lo que siguen siendo escasos los trabajos publicados con muestras de pa-

Tabla. Criterios de investigación para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) [13]. EA probable: criterio A más uno o más de uno de los criterios B, C, D o E que apoyan el diagnóstico.

Criterio diagnóstico central

A. Presencia de alteración de memoria episódica significativa que incluya las siguientes características:

- Cambio gradual y progresivo de la función mnésica referido por los pacientes o informadores de al menos seis meses de evolución
 - Evidencia objetiva de la alteración significativa de la memoria episódica medida mediante tests que evalúen principalmente el déficit de evocación que no mejore con pistas o en las pruebas de reconocimiento, controlando previamente que la fijación haya sido normal
 - La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otros cambios cognitivos cuando la EA es inicial o conforme ésta avanza
-

Rasgos que apoyan el diagnóstico

B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial

- Pérdida de volumen hipocampal, córtex entorrinal y amígdala, evidenciada por cambios cualitativos visuales observados en la resonancia magnética (teniendo en cuenta las características de la población de la misma edad) o bien cambios cuantitativos evaluados mediante estudios de volumetría en las regiones de interés (teniendo en cuenta las normas de la población de la misma edad)
-

C. Biomarcador anormal en líquido cefalorraquídeo

- Concentraciones bajas de β -amiloide, concentraciones incrementadas de tau o concentraciones incrementadas de fosfo-tau, o bien una combinación de estas tres
 - Otros biomarcadores futuros si están bien validados
-

D. Patrón específico funcional cerebral mediante tomografía por emisión de positrones

- Reducción del metabolismo en áreas temporoparietales bilaterales
 - Otros ligandos bien validados, incluyendo aquéllos que emergerán en un futuro inmediato, como el componente B de Pittsburgh o el FDDNP
-

E. Mutación autosómica dominante probada con un familiar de primer grado afecto.

Criterios de exclusión

Historia

- Inicio agudo
 - Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteración de la marcha, crisis epilépticas, cambios conductuales
-

Rasgos clínicos

- Signos neurológicos focales, incluyendo hemiparesia, pérdida sensitiva, déficit en campos visuales
 - Signos extrapiramidales tempranos
-

Otros trastornos médicos que sean suficientes para causar la alteración de memoria o síntomas relacionados

- No demencia tipo EA
 - Depresión mayor
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Alteraciones tóxicas o metabólicas, que requerirán un estudio específico
 - Anormalidades detectadas en las secuencias de resonancia magnética FLAIR o T₂ en el lóbulo temporal medial compatibles con procesos infecciosos o vasculares
-

Criterios definitivos para EA

La EA se considerará definitiva si los siguientes criterios están presentes:

- Evidencia clínica e histopatológica de la enfermedad (mediante autopsia cerebral o biopsia), aplicando los criterios de la NIA-Reagan para el diagnóstico *post mortem* de EA; ambos criterios deben estar presentes
 - Evidencia de criterios clínicos y genéticos de EA (mutaciones en el cromosoma 1, 14 o 21); ambos criterios deben estar presentes
-

cientes con EA en fase prodrómica, sin demencia (EA-Prod). Además del estudio de Bouwman et al [16], no existen otras series en las que se apliquen los nuevos criterios diagnósticos, por lo que la revisión que prosigue se basa en información de cohortes pequeñas que proporcionan evidencia indirecta sobre la EA-Prod. Además, se hará especial hincapié en las características neuropsicológicas y de neuroimagen, así como en el papel de los biomarcadores en el LCR.

Neuropsicología de la EA prodrómica

Se han realizado numerosos estudios prospectivos con pacientes con DCL que tenían como objetivo definir marcadores neuropsicológicos de conversión a EA. Los resultados mostraron que las alteraciones en la memoria episódica y la memoria semántica podían considerarse factores de riesgo para la evolución a EA [14,17]. Este resultado es consistente con un estudio de cohorte anidada de nuestro grupo en el que se definió la EA-Prod como un grupo de pacientes amnésicos al inicio del estudio que desarrollaron demencia típica de EA después de dos años de seguimiento. Comparando los resultados obtenidos por los dos grupos al inicio del estudio, el grupo EA-Prod obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en memoria episódica y memoria semántica que el grupo de amnésicos estables, que no evolucionaron a EA después del período de seguimiento [18]. Además de un claro deterioro de la memoria episódica, definido en numerosos trabajos como predictor de conversión a EA [14,19], los pacientes presentaban también dificultades incipientes en la recuperación de datos semánticos, aunque con puntuaciones situadas dentro del rango de la normalidad. Obviamente, en este estudio, y de acuerdo con la definición de la EA-Prod, el resto de dominios cognitivos se encontraba dentro del rango de funcionamiento normal. Es ya una evidencia que el deterioro de la memoria episódica en fases incipientes de la EA está relacionado con la deposición de ovillos neurofibrilares en la corteza entorrinal y el hipocampo [20]. Además, a medida que la enfermedad progresa, la patología se extiende hacia la región temporal inferior y lateral, lo que podría explicar la disfunción temprana de la memoria semántica que se observa en pacientes no dementes con EA-Prod. Resultados obtenidos por nuestro grupo aplicando los nuevos criterios también confirman la correlación del déficit de memoria con la pérdida de sustancia gris en las áreas descritas en esta fase predeencia de la enfermedad [21].

Biomarcadores en el LCR en la EA inicial y prodrómica

Las lesiones patológicas características de la EA son los ovillos neurofibrilares y las placas seniles formadas por la acumulación neuronal de filamentos de tau anormal y depósitos de fibrillas extracelulares de amiloide ($A\beta_{1-42}$). Por lo tanto, los niveles de proteína $A\beta_{1-42}$ y la proteína tau en el LCR se han convertido en marcadores biológicos potentes de la patología relacionada con la EA [22]. De forma temprana, la EA comienza con el procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide (APP) [23]. Mediante varios mecanismos, pero posiblemente como resultado de los efectos tóxicos de los oligómeros $A\beta$ [24], una o más formas de $A\beta$ conducen a la cascada de agregación anormal de tau, disfunción sináptica, muerte celular y atrofia cerebral [25-27]. Por lo tanto, la EA se relaciona inicialmente con un procesamiento anormal del péptido $A\beta$, que lleva finalmente a la formación de placas de $A\beta$ en el cerebro. En ese sentido, uno de los marcadores biológicos del cerebro de β -amiloidosis es la reducción de $A\beta_{1-42}$ en el LCR. Se han encontrado niveles bajos de $A\beta_{1-42}$ en el LCR de la mayoría de los pacientes que tienen un diagnóstico clínico de EA [28-30], incluso varios años antes de la aparición de la sintomatología clínica [31]. Por otra parte, la presencia de proteína tau en el LCR es un indicador de cambios patológicos y se ha asociado con pérdida neuronal, mientras que la proteína tau fosforilada en el LCR refleja el estado de fosforilación de tau en el cerebro. El aumento de tau en LCR se correlaciona con la presencia de ovillos neurofibrilares en la autopsia [32] y las concentraciones de fosfo-tau (P-tau) y tau total (T-tau) se relacionarían con el grado de afectación clínica de la EA [31].

Varios estudios han demostrado consistentemente que la combinación de alta T-tau y P-tau y baja $A\beta_{1-42}$ tiene un alto valor predictivo para identificar los casos de EA-Prod en pacientes con DCL [33]. Este elevado valor predictivo ha sido verificado en estudios multicéntricos, incluyendo el estudio ADNI [34], el DesCriPa [35] y el proyecto sueco Brain Power [36]. Los resultados de estos estudios muestran que los biomarcadores en el LCR pueden ser una valiosa herramienta de diagnóstico clínico para la identificación de la EA-Prod en personas con deterioro cognitivo. Las reducciones de $A\beta_{1-42}$ en el LCR pueden predecir la evolución de pacientes amnésicos hacia demencia [37] cuando se combina con T-tau y P-tau [38], por lo tanto, la identificación de los pacientes que se encuentran en la fase prodrómica de la enfermedad. Éste es un hallazgo que se ha replicado en varios estudios [37]. La capa-

cidad predictiva de estos marcadores puede incluso aplicarse en fases previas, al haberse demostrado que los niveles altos de la razón T-tau/ $A\beta_{1-42}$ o P-tau/ $A\beta_{1-42}$ en el LCR predecían el declive de CDR (*Clinical Dementia Rating*) = 0 a CDR > 0, lo que implica un deterioro funcional y cognitivo [38].

Un estudio longitudinal que combinaba biomarcadores en el LCR y RM mostró que los cambios en los niveles de P-tau se asociaron longitudinalmente con el cambio en el volumen hipocampal en pacientes con pérdida de memoria aislada [39]. Por el contrario, las evidencias de la asociación entre niveles de T-tau en el LCR y la progresión clínica siguen siendo limitadas [39,40], en parte porque parece existir un efecto techo del nivel de biomarcadores cuando la demencia está ya establecida.

Estudios recientes también han mostrado una buena correlación entre los niveles de $A\beta_{1-42}$ en el LCR y la acumulación de componente B de Pittsburgh (PIB) detectados con PET [41]. Este hallazgo confirmaría que el análisis del LCR puede ser una herramienta útil para detectar la EA-Prod.

Neuroimagen en la EA prodrómica

A pesar de que numerosos artículos han establecido la relevancia de los biomarcadores en el LCR para el diagnóstico precoz y prodrómico de la EA, pocos estudios han determinado los cambios de RM característicos del grupo de EA-Prod según los nuevos criterios de investigación propuestos, que determinen el patrón de atrofia en aquellos pacientes con un patrón de amnesia característico de EA y biomarcadores positivos [21,42].

Algunos trabajos se han centrado en la asociación de diferentes niveles de biomarcadores con la atrofia cerebral en el grupo de DCL. En un estudio reciente se compararon los hallazgos de RM entre controles y pacientes con DCL con alto riesgo y bajo riesgo según los niveles obtenidos de tau y $A\beta_{1-42}$ [43]. En este estudio, ambos grupos de DCL mostraron mayor grado de atrofia cerebral que los controles, independientemente de los niveles de biomarcadores en el LCR, aunque el grupo de DCL con biomarcadores más alterados (grupo de alto riesgo) presentaba un mayor grado de atrofia que aquéllos con un DCL y biomarcadores más cercanos a la normalidad (grupo de bajo riesgo). Estas diferencias en la atrofia cerebral se encontraron sobre todo en áreas típicamente implicadas en la EA, como el hipocampo y la corteza temporal medial.

Fjell et al [43] estudiaron un grupo de pacientes con DCL de los cuales 13 tenían patología positiva

de tau y nueve valores patológicos de $A\beta_{1-42}$. En este estudio, los valores de tau mostraron una correlación leve con la atrofia medial temporoparietal, mientras que los niveles $A\beta_{1-42}$ no mostraron correlación significativa con las medidas de RM. No obstante, otro estudio longitudinal con pacientes amnésicos encontró una correlación negativa de los niveles de $A\beta_{1-42}$ y positiva de los niveles de tau con el volumen del hipocampo izquierdo en pacientes con DCL que progresaron a EA [44].

Muy recientemente, Frisoni et al [17] publicaron un informe de dos casos que cumplían con los nuevos criterios de investigación para EA. Ambos pacientes se encontraban en la fase sindrómica de DCL, tuvieron un bajo rendimiento en dos de once pruebas neuropsicológicas, presentaban un volumen hipocampal situado en el primer percentil de la distribución específica por edad, hipometabolismo de glucosa en el área retrosplenial y una inversión de la razón tau/ $A\beta_{1-42}$ en el LCR. Además, los pacientes mostraron una progresión significativa del déficit cognitivo durante el año de seguimiento. Los autores concluyeron que sus resultados proporcionaban evidencias preliminares sobre la validez de los criterios diagnósticos revisados.

EA preclínica

El concepto de EA preclínica se sustenta en la evidencia de que el proceso patológico de la EA empieza años antes de la manifestación clínica de la enfermedad [45]. Por el momento, esta fase preclínica es la menos estudiada, aunque se sabe que es en este estadio cuando se producen las primeras alteraciones moleculares que conllevan el inicio de un proceso de degeneración neuronal, que por definición sería todavía insuficiente para dar los primeros síntomas. Este período asintomático ofrece la oportunidad de iniciar tratamientos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad, antes de que exista un daño cerebral extenso e irreversible.

Recientemente han empezado a realizarse estudios de PET con PIB (PIB-PET), un trazador que marca β -amiloide [24]. Esta técnica ha resultado ser altamente eficaz para detectar los depósitos de β -amiloide *in vivo*, y, por tanto, es de gran utilidad para el diagnóstico de la EA en fases muy iniciales. No obstante, se han realizado estudios en ancianos cognitivamente sanos en los que también se han detectado depósitos de β -amiloide [24,46]. Además, la prevalencia de pacientes asintomáticos con depósito de β -amiloide puede ser muy similar a la prevalencia de pacientes con depósito de β -amiloide

sintomáticos. Estos resultados plantearon dudas sobre la especificidad del PIB-PET que se están empeñando a resolver gracias al seguimiento longitudinal de los sujetos. Aunque son necesarias más evidencias, se han publicado resultados de estudios longitudinales en los que se sugiere que la presencia de depósitos de β -amiloide en sujetos sanos predice el desarrollo de EA sintomática en el seguimiento a medio plazo [47].

A pesar de que los estudios con biomarcadores parecen tener una alta eficacia para el diagnóstico de la EA en fases muy iniciales, distinguir los cambios propios del envejecimiento normal de los causados por la EA preclínica puede resultar una tarea complicada. Este hecho se debe principalmente a la heterogeneidad de perfiles cognitivos en ancianos y a la influencia de algunas variables que pueden modificar la expresión de la demencia, como la reserva cognitiva. Este constructo se define como la capacidad del cerebro adulto de compensar el daño cerebral minimizando la sintomatología clínica de la enfermedad. El interés por este concepto surgió a partir de resultados obtenidos en estudios de anatomía patológica en los que se encontraron sujetos que presentaban daño neuronal propio de la EA, pero que en el momento de morir no habían manifestado clínicamente la enfermedad. Además, estas personas tenían un cerebro más pesado que el resto, por lo que los investigadores concluyeron que debía haber algún tipo de reserva cerebral que les proporcionaba resistencia frente a la expresión sintomática de la enfermedad [48,49]. Se han descrito algunas variables que se asocian a una mayor reserva cognitiva. Las más estudiadas son los años totales de escolaridad [50], el cociente intelectual [51] y la ocupación profesional realizada a lo largo de la vida [52], así como las aficiones [53], la alimentación [54] y la actividad física practicada con regularidad [55], entre otras.

Los estudios con portadores de mutaciones de genes asociados a la EA son de gran interés para el estudio de las características psicológicas y biológicas de la EA en fase preclínica [56]. Con objeto de identificar signos preclínicos de la EA, Ardila et al [57] realizaron un estudio con 122 participantes asintomáticos, portadores de una mutación en el gen de la presenilina 1 para la EA. Encontraron que los portadores sin síntomas cognitivos y, por tanto, en fase preclínica, pero con quejas subjetivas de pérdida de memoria, obtenían unas puntuaciones significativamente más bajas en varias funciones cognitivas. Concluyeron que las quejas de memoria junto con déficit atencionales sutiles podrían ser los síntomas más tempranos de la EA, cuando no hay sintomatología clínica objetiva. En un estudio simi-

lar en nuestro país, Tirado et al [58] encontraron que los errores semánticos cualitativos en la prueba de denominación pueden constituir un signo preclínico en los portadores de mutación de la presenilina 1 para EA.

Además de estos estudios cognitivos, el estudio de las características biológicas de la EA en portadores de mutaciones indicaría que existen signos biológicos de la enfermedad muchos años antes de la manifestación clínica. El conocimiento de estas variables biológicas años antes del diagnóstico clínico es altamente relevante para el avance en el camino del diagnóstico preclínico de la EA. Algunos estudios con portadores de mutaciones han encontrado que la alteración de $A\beta_{1-42}$ estaría presente años antes del diagnóstico, por lo que se ha propuesto como una posible huella biológica del inicio sutil de las alteraciones patológicas cerebrales de la enfermedad [59,60]. Además, recientemente, algunos estudios de neuroimagen han corroborado que alteraciones de $A\beta_{1-42}$ y de tau en sujetos sanos se relacionarían de forma significativa con un hipometabolismo en diferentes áreas cerebrales [61], hecho que apoyaría que las alteraciones del líquido estarían reflejando cambios sinápticos sutiles en regiones cerebrales relacionadas con la EA. Recientemente, nuestro grupo ha mostrado en una población de portadores de mutaciones de la presenilina 1 cambios precoces que acontecen en la corteza cerebral en la fase preclínica de la enfermedad. En concreto, se ha descrito un engrosamiento significativo de la corteza cerebral, que parece relacionarse con cambios inflamatorios en etapas tempranas de la enfermedad años antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas [62]. En definitiva, todos estos estudios demuestran que los biomarcadores tanto en el LCR como de RM muestran cambios característicos de la fase preclínica de la enfermedad años antes de la aparición de su sintomatología clínica, lo que confiere veracidad a la existencia de esta fase y a su potencial capacidad diagnóstica.

Conclusiones

Es evidente que la precocidad del diagnóstico de la EA genera beneficios para el paciente en varios niveles: médico, personal y social. Desde el punto de vista médico, abordar la enfermedad precozmente facilita el manejo clínico, al podernos adelantar a la aparición de los síntomas. A su vez, si consideramos que en el futuro dispondremos de fármacos que modifiquen el curso evolutivo, su utilización deberá aplicarse, si no es viable en la fase preclí-

ca, al menos en la fase prodrómica de la enfermedad, años antes de la aparición de demencia. En este sentido, los nuevos criterios de investigación para el diagnóstico de la EA han sido un primer paso y un avance significativo para clasificar a los pacientes cuando presentan sintomatología muy leve y todavía no se ha instaurado una demencia. Sin embargo, los criterios requieren aún mayor desarrollo, caracterización, protocolización y normalización de los diferentes marcadores biológicos propuestos. Para algunos autores, estos criterios son difíciles de aplicar en la práctica clínica, ya que no incluyen la metodología operacional o la definición de qué resultados deben ser considerados anormales. Además, todos los biomarcadores son tratados por igual, incluso cuando presentan diferente sensibilidad y especificidad, y no indican un grado de certeza diagnóstica [63]. Aunque los criterios especifican que las pruebas objetivas de memoria se deben aplicar con un ensayo de recuerdo facilitado, no está claro qué pruebas neuropsicológicas en concreto se deben administrar o qué punto de corte es el más adecuado para definir lo que se considera normal o patológico. Por último, cabe resaltar que no todos los centros disponen de los recursos económicos y logísticos necesarios para aplicar técnicas de neuroimagen como la RM y la PET, o el estudio de biomarcadores en el LCR mediante punción lumbar. Este motivo puede dificultar la aplicación de los nuevos criterios en todos los centros.

A pesar de estas limitaciones, los nuevos criterios de EA propuestos suponen un avance relevante en el campo de la enfermedad, con posibilidad cada vez mayor de que los pacientes puedan ser diagnosticados de forma precoz, con las ventajas médicas, psicológicas y sociales que supone para el paciente y para el cuidador.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen con nuevos trazadores supone un inicio prometedor para el diagnóstico preclínico de la EA. El seguimiento de sujetos con características biológicas de la enfermedad, así como el estudio de variables modificadoras de la evolución, pueden resultar de alta relevancia si algún día disponemos de fármacos modificadores del curso evolutivo, que podrían aplicarse incluso previamente al inicio del deterioro cognitivo, hecho que supondría el primer paso soñado hacía la profilaxis de la EA.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO; 1992.
3. Robles A, Del Ser T, Alom J. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17: 17-32.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
5. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kommen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
7. Ritchie K. Mild cognitive impairment an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6: 401-8.
8. Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 360: 1963-5.
9. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
10. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007; 68: 288-91.
11. Dubois B. 'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 367-9.
12. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3: 246-8.
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet* 2007; 6: 734-46.
14. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007; 69: 1859-67.
15. Tirado V, Motta M, Aguirre-Acevedo DC, Pineda DA, Lopera F. Análisis de las intrusiones en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina-1. *Rev Neurol* 2008; 47: 290-4.
16. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, Kok A, Blankenstein MA, Sluimer JD, et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 1-7.
17. Frisoni GB, Galluzzi S, Signorini M, Garibotto V, Paghera B, Binetti G, et al. Preliminary evidence of validity of the revised criteria for Alzheimer disease diagnosis: report of 2 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 108-14.
18. Molinuevo JL, Gómez-Anson B, Monte GC, Bosch B, Sánchez-Valle R, Rami L. Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; Apr 6. [Epub ahead of print].
19. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 38-46.
20. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
21. Molinuevo JL, Solé-Padullés C, Fortea J, Bosch B, Lladó A, Antonell A, et al. Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of predementia AD. *Eur J Neurol* 2010 [under review].
22. Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 193-200.
23. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's

- disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-6.
24. Klein WL, Stine WB Jr, Teplow DB. Small assemblies of unmodified amyloid beta-protein are the proximate neurotoxin in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 569-80.
 25. Oddo S, Caccamo A, Tran L, Lambert MP, Glabe CG, Klein WL, et al. Temporal profile of amyloid- β (A β) oligomerization in an in vivo model of Alzheimer disease. A link between A β and tau pathology. *J Biol Chem* 2006; 281: 1599-604.
 26. Simón AM, Frechilla D, Del Río J. Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 667-75.
 27. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Rev Neurol* 2010; 51: 153-64.
 28. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Yang YM, Blomqvist B, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.
 29. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718-25.
 30. Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [¹¹C]PIB and [¹⁸F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68: 501-8.
 31. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; January 9. [Epub ahead of print].
 32. Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, Alafuzoff I, et al. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1997; 8: 3961-3.
 33. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 131-44.
 34. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-13.
 35. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619-27.
 36. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-93.
 37. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2006; 368: 387-403.
 38. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007; 64: 343-9.
 39. De Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, Segal S, et al. Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 394-401.
 40. De Leon MJ, Segal S, Tarshish CY, De Santi S, Zinkowski R, Mehta PD, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 2002; 333: 183-6.
 41. Norberg A. Amyloid imaging in early detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7: 136-8.
 42. Becker JT. Neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: nuevas perspectivas. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 5): S23-6.
 43. Fjell MJ, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2010; 30: 2088-101.
 44. Herukka SK, Pennanen C, Soininen H, Pirttilä T. CSF A β 42, tau and phosphorylated tau correlate with medial temporal lobe atrophy. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 51-7.
 45. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and 'preclinical' Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-68.
 46. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; 65: 1509-17.
 47. Morris JC, Roe CM, Grant EA, Head D, Storandt M, Goate AM, et al. Pittsburgh Compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 1469-75.
 48. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.
 49. Snowdon D. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 450-4.
 50. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942-7.
 51. Plassman BL, Welsh KA, Helms M, Brandt J, Page WF, Breitner JC. Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life: a 50-year follow up. *Neurology* 1995; 45: 1446-50.
 52. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 1004-10.
 53. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1749-54.
 54. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302: 638-48.
 55. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 627-37.
 56. Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 360-4.
 57. Ardila A, Lopera F, Rosselli M, Moreno S, Madrigal L, Arango-Lasprilla JC, et al. Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 515-28.
 58. Tirado V, Muñoz C, Aguirre C, Pineda DA, Lopera R. Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Rev Neurol* 2004; 4: 322-6.
 59. Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, Seltzer W, Cole GM, Geschwind DH, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 2: 85-92.
 60. Moonis M, Swearer JM, Dayaw MPE, St George-Hyslop P, Rogava E, Kawarai T, et al. Familial Alzheimer disease: decreases in CSD A beta(42) levels precede cognitive decline. *Neurology* 2005; 2: 323-5.
 61. Petrie EC, Cross DJ, Galasko D, Schellenberg GD, Raskind MA, Peskind ER, et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Arch Neurology* 2009; 66: 632-7.
 62. Fortea J, Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, Bosch B, Lladó A, Bargalló N, et al. Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *J Alzheimers Dis* 2010 [in press].
 63. Foster NL. A new framework for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 667-9.

Early diagnosis of Alzheimer's disease: the prodromal and preclinical phase

Introduction. Because Alzheimer's disease (AD) needs to be treated as soon as possible after onset, its early detection has become one of the core areas of research in the field of neurodegenerative diseases.

Development. Attempts to characterise the incipient phases of the disease have evolved from the appearance of the heterogeneous concept of mild cognitive impairment in the last twentieth century to the diagnostic criteria proposed for AD by current research. These criteria make it possible to perform an early diagnosis of AD (in the prodromal phase) that is at the same time aetiological, since it is backed up by objective biological markers which will be discussed in this work. Additionally, the article will also review the concept of preclinical AD, which is supported by evidence showing that the pathological process of AD begins years before the clinical manifestation of the disease.

Conclusions. To date, this preclinical phase is the one that has received less attention from researchers, although the development of complex imaging techniques with new tracers appears to be a promising beginning to the coveted path towards the preclinical diagnosis of the disease.

Key words. Alzheimer's disease. Biomarkers. Dementia. Diagnosis. Neuroimaging. Neuropsychology.