

Revisión Literaria Médica:

Nuevos criterios diagnósticos de Alzheimer

La revista *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* publica los documentos finales con los nuevos criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer, que sustituyen a los de 1984 del *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA, hoy *Alzheimer's Association*), los más comúnmente utilizados para el diagnóstico de la enfermedad.

Estos criterios han sido publicados en su versión definitiva el 21 de abril de 2011 (los anteriores databan de 1984) y han quedado como sigue:

A.- Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales

La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales, y
2. Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
3. No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
 - a) La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
 - b) Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental "de cabecera" o un testeo neuropsicológico. Debería llevarse a cabo un testeo neuropsicológico cuando la historia clínica rutinaria y el examen de cabecera del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
5. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - a) Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
 - b) Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
 - c) Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
 - d) Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
 - e) Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

La diferenciación entre la demencia y el deterioro cognitivo leve descansa en la determinación de si hay o no una interferencia significativa en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas usuales. Esto es intrínsecamente un juicio clínico emitido por un clínico experimentado sobre la base de las circunstancias individuales del paciente, y de la descripción de los asuntos cotidianos del paciente obtenida del paciente y de un informador reconocido.

B.- Demencia debida a EA posible: criterios clínicos centrales

Se debería establecer un diagnóstico de demencia debida a EA en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

- *Curso atípico*: el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien muestra un detalle histórico insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.
- *Presentación etiológicamente mixta*: cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a EA, pero existe evidencia de:
 - a. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca, o
 - b. Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí, o
 - c. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Nota: un diagnóstico de "EA posible" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 no tiene por qué cumplir necesariamente con los criterios actuales para demencia debida a EA posible. Tal paciente necesitaría ser reevaluado.

C.- Demencia debida a EA probable: criterios clínicos centrales

1. La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia descritos más arriba en el apartado **A** y, además, tiene las siguientes características:
 - A. Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días;
 - B. Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y
 - C. Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:
 - a. *Presentación amnésica*: es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a EA. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debería haber evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo, tal como se ha definido antes en el texto.

- b. *Presentaciones no amnésicas:*
 - Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes están en encontrar palabras, pero deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.
 - Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultáneagnosia y alexia. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.
 - Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son razonamiento, juicio y resolución de problemas deteriorados. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.

D. El diagnóstico de demencia debida a EA probable **no debería** ser aplicado cuando exista evidencia de:

- a. Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o
- b. Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o
- c. Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o
- d. Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria; o
- e. Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Nota: todos los pacientes que cumplían los criterios de "EA probable" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 cumplirían los criterios actuales de demencia debida a EA probable mencionados en los apartados precedentes.

D.- Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado

1. *Demencia debida a EA probable con declive documentado:* en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, el declive cognitivo documentado aumenta la certeza de que la condición representa un proceso patológico activo en desarrollo, pero no aumenta específicamente la certeza de que el proceso es el de la patofisiología de la EA. La demencia debida a EA probable con declive documentado es definida así: evidencia de declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información de informadores y en el testeado cognitivo en el contexto bien de una evaluación neuropsicológica formal, bien de exámenes estandarizados del estado mental.

2. *Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA*: en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide *APP*, de la presenilina 1 *PSEN1* o de la presenilina 2 *PSEN2*) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El grupo de trabajo que ha elaborado estos criterios advierte de que portar el alelo $\epsilon 4$ del gen de la *Apolipoproteína E* (*APOE*) no resultó ser suficientemente específico como para ser considerado en esta categoría.

E.- Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

1. Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide (βA), que son: niveles bajos de proteína βA_{42} en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (τ) elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína τ total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (RNM) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína τ total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Sin embargo, no se aconseja el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria, porque:

1. Los criterios clínicos centrales aportan una precisión diagnóstica y una utilidad muy buenas en la mayoría de los pacientes;
2. Se necesita a día de hoy más investigación para asegurar que el uso de los biomarcadores que aquí se ha descrito ha sido diseñado apropiadamente;
3. Existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos lugares a otros, y
4. El acceso a los biomarcadores está limitado en grados variables en el medio comunitario.

F.- Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia *no-EA*, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

G.- Consideraciones relativas a la incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA

La demencia debida a EA es parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Para hacer el diagnóstico de demencia debida a EA con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico.

De acuerdo con su naturaleza, los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo descansan en una interpretación cuantitativa de manera comparativa con estándares normativos. Los biomarcadores de neuroimagen, por otra parte, pueden ser interpretados de manera tanto cuantitativa como cualitativa.

En muchos casos los resultados de los biomarcadores serán claramente normales o anormales, pero en algunos casos los resultados pueden ser ambiguos o indeterminados. Esto es así porque los biomarcadores son mediciones continuas, y las etiquetas diagnósticas "positivas" y "negativas" requieren de la aplicación de puntos de corte aplicados a fenómenos biológicos continuos.

Además, hay situaciones en las que unos biomarcadores son positivos y otros, en el mismo paciente, negativos. En el momento presente, no hay datos suficientes para recomendar un esquema que arbitre entre todas las combinaciones posibles de los diferentes biomarcadores. Se necesita de más estudios, que prioricen los distintos biomarcadores y determinen su valor y validez en la práctica y en la investigación.

H.- Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

I.- Demencia improbablemente debida a EA

1. No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA
2. Cumple determinados criterios, pero:
 - a. A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.
 - b. A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de β A como de lesión neuronal.

Referencia bibliográfica: Guy M. McKhann, David S. Knopman, Howard Chertkow, Bradley T. Hyman, Clifford R. Jack, Claudia H. Kawas et ál. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia* 2011; doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.