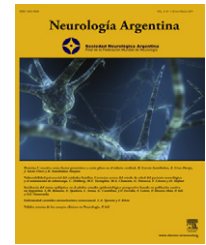


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

No se puede tapar el sol con las manos... Nuevos criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer

You can't hide the sun with their hands... New diagnostic criteria for Alzheimer's Disease

Las características clínicas y el conocimiento disponible sobre la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) permitieron durante muchos años hacer un diagnóstico clínico solo por exclusión, sin permitir una confirmación diagnóstica *in vivo* de la enfermedad.

Aunque existen diferentes criterios diagnósticos para la EA, los más utilizados y validados por estudios clínico-patológicos son los criterios clínicos de diagnóstico propuestos en 1984 por el Instituto Nacional para los Desórdenes Neurológicos y Relacionados (NINCDS-ADRDA) de Estados Unidos¹, los cuales establecen un diagnóstico de EA probable o posible dentro de un contexto clínico, siendo el diagnóstico definitivo solo posible con la confirmación anatomopatológica. Si bien dichos criterios fueron adoptados ampliamente por toda la comunidad médica y científica, y sirvieron de base para el desarrollo de los conocimientos actuales de la enfermedad, tienen una vigencia de más de 25 años y algunas limitaciones, principalmente a causa de menor conocimiento cuando se publicaron que se tenía de la enfermedad y de los exámenes complementarios². En primer lugar, solo permiten identificar personas con demencia clínicamente evidente, pero pierden sensibilidad y especificidad en los estadios más leves de la enfermedad. No definen los primeros síntomas de la enfermedad antes de que alcance el umbral para demencia (deterioro cognitivo leve). En segundo lugar, cuando fueron publicados no estaban completamente descritas y caracterizadas otras enfermedades, como la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la demencia vascular. En tercer lugar, incluyen criterios vagos para los diagnósticos diferenciales, haciendo mayor énfasis en las causas clínicas/metabólicas reversibles (hipotiroidismo, déficit de vitamina B₁₂, neuropilosis). En cuarto lugar, excluyen a un tercio de pacientes que inician la EA de forma atípica (sin afectación de la memoria). Por último, permiten realizar un diagnóstico de EA basado en el fenotipo característico de la enfermedad sin evidencia biológica *in vivo* de la patología de Alzheimer.

En la década de los 90 aparece el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL)³⁻⁵ con la intención de clasificar aquellos pacientes que presentan alteraciones cognitivas leves y que potencialmente pueden evolucionar a una demencia. En el año 2000 Bruno Dubois⁶ propone en un editorial el término de EA prodrómica para definir aquel subgrupo de pacientes con DCL que tienen un proceso fisiopatológico subyacente de EA. Permitió obtener un subgrupo más homogéneo dentro de los pacientes con DCL y ofreció una amplia descripción del perfil de memoria hipocampal⁷ característico de estos pacientes⁸. En 2007 el mismo autor propone definir a la EA *in vivo* con un algoritmo diagnóstico que comienza con un patrón específico de deterioro de la memoria episódica y que requiere luego el apoyo con biomarcadores característicos de la EA⁹, y en 2010 propone considerar la EA prodrómica cuando el DCL amnésico se acompaña de biomarcadores positivos, dejando el término de DCL para cuando no se dispone de los mismos o éstos son negativos¹⁰.

El progreso en el conocimiento científico en el campo de las demencias, particularmente en la EA, incluyendo aspectos clínicos, neuropsicológicos y genéticos de la enfermedad; la aparición de propuestas para los criterios diagnósticos para fases tempranas de la enfermedad, como el DCL⁴ o EA prodrómica⁶; el desarrollo de biomarcadores específicos del proceso fisiopatológico (biomarcadores de patología amiloidea: Aβ₄₂ en líquido cefalorraquídeo [LCR] y marcación amiloidea en PET [PIB y AV45]; biomarcadores de neurodegeneración: tau y tau-f en LCR, volumetría hipocámpica por RMN, PET con fluorodesoxiglucosa) incluyendo el mayor conocimiento con respecto a la patología molecular de la EA y su perfil temporal, como la aparición del depósito amiloideo cerebral muchos años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad, constituyeron las bases para la revisión de los criterios diagnósticos actualmente en uso y la publicación de nuevas recomendaciones.

En julio de 2011 fueron publicados los nuevos criterios y recomendaciones para el diagnóstico de la Enfermedad de

Alzheimer desarrollados por tres grupos de trabajo dirigidos por el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) de los EE.UU. Los 4 artículos publicados¹¹⁻¹⁴ aportan una revisión de los criterios diagnósticos vigentes, con dos aspectos de relevancia. En primer lugar, permiten la formalización de los diferentes estadios de la enfermedad, incluyendo el estadio de DCL, asegurando de esta manera una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad en estadios más tempranos. Por último, permiten la inclusión de los biomarcadores como un requisito indispensable para brindar diferentes niveles de certeza indicativos de un proceso neuropatológico subyacente de EA. El objetivo primordial de incluir los biomarcadores dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad es identificar evidencia *in vivo* de la neuropatología específica de la EA, ya que se sabe que dichos biomarcadores tienen una alta correlación con las lesiones neuropatológicas de la enfermedad.

Desde la perspectiva que acabamos de analizar consideramos que la inclusión de los biomarcadores en el diagnóstico de la EA tiene un significativo impacto diagnóstico, terapéutico y pronóstico, ya que promueve el acercamiento a etapas más tempranas de la enfermedad en individuos con síntomas incipientes de EA sin demencia (EA prodrómica); permite incrementar la certeza de que el síndrome clínico es consecuencia de los procesos fisiopatológicos característicos de la EA, y de este modo evita excluir del diagnóstico y del tratamiento a individuos que tienen evidencia *in vivo* de la neuropatología de la enfermedad, y permite optimizar la inclusión de pacientes a investigación y en ensayos clínicos de fármacos modificadores del curso de la enfermedad.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen numerosas limitaciones a la hora de pretender incorporar estos biomarcadores en la práctica clínica habitual. En primer lugar, se necesitan más estudios, pocos han sido comparados entre sí en estudios multivariados y comparados con estudios post-mortem. En segundo lugar, existe aún una limitada validación, estandarización y experiencia en los puntos de corte necesarios para establecer el diagnóstico de un caso a otro. En tercer lugar, existe una limitación en el acceso clínico a los biomarcadores en la mayoría de las regiones. En cuarto lugar, algunos de los biomarcadores aún no han sido aprobados para su uso clínico por las agencias regulatorias (FDA, EMEA, ANMAT)^{11,12}.

En relación con los nuevos criterios diagnósticos en el caso de demencia de tipo Alzheimer (NIA-AA) explícitamente refieren que no sugieren en la actualidad el uso de los biomarcadores en la práctica clínica rutinaria, sino para investigación y ensayos clínicos¹³. Sin embargo, el artículo siguiente de esa misma publicación de deterioro cognitivo leve debido a EA (NIA-AA) refiere que los criterios son diseñados para el uso de los biomarcadores en investigación y en clínica, donde están disponibles...¹¹. No explican los autores por qué no en un caso y sí en el otro admiten el uso clínico de biomarcadores; quizás uno pudiera entrever que el uso clínico de los mismos cobra gran importancia y ayuda en los estadios predemencia de la enfermedad, y no en el momento en que ya es una demencia donde la clínica es soberana.

Se debe enfatizar que, teniendo conocimiento de las barreras existentes entre la investigación básica/clínica y la práctica diaria habitual, en el caso de no disponer de los

biomarcadores, prima siempre el criterio clínico para el diagnóstico tanto de DCL como de la demencia debido a EA. Esperamos que en un futuro no muy lejano el valor de su aplicación potencial se extienda a todos los ámbitos clínicos donde dichos marcadores estén disponibles. En ciencia no se puede «tapar el sol con las manos»...

BIBLIOGRAFÍA

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
- DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, Knopman DS, Petersen RC, Frank R, et al. Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. *Alzheimers Dement*. 2011;7:e1-12.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991;41:1006-9.
- Petersen RC, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus—report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240-6.
- Dubois B. 'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol*. 2000;13:367-9.
- Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2004;3:246-8.
- Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*. 2010;51:471-80.
- 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 Neurol*. 2007;6:734-46.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118-27.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
- Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257-62.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on

diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92.

María Julieta Russo e Ricardo F. Allegri*
Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y
Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl
Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rallagri@fleni.org.ar (R.F. Allegri).

1853-0028/\$ – see front matter
© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por
Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.neuarg.2011.10.003