

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DIAGNÓSTICO ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

JULIO FERMOSE GARCÍA

Catedrático de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

Sumario

1. CONCEPTO DE DEMENCIA.

2. TIPOS DE DEMENCIAS.

3. DEMENCIAS DEGENERATIVAS PRIMARIAS.

4. TRASTORNOS DE MEMORIA DISTINTOS A LA DEMENCIA.

5. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).

5.1 Lesiones elementales en la EA.

5.2 Proceso diagnóstico de la EA.

5.3 Dificultades prácticas en el diagnóstico de la EA.

6. BIOMARCADORES Y DIAGNÓSTICO PRECOZ EN DEMENCIAS.

6.1 Péptido beta-amiloide.

6.2 Proteína tau.

6.3 Combinaciones de biomarcadores.

6.4 Resonancia Magnética.

6.5 Tomografía por emisión de positrones (PET).

7. SECUENCIA TEMPORAL DE LOS BIOMARCADORES.

8. HACIA UN DIAGNÓSTICO CLÍNICO-BIOLÓGICO DE LA EA.

9. PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EA.

10. ¿REORGANIZAR EL LENGUAJE DEL ALZHEIMER?

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. CONCEPTO DE DEMENCIA.

Demencia (*"dementia"*) significa etimológicamente "ausencia de pensamiento". Se define como un deterioro global y persistente de funciones intelectuales -memoria, orientación, razonamiento, comprensión, cálculo, etc.- que habían sido adquiridas (en oposición al término "oligofrenia", en la que tales funciones no se han llegado a adquirir de modo pleno), con preservación del estado de vigilancia (conciencia), a causa de lesión orgánica cerebral. La demencia origina una repercusión en las actividades de la vida diaria, con severa alteración para el desarrollo personal, familiar y social. Se ha dicho que la demencia golpea el cerebro del paciente y el corazón de sus familiares.

Fue Esquirol (ESQUIROL, 1838), el primero en marcar las diferencias entre demencia y retraso mental, plasmando la conocida frase: *"...el demente es como la persona que ha sido privada de su propiedad después de haber podido disfrutar de ella, es una persona rica que se ha empobrecido, el idiota siempre ha sido pobre y miserable"*.

Las funciones intelectuales engloban una serie de capacidades como son los niveles de vigilancia y atención, las funciones superiores (memoria, orientación, lenguaje, aprendizaje, percepción, atención y concentración, juicio, habilidades sociales, resolución de problemas) y las capacidades para praxias, fasias, gnosias y cálculo. Tales funciones se deterioran y aparece un síndrome (no una enfermedad) que es la demencia.

Así pues, la demencia es un síndrome, tal y como ya describiera Armand Marie al comenzar el siglo XX (MARIE, 1906), caracterizado

por diversos déficit cognitivos, sin descenso del nivel de conciencia, que puede responder a distintas causas y mecanismos, y que se acompaña generalmente de un deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación (WHO, 1988). Para poder establecer que existe una demencia, es preciso constatar que hay afectación de, al menos, tres funciones cognitivas -una de ellas, la memoria- y que el déficit es adquirido y es persistente durante más de seis meses.

Recapitulamos señalando, además, que para poder establecer el diagnóstico de demencia se exige también que los síntomas sean causantes de un deterioro en el funcionamiento social y ocupacional de la persona (KNOPMAN, 2003) representando un declive significativo del nivel previo de funcionamiento.

El concepto actual de demencia se construyó a finales del siglo XIX y a principios del siglo XX bajo un paradigma cognitivo: las demencias consistirían sólo en trastornos irreversibles de las funciones intelectuales (BERRIOS, 1996). Afortunadamente, en las dos últimas décadas se ha avanzado en la comprensión de los trastornos no cognitivos de las demencias, como en el caso de las demencias frontotemporales, que se presentan principalmente con trastornos de la conducta, y en comprender mejor las enfermedades que se sitúan en el límite entre la neurología y la psiquiatría.

Las demencias se caracterizan por dos elementos fundamentales: la persona ha experimentado un deterioro desde su nivel de funcionamiento previo y la demencia interfiere claramente con el trabajo o las actividades habituales (KNOPMAN, 2003). Uno de los mayores avances en el estudio de las demencias

ha sido la identificación de diferentes tipos clínicos producidos por distintos procesos patológicos. Se han propuesto distintas definiciones de las demencias, y en la mayoría se retienen los siguientes elementos: a) las demencias son un síndrome adquirido y crónico, por lo tanto se diferencian del retraso mental y del síndrome confusional; b) las demencias son generalmente irreversibles y son causadas por lesiones estructurales en el cerebro; c) se caracterizan por un deterioro de las capacidades intelectuales, acompañado frecuentemente de trastornos del comportamiento y, en ocasiones, de trastornos del movimiento; d) los trastornos presentados por los pacientes interfieren con sus habilidades sociales y pueden ocasionar la imposibilidad de llevar una vida independiente (TRIMBLE, 1996).

A lo largo de la segunda mitad del siglo XX se avanzó en la enumeración y descripción de los diferentes procesos que pueden conducir a la demencia. Una primera distinción fue deslindar las demencias debidas a patologías previas conocidas e identificadas, y se habló de “demencias secundarias”. Permanecían entonces como “demencias primarias” todas aquellas, la mayoría, en las que los medios de identificación no conseguían determinar situaciones previas causantes.

La anatomía patológica apenas avanzó en las descripciones de las demencias hasta el último tercio del siglo XX, deslindando hasta entonces dos grandes tipos de demencias, dependiendo del momento de la vida en el que aparecían los síntomas: se definía como “demencia presenil” a la que acontecía antes de los 65 años, causada por degeneración del cerebro, de causa no determinada; siendo demencia de la vejez la que sucedía en el periodo senil y de la que se

aceptaba universalmente un origen debido a problemas vasculares cerebrales por arterioesclerosis. Hacia 1900 ya se habían individualizado la demencia senil, la arterioesclerótica (reblandecimiento cerebral por isquemia crónica), las demencias infecciosas (la relacionada con la sífilis), la demencia traumática y algunas de las subcorticales (por ejemplo, la enfermedad de Huntington). En 1907 Alois Alzheimer recogió el caso de Auguste Deter, paciente que presentaba una demencia cuando tenía 51 años, y describió las lesiones neuropatológicas (placas seniles y ovillos neurofibrilares) tras efectuar la autopsia. Estas mismas lesiones ya habían sido comunicadas en pacientes ancianos con demencia. Las formas de demencias de predominio lobar frontotemporal, con escasa alteración de la memoria, fueron también identificadas de modo anatomoclínico en los años del cambio de siglos XIX y XX con las descripciones debidas a Pick.

Para la identificación de un proceso clínico como demencia el médico general en su consulta de atención primaria se ciñe a alguno de los criterios internacionalmente admitidos, aunque no son únicos, para poder construir tal definición. En la práctica diaria los sistemas más empleados, para acercarse al diagnóstico de demencia sin requerir la destreza de un especialista neuropsicólogo, son los que contiene DSM-IV y CIE-10 (WHO, 1988, WHO, 1992). Ninguno de los actuales parámetros de medición de las funciones cognitivas para el diagnóstico de demencia es completo para abarcar todas las alteraciones presentes potencialmente en una demencia. Por ejemplo, DSM-IV se apoya mucho en el análisis de los problemas de memoria, que apenas están presentes en demencias de afectación preferente en lóbulos occipital o frontotemporal. Por otra parte,

cuando se comparan los resultados obtenidos por dos sistemas para el diagnóstico de demencia como DSM-IV y CIE-10, los resultados no son concordantes (ERKINJUNTTI, 1997). Para intentar salvar las limitaciones existentes para una aplicación global de un único instrumento diagnóstico han surgido intentos de búsqueda de sistemas de medición que puedan tener aplicaciones más globales; es el caso de los criterios de Knopman aparecidos en 2003 y que enfocan la medición en las alteraciones de la memoria y de al menos otra función superior, pero también intenta medir las dificultades para resolver tareas, para el razonamiento o las capacidades espaciales de orientación, o de reconocimiento de objetos o del lenguaje (KNOPMAN, 2003).

2. TIPOS DE DEMENCIAS.

Como se ha avanzado al principio, es muy amplia la lista de procesos causales, enfermedades definidas o simples agentes, que causan una demencia (TRIMBLE, 1996). Dentro de las patologías de tipo vascular, además de los infartos arteriales múltiples de localización corticosubcortical se citan la leucoencefalopatía subcortical, o enfermedad de Binswanger, las vasculitis, las malformaciones arteriovenosas y otras patologías arteriales cerebrales. En ocasiones son procesos metabólicos adquiridos o situaciones de carácter tóxico quienes conducen al síndrome de demencia, como sucede en casos de patología tiroidea, en insuficiencia renal y en procesos de diálisis, en los déficit de vitamina B12 o de ácido fólico, en el alcoholismo y en situaciones de anoxia. También puede ser la demencia la estación de llegada en personas que reciben fármacos de muy distintos perfiles, desde los psicotrópicos a anticolinérgicos, antihipertensivos, antihistamínicos, digital o algunos

antiepilépticos como fenobarbital o fenitoína.

En la larga lista también ocupan un lugar los procesos ocupantes de espacio en el cerebro (tumores o hematomas), las infecciones cerebrales, las encefalopatías inflamatorias, los traumatismos repetidos, las patologías desmielinizantes, metabólicas congénitas o las enfermedades por depósito, además de la hidrocefalia normotensiva. Aquellos cuadros de demencia, definida por los criterios arriba citados, que no coinciden con las situaciones previas enumeradas se definen hoy con el amplio concepto de “demencias degenerativas primarias” aún cuando este concepto deba de ser sometido a observación y posiblemente será modificado, pues el término “degeneración” abarca patrones diversos, mientras que la patología “por depósito” es ampliamente aceptada y demostrada en el momento actual. Con todo, las demencias primarias más frecuentes son la enfermedad de Alzheimer (EA), el Complejo de Pick, la enfermedad de Huntington y otras demencias presentes en procesos de movimientos anormales o en los síndromes rígidoacinéuticos, sobre todo en el amplio grupo de patologías contenidas bajo el epígrafe de “parkinsonismos plus”.

La demostrada acción lesiva de todas las situaciones previas enumeradas puede conducir a un síndrome de demencia; pero la epidemiología revela que debe existir, además de la situación previa de tipo etiológico, una predisposición o predeterminación, tal vez de causa genética, que ha de valorarse o sumarse a un cierto grado de “reserva funcional” y/o distinto grado de plasticidad cerebral. Aunque es evidente que la incidencia de las demencias aumenta con la edad, no coincide con el proceso fisiológico de envejecimiento; de manera que

la demencia debe verse como el extremo de un *continuum* donde los límites entre el funcionamiento mental normal, los pequeños lapsus de memoria y las alteraciones del juicio sin consecuencias significativas, son indistinguibles de los estadios incipientes del síndrome de demencia.

3. DEMENCIAS DEGENERATIVAS PRIMARIAS.

Alois Alzheimer tenía 35 años y era uno de los médicos del Sanatorio municipal para dementes y epilépticos de Frankfurt cuando en noviembre de 1901 ingresó la paciente Auguste Deter, de 51 años. Auguste sufría un proceso que había comenzado nueve meses antes con dificultades para su cuidado personal, con desorientación, pérdida de memoria, problemas de lenguaje y trastornos del comportamiento con "incompetencia psicosocial", como entonces definían a la demencia. Una vez ingresada en el Sanatorio, la señora Auguste comenzó a tener alucinaciones y su estado mental se deterioró progresivamente. El médico Alzheimer registraba cuidadosamente esa evolución clínica durante solamente un año -pues en 1902 deja Frankfurt para ir a trabajar a Heidelberg- y describe la gran dificultad que tiene para examinar a la paciente por su alterado comportamiento, estableciendo el diagnóstico de "demencia presenil" que explicaba como una *"demencia progresiva que se presenta al final de la edad adulta, pero precediendo al periodo senil"*. Cuando muere Auguste, en abril de 1906, practican la autopsia y envían el informe de la necropsia y el cerebro al propio Alzheimer, que entonces trabajaba en el Hospital de Munich. En el informe se recoge que el cerebro muestra "leve hidrocefalia interna y externa, con atrofia cerebral". En rigurosos estudios, que contrasta con otros realizados por él mis-

mo, el Dr. Alzheimer describe en el interior de las neuronas una degeneración neurofibrilar (ovillos) y en el exterior un amasijo como de granos de mijo (placas seniles). Aunque es cierto que las lesiones que Alzheimer comunicó en el cerebro de Auguste ya habían sido identificadas años antes por Pick, el mérito del hallazgo y la denominación de la enfermedad, como "demencia presenil" se atribuyó pronto a Alois Alzheimer, probablemente a propuesta de Kraepelin, su jefe académico en Munich.

Tuvieron que pasar sesenta años hasta la aparición de estudios de carácter neuropsicológico y posterior ratificación anatomopatológica que clarificaran definitivamente los conceptos previos de demencias "senil" y "presenil". En efecto, Roth y Blessed, en Newcastle, realizaron estudios neuropsicológicos en personas de edad avanzada, en grupos con y sin demencia, seguidos de confrontaciones lesionales cerebrales que hizo Tomlinson en las autopsias de las personas que habían sido analizadas durante años. Los citados autores, en la década de los sesenta del pasado siglo, confirmaron definitivamente que las lesiones que Alzheimer había descrito como propias de la demencia "presenil" estaban "también" en los cerebros de las personas que fallecían tras haber sufrido una demencia denominada "senil" por tener más de 65 años (BLESSED, 1968).

4. TRASTORNOS DE MEMORIA DISTINTOS A LA DEMENCIA.

Otros trastornos frecuentes, que es necesario diferenciar de la demencia, consisten en la disminución de la memoria como única alteración, de elevada frecuencia en personas mayores con capacidad intelectual igual a la de las personas de su edad, que no son progresivos

y que se han denominado “olvidos benignos de la vejez” (KRAL, 1962) o “simples trastornos de memoria asociados al envejecimiento” (CROOK, 1986). Sin embargo, el proceso que muchas veces marca el inicio de la demencia fue descrito en 1999 (PETERSEN, 1999) con la denominación de Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El DCL se caracteriza por una reciente y ligera pérdida de memoria, más allá de la que cabría esperar al considerar la edad y el nivel educativo del paciente (PETERSEN, 2001) cuando no hay otros trastornos de funciones cognitivas y por ello no se puede formular el diagnóstico de demencia. Podría considerarse el DCL como un estado de transición entre la función cognitiva normal para la edad y la demencia leve; pues un porcentaje variable, entre el 15 y el 35% de pacientes con DCL evolucionan cada año a demencia, casi siempre del tipo alzhéimer; es decir, el DCL va incorporando progresivamente otras alteraciones de funciones cognitivas hasta que existen criterios de demencia.

Cuando solamente se hacen valoraciones de las alteraciones clínicas presentes en un paciente con DCL es totalmente impredecible cual será su evolución. Por otra parte, algunos DCL incluso mejoran y regresan, mientras que también es muy difícil establecer cual es su repercusión en las actividades de la vida diaria, por cuanto depende mucho del tipo de actividad que la persona desarrolla.

5. LA ENFERMEDAD DE ALZHÉIMER (EA).

5.1 Lesiones elementales en la EA.

La EA diagnosticada con los criterios DSM-IV evoluciona de manera lenta a lo largo de diez a doce años, y existe amplio consenso al considerar

que cuando aparecen los primeros síntomas, el proceso patológico lleva ya entre diez y veinte años presente en el cerebro.

Las características lesionales de la EA son las que ya describió Alois Alzheimer en el cerebro de la paciente Auguste Deter: los ovillos neurofibrilares y las placas seniles, que afectan inicialmente al sistema límbico (hipocampo, corteza entorrinal y núcleo basal de Meynert) así como a núcleos de integración, para extenderse a la corteza temporal y a las regiones frontal y parietal, respetando las áreas motoras primarias. La progresiva mejora de las técnicas de identificación morfológica, estructural y bioquímica ha permitido la identificación de los componentes que configuran los ovillos y las placas. Ovillos y placas son ya protagonistas de numerosos ensayos terapéuticos que están en marcha, así como de los intentos de buscar la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Pero además son los elementos que por ser identificados mediante distintas técnicas en vida del paciente con demencia, incluso antes de que aparezca la sintomatología, marcan las bases para los nuevos métodos de diagnóstico precoz que están señalando ya el futuro.

Los ovillos neurofibrilares son depósitos de filamentos emparejados con aspecto de doble hélice, presentes en el interior de las neuronas y ocupando parte de su citoplasma perinuclear, constituidos por proteína tau hiperfosforilada de modo anormal, lo cual altera su solubilidad y su unión a los microtúbulos (KIDD, 1963, KATZMAN, 2000, SELKOE, 2001).

Las placas están formadas por depósitos de un péptido amiloide-beta de 42 aminoácidos (KATZMAN, 2000) que abarca a otro depósito formado por similar péptido de 40 aminoácidos.

Rodeando esos depósitos se acumulan detritus celulares indicativos del daño neurítico y axonal ocasionado (DICKSON, 1997) además de elementos identificados como proteína tau fosforilada (FERRER, 2011).

5.2 Proceso diagnóstico de la EA.

La certeza diagnóstica de la EA es próxima al 85% y solamente se confirma en estudios post-mortem; aunque también hay datos de más alto porcentaje de error.

El diagnóstico actual de la EA se basa en la demostración de la existencia de una demencia mediante la historia clínica y la realización de pruebas psicológicas, además de excluir otros procesos neurológicos o psiquiátricos citados anteriormente como causantes posibles de demencia, siempre que se excluyan también otras patologías cerebrales.

En la práctica cotidiana se aplican la mayor parte de las veces las exigencias que para el diagnóstico de demencia tienen los criterios DSM-IV ya comentados y criticados de manera muy somera.

Es necesario iniciar el proceso diagnóstico con un detallado interrogatorio en el que se investiguen antecedentes familiares y se explore acerca de otras posibles causas de demencia, incluida la existencia de depresión. Es necesario realizar una evaluación neuropsicológica para demostrar que existe anomalía de funciones cognitivas o que tales funciones están indemnes y solamente hay trastorno simple de la memoria, sin criterios definitorios de demencia, y con mucha frecuencia asociado al envejecimiento fisiológico (LOGIE, 2007). Son sugerentes de que estamos ante un inicio de demencia la

progresión temporal de los síntomas mnésicos en los últimos meses, así como la dificultad para aprender cuando la persona pone todo el interés en ello, o cuando los olvidos entorpecen las actividades de la vida diaria (olvidos para las pequeñas compras cotidianas o para la toma de medicamentos, abandono de rutinas, etc). Suele ser frecuente que el paciente reste importancia a las anomalías de memoria y comportamiento que su familia describe.

También es necesario seguir la rutina diagnóstica descartando algunas patologías citadas en las formas de demencias secundarias o sintomáticas como es el caso de ingesta habitual de medicamentos "sospechosos", las deficiencias de ácido fólico, patología tiroidea, déficit de vitamina B12, perfil lipídico, lues, serología VIH; cuyos porcentajes de alteración son muy bajos; pero por tratarse de patologías potencialmente tratables y reversibles es necesario continuar abordando la comentada rutina diagnóstica (KNOPMAN, 2001, CLARFIELD, 2003, EASTLEY, 2005).

En el proceso diagnóstico del síndrome de demencia se pueden aplicar un abundante número de test; pero el más empleado es el test mini-examen cognoscitivo, o minimal (FOLSTEIN, 1975), que explora la memoria, la orientación temporal-espacial, el aprendizaje, la atención, el cálculo, el lenguaje y las praxis constructivas; que puede realizarse en menos de 20 minutos, aunque se puede ver influenciado en sus resultados por el nivel sociocultural del paciente. Algunos test son más rápidos que el "minimal" y de rápida construcción por el médico general (VILLARS, 2010).

El test "del reloj", evalúa sobre todo la orientación temporo-espacial y la existencia de alteraciones

ejecutivas, y se considera un buen instrumento para confirmar o descartar de modo rápido una alteración de distintas funciones cognitivas (SHULMAN, 2000). Al paciente se le muestra una hoja en la que hay dibujado un círculo con un punto en el centro y se le explica que se trata del dibujo de un reloj que él debe completar marcando una hora determinada, lo que implica señalar en la esfera los números y las manecillas de modo correcto. El test del reloj muestra una buena sensibilidad, aunque carece también de especificidad.

El “test de las 5 palabras” puede servir para detectar de modo rápido la anomalía de memoria cuando se leen al paciente cinco palabras y se le pregunta por la pareja de cada una de las palabras referida a la categoría semántica respectiva (por ejemplo, cuchillo/utensilio cocina, limonada/bebida, elefante/animal,) y se le pide que repita las cinco palabras y sus cinco correspondientes. Si no recuerda alguna, le dirá a qué categoría pertenece. Después le propondrá otra tarea y al cabo de un rato le pedirá que repita de nuevo las cinco palabras. Una emisión de concordancias correctas excluye de modo rápido la existencia de alteración mnésica (CROISILE, 2010).

En una insistente búsqueda de fórmulas para la rápida detección de anomalías cognitivas que permitan profundizar en otras exploraciones neuropsicológicas o de otro tipo, surgen nuevos medios o test como el CODEX (Cognitive Disorders Examination) (BELMIN, 2007) de utilidad para el médico general, que puede en unos tres minutos detectar la existencia de trastorno de memoria, sin verse modificado por el nivel cultural de la persona. Comienza pidiendo la repetición y memorización de tres palabras simples, para seguir con el test del

reloj y terminar pidiendo la evocación de las tres palabras citadas al inicio. Si los dos test (memorización de palabras y reloj) son normales la posibilidad de alteración cognitiva es muy baja. Cuando hay discordancia y una de las dos pruebas es anormal se pasa a hacer las cinco preguntas sobre orientación espacial del minimental: ¿en qué lugar estamos?, ¿en qué piso?, ¿en qué ciudad?, ¿en qué provincia?, ¿en qué región?, Cuando hay cuatro respuestas correctas también se excluye prácticamente la demencia; pero si hay menos de cuatro correctas hay que profundizar en otros estudios más especializados.

5.3 Dificultades prácticas en el diagnóstico de la EA.

En la inmensa mayoría de casos, la aplicación estricta de los criterios que definen el síndrome de demencia, con las exigencias conocidas citadas al comienzo de esta revisión, hace que el proceso esté ya muy avanzado; de modo que es constante la sensación de los equipos de salud de que “se llega tarde”.

Como hasta la fecha no existen tratamientos curativos ni otros que puedan detener el avance de las lesiones presentes en el cerebro, la tardanza en el diagnóstico tampoco ha significado un problema mayor a sumar al tremendo impacto de la enfermedad en el paciente y en su entorno familiar y social.

En los últimos 5-10 años hemos asistido a avances notables en la definición de numerosas dianas terapéuticas, hasta medio centenar, en las que se está profundizando y pronto será necesario pasar ya a las fases de ensayos en humanos; después de los conocidos fracasos en la aplicación de ciertas vacunas terapéuticas.

Cuando tal situación se haga realidad aparecerá de nuevo el problema de la falta de homogeneización de los casos definidos como enfermedad de Alzheimer, por cuanto es imposible determinar una correspondencia entre niveles lesionales reales en el cerebro y el correspondiente deterioro de funciones cognitivas. En efecto, son numerosas las experiencias que demuestran esa falta de correlación, lo que invoca la contundencia de la teoría de la "reserva funcional". La eficacia de un fármaco en pacientes con alzhéimer exigirá que la selección de casos sea sistemática y rigurosamente efectuada, agrupando a los pacientes según su nivel de deterioro y a ser posible según su lesión topográfica cerebral predominante.

Un hecho que está llegando para aportar esperanza en la resolución del problema citado es el que también en los últimos diez años está congregando a la comunidad científica. Es ya evidente que diversas técnicas de determinaciones analíticas en fluidos biológicos y de exploraciones neurorradiológicas nos permiten determinar la cantidad anormal de las dos estructuras proteicas que se asientan en los ovillos neurofibrilares y en las placas neuríticas. Pero también se puede ya identificar por estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) el depósito anormal y aventurar su cantidad o intensidad; al tiempo que la resonancia magnética (RM) nos ofrece mediciones volumétricas de zonas cerebrales especialmente involucradas en la demencia de Alzheimer.

Todo lo anterior nos permite hoy hacer un diagnóstico de EA incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas de demencia, lo que está significando un impresionante avance que habrá de ser totalmente aplicado cuando existan tratamientos eficaces para curar o

retrasar el progreso de la enfermedad. Es cierto que para aplicar tales avances han de darse dos circunstancias por parte del paciente y su familia en un caso y por parte de los costes de las exploraciones a realizar. En cuanto al primer aspecto, las determinaciones bioquímicas de proteínas anormalmente depositadas en el cerebro se han de realizar en el líquido cefalorraquídeo; de manera que es preciso realizar una punción lumbar, exploración no exenta de ciertos riesgos y que produce molestia dolorosa al paciente. Pero es de suponer que ante el análisis del binomio "coste-beneficio" los médicos animaremos a nuestro paciente a someterse a la prueba cuando el diagnóstico abra las puertas a un tratamiento precoz, que empieza a aventurarse aunque aún no sea realidad.

Por otra parte, las exploraciones neurorradiológicas que después se citarán tienen un elevado coste y surge la pregunta de hasta qué grado podrán ser ofrecidas por los sistemas públicos de asistencia sanitaria. Y una vez más la respuesta ha de ser planteada cuando existan medios para la curación o, al menos, para retrasar el proceso de modo significativo.

También se beneficiará de estos nuevos procedimientos el mejor diagnóstico de enfermedad ante un síndrome de demencia. Y es que existen casos de demencia de Alzheimer que debutan sin apenas alteraciones de memoria, sugiriendo al principio una demencia lobar frontotemporal (GUYANT-MARECHAL, 2009).

6. Biomarcadores y diagnóstico precoz en demencias.

Se entiende por biomarcador, o "marcador biológico" a una sustancia que sirve de ayuda para medir un proceso biológico normal, un

proceso patológico o el nivel de respuesta a un tratamiento. En el *continuum* que traduce la lesión patológica en el “proceso alzhéimer” se utilizan determinaciones de sustancias en el líquido cefalorraquídeo, como son el péptido beta-amiloide y la proteína tau, que reúnen las características definitorias de biomarcadores. Tras un somero análisis de tales sustancias y su valor diagnóstico se comentarán también las patologías neurorradiológicas cerebrales que completan nuevos panoramas diagnósticos.

6.1 Péptido beta-amiloide.

Numerosos estudios han demostrado de modo consistente que los niveles de proteína beta-amiloide 42 (BA42) están descendidos en el LCR de pacientes con alzhéimer en un 50% en relación con la población control, en tanto que no hay variaciones para las mediciones en LCR del péptido BA40 (HAMPEL, 2004, SCHOONENBOOM, 2004) con rangos de sensibilidad en torno al 80%.

La determinación BA42 en LCR también es útil para predecir la evolución de un déficit cognitivo leve hacia demencia de Alzhéimer, de modo que desarrollan alzhéimer aquellos que presentan niveles más bajos de BA42, si bien las determinaciones no son de tanta utilidad para diferenciar entre formas topográficas de demencias degenerativas primarias distintas al alzhéimer (SUNDERLAND, 2003).

Existe una relación inversa entre la concentración de beta-amiloide en LCR y la presencia de placas de amiloide en el cerebro, así como una correlación entre el dato licuoral y la detección o captación de amiloide cerebral mediante PET con el marcador Pittsburgh (TOLBOOM, 2009).

6.2 Proteína tau.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer o con estadios previos como el DCL se han investigado los niveles en LCR de las proteínas tau, tanto en su fracción hiperfosforilada (P-tau) como total (T-tau). Existe amplia uniformidad de resultados en cuanto a la elevación en LCR de T-tau en pacientes con EA en relación con los controles, llegando a duplicar los valores, con altos niveles de sensibilidad y de especificidad, por encima del 80% (BLENNOW, 2004). La concentración elevada de P-tau en LCR tiene, además, un valor predictivo negativo de hasta el 90%; es decir, una concentración normal de esta proteína prácticamente excluye el diagnóstico. Sin embargo, la capacidad de la determinación de P-tau para distinguir la EA de otras formas de demencia es baja, dado que los niveles de P-tau también están elevados en otras demencias (SUNDERLAND, 2003). También son positivos los estudios que relacionan las elevaciones de T-tau en LCR con la atrofia hipocámpica en resonancia magnética del cerebro.

6.3 Combinaciones de biomarcadores.

Realizando en las mismas personas las determinaciones de BA42 y de P-tau mejora el valor diagnóstico predictivo de las exploraciones, de manera que la sensibilidad y la especificidad de la combinación de los dos biomarcadores han sido ligeramente superiores (89 y 90%) a las encontradas por separado a la hora de diferenciar entre pacientes con EA y controles sanos (SCHOONENBOOM, 2004).

El impacto del nivel de estudios en la EA ha sido largamente debatido, con resultados no siempre coincidentes. Cuando se han investigado los biomarcadores en pacientes con EA,

pero correlacionando los datos con el nivel de formación se ha encontrado que los descensos del péptido BA42 y las elevaciones de P-tau en el LCR guardan una estrecha correlación con el número de años de formación de los pacientes (DUMURGIER, 2010) en apoyo de quienes sustentan la teoría de la "reserva cognitiva" según la cual para estados clínicos equivalentes, las lesiones histológicas son más avanzadas en personas con mayor reserva cognitiva.

Otro punto de interés en el empleo de biomarcadores licuorales en las demencias es el del diagnóstico en casos de lesión topográfica cerebral que respeta inicialmente el lóbulo temporal; como es el caso de la "atrofia cortical posterior" de Benson, con trastornos visuales y de otras funciones cognitivas, pero sin afectación inicial de la memoria. En estas situaciones, las alteraciones de beta-amiloide y proteína tau en LCR sugerentes de "demencia tipo alzhéimer" permiten un inicio inmediato del tratamiento farmacológico con anticolinestásicos (BOBIN, 2011). Indicación similar tienen los biomarcadores en las formas de sospecha de demencia lobar frontotemporal, cuyo diagnóstico diferencial plantea problemas al inicio (SERRA-MESTRES, 2009).

En estudios multicéntricos y longitudinales (a lo largo de cinco años) de personas sanas, de pacientes con deterioro cognitivo leve (57 personas) y de pacientes con demencias DA (68 pacientes), las determinaciones en LCR de proteína beta-amiloide y tau fosforilada, demostraron una sensibilidad del 94% para los biomarcadores, a los que se añadió alelo ApoE4, cuando se realizaron los correspondientes estudios necrópsicos. Estos resultados refuerzan el papel de los biomarcadores para predecir patología (DE MEYER, 2010).

6.4 Resonancia Magnética.

La práctica de estudios de neuroimagen cerebral (TC y RM) se ha empleado desde hace muchos años en la práctica clínica habitual para descartar patologías cerebrales que pudieran ser las causantes de un síndrome de demencia. En ese sentido, la atrofia cortical es el hallazgo más frecuente en las demencias degenerativas primarias, pero su aparición refleja el paso de muchos años desde que se instalaran las lesiones causantes del deterioro cognitivo. En los diez últimos años han aparecido técnicas de RM que permiten hacer diagnóstico precoz de las demencias degenerativas, incluso con anterioridad a la aparición de trastornos de memoria.

Las nuevas técnicas de neuroimagen son más útiles cuando miden el volumen de estructuras regionales cerebrales, especialmente del hipocampo y corteza entorrinal (KILLIANY, 2000) y su relación con los precoces cambios de funciones cognitivas que son propias de los inicios de la demencia de Alzheimer (GOSCHE, 2002), estableciéndose también valor predictivo en cuanto a la evolución hacia demencia de formas de deterioro cognitivo leve (JACK, 2000), aunque con resultados no siempre coincidentes (DIKERSON, 2008).

La presencia de atrofia del área temporal medial por RM está presente en porcentajes de 75-96% de los pacientes con EA, en porcentajes más bajos (75%) en personas con deterioro cognitivo leve, pero también se observa en personas de abanicos de edades similares sin alteraciones de las funciones cognitivas. Otra indicación de la técnicas volumétricas en RM es la de marcar la progresión del proceso degenerativo cuando se correlaciona la evolución morfológica con la progresión del deterioro en

funciones cognitivas y con los biomarcadores del LCR (BOUWMAN, 2007).

6.5. Tomografía por emisión de positrones (PET).

Los estudios PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) muestran en la EA un descenso del metabolismo en la corteza entorrinal, el giro hipocámpico, y en corteza cingulada posterior, zonas cerebrales íntimamente relacionadas con los procesos de memoria inmediata, mientras que otras estructuras como los ganglios basales, el cerebelo o la corteza motora no se alteran hasta épocas muy posteriores. Existe una correlación entre tales descensos del metabolismo de FDG en el estudio PET y la gravedad del deterioro cognitivo, así como con su progresión (THAL, 2006). También es de utilidad el PET para diferenciar las formas de demencias de localizaciones distintas como las que aparecen en la demencia con cuerpos de Lewy con hipometabolismo occipital. Las alteraciones en el metabolismo FDG en los enfermos de demencia de Alzheimer son anteriores a las modificaciones patológicas de las funciones cognitivas, lo que permite aportar a PET un valor en el diagnóstico precoz.

De mayor actualidad son los estudios PET del cerebro usando radioligandos que se acoplan directamente a las placas de péptido beta-amiloide, a la proteína tau o a ambos, haciendo posible la visualización de estas proteínas anómalas *in vivo*. El radioligando que lleva el nombre de la ciudad americana donde se comenzó a utilizar se denomina *Pittsburgh Compound-B* (PIB), y es altamente selectivo para señalar las placas del péptido amiloide, de modo que los pacientes con alzhéimer “fijan” el PIB en porcentaje entre el 60 y el 90% superior a los

controles (KLUNK, 2005).

Además, los estudios con PET también han demostrado la presencia de captación de PIB en un cierto número de controles sin demencia (JACK, 2008) lo que confirma los hallazgos previos de presencia de patología de tipo Alzheimer en sujetos sin afectación cognitiva, indicativos una vez más de que el “proceso alzhéimer” es un *continuum* en el que la reserva funcional previa es fundamental para comprender las discordancias entre hallazgos morfológicos y el nivel de anomalía cognitiva demostrada (LE CARRET, 2005), es decir, entre carga lesional y expresión clínica.

También resulta de gran interés para el diagnóstico del tipo de demencia primaria el hecho de que en las formas frontotemporales no se capta PIB en las regiones propias de la EA (RABINOVICI, 2007).

7. Secuencia temporal de los biomarcadores.

Se han comparado los biomarcadores citados en las diferentes y progresivas formas evolutivas de deterioro cognitivo, partiendo de situaciones asintomáticas y pasando por formas de leves alteraciones mnésicas, por situaciones de deterioro cognitivo leve y en pacientes con demencia, comprobando que para las situaciones presintomáticas la predicción se consigue cruzando niveles de BA42 en LCR con PET-PIB (PETERSEN, 2010). En las situaciones de DCL el papel de los biomarcadores citados para anticipar la evolución es de eficacia menos contundente, aunque también positiva (KEMPPAINEN, 2008, JACK, 2008). Un reciente metaanálisis recoge que los niveles de la proteína tau en líquido cefalorraquídeo son muy sensibles para diferenciar entre los pacientes con DCL que

desarrollarán EA y aquellos que permanecen estables en el seguimiento realizado (MONGE-ARGILÉS, 2010).

Un nuevo radioligando parece que podría mejorar los resultados logrados con PET-PIB para detectar las placas de beta-amiloide. Se trata de imágenes de PET con "florbetabir F18", cuyos compuestos químicos se unen a los depósitos de beta-amiloide. En estudios "in vivo" seguidos de datos de autopsia, en 35 personas, se ha obtenido una estrecha correlación, de modo que el estudio PET con florbetabir F18 parece ser muy prometedor en el diagnóstico presintomático de la EA (CLARK, 2011).

8. Hacia un diagnóstico clínico-biológico de la EA.

Con el desarrollo de la utilización de los biomarcadores descritos se ha postulado un nuevo modo de proceder en los diagnósticos de los procesos de demencia. Ya se insistió en que los procedimientos actuales no permiten diagnósticos en épocas precoces, por lo que las posibilidades de aplicar terapias farmacológicas curativas o paliativas son inexistentes.

Un nutrido grupo de neurocientíficos de 17 centros asistenciales y de investigación distribuidos en 6 países vienen proponiendo en los últimos años transformar el modo del diagnóstico de las demencias degenerativas primarias utilizando un conjunto de criterios del tipo clínico-biológico, descartando los medios actuales basados en criterios "tardíos" como los contenidos en DSM-IV. Se trata de aunar la suma de hallazgos biológicos (BA42, BA40, P-tau, T-tau) con datos de la neurorradiología RM o PET y PET-PIB para definir "modelos diagnósticos" en fases precoces de la alteración cerebral, cuando

los tradicionales criterios diagnósticos aún no permiten definir diagnóstico alguno. Se trata de sustituir un diagnóstico probable basado en la evolución clínica y topográfica cerebral por un modelo de diagnóstico clínico-biológico, de modo similar a cómo se hace en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. El único requisito que justificará la realización de la extracción del líquido cefalorraquídeo será la existencia de un déficit de memoria episódica objetivada en clínica. A partir de la alteración de la memoria, mantenida y progresiva seis meses, el diagnóstico de alzhéimer se podrá hacer, de acuerdo con los nuevos criterios (DUBOIS, 2007) cuando estén presentes uno o más de los biomarcadores descritos: atrofia del lóbulo temporal medial en RM o alteraciones en LCR de BA42 o P-tau o hipometabolismo PET o identificación de depósitos mediante PET-PIB o mutación de familiar genética propia de la EA.

CRITERIOS DUBOIS (The lancet 2007; 6:734-46)

DLC o alt memoria episódica de más de 6 m
 +
 LCR (>tau o <beta amiloide 42)
 o
 RM (atrofia entorrinal/amígdala)
 o
 PET (hipometabolismo temp. bilateral o PET-PIB)
 o
 ApoE (4-4)

9. Perspectivas de futuro en el diagnóstico de la EA.

Como bien ha señalado Berthier "es razonable sugerir que la anticipación del diagnóstico de EA a fases precoces será de crucial importancia en los años venideros, en los que dispondremos de agentes farmacológicos modificadores de la naturaleza de la enfermedad" (BERTHIER, 2010). La aplicación futura de los

nuevos criterios preconizados por Dubois permitirá, además, homogeneizar los grupos de estudio, tanto de controles como de pacientes con EA o formas de inicio con exclusiva alteración mnésica, cuando estén disponibles los distintos agentes farmacológicos que siguen procesos de estudio en niveles experimentales.

Ya estamos viendo algunas experiencias en las que se aplican los nuevos criterios para el diagnóstico precoz que se comenta (BOUWMAN, 2010) mostrando índices de especificidad y sensibilidad del orden del 90% cuando se analiza el valor de los citados criterios en una población de 138 pacientes con EA, 145 sanos 91 con DCL y 78 pacientes con demencias distintas a EA.

Cada vez se insiste más acerca de la oportunidad y necesidad de modificar los términos que empleamos en la actividad clínica cotidiana. Por ejemplo, sería más correcto hablar de "enfermedad de Alzheimer" cuando con los nuevos protocolos diagnósticos podamos demostrar la existencia de las lesiones en el cerebro aún sin demencia, dejando el término de "demencia de Alzheimer" para las situaciones en las que el proceso ha evolucionado hacia la pérdida de las funciones cognitivas, porque la demencia es la consecuencia del deterioro, es la pérdida de la función.

10. ¿Reorganizar el lenguaje del alzhéimer?

En la actualidad, sólo un examen anatómopatológico puede confirmar que una persona padece o ha padecido alzhéimer, mediante biopsia cerebral, o en el estudio necrópsico. Sin embargo, las distintas publicaciones del grupo de Dubois establecen que la enfermedad de Alzheimer podría definirse como un síndrome

clínico-biológico para permitir realizar su diagnóstico en base a los biomarcadores en pacientes en las primeras fases de la enfermedad, cuando aún no existe "demencia" de Alzheimer (MCKHANN, 2011). Por otra parte, y como ya hemos avanzado, el empleo de los nuevos criterios aportaría también su aplicación en ensayos clínicos para encontrar nuevos fármacos contra la EA.

En 2010 apareció en Lancet una nueva publicación del mismo grupo multicéntrico que en 2007 había propuesto los nuevos medios para el diagnóstico precoz (DUBOIS, 2010) y en la que profundizan en la revisión de los criterios tradicionales que empleamos desde 1984 para el diagnóstico de la EA; pero acompañando un nuevo léxico conceptual para los diferentes estadios que aparecen cuando se depositan beta-amiloide y proteína tau en el cerebro, aún sin ninguna manifestación de déficit cognitivo, hasta cuando comienzan los déficit. Ya hemos citado que un diagnóstico presintomático permitiría hablar de "enfermedad de Alzheimer", pero no de "demencia de Alzheimer" por cuanto el síndrome no habría aparecido.

Algunos de los cambios que las posibilidades de un diagnóstico precoz, incluso presintomático, nos traerán serán el de poder plantear modelos de prevención sistemática a partir de una determinada edad, como ya se hace en la prevención de los cánceres de colon, de próstata o en diversas patologías ginecológicas.

La demencia significa hoy uno de los principales problemas de salud a nivel mundial (WORLD, 2007). Dado el crecimiento sostenido de la población mayor de 65 años, se espera que el número de personas afectadas por estas patologías aumente progresivamente. Se ha

estimado que en los últimos años la prevalencia de las demencias ha alcanzado un 3,9% de la población mundial, proyectándose un incremento hasta el 6,9% para el año 2020 y hasta el 13,1% para 2040 (FERRI, 2005). Si hoy existen en el mundo unos 37 millones de personas con demencia, unos 6 millones en Europa y 800.000 en España, se calcula que en 2040 pueda haber 81 millones de enfermos en el mundo (FERRI, 2005) y más de millón y medio en España; cifras que corresponden a un porcentaje preocupante como es que en torno al 9% de las personas mayores de 65 años tendrán algún tipo de demencia (MURA, 2010). El coste de atención a los pacientes con demencia, a nivel mundial, se estimaba en 2006 en 315.400 millones de dólares anuales incluyendo los producidos por cuidados tanto formales como informales (WIMO, 2006).

Antes las preocupantes estimaciones que la epidemiología nos aporta, las expectativas para nuevos medios diagnósticos están ya a punto de ser realidad, para ser de plena aplicación cuando existan tratamientos farmacológicos que eviten, o detengan las lesiones que Alzheimer describió al inicio del siglo XX. Es cierto que por el momento la sistematización de los nuevos modelos diagnósticos preconizados por el grupo de Dubois no están a la mano de los centros hospitalarios más comunes, y es cierto que el coste de la aplicación de las técnicas neurorradiológicas citadas es enorme, faltando equipos para poder atender la demanda; pero el análisis de este nuevo problema desbordaría las pretensiones del presente artículo.

En todo caso, lo anterior será posible cuando las naciones vayan planificando los nuevos modelos de atención a las personas mayores

en los contextos de sociedades con personas que siguen el saludable proceso de un “envejecimiento activo” y cuando se pongan en marcha los irrenunciables “planes de atención a las demencias”, como ya tienen Estados Unidos o Francia. Y, por supuesto, la norma conocida como “Ley de la dependencia” ha de ser instrumento a fortalecer y ampliar cuando el temporal de la actual crisis económica haya amainado.

11. Bibliografía.

BELMIN J, PARIEL S, SURUN P, et al. The cognitive disorder examination is a reliable 3 minutes test for detection of dementia in the elderly. *Presse Med* 2007; 36 (9):1183-1190.

BERRIOS GE: *Cognitive Impairment*. In: *Berrios GE*, ed. *The History of Mental Symptoms*. Descriptive Psychopathology since the nineteenth century. Cambridge University Press. 1996; 172-208.

BERTHIER M, Dávila G. Anticipando el futuro: diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las fases predemencia y prodrómica. *Rev Neurol*. 2010; 51 (8): 449-450.

BLENNOW K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1: 213-225.

BLESSED G, TOMLINSON BE y ROTH M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Brit. J. Psychiat*. 1968; 114: 797-811.

BOBIN M, Cazaux F, Camdeborde G et al. Intérêt des marqueurs Alzheimer du LCR dans le syndrome de Benson. Communication JNLF Paris 2011. *Rev Neurolo* 2011; 167S: 3-53.

BOUWMAN FH, Schoonenboom SN, van der Flier WM, et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (7): 1070-1074.

BOUWMAN FH, Verwey N, Klein M, Kok A et al. New research for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30: 1-7.

CLARFIELD AM: The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (18): 2219-2229.

CLARK C, Schneider JA. Use of Florbetapir-PET for imaging β -Amyloid Pathology. *JAMA*. 2011; 305 (3): 275-283.

CROISILE b, Astier JL, Baumont C, et al. Le test des cinq mots dans les formes légères de maladie d'Alzheimer: comparaison du score total, du Score Total Pondéré, du Score d'apprentissage et du Score de mémoire dans trois classes d'âge (60 ans, 70 ans, 80 ans). *Revue Neurolo*. 2010; 166: 711-720.

CROOK T, Bartus RT, Ferris S et al. Age associated memory impairment: proposed diagnosis criteria and measures of clinical change-Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Development Neuropsychology*. 1986; 2: 261-267.

DE MEYER G, Shapiro F, Vanderstichle H et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol*. 2010; 67 (8): 949-956.

DICKSON DW: The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 321-329.

DIKERSON BC, Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 1624-1635.

DSM-IV. American Psychiatric Association. Force on DSM-IV. DSM-IV Book. Washington DC. 1991.

DUBOIS B, Feldman H, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*. 2010; 9 (11) 1118-1127.

DUBOIS B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*. 2007; 6 (8): 734-746.

DUMURGIER J, Paquet C, Benisty S, et al. Relations entre les biomarqueurs du LCR et le niveau d'études dans la maladie d'Alzheimer: impact de la réserve cognitive. *Rev Neurolo*. 2010; 166: 538-539.

EASTLEY R, Wilcock GK: Assessment of dementia. In: Burns A, O'Brien J, Ames D, eds. *Dementia*. 3 ed. London: Hodder Arnold. 2005; 24-44.

ERKINJUNTTI T, Ostbye T, Steenhuis R et al. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med.* 1997; 337 (23): 1667-1674.

ESQUIROL E: *Des Maladies Mentales* Paris: Baillière. 1838.

FERRER I: Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. 4ª ed. 2011; 165-178.

FERRI CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005; 366 (9503): 2112-2117.

FOLSTEIN MF, Folstein SE, McHugh P. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.

GOSCHE KM, Mortimer JA, Smith CD et al. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology* 2002; 58: 1476-1482.

GUYANT-MARECHAL L, Campion D, Hannequin D. Génétique de la maladie d'Alzheimer: formes autosomiques dominantes. *Rev Neurolo* 2009; 165: 223-231.

HAMPEL H, Teipel SJ, Fuchsberger T et al. Value of CSF betaamyloid142 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 705-710.

JACK CR, Jr., Lowe VJ, Senjem ML et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Bra-*

in. 2008; 131(3): 665-680.

JACK CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien P et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology.* 2000; 55: 484-489.

KATZMAN R, BICK K: Alzheimer disease. The changing view. San Diego Academic Press. 2000; 387: 312-351.

KEMPPAINEN NM, Aalto S, Karrasch M, et al: Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and Quorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63 (1): 112-118.

KIDD M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature.* 1963; 192-193.

KILLIANY RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000; 47: 430-439.

KLUNK WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD et al. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound B reflects the amount of amyloidbeta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci.* 2005; 25 (46): 10598-10606.

KNOPMAN DS, Boeve BF, Petersen RC: Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (10): 129-308.

KNOPMAN DS, DeKosky ST, Cummings J et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56 (9): 1143-1153.

KRAL V. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*. 1962; 86: 257-260.

LE CARRET N, Auriacombe S, Letenneur L et al. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. *Brain Cogn*. 2005; 57: 120-126.

LOGIE RH, Della-Sala S, MacPherson SE et al: Dual task demands on encoding and retrieval processes: evidence from healthy adult ageing. *Cortex*. 2007; 43 (1): 159-169.

MARIE A: *La demence*. Paris: Doing. 1906.

MCKHANN GM. Changing concepts of Alzheimer Disease. *JAMA*. 2011; 305 (23) 2458-2459.

MONGE-ARGILÉS J. Sánchez-Payá J, Muñoz C. et al. 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 (4): 193-200.

MURA T, Dartigues J, Berr C. How many dementia cases in France and Europe?. Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 252-259.

PETERSEN R, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001; 58 (12): 1985-1992.

PETERSEN R, Smith GE, Waring S et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56 (3): 303-308.

PETERSEN R: Alzheimer's disease: progress in prediction. *The Lancet Neurology*. 2010; 9 (1): 4-5.

RABINOVICI GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, et al. 11CPIB PET imaging in ase and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2007; 68: 1205-1212.

SCHOONENBOOM N, Pijnenburg Y, Muler C et al. Amyloid beta (1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 62: 1580-1584.

SCHOONENBOOM NS, Pijnenburg YA, Mulder C et al. Amyloid beta (142) and phosphorylated tau in CSF as markers for earlyonset Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 62: 1580-1584.

SELKOE DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001; 81: 741-766.

SERRA-MESTRES J. Nuevas perspectivas en el diagnóstico clínico precoz de la variante frontal de la demencia frontotemporal. *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2009; 41: 29-37.

SHULMAN K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15: 548-561.

SUNDERLAND T, Linker G, Mirza N et al. Decreased betaamyloid142 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003; 289: 2094-2103.

THAL LJ, Kantarci K, Reiman EM et al. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20: 6-15.

TOLBOOM N, van der Flier WM, Yaquub M et al. Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PiB and 18F-FDDNP binding. *J Nucl Med*. 2009 50 (9): 1464-1470.

TRIMBLE M: *Biology Psychiatry*. 2 ed Chichester: John Wiley & Sons 1996.

WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th In: Information WDGloMDa, ed. 10th ed. 2007. 2008.

WIMO A, Jonsson L, Winblad B: An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21 (3): 175-81.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-10. Mental behavioral and developmental disorders. Chapter V. (Draft). Geneva: WHO; 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Descriptions and diagnostic guidelines. Genève: WHO; 1992.