

Noves perspectives en el diagnòstic del deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer

Judit Subirana
Universitat Ramon Llull

Rebut: 29-2-2012
Acceptat: 2-45-2012

Noves perspectives en el diagnòstic del deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer

Resum. Els criteris per al diagnòstic clínic de la malaltia d'Alzheimer es van establir el 1984 pel National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). D'aplicació continuada fins a l'actualitat, aquests criteris estan quedant obsolets i, per tant, des de diversos àmbits s'ha advocat per una revisió profunda d'aquests. Tres grups d'experts formats per reconeguts especialistes del National Institute on Aging (NIA) i l'Alzheimer's Association proposen un conjunt de recomanacions per modificar aquests criteris en l'àmbit de la investigació clínica. Dues diferències remarcables s'inclouen en aquests nous criteris: la incorporació de biomarcadors i la formalització de diferents estadis de la malaltia d'Alzheimer. D'aquesta manera, el deteriorament cognitiu lleu s'incorpora al procés diagnòstic com un estadi més de la patologia. Tanmateix, aquests criteris es troben en revisió i, de moment sols són aplicables en l'àmbit de recerca per tal d'arribar a un consens definitiu que permeti la modificació definitiva dels criteris clínics universals a aplicar. En aquest article es presenten els principals avenços en la investigació referents a la malaltia d'Alzheimer i al deteriorament cognitiu lleu per tal d'actualitzar-ne els coneixements diagnòstics.

Paraules clau: malaltia d'Alzheimer, deteriorament cognitiu lleu, biomarcadors, neuropsicologia.

New perspectives in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

Summary. The criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease were established in 1984 by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Having been applied until the present, these criteria have become obsolete and, therefore, from different fields there is a claim for their thorough revision. Three groups of experts with renowned specialists from the National Institute on Aging (NIA) and the Alzheimer's Association propose a set of recommendations to modify these criteria in the field of research. Two remarkable differences are included in these new criteria: the introduction of biomarkers and the formalization of the different stages in Alzheimer's disease. In this sense, mild cognitive impairment is incorporated to the diagnostic process as another stage in the disease. However, these criteria are under revision and, at the moment, they are only applicable in the field of research in order to achieve final agreement that should allow us to definitively modify the universal clinical criteria of application. In this article, we present the main advances in research on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in order to update our diagnostic knowledge.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, biomarkers, neuropsychology.

Correspondència
Judith Subirana Mirete

Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació
i de l'Esport Blanquerna
C. Císter, 34
08022 – Barcelona
juditsm@blanquerna.url.edu

Introducció

El concepte de demència ens fa pensar de seguida en un conjunt de símptomes característics i en les seves repercussions en qui la pateix i el seu entorn. L'objectiu d'aquest text és actualitzar les idees que tenim sobre la malaltia d'Alzheimer, conèixer el naixement i l'evolució del constructe de deteriorament cognitiu lleu i els nous avenços en genètica i marcadors que en un futur no gaire llunyà ajudaran el diagnòstic del deteriorament cognitiu.

Els grecs van ser els primers a estudiar les malalties mentals des d'un punt de vista científic, separant l'estudi de la ment de la religió. És coneguda, doncs, l'existència de la demència des de temps d'Hipòcrates (460-370 aC), tot i que al llarg dels segles ha rebut diverses denominacions: paranoia, idiotisme, senilitat, psicosis senil i un llarg etcètera. No és, emperò, fins al 1906 quan el doctor Alois Alzheimer descriu per primera vegada la malaltia que acabarà portant el seu nom i que ha fet història a tot el món (Maurer i Maurer, 2006).

Des de la primera pacient d'Alois Alzheimer, Auguste D., fins a l'actual descripció i definició de la malaltia ha passat més d'un segle i s'han desenvolupat inquantificables recerques sobre la malaltia. Inicialment, es va considerar que era una patologia pròpia de pacients joves, i va rebre el nom de demència presenil. Tanmateix, l'augment progressiu de l'esperança de vida va provocar que la simptomatologia que va presentar Auguste D. aparegués en una població més envellida, propiciant un replantejament de la malaltia. No va ser, però, fins a la dècada dels setanta que la malaltia descrita per Alzheimer va començar a ser focus d'interès. La història real del concepte de demència i de la malaltia d'Alzheimer pot consultar-se en diversos textos de referència, com ara Berrios (2000), Brick (2000) o Maurer i Maurer (2006).

En aquest temps s'han ampliat abastament els coneixements sobre les demències en general i sobre la malaltia d'Alzheimer concretament. El procés diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer s'ha beneficiat de l'existència de protocols de consens àmpliament acceptats (Small et al. 1997). Amb tot, l'heterogeneïtat clínica amb què es presenta la malaltia (edat d'inici, tipus de deteriorament o ritme de progressió de la malaltia, entre altres) en dificulta enormement el diagnòstic.

Diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer és una alteració neurodegenerativa d'inici insidiós i curs progressiu que es caracteritza per la pèrdua de memòria i altres funcions cognitives, així com per una sèrie de símptomes no cognitius entre els quals destaquen els de tipus depressiu o psicòtic i els trastorns del comportament. Entre les principals característiques neuropsicològiques de la malaltia, destaquen el deteriorament progressiu de la memòria i el llenguatge, el declivi en les capacitats visuoespacials i motores i l'alteració de les fun-

cions executives tals com la capacitat d'abstracció i de raonament (American Psychiatric Association, 2002; Subirana, et al., 2011).

Els criteris per al diagnòstic clínic de la malaltia d'Alzheimer van ser definits el 1984 pel *National Institute of Neurological and Communicative Disorders (NINCD)* i l'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*. Aquests criteris es basen en la idea que la malaltia d'Alzheimer és una única entitat clinicopatològica (McKhann, et al., 1984), defensant, doncs, la idea que la malaltia d'Alzheimer sempre mostra una estreta correlació entre els símptomes clínics i la seva base patològica; es creia que, en la majoria dels casos, en l'autòpsia es trobaria la típica presentació anatomopatològica descrita ja el 1910 i basada en la presència de plaques senils, cabdells neurofibril·lars i canvis arterioscleròtics cerebrals (Kraepelin, 1910). Seguint amb aquesta idea, les directrius bàsiques per al seu desenvolupament el 1984 eren les següents:

- La patologia subjacent a la malaltia d'Alzheimer i la simptomatologia clínica es desenvolupaven paral·lelament.
- Els pacients o bé presentaven totalment desenvolupada la clínica de la malaltia d'Alzheimer (en aquest cas presentaven, doncs, clarament una demència) o bé es trobaven lliures d'aquesta patologia i, per tant, no presentaven cap demència (com a mínim no una demència tipus Alzheimer com es va identificar més endavant).

Els criteris de 1984 requereixen, doncs, que la presència de deteriorament cognitiu i demència sigui confirmada per una avaluació neuropsicològica per tal d'establir el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer possible o probable, tot i que per a la confirmació definitiva del diagnòstic és necessària la confirmació histopatològica (via autòpsia o biòpsia) (vegeu taula 1).

Alguns aspectes d'aquests criteris han anat quedant relegats per noves recerques i la pràctica clínica quotidiana també ha marcat quins camins caldria revisar. La histologia patològica present en la malaltia d'Alzheimer també es troba en un ampli conjunt de situacions clíniques alternatives (Rabinovici, et al., 2008; Tang-Wai, et al., 2004), des de pacients sense símptomes cognitius fins a pacients amb deteriorament cognitiu lleu (DCL) o amb altres tipus de deteriorament. Per tant s'ha de partir d'una concepció de malaltia d'Alzheimer menys restrictiva de la que es va partir el 1984.

La capacitat de reconeixement d'alguns símptomes clínics en altres trastorns que cursen de manera similar a la malaltia d'Alzheimer era limitada, fa un parell de dècades, donant lloc a confusions diagnòstiques. En aquesta línia, per exemple, els trastorns sistèmics reversibles com l'alteració de la vitamina B12, que poden presentar simptomatologia similar a una demència no es tenien en compte (Clarfield, 2003). Tot i que es considerava la demència frontotemporal com a entitat, altres, com la demència per cossos de Lewy o la demència vascular no eren tingudes en con-

Taula 1. Criteris per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer. Adaptat de Carrasco, 2006

| Criteris NINCDS-ADRDA (1984) per al diagnòstic clínic de la malaltia d'Alzheimer | |
|--|--|
| Criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable: Presència de síndrome demencial: – Establert per un examen clínic – Documentat per una prova tipus <i>Mini Mental Cognitive Examination</i> , Escala de Blessed o similar – Confirmat per un estudi neuropsicològic – Dèficit en més de dues àrees cognitives – Pèrdua progressiva de memòria i funcions cognitives – Sense alteració del nivell de consciència – Edat d'inici entre els 40 i els 90 anys – Absència d'altres malalties sistèmiques o cerebrals que puguin causar la demència | Criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer possible: – Síndrome demencial en absència d'altres causes i en presència de variacions quant a forma d'inici, presentació o curs clínic. – Presència d'un altre trastorn cerebral o sistèmic capaç de produir demència, però que no es considera la causa principal dels símptomes. – Presència de dèficit cognitiu únic, greu i progressiu. |
| Criteris que donen suport al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable: – Pèrdua progressiva de funcions cognitives específiques (p. ex., llenguatge, habilitats motrius, percepció...) – Deteriorament en les Activitats de la Vida Diària (AVD) i de la conducta – Història familiar de malalties similars – Consistència en els resultats analítics (punció lumbar, EEG, TC). | Criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer confirmada: – Compliment dels criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable amb confirmació histopatològica. |
| Fets no consistents amb el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer: – Inici brusca – Símptomes neurològics focals – Convulsions o alteració de la marxa precoç. | |

sideració (Neary, 1990). De la mateixa manera, el concepte d'afàsia vinculada a trastorns neurodegeneratius, tot i que es va descriure uns quants anys abans que els criteris de la NINCDS-ADRDA (Mesulam, 1982), no es va desenvolupar plenament fins dues dècades més tard (Gorno-Tempini, et al., 2011).

La implicació que el deteriorament de la memòria sigui considerat sempre el dèficit cognitiu primari per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer també s'està posant en dubte, ja que l'experiència clínica ha demostrat que la malaltia d'Alzheimer pot cursar de forma no amnèsica (Alladi, et al., 2006). L'experiència clínica també ha demostrat la necessitat de revisar els punts de tall d'edat per al diagnòstic, ja que les patologies vinculades a l'edat, com ara les demències, són cada vegada més freqüents a causa del sobreenvelliment de la població.

Finalment, la inclusió en els nous criteris dels resultats obtinguts tant en l'exploració per neuroimatge com en l'anàlisi clínic mitjançant biomarcadors permetrà conèixer les característiques individuals de cada deteriorament cognitiu des d'un enfocament integral del mateix constructe.

Des de l'establiment dels criteris de la NINCDS-ADRDA fa 28 anys, s'ha demostrat que la patologia subjacent a la malaltia d'Alzheimer i els símptomes clínics no sempre es presenten de forma paral·lela, desterrant així una de les directrius bàsiques en què es basaven els criteris diagnòstics de 1984. La recerca ha evolucionat amb passes de gegant des de llavors i, entre altres fets, s'ha identificat, per exemple, que, en absència de qualsevol símptoma evident, hi pot haver una extensa afectació patològica (particularment de plaques amiloides) (Knopman, et al., 2003; Prince i Morris, 1999).

El coneixement sobre la neuropatologia de la malaltia d'Alzheimer s'ha expandit en l'últim quart

del segle xx; nous conjunts de criteris diagnòstics per a establir un diagnòstic de la malaltia des de les seves bases neuropatològiques s'han anat desenvolupant i aplicant amb més o menys èxit. Entre ells, cal tenir en compte els del *National Institute on Aging* (NIA) (Khachaturian, 1985), els del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (Mirra, et al., 1991) i els del *NIA-Reagan Institute* (Hayman, 1997). No hi ha diferències fonamentals entre aquestes tres classificacions; totes destaquen la necessitat de realitzar un diagnòstic d'inclusió, estableixen la prioritat del diagnòstic cognitiu –fent especial èmfasi en la memòria– i consideren 'accessoris' altres símptomes no cognitius o psiquiàtrics (Carrasco, 2006). Tal com destaca aquest autor, aquests enfocaments tenen dos problemes fonamentals: en primer lloc, resten importància a la simptomatologia cognitiva, ja que se centren únicament en les manifestacions amnèsiques, deixant en segon pla la resta de les funcions cognitives i les alteracions psicopatològiques; en segon lloc es veuen limitades per la incapacitat de categoritzar determinada simptomatologia present en aquest tipus de demències (Clark i Karlawish, 2003).

Amb tot, hi ha dos aspectes fonamentals en recerca que han evolucionat des de la primera descripció de la malaltia: l'aparició dels biomarcadors i la formalització de diferents estadis en la malaltia. La literatura sobre el deteriorament cognitiu lleu ha augmentat exponencialment des dels anys noranta per tal de documentar el deteriorament gradual de les funcions cognitives que precedeix el punt en què es produeix una interferència significativa amb les activitats de la vida diària (Petersen, et al., 2001). Com hem mencionat anteriorment, els criteris de 1984 no van tenir en compte el deteriorament cognitiu que no arriba al llindar de la demència, obviant doncs que la patologia subjacent a la malaltia d'Alzheimer es

desenvolupa lentament des d'anys –sinó dècades– abans de la manifestació clínica de la mateixa malaltia.

El Deteriorament Cognitiu Lleu

S'han definit diverses entitats nosològiques per intentar caracteritzar els processos de deteriorament cognitiu que representen un estadi mitjà entre el declivi cognitiu observat durant el procés d'envelliment i els canvis que compleixen els criteris per al diagnòstic d'una demència (Bruna, et al., 2011). El concepte més utilitzat és el de 'deteriorament cognitiu lleu' (DCL) encunyat per Petersen (1999), tot i que va ser inicialment descrit per Flicker et al. (1991) en base a l'Escala de Deteriorament Global de Reisberg (Reisberg, et al., 1982).

El DCL és una síndrome que es manifesta en forma de disfunció cognitiva més enllà de l'esperada, tenint en compte l'edat i el nivell cultural i educatiu del pacient, que no cursa amb interferències greus amb les activitats de la vida diària i que no compleix els criteris acceptats de demència (Petersen et al., 1999; Sánchez-Rodríguez i Torrellas-Morales, 2011). La principal diferència entre el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer i de deteriorament cognitiu lleu rau en la determinació del grau d'interferència en la capacitat de funcionament diari a la feina o en les tasques que el pacient realitza de forma habitual. Aquest és, inevitablement, un judici que ha de dur a terme un expert en base a les circumstàncies individuals i a la descripció de la rutina diària que obtingui tant del mateix pacient com d'un informant proper. Es recomana consultar Albert, et al., 2011, per desenvolupar millor aquest diagnòstic diferencial.

La definició de Petersen et al. (2001) descriu el DCL com un procés degeneratiu que precedeix la demència –en base al constructe del '*continuum cognitiu*' (figura 1)–, on el principal dèficit és de memòria i on la resta de funcions cognitives semblen romandre estables. Posteriors estudis han ampliat el constructe de DCL descrivint-ne diversos subtipus no delimitats única-

ment a simptomatologia mnèsica (Busse et al., 2006).

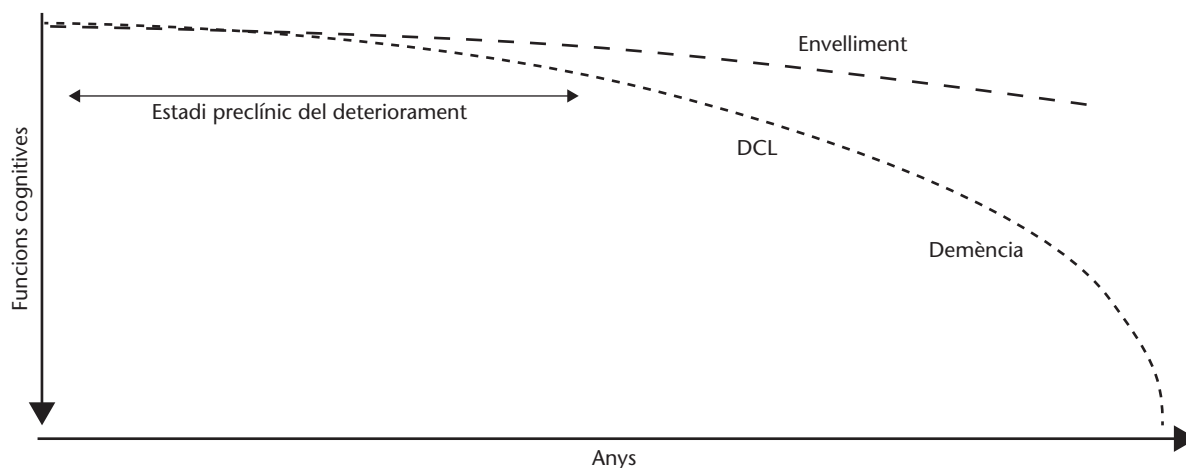
Treballs realitzats per Nelson i O'Connor (2008), van descriure, mitjançant estudis histopatològics realitzats *post mortem* amb pacients amb DCL, que una gran majoria dels casos evolucionaven a un procés de demència, tot i que un percentatge petit no ho feia. Aquests resultats qüestionarien l'afirmació que el DCL pot considerar-se sempre com una etapa inicial de la malaltia d'Alzheimer.

A mesura que s'avança cap a la definició de les etapes més primerenques del deteriorament cognitiu, la dissociació entre les connotacions del constructe de malaltia d'Alzheimer inicial i DCL es fa més evident. Cada vegada és més clar que tant el procés fisiopatològic de la malaltia d'Alzheimer com la seva simptomatologia s'expliquen millor com un continuïum (vinculant alhora malaltia d'Alzheimer i DCL), ja que aquests processos poden evolucionar de forma paral·lela i fins i tot arribar a solapar-se en un pla temporal (Sperling, et al., 2011). D'aquí també la necessitat de revisar millor ambdós constructes.

Tot i que en els últims anys s'ha arribat a cert acord, el diagnòstic actual del DCL és quelcom complex, ja que no existeixen criteris precisos i estandaritzats que hagin estat consensuats. Com a característiques, destaquen les queixes de memòria des de l'inici del procés, manifestades o bé per un informador o bé pel mateix pacient. Sovint, els pacients refereixen altra simptomatologia, com ara dificultats per a trobar les paraules necessàries, pèrdua d'objectes personals, desorientació o pèrdua de continuïtat en tasques habituals com, per exemple, en una conversa (Nelson i O'Connor, 2008).

Aquestes observacions clíniques s'han intentat formalitzar com a criteris diagnòstics. Destaquen els del Grup d'Estudi de Demències i Trastorns de la Conducta de la Societat Espanyola de Neurologia (Molinero i Peña-Casanova, 2009) o els de la Clínica Mayo (Petersen, et al., 1999), que corresponen únicament al subtipus amnèsic. Cal destacar també els de la *International Psychogeriatric Association* (IPA) (Levy, 1994), que es descriuen en la taula 2.

Figura 1. Relació entre el declivi cognitiu i la fisiopatologia bàsica de la malaltia d'Alzheimer. Basat en Sperling et al., 2011



Taula 2. Criteris de la IPA. Adaptat de Sánchez-Rodríguez i Torrellas-Morales, 2011

| Criteris diagnòstics segons els criteris de la <i>International Psychogeriatric Association</i> (IPA) i l'Organització Mundial de la Salut (OMS). |
|---|
| 1. Sense restricció d'edat |
| 2. Disminució de la capacitat cognitiva confirmada pel pacient o per un informant |
| 3. Disminució gradual i de durada mínima de sis mesos |
| 4. Afectació d'alguna de les funcions cognitives següents: <ul style="list-style-type: none"> - Memòria i aprenentatge - Atenció i concentració - Llenguatge - Pensament - Funcions visuoespacials |
| 5. Disminució de les puntuacions d'avaluació de l'estat mental, o dels tests neuropsicològics, una desviació estàndard per sota del valor del grup control. |
| 6. No hi ha presència de processos cerebrals, sistèmics o psiquiàtrics, que puguin explicar el quadre de deteriorament. |

Tot i els esforços per consensuar uns criteris diagnòstics per al DCL, continuen havent-hi dificultats derivades, en molts casos, de limitacions conceptuals de la mateixa entitat nosològica (Bruna, et al., 2011). A partir del Consens de Mont-real (Winblad, et al., 2004), els criteris es van flexibilitzar, amb la inclusió, per exemple, no tan sols de pacients en fase de transició entre normalitat cognitiva i demència, sinó també de quadres intermedis secundaris a altres etiologies (p. e., la vascular) molt prevalents, o altres quadres, també molt freqüents, com els secundaris a trastorns de l'estat d'ànim (Gauthier i Touchon, 2006).

Un dels fets que sempre ha cridat més l'atenció és la relació entre el DCL i les demències, en concret, la malaltia d'Alzheimer (Busse, et al., 2006; Manly, et al., 2008). Un estudi publicat recentment (Ward, et al., 2012) situa la prevalença del deteriorament cognitiu lleu entre el 3 i el 42 % en funció del constructe revisat. En aquest punt, cal recordar que, abans de la definició del DCL de Petersen (1999), s'havien tingut en consideració altres constructes com, per exemple, el d'*alteració de la memòria associada a l'edat* (AMAE) (Reisberg, et al., 1982) o el de *cognitive impairment no dementia* (CIND) (Graham, et al., 1997). En concret, pel que fa a l'estudi de Ward, segons el constructe d'AMAE, la prevalença es troba entre el 3,6 i el 38,4 %; segons el concepte de CIND, la prevalença oscil·la entre poc més del 5 % i el 35,9 %, mentre que els estudis realitzats sota el concepte de DCL (descriu per Petersen) mostren una prevalença poblacional entre el 3 i el 42 %. Si, a més a més, tenim en compte que els pacients amb DCL tenen tres vegades més risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer en un interval de 4,5 anys des del diagnòstic (Bennett, et al., 2002), la necessitat d'uns criteris consensuats, globals i útils per al diagnòstic del deteriorament cognitiu en totes les seves fases, des de l'inici fins a les fases més severes, pren una importància rellevant.

Des del 2009 existeix el consens, entre els principals centres de recerca, que cal revisar els criteris tant del diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer, com de les demències i del deteriorament cognitiu lleu. Per aquest motiu, el *National Institute on Aging* (NIA), con-

juntament amb l'*Alzheimer's Association*, va patrocinar una revisió profunda dels criteris, establint un procés de revisió dels antics criteris per tres grups independents d'experts. El primer grup es va ocupar d'establir i formular els criteris diagnòstics per a les demències i la malaltia d'Alzheimer; el segon grup es va centrar en la fase simptomàtica prèvia a la demència tipus Alzheimer; finalment, el tercer grup va tractar la fase asintomàtica prèvia a la mateixa demència i el deteriorament cognitiu lleu. Les recomanacions dels tres grups d'experts van ser presentades a la *2010 International Conference on Alzheimer's Disease* i publicades posteriorment (Jack, et al., 2011). Aquesta nova proposta de criteris ha incorporat la recerca efectuada durant l'últim quart del segle xx en relació a les demències, el DCL i la malaltia d'Alzheimer. En concret, cal destacar la inclusió dels descobriments genètics, els biomarcadors i la ja definitiva formalització de diferents estadis en el desenvolupament d'una demència.

Nous avenços en la investigació

El rol de la genètica en el diagnòstic dels diferents tipus de deteriorament cognitiu cada vegada està tenint un paper més actiu i important. Actualment ja no es posa en dubte l'existència de factors de risc genètic per al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer, ja que s'han identificat uns gens no solament responsables de les formes genèticament pures de la malaltia, sinó també d'algunes formes esporàdiques i tardanes d'aquesta (Setó-Salvia i Clarimón, 2010).

Tot i que el factor de risc més important relacionat amb la malaltia d'Alzheimer és el propi procés d'envelliment, el segon factor de risc és la història familiar de la malaltia. La malaltia d'Alzheimer és, doncs, una patologia complexa amb un clar component genètic. Fins a l'actualitat, s'han identificat tres gens causants de la malaltia d'Alzheimer familiar d'inici primerenc: el gen que codifica, per a la proteïna precursora del pèptid β -amiloide (APP); el gen de la presenilina 1 (PS1) i el gen de la presenilina 2 (PS2). Tenint en compte això, si la forma autosòmica dominant de la malaltia d'Alzheimer es troba present en un pacient que presenta DCL, llavors és més probable que aquest DCL es tracti d'un pròdrom de la malaltia d'Alzheimer d'inici precoç (Guerreiro, et al., 2012).

Però no solament l'aparició de la malaltia d'Alzheimer de forma precoç està lligada a influències genètiques. Aproximadament, el 40 % dels individus diagnosticats presenten una història familiar de la malaltia, i els estudis epidemiològics assenyalen que el risc de patir la malaltia en cas de tenir un familiar de primer grau afectat és entre dues i tres vegades superior a la població general (Van Duijn i Hofman, 1992). El component genètic de la malaltia d'Alzheimer d'inici tardà s'ha intentat identificar en un gran nombre d'estudis, però només un component genètic, l'APOE, s'ha considerat com un factor de risc associat a la malaltia (Guerreiro, et al., 2012). Així, doncs, fins a l'actualitat, la presència d'un o dos al·lels e4 en el gen

de l'apolipoproteïna E (APOE) és l'única variant genètica àmpliament acceptada com a factor de risc per al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer d'inici tardà, mentre que la presència de l'al·lel e2 tindria l'efecte contrari (Bertam, et al., 2010). L'evidència suggereix, doncs, que un individu que compleix amb els criteris clínics, cognitius i etiològics pel que fa al DCL i que és portador de l'al·lel e4 del gen APOE té més probabilitats de progressar cap al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer, al cap dels anys, que no pas un altre individu sense aquesta característica genètica.

La recerca genètica també ens ha permès conèixer que els mecanismes moleculars que inicien la malaltia d'Alzheimer, tant clínicament com patològicament, es corresponen amb un desordre metabòlic de la β -amiloide ($A\beta$) (Hardy i Higgins, 1992). Un punt clau és el concepte segons el qual certes proteïnes neuronals habitualment solubles es poden replegar i agregar, per exemple, en forma de cabdells neurofibril·lars, produint alts nivells de toxicitat cel·lular (Selkoe, 2011). Dades recents suggereixen que, tot i que la malaltia d'Alzheimer d'origen familiar es caracteritza per una sobreproducció d' $A\beta$, les formes esporàdiques d'origen tardà es caracteritzen per una disminució de la capacitat de reciclatge de l' $A\beta$. I el tràfic de l' $A\beta$ està controlat per l'APOE, de manera que les dades genètiques de què es disposa actualment apunten, d'una manera aclaparadora, cap a la hipòtesi de la cascada amiloide com a iniciadora del procés de deteriorament cognitiu (Hardy i Selkoe, 2002).

Per facilitar la discussió teòrica del constructe de DCL com estadi preclínic de la malaltia d'Alzheimer, el grup revisor dels criteris (Sperling, et al., 2011) proposa un model teòric per explicar la relació entre el declivi cognitiu i la fisiopatologia bàsica de la malaltia d'Alzheimer (vegeu figura 2). Com veurem més endavant, els factors genètics no són els únics determinants en el desenvolupament i la progressió del deteriorament cognitiu lleu, ja que també cal tenir en compte altres factors de risc com els vasculars o la història de desenvolupament personal, així com els fac-

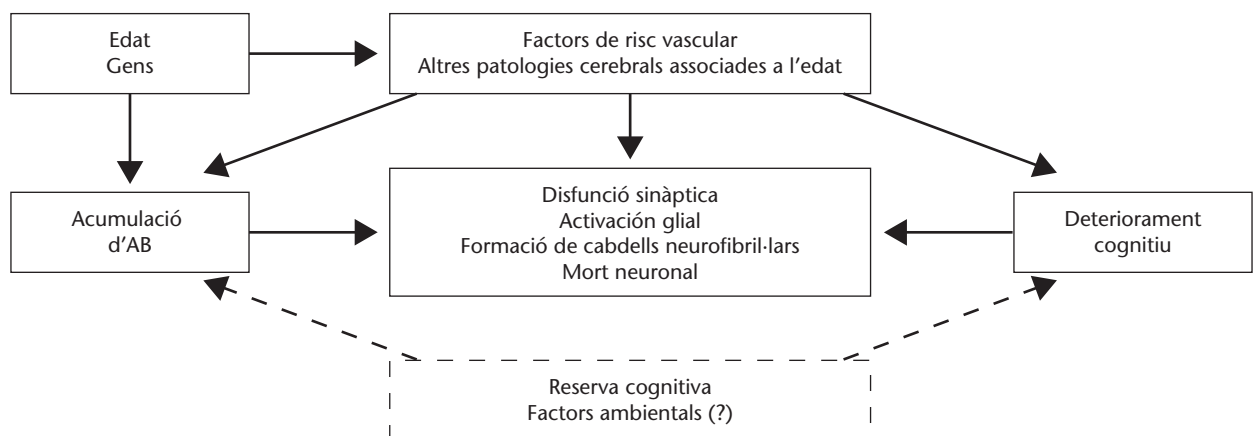
tors ambientals i la reserva cognitiva, que poden arribar a influir positivament en el desenvolupament de la simptomatologia cognitiva del deteriorament.

Una altra de les notables diferències entre els criteris publicats el 1984 i els revisats el 2011 ha estat la incorporació dels biomarcadors per al diagnòstic del deteriorament cognitiu. Els biomarcadors són paràmetres fisiològics, bioquímics o anatòmics que es mesuren *in vivo* i que reflecteixen característiques específiques de processos fisiopatològics relacionats amb una malaltia, en aquest cas, el DCL o la malaltia d'Alzheimer. És important incorporar els nous coneixements sobre biomarcadors al marc diagnòstic d'aquestes malalties, ja que, per una banda, permeten un major suport a l'hora d'establir les bases etiològiques del procés de deteriorament cognitiu i així permeten escollir millor la intervenció a seguir quan hi ha tractaments específics efectius; per altra banda, permeten determinar la probabilitat de la progressió cognitiva i funcional del deteriorament cap a un estadi més sever de DCL o cap a una demència, com també la probabilitat que aquesta progressió es dugui a terme en un període definit de temps (Albert, Rda., 2011).

Hi ha molts tipus de biomarcadors. Amb tot, després d'un llarg i curós estudi dels principals marcadors, els grups d'estudi han seleccionat només dues categories de biomarcadors per incloure'ls en les seves recomanacions. Es tracta dels biomarcadors relacionats amb l' $A\beta$ i els anomenats biomarcadors que reflecteixen el dany neuronal (Albert, Rda., 2011).

Les plaques amiloides (o plaques senils) són un dels segells més característics de la malaltia d'Alzheimer i, per tant, els biomarcadors que són capaços de detectar i quantificar la proteïna $A\beta$ o la proteïna Tau que s'acumula en el teixit cerebral són de vital importància per al diagnòstic patològic de la malaltia i els seus precursors (Selkoe, 2005). Els marcadors de deposició d' $A\beta$ inclouen tant mesures del nivell d' $A\beta_{42}$ en el líquid cefaloraquídi (LCR) com evidència de deposició mitjançant la tomografia per emissió de positrons (TEP) usant una varietat de lligands específics (Fagan,

Figura 2. Nova proposta de criteris de recerca per al DCL i la malaltia d'Alzheimer



et al., 2006). Els marcadors de l'acumulació de proteïna Tau es poden obtenir a través de mesures via LCR.

Entre els marcadors de lesió neural, s'hi inclouen una sèrie de mesures estructurals i funcionals, recollides en la taula 3, juntament amb els biomarcadors d'A β .

Entre els usos potencials dels biomarcadors hi trobem la identificació de les persones en les etapes preclíniques de la malaltia o la reducció de l'heterogeneïtat de la malaltia en els assaigs clínics. Tanmateix, no tots els biomarcadors són vàlids com a criteris indirectes de valoració, ja que poden ser difícils de validar i requereixen diferents nivells de validació en funció del seu ús previst. En aquesta línia, tot i que la presència de nivells elevats de proteïna Tau està clarament associada al procés fisiopatològic de la malaltia d'Alzheimer, els canvis de la Tau i la Tau fosforilada (p-Tau) no són exclusius de la malaltia d'Alzheimer i també poden reflectir danys neuronals i sinàptics més generals. El mateix succeeix amb les deposicions d'A β , ja que aquestes no són exclusives de la malaltia d'Alzheimer. Aquesta és una de les principals limitacions d'aquests biomarcadors (Hampel, et al., 2010). Tampoc no s'ha pogut determinar, de forma conclouent, si la mesura quantitativa d'aquests biomarcadors proporciona més informació que la valoració dicotòmica (presència/absència; positiu/negatiu). Amb tot, la combinació d'ambdós tipus de mesures atorguen la major probabilitat que el procés fisiopatològic de la malaltia sigui la base etiològica dels canvis subjacents (Albert, et al., 2011).

Un dels principals inconvenients en la investigació de la malaltia d'Alzheimer és que els símptomes de la malaltia es manifesten després d'una pèrdua neuronal important. L'objectiu de l'actual investigació amb biomarcadors és poder arribar a prevenir aquesta pèrdua abans de la manifestació final de símptomes, per tal de poder desenvolupar tractaments realment eficaços contra la malaltia, ja que la medicació actual sols és capaç de proporcionar millores a curt termini de la funció cognitiva (Kennard, 2012).

Nous criteris per a la recerca en deteriorament cognitiu lleu i malaltia d'Alzheimer

Després d'analitzar els antecedents de forma acurada i revisar les principals investigacions dutes a terme a nivell epidemiològic, neuropsicològic, genètic i amb biomarcadors, el grup d'experts del *National Institute on Aging* i la *Alzheimer's Association* proposa un marc de treball (figura 3) per tal de dotar els especialistes, i el món científic en general, d'un llenguatge específic i comú per avançar cap al coneixement dels estadis preclínics i clínics de la malaltia d'Alzheimer.

L'objectiu del grup d'experts és facilitar uns criteris de recerca operatius per tal d'ajudar a seleccionar futurs grups d'estudi que es trobin en risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, tenint en compte la presència de biomarcadors d'A β (bé de forma aïllada o en combinació amb altres marcadors

Taula 3. Biomarcadors vàlids per al diagnòstic clínic. Adaptat d'Albert, et al., 2011

| Biomarcadors per al diagnòstic del deteriorament cognitiu |
|---|
| Biomarcadors de la deposició d'Aβ |
| - LCR A β ₂ |
| - Estudi de l'acumulació d'amiloide mitjançant TEP |
| Biomarcadors de dany neuronal |
| - Presència de Tau o p-Tau al LCR |
| - Atròfia hipocampal o al lòbul temporal medial, obtinguda mitjançant mesures volumètriques |
| - Taxa d'atròfia cerebral |
| - FDG-TEP |
| - Mesures de perfusió amb SPECT |
| <i>Altres mesures no validades:</i> estudis d'activació (RMf), connectivitat funcional (BOLD), perfusió cerebral (RM), RM i espectroscòpia, <i>diffusion tensor imaging</i> ... |
| <small>Abreviacions: LCR, líquid cefaloraquídi; TEP: tomografia per emissió de positrons; FDG: fluorodesoxiglucosa; SPECT: tomografia per emissió de fotó únic; RMf: ressonància magnètica funcional; BOLD: <i>blood oxygen level-dependent</i>; RM: ressonància magnètica.</small> |

de neurodegeneració). Cal tenir present que, de moment, l'ús d'aquests nous criteris està destinat només a recerca i que un ús inapropiat en altres camps pot conduir a resultats erronis i a males interpretacions, ja que, de moment, aquests criteris encara es troben en revisió.

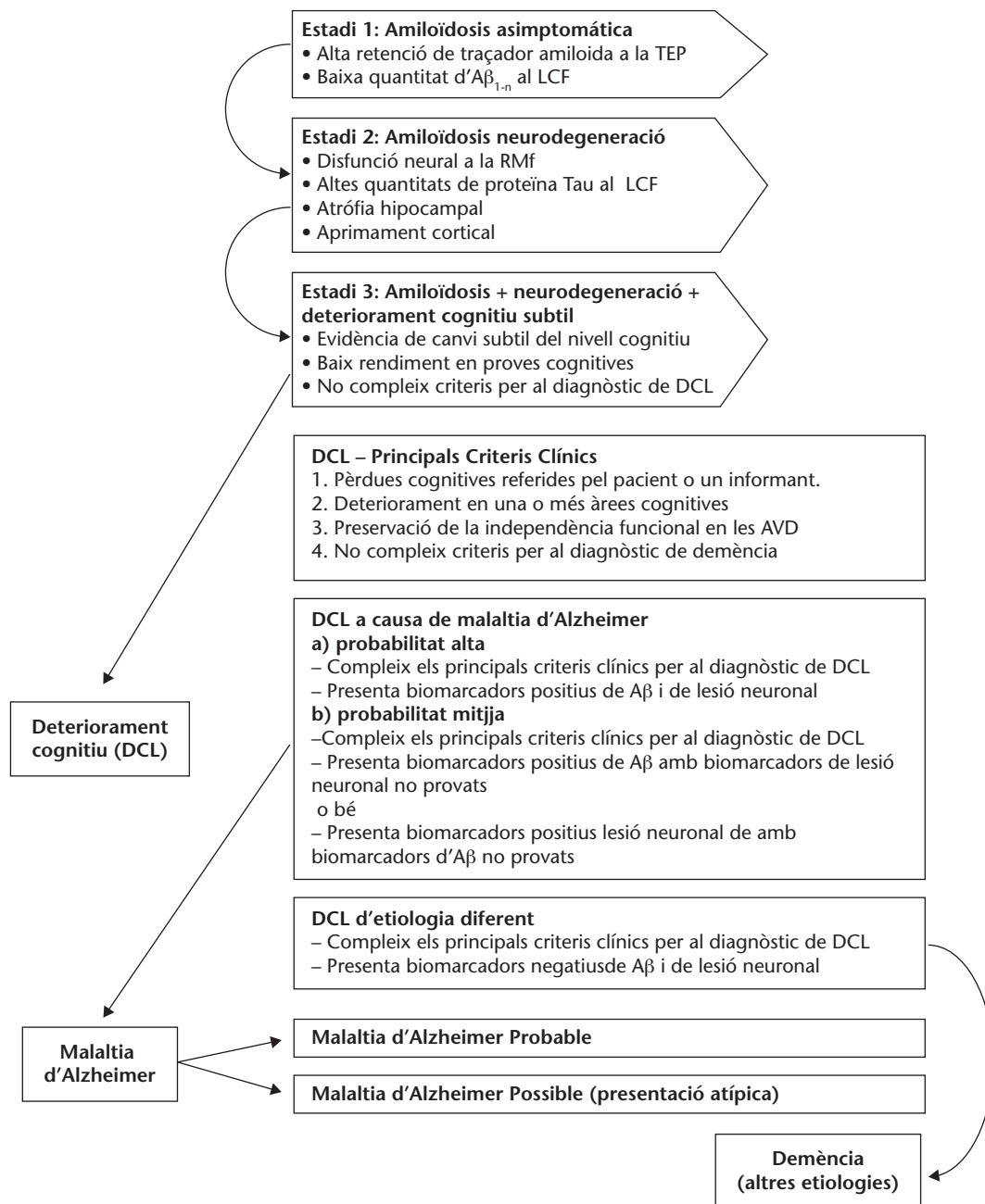
Aquests nous criteris es basen en el postulat que la malaltia d'Alzheimer es caracteritza per una seqüència d'esdeveniments biològics que comencen molt temps abans que la simptomatologia clínica pròpia de la malaltia es manifesti. Davant l'evidència genètica, pren força la hipòtesi de l'acumulació d'A β en un primer estadi d'amiloïdosi, que seria el primer moment en què seria possible mesurar el deteriorament cognitiu. Aquest primer estadi té lloc abans que qualsevol altra manifestació simptomàtica i, per tant, permetria un primer diagnòstic, que indicaria que un procés, encara indefinible, ha començat. Alhora, els nous criteris reconeixen que els estadis preclínics de la malaltia d'Alzheimer representen un contínuum, incloent-hi aquells casos que no aniran mai més enllà de l'estadi 1 o 2. La presència d'un o dos biomarcadors, una vegada arribat l'estadi de DCL, indicaria que un individu experimenta un procés neurodegeneratiu que, en subsegüents estadis, es podrà anar definint.

Tal com el mateix grups d'experts recalca en les seves conclusions (Sperling, et al., 2011), aquests criteris són, de moment, d'ús només per a recerca i no tenen cap utilitat diagnòstica; l'objectiu dels nous criteris és permetre als investigadors caracteritzar millor la seqüència biològica que desencadena la malaltia d'Alzheimer des dels primers moments. Per tant, aquests criteris han de facilitar l'estandardització en la recollida de dades per part de nous estudis, els resultats dels quals modificaran i definiran millor els criteris.

Contribucions neuropsicològiques a la detecció precoç del deteriorament cognitiu

La recerca ha evidenciat una sèrie de factors, més enllà de la base genètica, que tenen una importància cabdal en el desenvolupament i el curs del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer. Hi ha un

Figura 3. Nova proposta de criteris de recerca per al DCL i la malaltia d'Alzheimer



gran interès per conèixer, per exemple, l'associació entre: el deteriorament cognitiu i les condicions metabòliques i vasculars, com ara les cardiopaties, la pressió sanguínia alta, la diabetis o l'obesitat, i l'establiment i curs de la malaltia. Entendre aquestes relacions i obtenir-ne dades mitjançant estudis clínics ens pot ajudar a entendre que si reduir els factors de risc associats a aquestes patologies pot ser d'utilitat, també, en el control de la malaltia d'Alzheimer. A més, una dieta sana i equilibrada, l'activitat física, el compromís social, així com activitats mentalment estimulants, poden ajudar les persones a mantenir-se saludables a mesura que envellixen (Bondi, 2008).

En relació als factors ambientals, inclosos dins el diagrama de la figura 2 presentada anteriorment,

diversos estudis demostren que un major nivell educatiu, activitats laborals complexes o un estil de vida socialment integrat són factors que ajuden a posposar la clínica del deteriorament cognitiu (Fratiglioni i Wang, 2007; Kawas i Katzman, 1999). S'ha demostrat també que l'exercici físic i l'activitat cardiovascular tenen beneficis a llarg termini sobre la cognició (Barnes et al., 2003). De fet, s'ha demostrat que l'activitat física redueix el risc de desenvolupar una demència i millora la cognició (Kramer i Erickson, 2007). Els factors de risc vascular s'associen, per definició, a la demència vascular. Per contra, la relació entre els factors de risc vascular i el desenvolupament i la progressió del deteriorament cognitiu associat a la malaltia d'Alzheimer és molt menys clara. Durant més de tres dècades, la malaltia d'Alzheimer s'ha descrit com

un trastorn neurodegeneratiu primari sense poc o cap fonament vascular (American Psychiatric Association, 2002; Blessed et al., 1968). Amb tot, en els últims anys, el coneixement d'aquesta relació ha avançat moltíssim i diversos estudis relacionen els factors de risc vascular amb la patogènesi del deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer (consulteu De la Torre, 2002, per a una exhaustiva revisió teòrica).

El coneixement sobre els factors de risc de la malaltia d'Alzheimer ha avançat molt i actualment s'hi inclouen no solament factors de risc propis del procés d'envelliment i de l'adultesa, sinó també factors de risc de totes les etapes de la vida. Per exemple, les condicions perinatals, el desenvolupament cerebral, els factors de creixement, les condicions socioeconòmiques o la reserva cognitiva són factors que s'ha demostrat que influeixen en el procés d'establiment d'una demència (Borenstein et al., 2006; Carnero i Del Ser, 2007).

La identificació de marcadors neuropsicològics prodròmics al deteriorament cognitiu es basa en la idea que la pèrdua neuronal s'inicia amb molta antelació a la simptomatologia clínica. Per aquest motiu és essencial poder detectar clínicament els individus que es troben en els primers estadis del deteriorament, ja que iniciar el tractament en aquests primers moments ajudarà a maximitzar l'impacte en el manteniment de les funcions cognitives i de les habilitats funcionals. D'aquí la importància de disposar de proves adaptades per a la detecció del deteriorament cognitiu en estadis inicials, ja que un diagnòstic precoç del deteriorament cognitiu en les fases prodròmiques continua essent un objectiu molt important, tenint en compte la probabilitat que aquesta etapa serà susceptible als tractaments dissenyats tant per a aturar com per a alentir la progressió del deteriorament.

En resum, la literatura suggereix que el risc d'iniciar un procés de deteriorament cognitiu vinculat a la malaltia d'Alzheimer no ve determinat únicament per un component genètic o per certs factors de risc en l'etapa adulta, sinó que son el resultat d'una complexa interacció entre els factors genètics i ambientals al llarg de tota la vida.

En les pròximes dècades es projecta un augment de la prevalença de la malaltia d'Alzheimer en concret i del deteriorament cognitiu en general. Els avenços en la investigació clínica comportaran que la gestió de la malaltia sigui quelcom més sofisticat. En un futur pròxim, hi haurà disponibles noves proves per a identificar tant persones en risc de contraure la malaltia d'Alzheimer, com aquells que presentin símptomes de deteriorament cognitiu molt aviat. Alhora, hi haurà més fàrmacs disponibles, i és possible que la progressió de la malaltia es pugui retardar durant anys. Amb la millora del diagnòstic i la detecció precoç de la malaltia d'Alzheimer, més persones seran diagnosticades en les primeres etapes de la malaltia. El paper de la família serà cada vegada més crucial, ja

que al diagnòstic precoç i al tractament farmacològic s'hi afegeixen la coordinació de l'atenció i les funcions de suport, tant per als pacients com per als cuidadors de les persones amb demència. Molts d'aquests individus tindran l'estímul de continuar comptant per a les seves famílies, en la cura dels nens, per exemple, o essent part important en l'envelliment dels propis pares. Per millorar l'atenció i el suport a aquestes persones, els sectors públic i privat han de treballar conjuntament per eliminar les barreres relacionades amb l'edat, que redueixen l'accés als serveis d'ajuda i suport, i millorar la comprensió de les necessitats úniques de les persones diagnosticades amb malaltia d'Alzheimer i del seu entorn.

Referències

- Albert, M., DeKosky, S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H., Fox, N., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., et al. (2006). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 2636-2645.
- American Psychiatric Association (2002). *Manual diagnòstic y estadístico de los trastornos mentales. 4ª Edición revisada*. Barcelona: Elsevier-Masson.
- Barnes, D.E., Yaffe, K., Satariano, W.A. & Tager, I.B. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 15(10), 459-465.
- Bennett, D., Wilson, R., Schneider, J., Evans, D., Beckett, L., & Aggarwal, N. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59, 198-205.
- Berrios, G. (2000). Dementia 2nd edition: historical overview. A J. O'Brien, D. Ames & A. Burns (eds.). *Dementia* (pp 3-13). London, Arnold.
- Bertam, L., Lill, C., & Tanzi, R. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, 21, 270-281.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E. & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811.
- Bondi, M.W., Jak, A.J., Delano-Wood, L., Jacobson, M.W., Delis, D.C. & Salmon D.P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73-90.
- Borenstein, A.R., Copenhaver, C.I. & Mortimer, J.A. (2006). Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 20, 63-72.
- Brick, K.L. (2000). The history of Alzheimer's association. Future public policy implications. A K. Maurer & J.F. Ballenger (Eds.). *Concepts of Alzheimer disease*.

- Biologica, clinical and cultural perspectives* (pp. 234-239). Baltimore, John Hopkins..
- Bruna, O., Pelegrín, C., Bartrés, D., Gramunt, N., Subirana, J. & Dergham, A. (2011). Deterioro Cognitivo Leve. A: O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué, A. Ruano (Eds), *Rehabilitación neuropsicológica* (pp. 269-288). Barcelona: Elsevier - Masson.
- Busse, A., Angermeyer, M., & Riedel-Heller, S. (2006). Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *British Journal of Psychiatry*, 189, 399-404.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. & Riedel-Heller, S. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185.
- Carnero, C. & del Ser, T. (2007). La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología*, 22(2), 78-85.
- Carrasco, M. M. (2006). Enfermedad de Alzheimer. A L. Agüera, J. Cervilla, M. Martín (eds.), *Psiquiatría Geriátrica* (pp. 284-208). Barcelona: Elsevier - Masson.
- Clarfield, A. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 163, 2219-2229.
- Clark, C., & Karlawish, J. (2003). Alzheimer's disease: Current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Annals of Internal Medicine*, 138, 400-410.
- De la Torre, J.C. (2002). Alzheimer disease as vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*, 33(4), 1152-1162.
- Fagan, A., Intun, M., Mach, R., Lee, S., Dence, C., & Shah, A. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of Neurology*, 59, 512-519.
- Flicker, C., Ferris, S., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Fratiglioni, L. & Wang, H.X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's disease*, 12, 11-22.
- Gauthier, S., & Touchon, J. (2006). Subclasificación del deterioro cognitivo leve en las investigaciones y la práctica clínica. A S. Gauthier, P. Sheltens, & J. Cummings, *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*. Barcelona: Ars Medica.
- Gorno-Tempini, M., Hillis, A., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S., et. al.. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014.
- Graham, J., Rockwood, D., Beattie, L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., et. al. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349, 1793-1796.
- Guerreiro, R.J., Gustafson, D.R. & Hardy, J. (2012). The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiology Of Aging*, 33(3), 437-456.
- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S., Katz, R., & Herholtz, K. (2010). Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 560-574.
- Hardy, J., & Higgins, G. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256, 184-185.
- Hardy, J., & Selkoe, D. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Hayman, B. (1997). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: clinical-pathological studies. *Neurobiology of Aging*, 18, (4 Suppl.); S27-S32.
- Jack, C., Albert, M., Knopman, D., McKhann, G., Sperling, R., Carrillo, M., et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 257-262.
- Kawas, C.H. & Katzman, R. (1999). Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. A R.D. Terry, K.L. Bick, S.S. Sisodia (Eds). *Alzheimer's disease. 2nd Edition*. pp. 95-116.
- Kennard, C. (2012). Biomarkers for Alzheimer's disease. Recuperat el 4 de febrer de 2012 a http://alzheimers.about.com/od/diagnosisissues/a/Biomarkers_Alz.htm.
- Khachaturian, Z. (1985). Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 42, 1097-1105.
- Knopman, D., Parisi, J., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B., & Ivnik, R. (2003). Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of Neuropathology and Experimental Neuropsychology*, 62, 1087-1089.
- Kraepelin, E. (1910). *Psychiatrie: Em Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth.
- Kramer, A.F. & Erickson, K. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends in Cognitive Science*, 11(8), 342-348.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
- Manly, J., Tang, M., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 6, 494-506.
- Maurer, K., & Maurer, U. (2006). *Alzheimer. La vida de un médico y la historia de una enfermedad*. Barcelona: Díaz de Santos.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Prince, D., & Standlan, E. (1984). 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*, 34, 939-944.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11, 592-598.
- Mirra, S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, D., Crain, B., & Brownlee, L. (1991). The Consortium to Establish

- a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41, 479-486.
- Molinuevo, J., & Peña-Casanova, J. (2009). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones*. Barcelona: Thomson Reuters.
- Nearly, D. (1990). Non Alzheimer's disease forms of cerebral atrophy. *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry*, 53, 929-931.
- Nelson, A., & O'Connor, M. (2008). Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS Spectrums*, 13, 56-64.
- Petersen, R., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R., Morris, J., Rabins, P., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Prince, J., & Morris, J. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and 'preclinical' Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45, 358-368.
- Rabinovici, G., Jagust, W., Furst, A., Ogar, J., Racine, C., & Mormino, E. (2008). Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 64, 388-401.
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Sánchez-Rodríguez, J., & Torrellas-Morales, C. (2011). Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Revista de Neurología*, 52, 300-305.
- Setó-Salvia, N. & Clarimón, J. (2010). Genética de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 50, 360-364.
- Selkoe, D. (2005). Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 62, 192-195.
- Selkoe, D. (2011). Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, 3(7).
- Small, G., Rabins, P., Barry, P., Buckholtz, N., DeKosky, S., Ferris, S., et al. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatrics Society. *Journal of the American Medical Association*, 278, 1363-1371.
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Subirana, J., Crusat, M., Cullell, N., Cuevas, R., & Signo, S. (2011). Demencias y enfermedad de Alzheimer. A O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué, & A. Ruano (Eds.), *Rehabilitación neuropsicológica* (pp. 289-318). Barcelona: Elsevier - Masson.
- Tang-Wai, D., Graff-Radford, N., Boeve, B., Dickson, D., Parisi, J., & Crook, R. (2004). Clinical, genetic and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63, 1168-1174.
- Van Duijn, C.M. & Hofman, A. (1992). Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology*, 11 (Suppl 1), S106-S113.
- Ward, A., Arright, M., Michels, S., & Cedarbaum, J. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer & Dementia*, 8, 14-21.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L., et al. (2004). Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 240-246.

Resumen

Nuevas perspectivas en el diagnóstico del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer

Los criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer se establecieron el 1984 por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*. De aplicación continua hasta ahora, estos criterios están quedando obsoletos y desde distintos ámbitos se ha reclamado una revisión profunda de los mismos.

Tres grupos de expertos formados por reconocidos especialistas del *National Institute on Aging (NIA)* y la *Alzheimer's Association* proponen un conjunto de recomendaciones para modificar dichos criterios en el ámbito de la investigación clínica. Dos diferencias remarcables se incluyen en dichos criterios: la incorporación de biomarcadores y la formalización de distintos estadios de la enfermedad de Alzheimer. De esta forma, el deterioro cognitivo leve se incorpora al proceso diagnóstico como un estadio más de la patología. Sin embargo, estos criterios se encuentran en revisión y, de momento, sólo son aplicables a la investigación con el objetivo de llegar a un consenso definitivo que permita la modificación definitiva de los criterios clínicos universales a aplicar.

En este artículo se presentan los principales avances en la investigación referentes a la enfermedad de Alzheimer y al deterioro cognitivo leve para actualizar los conocimientos diagnósticos acerca de las mismas.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, biomarcadores, neuropsicología.