

Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer

A. Robles^a, T. Del Ser^b, J. Alom^c, J. Peña-Casanova^d y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología*, con el refrendo del Comité Científico de la Sociedad Española de Neurología**

^aServicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña.

^bServicio de Neurología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

^cSección de Neurología. Hospital General Universitario. Elche. Alicante.

^dInstituto Municipal de Asistencia Sanitaria. Hospital del Mar. Barcelona.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer (EA) más reconocidos (NINCDS-ADRDA y DSM-IV) no permiten diferenciar adecuadamente la EA de otras demencias degenerativas para las que, sin embargo, se han formulado recientemente criterios de diagnóstico clínico. Es, pues, necesario actualizar los criterios diagnósticos de la EA para optimizar su especificidad, valorando sus manifestaciones clínicas más características, sus marcadores más reconocidos y los rasgos propios de otras demencias que suelen considerarse en el diagnóstico diferencial.

Según los conocimientos actuales, deben equipararse las alteraciones de la memoria, la conducta y las restantes funciones cognitivas y ejecutivas al establecer el diagnóstico sindrómico de demencia, que además requiere la coexistencia de un deterioro funcional relevante. Esto obliga a diferenciar con precisión los conceptos de "demencia" y "deterioro cognitivo leve". Por el momento, sólo puede diagnosticarse la EA cuando se ha establecido la existencia de demencia y ésta tiene unos rasgos cognitivos, conductuales y neurológicos característicos. Sin embargo, algunos marcadores diagnósticos parecen ser suficientemente precoces y específicos como para tratar de identificar los pacientes con deterioro cognitivo leve que sufren una fase incipiente de EA. Se proponen unos criterios de diagnóstico clínico de demencia, deterioro cognitivo

leve y EA más detallados y presumiblemente más específicos que los actuales.

Palabras clave:
Alzheimer. Criterios de diagnóstico. Demencia. Deterioro cognitivo ligero.

Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease

The most widely accepted criteria for Alzheimer's disease (AD) diagnosis (NINCDS-ADRDA and DSM-IV) do not allow to differentiate accurately between AD and other degenerative dementias which have recently formulated criteria for its clinical diagnosis. Therefore, it is necessary to bring AD diagnostic criteria up to date in order to optimise their specificity, by assessing its most specific clinical manifestations, its most representative markers and those features typical of other diseases which are usually taken into account for a differential diagnosis.

According to the latest reports on the subject, the disturbances suffered by memory, behaviour and the rest of cognitive and executive functions must be equally considered when establishing the syndromic diagnosis of dementia; this will always require the coexistence of an evident functional impairment. Due to this, the concepts of "dementia" and "mild cognitive impairment" should be clearly distinguished. For the time being, AD can only be diagnosed when dementia has been proved and this shows a series of cognitive, behavioural and neurological features which are representative of it. Nevertheless, some diagnostic markers appear to be precocious and specific enough to try to identify those patients who suffer from mild cognitive impairment due to an incipient stage of AD. We are

***Los miembros de ambos grupos aparecen listados al final del artículo.

Correspondencia: Dr. A. Robles.
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario.
La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. La Coruña.
Correo electrónico: aroblesb@meditex.es

Recibido el 1-06-01.

Aceptado para su publicación el 9-06-01.

suggesting some criteria for the clinical diagnosis of dementia, mild cognitive impairment and AD that seem to be more detailed and probably more specific than the existing ones.

Key words:
Alzheimer. Dementia. Diagnostic criteria. Mild cognitive impairment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo, que produce una demencia progresiva en la edad adulta y conduce a un estado de incapacidad absoluta, y a la muerte, en un período generalmente inferior a las dos décadas. Es la causa más frecuente de demencia en los países occidentales, por lo que siempre figura en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con deterioro cognitivo.

En la actualidad la EA es una entidad clinicopatológica definida por la asociación de una demencia lentamente progresiva y unos hallazgos histológicos consistentes en placas neuríticas y lesiones neurofibrilares corticales, en una cantidad que excede la que podría encontrarse en una persona no demente de la misma edad. No obstante, las diferentes opiniones sobre la importancia patogénica de las placas seniles, las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares, y la necesidad o no de que se desarrolle completamente el síndrome demencial para poder establecer el diagnóstico de EA, hacen que los límites nosológicos de la enfermedad no sean tan netos como sería deseable.

Según los criterios actuales más reconocidos (NINCDS-ADRDA¹ y DSM-IV²), el diagnóstico clínico de la EA se basa en comprobar la existencia de una demencia lentamente progresiva y excluir otras causas de trastorno cognitivo que pueden demostrarse mediante pruebas complementarias específicas como, por ejemplo, una hidrocefalia, un hematoma subdural crónico, un tumor cerebral, una neoplasia, una deficiencia crónica de vitamina B₁₂ o un hipotiroidismo intenso y persistente. Sin embargo, la diferenciación entre EA y otras demencias degenerativas es difícil ateniéndose solamente a estos criterios.

En los últimos años ha progresado mucho el conocimiento de las diferentes demencias degenerativas del adulto, definiéndose sus rasgos clínicos peculiares, incluido el perfil cualitativo y cronológico de sus alteraciones neuropsicológicas, sus manifestaciones en las modernas pruebas de neuroimagen estructural y funcional, y su asociación con parámetros genéticos y biológicos específicos. Esto ha permitido establecer criterios para el diagnóstico clínico de las principales demencias degenerativas no Alzheimer (degeneración frontotemporal³, demencia con cuerpos de Lewy⁴, parálisis supranuclear progresiva⁵) y de otras entidades que pueden formar parte del diagnóstico diferencial como, por ejemplo, la atrofia multisistémica⁶ o las encefalopatías

TABLA 1. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la demencia (1994)²

A.1. Deterioro de la memoria, y
A.2. Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas: Afasia Apraxia Agnosia Alteración de funciones ejecutivas
B. Intensidad suficiente de los trastornos A1 y A2 como para dificultar las actividades ocupacionales o sociales del paciente Las alteraciones constituyen un deterioro con respecto al nivel previo del individuo en esas funciones
C. Estos síntomas no se presentan exclusivamente durante un estado confusional

por priones⁷⁻⁸. Se ha establecido, asimismo, el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington.

El diagnóstico clínico de la EA será tanto más fiable (concordante con los hallazgos neuropatológicos) cuantos más datos "positivos" de la enfermedad se hayan obtenido a través de la historia clínica y la exploración neuropsicológica, más marcadores diagnósticos se hayan acumulado (genéticos, biológicos y de neuroimagen) y más datos "negativos" sean capaces de excluir, no sólo otras demencias total o parcialmente reversibles, sino también otras demencias degenerativas no Alzheimer. Este planteamiento implica la necesidad de actualizar los criterios de diagnóstico clínico de la EA, de tal manera que tengan en cuenta los conocimientos presentes sobre el perfil clínico y neuropsicológico de estos pacientes, los marcadores diagnósticos conocidos y los criterios de diagnóstico de otras demencias degenerativas de las que ha de diferenciarse⁹. De este modo, se podrá optimizar la especificidad de los criterios actuales de diagnóstico de las principales demencias degenerativas, al reducir la probabilidad de que las demencias no Alzheimer cumplan los criterios de la enfermedad de Alzheimer. La conveniencia de investigar esta revisión de criterios ha sido expresada recientemente por la Academia Americana de Neurología¹⁰.

DEMENCIA

El proceso neurodegenerativo de la EA comienza probablemente varios años antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas¹¹⁻¹⁴. Al carecer por el momento de marcadores fiables para detectar la EA en esa fase subclínica, su diagnóstico sólo puede hacerse cuando ya se observa un deterioro de las funciones cognitivas. Por ello, debemos establecer en primer lugar los conceptos de demencia y "deterioro cognitivo ligero" que mejor se ajusten a los conocimientos actuales.

Los criterios para el diagnóstico sindrómico de la demencia más universalmente utilizados son los de

TABLA 2. Criterios ICD-10 para el diagnóstico de la demencia (1992)¹⁵

A. Alteración de memoria (registro, almacenamiento y evocación)
B. Deterioro en el pensamiento y capacidad de razonamiento
C. El trastorno interfiere en las actividades cotidianas
D. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas
E. Las deficiencias duran más de 6 meses

la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-IV² (tabla 1), y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, ICD-10¹⁵ (tabla 2).

A pesar de ser los criterios diagnósticos de demencia más reconocidos y utilizados, ambos han sido objeto de críticas en los últimos años que deben ser consideradas. En primer lugar, ambos consideran obligatoria la objetivación de un trastorno de la memoria. Sin embargo, muchas de las demencias que siguen en frecuencia a la EA, como la demencia con cuerpos de Lewy, la degeneración frontotemporal y la demencia vascular, pueden cursar sin alteración de memoria importante durante meses o años, bien porque sea ligera o bien porque quede enmascarada por el predominio destacado de otras manifestaciones diferentes. Esa circunstancia explica que el subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología recomiende investigar la introducción de esta corrección en la definición de demencia¹⁰. Por otra parte, los trastornos del comportamiento pueden ser una manifestación primaria destacada y específica de algunas demencias, como ocurre en los pacientes con degeneración frontotemporal o con demencia con cuerpos de Lewy. Por tal motivo, parece conveniente equiparar el valor de las alteraciones de memoria, las alteraciones conductuales destacadas y las alteraciones de las restantes funciones cognitivas y ejecutivas, al establecer el diagnóstico sindrómico de demencia.

La demencia es un síndrome, cuyo diagnóstico es clínico, basado en la objetivación del deterioro de las funciones cognitivas respecto al estado previo del sujeto, mediante la exploración neuropsicológica. Esta exploración deberá ser suficientemente extensa como para registrar con seguridad dicho deterioro, seleccionando pruebas estandarizadas y puntuaciones de corte apropiados para la edad y el nivel de formación académica del paciente, teniendo en cuenta su actividad profesional. El explorador ha de tener experiencia suficiente como para discernir entre la dificultad o la incapacidad del paciente para resolver las pruebas neuropsicológicas y el bajo rendimiento debido únicamente a simulación, abulia, depresión u otras alteraciones psiquiátricas. La constatación de que el paciente presenta un deterioro respecto a su capacidad intelectual

TABLA 3. Criterios para el diagnóstico de la demencia

I. Alteraciones de al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:	
a. Atención/concentración	e. Praxias
b. Lenguaje	f. Funciones visuospaciales
c. Gnosias	g. Funciones ejecutivas
d. Memoria	h. Conducta
II. Estas alteraciones deben ser:	
a. Adquiridas, con deterioro de las capacidades previas del paciente comprobado a través de un informador fiable o mediante evaluaciones sucesivas	
b. Objetivadas en la exploración neuropsicológica	
c. Persistentes durante semanas o meses y constatadas en el paciente con un nivel de conciencia normal	
III. Estas alteraciones son de intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del sujeto, incluyendo las ocupacionales y sociales	
IV. Las alteraciones cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, aunque pueden ocurrir perturbaciones transitorias intercurrentes	

previa se hará mediante las declaraciones de un informador fiable, o bien mediante evaluaciones sucesivas.

Una condición fundamental para establecer el diagnóstico de demencia es que el trastorno cognitivo tenga una intensidad tal que perturbe por sí solo las actividades habituales ocupacionales y sociales del paciente. Esto incluye las actividades instrumentales propias de su edad y medio sociocultural que realizaba previamente de forma más o menos cotidiana y, en los grados más avanzados, incluso las actividades básicas de la vida diaria.

Por último, podría resultar inadecuado establecer una duración mínima del trastorno, como los 6 meses establecidos en los criterios ICD-10¹⁵, puesto que muchas demencias (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, hematoma subdural crónico, etc.) pueden desarrollarse en un plazo de tiempo inferior. Por otra parte, algunos síndromes confusionales transitorios pueden prolongarse durante varias semanas y deben diferenciarse de las demencias. Por ello, establecer un tiempo mínimo de evolución puede ser un criterio adicional muy útil para realizar estudios epidemiológicos, pero resulta arbitrario para la práctica clínica, en la que cada vez es más importante detectar precozmente el deterioro cognitivo. Además, el nivel de conciencia fluctuante propio del paciente con síndrome confusional agudo no es característico del paciente con demencia.

Con estas salvedades, proponemos los criterios para el diagnóstico de la demencia que se detallan en la tabla 3.

La demencia es un síndrome que puede estar producido por causas diversas. Una vez establecido el diagnóstico sindrómico, es necesario proceder al diagnóstico etiológico. En la actualidad, el diagnóstico de la causa más probable de la demencia se basa en los datos de la histo-

TABLA 4. Criterios para el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero

I. Alteración de una o más de las siguientes áreas cognitivas: a. Atención/concentración b. Lenguaje c. Gnosias d. Memoria	e. Praxias f. Funciones visuospaciales g. Funciones ejecutivas
II. Esta alteración debe ser: a. Adquirida, señalando un deterioro respecto a las capacidades previas del individuo b. Referida por el paciente o un informador fiable c. Objetivada en la exploración neuropsicológica d. De meses de duración y constatada en el paciente con un nivel de conciencia normal	
III. La alteración cognitiva sólo interfiere mínimamente en las actividades instrumentales o avanzadas de la vida diaria	
IV. La alteración cognitiva no se asocia a trastornos del nivel de conciencia	

ria clínica, las exploraciones física, neurológica y neuropsicológica, y ciertas pruebas complementarias.

DETERIORO COGNITIVO LIGERO

El “deterioro cognitivo ligero” (DCL) es un síndrome, incluido ya en los criterios DSM-IV² (*mild neurocognitive disorder*) e ICD-10¹⁵ (*mild cognitive impairment*), caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada de demencia.

El diagnóstico del DCL también se basa en la objetivación del deterioro cognitivo, en el paciente con nivel de conciencia normal, a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y el nivel académico del sujeto, teniendo en cuenta su actividad profesional. Es necesario constatar que las alteraciones son adquiridas, mediante la declaración de un informador fiable o bien por su objetivación en exploraciones diferentes. El paciente con DCL, a diferencia del demente, aún tiene recursos compensadores suficientes como para realizar sin dificultades notables, o con mínimas limitaciones, sus actividades diarias instrumentales. La duración mínima del DCL es imprecisa, aunque al menos de varios meses. Puede ser transitorio y reversible, o estacionario y con pocas variaciones en largos períodos de tiempo, o progresivo y convertirse en demencia sin un momento de transición claramente definido (tabla 4). El DCL, como la demencia, puede deberse también a múltiples causas.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Como entidad clinicopatológica, la EA puede diagnosticarse con seguridad en los pacientes con demen-

cia y con demostración de las lesiones histopatológicas características de la enfermedad, generalmente a través de autopsia. El hallazgo en el análisis genético de una de las mutaciones conocidas que producen la forma autosómica dominante de la enfermedad (en los genes de la presenilina 1 [cromosoma 14], de la presenilina 2 [cromosoma 1] y de la proteína precursora del amiloide [cromosoma 21]), en un paciente con demencia de presentación familiar autosómica dominante, también conduce al diagnóstico con una certeza muy próxima al 100%. No obstante, más del 95% de los casos de EA corresponde a la forma esporádica, y el médico debe afrontar el diagnóstico basado en datos clínicos, apoyado por pruebas complementarias a su alcance, que deberá seleccionar de una manera racional. Atendiendo a los conocimientos que tenemos en la actualidad sobre las manifestaciones de la EA y de otras demencias, proponemos los criterios para el diagnóstico clínico de la EA expuestos en la tabla 5.

Apartado I

La demencia mencionada en el apartado I debe entenderse tal y como se expresa en la tabla 3.

El inicio en la edad adulta es una característica de la demencia producida por la EA, aunque los casos publicados hasta la actualidad no permiten mantener la edad mínima o máxima en el intervalo de 40 a 90 años¹⁶⁻²⁰. En general, las primeras manifestaciones clínicas son más frecuentes después de los 65 años en las formas esporádicas, y más frecuentes antes de los 60 en las formas familiares.

Las manifestaciones de esta demencia aparecen de forma insidiosa, aunque a veces pueden pasar inadvertidas en su inicio y detectarse de forma subaguda coincidiendo con algún desencadenante identificable. Cuando aparecen los primeros síntomas, el proceso neuropatológico subyacente ya ha progresado probablemente durante varios años, sobrepasando lentamente el umbral de extensión degenerativa necesario para la expresión clínica. En algún caso, no obstante, otro proceso patológico intercurrente (p. ej., un ictus leve) puede acelerar el traspaso de ese umbral y hacer que los convivientes del enfermo sitúen en un corto período de tiempo la aparición de las primeras manifestaciones de la demencia.

La enfermedad neurodegenerativa no se detiene, por lo que la demencia debe progresar con el tiempo. Puede haber “mesetas” aparentes, pero una evolución estacionaria o remitente cuestiona el diagnóstico de EA.

Los trastornos de memoria son característicos de la EA y aparecen siempre en sus fases iniciales, salvo en algunos raros casos de EA focal cuyo diagnóstico exclusivamente clínico es prácticamente imposible.

Apartado II

Las diferentes entidades clínicas que producen demencia adoptan perfiles neurológicos y neuropsico-

TABLA 5. Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer

- I. Demencia
 - a) Inicio en la edad adulta
 - b) Instauración insidiosa, referida en meses o años
 - c) Evolución lentamente progresiva
 - d) Afección precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración
- II. Ausencia, en fases iniciales, de:
 - a) Parkinsonismo espontáneo
 - b) Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes
 - c) Síndrome cerebeloso
 - d) Síndrome piramidal
 - e) Alucinaciones visuales
 - f) Depresión mayor
 - g) Alteraciones destacadas del comportamiento
- III. Exclusión de otras causas de demencia
 - a) A través de las pruebas complementarias estándares
 - b) Ausencia de ictus cerebral reciente (6 meses)
- IV. Apoyan el diagnóstico:
 - a) Alteración en la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia
 - b) Alteraciones de la comprensión verbal, la fluidez verbal categorial y la orientación visuospatial en estadios iniciales
 - c) Presencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ en el gen que codifica la apolipoproteína E (Apo E)
 - d) Atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial), en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral, en la fase inicial de la demencia
 - e) Hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporoparietales, en PET o SPECT
 - f) Reducción del péptido βA_{42} e incremento simultáneo de la proteína τ en el líquido cefalorraquídeo
- V. Hacen improbable el diagnóstico:
 - a) Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos
 - b) Bradipsiquia intensa en fases iniciales
 - c) Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognitivas
 - d) Parálisis de la mirada vertical
 - e) Aparición de incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia
 - f) Atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva de lóbulos frontales y/o polos temporales, en estadio intermedio o avanzado de la demencia
 - g) Electroencefalograma, o cartografía cerebral, normal en estadios avanzados de la demencia

Enfermedad de Alzheimer probable

Deben cumplirse los criterios I, II y III y hallarse ausentes los elementos del criterio V

Enfermedad de Alzheimer posible

Se cumplen todos los criterios I, II y III, excepto uno de Ib, Ic o Id, o se da uno o más del criterio V

Enfermedad de Alzheimer confirmada

- Enfermedad de Alzheimer probable o posible + criterios neuropatológicos de EA, o
- Demencia
- + criterios neuropatológicos de EA
- + ausencia de otras alteraciones neuropatológicas que pudieran causar demencia, o
- Demencia familiar
- + presencia de una de las mutaciones conocidas como productoras de EA autosómica dominante (en los genes de la presenilina 1 [cromosoma 14], la presenilina 2 [cromosoma 1] o la proteína precursora del amiloide [cromosoma 21])

Deterioro cognitivo leve atribuible a enfermedad de Alzheimer incipiente

- Deben cumplirse las manifestaciones de I, en un paciente con "deterioro cognitivo ligero"
- Deben estar presentes los elementos de II y III, y
- al menos uno de IVa, IVb, IVc, y
- al menos uno de IVd, IVe, IVf, y
- hallarse ausentes los de V

Demencia combinada

Demencia
+ alteraciones clínicas o neuropatológicas características de al menos dos entidades nosológicas que podrían contribuir a la producción del deterioro cognitivo

Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada

- Enfermedad de Alzheimer probable
- + evidencia en la neuroimagen de lesiones vasculares cerebrales, o
- Demencia
- + criterios neuropatológicos de EA + presencia concomitante de lesiones cerebrales vasculares

lógicos característicos, sobre todo en las fases iniciales, aunque en algunos casos pueden aparecer síntomas infrecuentes, cuadros clínicos abigarrados o manifestaciones atípicas. Para diagnosticar la EA es necesario tener en cuenta tanto sus manifestaciones más habituales como las que son características de otras demencias degenerativas y no degenerativas. Así, un parkinsonismo no iatrógeno que aparece en el primer periodo de la demencia es sugestivo, por ejemplo, de una demencia con cuerpos de Lewy⁴, una parálisis supranuclear progresiva⁵ o una demencia vascular subcortical. Un parkinsonismo precoz muy asimétrico, a veces con signo de la "mano ajena", induce a sospechar una degeneración corticobasal. En la EA puede aparecer parkinsonismo, generalmente simétrico, en la fase de demencia avanzada, pero no de forma temprana. La inestabilidad de la marcha y las caídas frecuentes en el primer año de evolución hacen sospechar procesos como la parálisis supranuclear progresiva⁵ o la hidrocefalia de presión normal, pero no son manifestaciones tempranas de la EA. La presencia de un síndrome cerebeloso y/o corticospinal debe hacer pensar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob⁷⁻⁸, las lesiones vasculares o tumorales, el síndrome paraneoplásico, la hidrocefalia o la atrofia multisistémica⁶, así como en las alteraciones metabólicas y tóxicas o iatrógenas. La atrofia multisistémica no cursa con demencia en las fases iniciales⁶, aunque sí puede acompañarse de una alteración moderada de la memoria y de algunas funciones ejecutivas²¹. Las alucinaciones visuales, en un paciente con demencia incipiente que no tenga una psicosis previa ni tome fármacos de acción neurotrófica, son uno de los criterios clínicos de diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy⁴. Las alteraciones sobresalientes de la conducta, del estado afectivo o de la personalidad, constituyen lo más destacado en la forma de comienzo de la degeneración frontotemporal³. No es inusual que los pacientes con EA presenten en la fase inicial de la demencia ansiedad, irritabilidad, apatía, acentuación o leve alteración de ciertos aspectos de su personalidad, e incluso alguna idea paranoide, pero siempre es más llamativa la pérdida progresiva de memoria y de autonomía en las actividades instrumentales. También pueden presentar un estado de ánimo deprimido, pero no una depresión intensa con inhibición psicomotora acusada. No es posible cuantificar con precisión la duración de la fase inicial durante la cual la aparición de alguna de estas manifestaciones cuestiona el diagnóstico de EA, pero no deberían estar presentes, al menos durante los estadios iniciales de la enfermedad correspondientes al GDS (escala de deterioro global, de Reisberg) = 3 y 4 o CDR (escala clínica de demencia, de Hughes) = 0,5 y 1.

Apartado III

Para establecer el diagnóstico clínico de EA es imprescindible realizar un mínimo de pruebas complementarias que permitan excluir otras causas no degenerativas de demencia que pueden producir una

clínica similar a la de EA. Debe realizarse siempre un análisis de sangre, que incluya hemograma, VSG, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, GPT, γ GT, fosfatasa alcalina, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, T4 libre, TSH, vitamina B₁₂, ácido fólico y serología de lúes. Son pocos los casos de demencia producida por alguna de estas alteraciones, que en muchas ocasiones son sólo un factor agravante. No obstante, el diagnóstico de demencia tiene una gravedad suficiente como para justificar sobradamente el gasto que supone la realización de estos análisis a todos los pacientes, con el fin de detectar y tratar a tiempo a todos aquellos con una demencia eventualmente reversible. En cualquier caso, siempre debe reevaluarse al paciente tras el tratamiento, con el fin de identificar la posible presencia de otro tipo de demencia subyacente. La obtención de una neuroimagen encefálica (estructural o funcional) en todos los pacientes con demencia se justifica del mismo modo. Uno de sus objetivos es investigar la presencia de hidrocefalia, hematoma subdural crónico, neoplasia o lesiones vasculares, entre otras lesiones que conducen a adoptar medidas terapéuticas muy específicas, en ocasiones estabilizadoras o incluso curativas de la demencia. Asimismo, es aconsejable realizar un electrocardiograma y una radiografía del tórax, ya que el descubrimiento de una arritmia aún no diagnosticada, o de una lesión pulmonar indicativa de enfermedad sistémica o causante de insuficiencia respiratoria, por ejemplo, puede aportar datos valiosos para la comprensión del trastorno cognitivo, e indicar la necesidad de prescribir tratamientos que colaboren en la mejoría del mismo.

El rendimiento diagnóstico de algunas de las pruebas indicadas en los párrafos anteriores es bajo, pero su realización sistemática es importante para asegurar la homogeneidad de los diagnósticos y detectar todos los casos de demencia reversible.

Los datos de la anamnesis o de la exploración pueden suscitar algún diagnóstico alternativo e indicar la necesidad de realizar otras pruebas específicas, como el estudio inmunológico o hematológico exhaustivo, pruebas serológicas del VIH u otros gérmenes, análisis del líquido cefalorraquídeo, búsqueda de alteraciones genéticas específicas, electroencefalograma o cartografía cerebral, pruebas de neuroimagen funcional, técnicas de exploración cardiovascular e incluso, en casos excepcionales, biopsia de cerebro o de otros tejidos.

Los efectos que puede tener un ictus cerebral sobre las funciones cognitivas, aun cuando sean reversibles, pueden durar varios meses. Por tal motivo, no debe atribuirse a la EA la responsabilidad de una disfunción neuropsicológica objetivada en los primeros meses posteriores a un ictus. No obstante, el antecedente remoto de uno o más ictus no excluye el diagnóstico de EA, si el paciente había demostrado una buena función cognitiva posterior a los ictus y desarrolla mucho tiempo después, progresivamente, una demencia con las características de una EA. Si la enfermedad vascular cerebral puede evidenciarse a través de signos neurológicos focales secuenciales, o presencia de lesiones vasculares cere-

brales en la neuroimagen, o demostración anatomopatológica de estas lesiones, es razonable atribuir a esas lesiones una contribución al deterioro cognitivo. En esos casos resulta apropiado el diagnóstico "EA con enfermedad vascular cerebral asociada", así definido en los criterios NINDS-AIREN de la demencia vascular²².

Apartados IV y V

La EA es una entidad heterogénea. Características como la edad de presentación, las manifestaciones clínicas, la velocidad de progresión, la presencia o no de ciertas mutaciones o polimorfismos genéticos causales o predisponentes, y de algunos marcadores biológicos y de neuroimagen, así como la topografía y la proporción de las distintas lesiones histopatológicas características, tienen una heterogeneidad que no permite trazar una guía diagnóstica única y segura. No obstante, es razonable que cuanto más próximo sea el perfil clínico del paciente al esperado en la mayoría de los enfermos y más congruente con la EA sean los hallazgos obtenidos en las pruebas complementarias, mayor será la seguridad del diagnóstico clínico. Es decir, menor será la probabilidad de haber errado si el paciente llega a ser sometido a un estudio anatomopatológico confirmatorio.

Aceptando que la enfermedad comienza en la corteza entorrinal, y de ahí se va extendiendo al hipocampo y a las áreas de asociación cerebrales^{12-14,23-25}, con mayor intensidad inicial en las de la confluencia temporoparietal posterior, se comprende la cronología de la alteración neuropsicológica observada en la mayoría de los enfermos. Como la información (verbal o visuospatial) tiene dificultades para acceder a los circuitos límbicos de la memoria a través de la corteza entorrinal, la manifestación más precoz y característica es la dificultad para fijar información episódica en la memoria y establecer nuevos aprendizajes. Por ese motivo, las pruebas de aprendizaje con evocación diferida han demostrado una gran sensibilidad y especificidad diagnóstica²⁶⁻³⁰. Los pacientes con trastorno más selectivo de los mecanismos de la evocación (degeneración frontotemporal, demencias vasculares, etc.) son capaces de recordar más elementos al ofrecerles pistas semánticas, mientras que los sujetos con EA no se benefician de esta ayuda, por no haber sido capaces de fijar la información. En general, si un paciente no presenta dificultades para el nuevo aprendizaje, no tendrá una EA como causa de su trastorno cognitivo.

La atención selectiva y algunas funciones ejecutivas pueden deteriorarse precozmente, a continuación de la memoria³¹⁻³⁴. No obstante, estas alteraciones también se observan de forma temprana en otras demencias, como la demencia vascular³⁵, la demencia frontotemporal³⁶ y la demencia con cuerpos de Lewy³⁷⁻³⁹. La presencia de anomia, al principio selectiva para objetos infrecuentes, de trastorno de la función semántica y de alteración de la orientación visuospatial⁴⁰, en un estadio no avanzado de la demencia, son más caracte-

rísticos de la EA. Un paciente en el final de la fase incipiente y en la fase intermedia de la EA (estadios 4 a 6 de la escala GDS de Reisberg) debería obtener siempre puntuaciones anormales para su edad y nivel de formación académica en la prueba de denominación de Boston o en otro test similar. Suelen afectarse más intensamente la comprensión del lenguaje y la fluidez verbal categorial (función semántica) que la fluidez verbal obtenida con estrategias fonémicas o léxicas⁴¹, y el enfermo se encuentra desorientado, al principio en lugares que no frecuente y, posteriormente, en sitios más familiares. Un paciente con trastorno cognitivo de grado intermedio, que es capaz de desplazarse solo por lugares que no frecuente, es improbable que padezca una EA. Por otra parte, el notable enlentecimiento del procesamiento de la información es una cualidad neuropsicológica característica de las lesiones subcorticales^{42,43}. Una bradipsiquia intensa al principio de la demencia es improbable que se deba exclusivamente a una EA. Las fluctuaciones notables de las funciones cognitivas, entre unos días y otros, o incluso dentro de un mismo día, que ocurren de manera prolongada (no esporádicamente), son propias de la demencia con cuerpos de Lewy, de algunas demencias vasculares o metabólicas, y de los síndromes confusionales, pero no constituyen una característica de la EA.

En el apartado II ya se han mencionado las alteraciones neurológicas que se asocian a demencias no Alzheimer. La limitación de la mirada vertical, con mayor frecuencia de la mirada hacia arriba, es un dato clínico que se ha descrito en pacientes con enfermedades neurológicas diversas, algunas de ellas con demencia (demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, degeneración frontotemporal, gliosis subcortical progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia multiinfarto) y en muchos ancianos sin enfermedad neurológica. Cuando se desarrolla en un paciente con demencia de tipo subcortical, frecuentemente comenzando por el componente de mirada hacia abajo, la primera sospecha es la parálisis supranuclear progresiva⁵. En cualquier caso, una parálisis evidente de la mirada vertical que se descubre al examinar un paciente que presenta trastorno cognitivo, es un dato que reduce la probabilidad de que la EA sea el único proceso neuropatológico subyacente. Por otra parte, la aparición de incontinencia urinaria de origen neurológico durante la fase inicial de la demencia, es una característica de la hidrocefalia de presión normal, de la demencia vascular subcortical, de algunos casos de demencia con cuerpos de Lewy y de otras demencias con lesión estructural o disfunción metabólica de la región fronto-subcortical, pero no es una manifestación previsible de la EA incipiente.

Las pruebas complementarias pueden ofrecer datos valiosos para el diagnóstico diferencial de las diversas demencias degenerativas. El hallazgo en neuroimagen estructural, en la fase inicial de la demencia, de una reducción significativa del volumen de los hipocampos, proporcionalmente superior a la que pueda haber en el resto de la corteza cerebral, tiene una sensibilidad y un

poder discriminativo superiores al 80%, para el diagnóstico de la EA⁴⁴⁻⁴⁶. Cuando se utiliza la tomografía computarizada (TC) para esta observación, el plano de corte debe desviarse 15 o 20° en sentido caudal con respecto al eje orbitomeatal habitual⁴⁷⁻⁴⁸. En la neuroimagen funcional (SPECT, PET), el hallazgo de una hipoperfusión o hipometabolismo bilateral en las áreas corticales de asociación temporoparietales constituye un patrón de alta especificidad (superior al 80%) si se observa en la fase inicial de un paciente con trastorno cognitivo⁴⁸⁻⁵³. Puede aparecer antes de que sea visible la atrofia de los hipocampos en la neuroimagen estructural, pero desgraciadamente su sensibilidad es baja. Si se realiza una espectroscopia con resonancia magnética, el patrón de reducción del pico de N-acetil-aspartato y el aumento simultáneo del pico de mioinositol puede añadir valor a la mera observación morfológica del cerebro, pero aún no se han determinado sus valores predictivos⁵⁴. Otro aspecto a tener en cuenta es el momento evolutivo en que se realiza la exploración y el patrón de progresión de la atrofia cerebral. Así, la atrofia cortical observada en una TC o RM puede resultar inespecífica cuando se realiza en la fase inicial de la demencia. No obstante, una progresión superior a la esperada por efecto del envejecimiento, y la localización en la que esa progresión es más rápida, pueden servir de gran ayuda para el diagnóstico⁵⁵. Por ejemplo, la atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) que progresa de manera ostensible en lóbulos frontales y/o polos temporales, o aparece exclusivamente en esas localizaciones en estadio intermedio o avanzado de la demencia, es más propia de la degeneración frontotemporal³ que de la EA. El electroencefalograma de los pacientes con EA objetiva un enlentecimiento progresivo del trazado de base, y en el mapa de actividad bioeléctrica del cerebro un incremento progresivo de las bandas theta y delta⁵⁶⁻⁵⁹. Esta alteración electrofisiológica no es específica de la EA, pero puede ser útil para diferenciar estos pacientes de otros en los que no se altera el trazado, o sucede de forma tardía, como ocurre en muchos casos de degeneración frontotemporal³ y en pacientes con alteraciones psiquiátricas⁶⁰⁻⁶².

Entre los múltiples marcadores biológicos de la EA investigados, el hallazgo simultáneo en el líquido cefalorraquídeo de una reducción del péptido βA_{42} y un aumento de la proteína τ , es el parámetro que se asocia de forma más consistente con la EA desde sus fases más precoces^{63,64}, aunque no es 100% sensible ni específico, exige realizar una punción lumbar, y aún requiere una investigación más amplia para determinar su exacta utilidad⁶⁵.

Las más de 50 mutaciones que ya se han identificado en algunas familias con la forma autosómica dominante de la enfermedad deben buscarse tan sólo en los casos claramente hereditarios⁶⁶, que son menos del 5% del total. Muchos de estos casos familiares no poseen ninguna de las mutaciones referidas, lo que indica que aún quedan más por descubrir. También se conocen las cualidades genéticas que promueven alguno de los elementos de la cadena patogénica de la enfermedad

como, por ejemplo, la formación o la agregación del β -amiloide anómalo, favoreciendo la aparición de la EA esporádica. Se han descrito genotipos y polimorfismos genéticos predisponentes en los genes de la Apo E⁶⁷⁻⁷⁵ (cromosoma 19), de la α -1-antiquimotripsina⁶⁹ y de la presenilina 1⁷⁶ (cromosoma 14), de la α -2-macroglobulina⁷⁷⁻⁸⁰ y de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP)⁸¹⁻⁸⁶ (cromosoma 12), del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA)⁶⁹ (cromosoma 6), de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)⁶⁹ (cromosoma 3), de la interleucina 1 (IL-1)⁸⁷⁻⁸⁸ (cromosoma 2) y de la citocromo c oxidasa (COX-c)^{69,89,90} (ADN mitocondrial), entre otros. De momento podemos considerarlos factores de riesgo, pero no marcadores diagnósticos. Es posible que en el futuro sea útil observar de manera combinada todos los genes potencialmente involucrados en la patogenia de la enfermedad⁹¹, pero hasta el momento sólo la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E ha demostrado una potencial utilidad como ayuda al diagnóstico diferencial de los pacientes con demencia. No obstante, su valor predictivo positivo reducido (0,1)⁶⁸ y su posible asociación a otras demencias no Alzheimer⁹²⁻⁹⁵ hacen que este alelo constituya simplemente un elemento de apoyo al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, en los pacientes con demencia clínicamente compatible con esta enfermedad.

Referir los resultados de las pruebas complementarias que sugieren o hacen improbable la presencia de una EA no significa que se deban solicitar todas ellas a todos los pacientes con demencia. Basados en un principio de relación coste-beneficio, las pruebas deberán ser seleccionadas en función del grado de duda que nos planteé el diagnóstico, la disponibilidad de medios a nuestro alcance y la eficacia de los tratamientos que en cada momento existan para las demencias que figuren en el diagnóstico diferencial de mayor probabilidad de nuestro paciente. En la época actual, en que podemos diagnosticar y tratar precozmente demencias total o parcialmente reversibles, todos los pacientes con demencia deberían ser sometidos a un análisis de sangre y una prueba de neuroimagen, tal como se explicó anteriormente. En el presente, además, disponemos de criterios para el diagnóstico clínico de la demencia vascular y de las principales demencias degenerativas no Alzheimer, cuyo tratamiento difiere del tratamiento de la EA. Así, por ejemplo, los inhibidores de la acetilcolinesterasa están indicados en la EA⁹⁶⁻⁹⁸ y, probablemente, en la demencia con cuerpos de Lewy⁹⁹⁻¹⁰², pero no en la degeneración frontotemporal, en la que no se altera el sistema colinérgico¹⁰³; la levodopa puede ser útil para tratar el parkinsonismo asociado a la demencia con cuerpos de Lewy¹⁰⁴, pero no el que aparece en la fase tardía de la EA y de la degeneración frontotemporal; los neurolépticos deben ser utilizados con especial precaución en la demencia con cuerpos de Lewy¹⁰⁵ (sólo del grupo de los atípicos, y a dosis inferiores a las que se prescriben en las demás demencias). Además, diversos tratamientos

TABLA 6. Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer

	EA Pr	EA Pos
	Demencia	Demencia
I. a Edad adulta	X	X
b Instauración insidiosa (meses o años)	X	b
c Evolución lentamente progresiva (años)	X	b
d Alteración precoz de memoria/aprendizaje	X	b
II. a Sin parkinsonismo espontáneo en FID	X	X
b Sin ataxia o caídas frecuentes en FID	X	X
c Sin síndrome cerebeloso en FID	X	X
d Sin síndrome piramidal en FID	X	X
e Sin alucinaciones visuales en FID	X	X
f Sin depresión mayor	X	X
g Sin alteraciones conductuales destacadas en FID	X	X
III. a Exclusión de otras causas, con pruebas estándares ^a	X	X
b Sin ictus en los últimos 6 meses (en FID)	X	X
IV. a Anomia para objetos infrecuentes en FID		
b Alteración de comprensión verbal, fluidez verbal categorial y orientación visuoespacial en FID o en FMD		
c Genotipo Apo E homocigoto o heterocigoto para ε4		
d Mayor atrofia de la región temporomesial (RM o TC)		
e Hipoactividad TP posterior bilateral (SPECT o PET)		
f Descenso de βA ₄₂ + incremento de τ, en LCR		
V ^c a Predomina el componente expresivo en la afasia	X	
b Bradipsiquia intensa en FID	X	
c Fluctuaciones notables de las funciones cognitivas	X	
d Parálisis de la mirada vertical	X	
e Incontinencia urinaria no urológica en FID	X	
f Atrofia (RM o TC) o hipoactividad (SPECT o PET) exclusivamente frontal y/o temporopolar, en FMD	X	
g EEG o MAEC normales en fase de demencia avanzada	X	

^aEs obligatorio realizar a todos los pacientes al menos un análisis de sangre, que incluya hemograma, VSG, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, GPT, γGT, fosfatasa alcalina, Na, K, Ca, T4 libre, TSH, vitamina B₁₂, ácido fólico y serología de lúes, así como una prueba de neuroimagen estructural (resonancia magnética o tomografía computarizada del encéfalo), una radiografía del tórax y un electrocardiograma. El resto de pruebas complementarias mencionadas en los demás apartados son optativas.

^bSólo puede estar ausente uno de los aspectos marcados con este epígrafe.

^cEste apartado describe manifestaciones que deben estar ausentes en el paciente.

EA Pos: enfermedad de Alzheimer posible; EA Pr: enfermedad de Alzheimer probable; EEG: electroencefalograma; FID: fase incipiente de la demencia; FMD: fase intermedia de la demencia; LCR: líquido cefalorraquídeo; MAEC: mapa de actividad bioeléctrica del cerebro, cartografía cerebral; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple; TC: tomografía computarizada; TP: temporoparietal.

neuroprotectores podrían frenar la velocidad de progresión de la enfermedad¹⁰⁶⁻¹³⁵. Todo lo referido puede significar que, cuando estén disponibles en el centro solicitante, puede ser apropiado seleccionar la RM en vez de la TC, para valorar mejor el trofismo de los hipocampos y la posible presencia de lesiones vasculares subcorticales de pequeño tamaño, o solicitar una determinación del genotipo de la Apo E⁶⁸. Las demás pruebas sólo estarán indicadas en casos concretos de duda diagnóstica no resuelta con las pruebas iniciales, o cuando se realicen trabajos de investigación. No obstante, a medida que dispongamos de fármacos más eficaces, cobrarán nueva indicación los marcadores (genéticos, biológicos y de neuroimagen funcional) que pueden ofrecer resultados positivos en fases muy precoces de la demencia, o en la situación de trastorno cognitivo ligero precedente, o incluso en el periodo preclínico. En cualquier caso, independientemente de las pruebas que se realicen, deben figurar en unos criterios actuales, para que su resultado oriente al facul-

tativo al tomar la decisión diagnóstica. En estos criterios deberán integrarse paulatinamente los nuevos marcadores que se descubran, acoplándolos a los presentes en función de sus valores predictivos.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE

Este término identifica el máximo grado de seguridad diagnóstica basado en criterios clínicos. Cuando el paciente tiene demencia, exige que se cumplan las características básicas de este síndrome en la EA (I), incluido el trastorno neuropsicológico más frecuente en estos pacientes (dificultad para el registro de nueva información en la memoria [Id]), que no haya indicios clínicos de otras demencias (II, V) y que se excluyan mediante las pruebas complementarias mínimas obligatorias otras causas de demencia (III) (tabla 6).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POSIBLE

Este diagnóstico será aplicado a los pacientes en los que, a juicio del facultativo, la EA es la causa más probable de su demencia, a pesar de no cumplir todos los criterios de "EA probable". Se trata de un diagnóstico de alta sospecha de EA, no de un "cajón de sastre" donde cabe cualquier demencia de origen incierto. Por ese motivo, se detallan los aspectos del diagnóstico de máxima probabilidad cuya ausencia es permisible para el diagnóstico de "EA posible" (tabla 6). Son aspectos que, por la reconocida heterogeneidad de la enfermedad, en ocasiones no se manifiestan, o no lo hacen en el momento evolutivo en que habitualmente ya están presentes, o reflejan la alteración destacada de una parte del cerebro que generalmente no se halla tan afectada. La referencia por el informador de una instauración rápida de la demencia (Ib), una progresión más acelerada de lo habitual (Ic), poca dificultad para retener nueva información en la fase más incipiente (Id), así como la presencia de cualquiera de los factores "que hacen improbable el diagnóstico", podrían ser compatibles con la EA si el resto de manifestaciones del paciente no cumple criterios de las demás demencias no Alzheimer. Los demás parámetros "que apoyan" y "que hacen improbable el diagnóstico" pueden servir de ayuda al facultativo para tomar su decisión diagnóstica final.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CONFIRMADA

Este concepto exige la observación confirmatoria de las lesiones histopatológicas características de la EA, en el cerebro del paciente. Por el momento, la EA es una entidad clinicopatológica, por lo que es necesario que el paciente presente o haya presentado un trastorno de las funciones cognitivas. Si no se cumplen los criterios clínicos de EA (probable o posible), no sólo será necesario observar las lesiones histopatológicas de la EA (en cantidad y extensión espacial suficientes para cumplir los criterios anatomopatológicos), sino también excluir la presencia de otras lesiones potencialmente causales de demencia.

En los casos con demencia familiar, el hallazgo de una mutación genética productora de la EA permite realizar el diagnóstico sin confirmación anatomopatológica, puesto que no se ha descrito ningún sujeto con demencia y una mutación en los genes *APP*, *PS1* o *PS2* en el que la demencia se debiera a otra enfermedad no Alzheimer.

DEMENCIA COMBINADA

Las series clinicopatológicas recogidas en estudios poblacionales¹³⁶, o de pacientes muy ancianos¹³⁷,

demuestran que la demencia es debida muchas veces a la combinación de dos o más enfermedades causales, incluida o no la EA. La investigación clínica y neuropatológica se centra en la demencia nosológicamente pura a pesar de que, en términos poblacionales, la demencia combinada es muy frecuente¹³⁶. Aunque en la actualidad no hay criterios clínicos adecuados para identificar las variantes de demencia combinada, ni siquiera la conocida desde hace décadas como "demencia mixta" (EA con enfermedad cerebrovascular asociada), es aconsejable que, cuando haya evidencia clínica o neuropatológica de dos o más entidades nosológicas capaces de producir un deterioro cognitivo, se aplique el diagnóstico de "demencia combinada" y se clasifique el caso en un subgrupo diferente de las demencias puras.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ASOCIADA

En el caso particular, no infrecuente, de que el paciente cumpla los criterios para el diagnóstico clínico de "EA probable", y además haya evidencia (sustentada por neuroimagen o anatomía patológica) de enfermedad cerebrovascular, podemos sospechar razonablemente que las lesiones vasculares prestan una contribución al deterioro cognitivo, aunque éste se debería esencialmente a la EA. En estos casos puede asignarse el diagnóstico de "EA con enfermedad cerebrovascular asociada", de acuerdo con la denominación establecida en los criterios NINDS-AIREN²².

DETERIORO COGNITIVO LIGERO ATRIBUIBLE A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INCIPIENTE

Los marcadores diagnósticos disponibles en la actualidad no permiten hacer un diagnóstico preclínico seguro, pero sí pueden hacerse presentes con la suficiente precocidad y especificidad como para determinar con un alto grado de probabilidad qué pacientes con DCL se hallan en la fase incipiente de una EA. Diversas observaciones han señalado el valor predictivo, para que una DCL evolucione hacia EA, del alelo $\epsilon 4$ del gen de la Apo E^{138,139}, del hallazgo en el líquido cefalorraquídeo de un incremento de la proteína τ y una reducción del βA_{42} ¹⁴⁰, de la disminución del volumen hipocámpal en RM¹⁴¹⁻¹⁴⁴, y de la hipoactividad bilateral de la corteza temporoparietal (PET, SPECT)^{145,146}. Algunos trabajos no han encontrado útil la SPECT para predecir la evolución a demencia del DCL^{144,147-149}, y los demás parámetros no son específicos al 100%, por lo que es razonable exigir una gran aproximación del perfil clínico del enfermo al estimado como característico del paciente con EA, además de la presencia de algún marcador diagnóstico de alta especificidad (IVd y/o IVE y/o IVf) (tabla 7).

TABLA 7. Criterios clínicos para diagnosticar un “deterioro cognitivo leve atribuible a enfermedad de Alzheimer incipiente”

Paciente con síndrome de deterioro cognitivo leve ^a			
I	a	Edad adulta	X
	b	Instauración insidiosa (meses o años)	X
	c	Evolución lentamente progresiva	X
	d	Alteración precoz de memoria/aprendizaje	X
II	a	Sin parkinsonismo espontáneo	X
	b	Sin ataxia o caídas frecuentes	X
	c	Sin síndrome cerebeloso	X
	d	Sin síndrome piramidal	X
	e	Sin alucinaciones visuales	X
	f	Sin depresión mayor	X
	g	Sin alteraciones conductuales destacadas	X
III	a	Exclusión de otras causas, con pruebas estándares ^b	X
	b	Sin ictus en los últimos 6 meses	X
IV	a	Anomia para objetos infrecuentes	X ^c
	b	Alteración de comprensión verbal, fluidez verbal categorial y orientación visuospacial	X ^c
	c	Genotipo Apo E homocigoto o heterocigoto para $\epsilon 4^b$	X ^c
	d	Mayor atrofia de región temporomesial (RM o TC) ^b	X ^d
	e	Hipoactividad TP posterior bilateral (SPECT o PET) ^b	X ^d
	f	Descenso de βA_{42} + incremento de τ en LCR ^b	X ^d
V ^e	a	Predomina el componente expresivo en la afasia	X
	b	Bradipsiquia intensa	X
	c	Fluctuaciones notables de las funciones cognitivas	X
	d	Parálisis de la mirada vertical	X
	e	Incontinencia urinaria no urológica	X

^aLa definición del deterioro cognitivo ligero figura en la tabla 4.

^bLas pruebas descritas en III como obligatorias para los enfermos con demencia (tabla 6, epígrafe 1), así como las demás pruebas complementarias (IV.c, IV.d, IV.e, IV.f), actualmente son opcionales en los pacientes con DCL. No obstante, el diagnóstico “deterioro cognitivo ligero atribuible a enfermedad de Alzheimer incipiente” sólo podrá establecerse cuando se hayan realizado las pruebas necesarias para cumplir los criterios expresados en la tabla 7.

^cEl paciente debe cumplir al menos uno de los criterios marcados con este epígrafe.

^dEl paciente debe cumplir al menos uno de los criterios marcados con este epígrafe.

^eEste apartado describe manifestaciones que deben estar ausentes en el paciente.

LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple; TC: tomografía computarizada; TP: temporoparietal.

MÉTODO PARA LA REDACCIÓN DE LOS CRITERIOS

Los nuevos conocimientos sobre la etiopatogenia de los diferentes tipos de demencia y su expresión clínica, así como el descubrimiento de nuevos marcadores diagnósticos, han dado lugar a la publicación en los últimos años de criterios para el diagnóstico clínico de diversas demencias no Alzheimer y exigen matizar más las condiciones para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Por tal motivo, en una reunión del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias (GNCD) de la Sociedad Española de Neurología, celebrada en Barcelona el día 22 de enero de 2000, se reconoció la necesidad de actualizar los criterios para el diagnóstico clínico de la demencia y de la enfermedad de Alzheimer. Además, se planteó la conveniencia de procurar una identificación clínica de los pacientes con DCL que están iniciando la enfermedad de Alzheimer, frente a los que padecen un DCL de otra etiología, con el fin de facilitar la toma de decisiones terapéuticas específicas en la fase precoz del deterioro

cognitivo, y para mejorar la calidad de las investigaciones en este campo.

En la reunión mencionada fueron nombrados los cuatro autores de este artículo, que debían responsabilizarse de la redacción de los nuevos criterios. Los redactores escribieron un texto de partida, basados en un análisis exhaustivo de la bibliografía relacionada y en el criterio personal derivado de la propia experiencia. Además, seleccionaron un grupo de catorce expertos pertenecientes al GNCD, todos ellos destacados por sus aportaciones en las publicaciones científicas sobre aspectos clínicos de la demencia, a quienes solicitaron su opinión crítica sobre los detalles del texto redactado. Todos los comentarios de los miembros de este comité asesor fueron discutidos por los coordinadores de la redacción, añadiendo o suprimiendo del texto original todas las sugerencias recibidas que alcanzaron aceptación consensuada por éstos. Queremos hacer constar de forma expresa que algunos de los componentes del comité asesor discrepan de alguna de las ideas incluidas en el texto definitivo, aunque hay un acuerdo unánime sobre el valor eurístico de las distin-

tas propuestas del documento. Finalmente, el texto fue enviado a la presidenta y al comité científico de la Sociedad Española de Neurología, con el fin de obtener el refrendo de la asociación científica a la que pertenece el GNCD.

Tanto los redactores de este documento como los miembros del Grupo Asesor consideran que es necesario realizar en el futuro inmediato una validación prospectiva de los criterios presentados. Esta validación requerirá un contraste de los criterios propuestos para el diagnóstico clínico de EA frente al diagnóstico anatomopatológico según los criterios vigentes^{24,150,151}, así como una comparación simultánea con los criterios de diagnóstico clínico actualmente en uso¹. Los criterios de demencia y de DCL serán validados mediante el seguimiento evolutivo de los casos valorando también la fiabilidad interobservador. Obviamente, ésta es una tarea compleja y laboriosa que hay que organizar y financiar dentro de un proyecto multicéntrico, a la que se invita a participar a todos los neurólogos del GNCD y de la SEN.

*M. S. Barquero (Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid), F. Bermejo (Servicio de Neurología, Hospital 12 de Octubre, Madrid), R. Blesa (Servicio de Neurología, Hospital Clinic, Barcelona), C. Carnero (Servicio de Neurología, Hospital Torrecárdenas, Almería), J. L. Dobato (Unidad de Neurología, Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid), L. Galdós (Servicio de Neurología, Hospital Txagorritxu, Vitoria), M. L. García-De la Rocha (Servicio de Neurología, Hospital del Aire, Madrid), S. López-Pousa (Servicio de Neurología, Hospital Santa Caterina, Girona), J. M. Manubens (Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona), J. M. Martínez-Lage (Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona), D. Muñoz (Servicio de Neurología, Hospital Doce de Octubre, Madrid), J. Olazarán (CEP Hermanos Sangro, Madrid) y L. F. Pascual (Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza).

**J. García de Yébenes (coordinador) (Fundación Jiménez Díaz, Madrid), A. Gil-Nagel (Hospital Ruber Internacional, Madrid), A. Chamorro (Hospital Clinic, Barcelona), E. Díez-Tejedor (Hospital Universitario La Paz, Madrid), J. M. Manubens (Hospital Virgen del Camino, Pamplona), R. Leira (Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela), R. Luquín (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona) y F. Mateos (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington D.C., 1994.
3. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al, for the Consortium on Dementia with Lewy bodies. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
5. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
6. Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, et al. Consenso sobre el diagnóstico de atrofia multisistémica. *Neurología* 1999;14:425-8.
7. World Health Organization. Emerging and other communicable diseases, surveillance and control. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Ginebra, 9-11 de febrero de 1998. WHO / EMC / ZDI / 98.9. Disponible en: <http://www.WHO.org/emc/documents/tse/docs/whoemczdi989.pdf>.
8. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of New variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-82.
9. Reisberg B, Burns A, Brodaty H, Eastwood R, Rossor M, Sartorius N, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease. Report of an International Psychogeriatric Association Special Meeting Work Group under the cosponsorship of Alzheimer's Disease International, the European Federation of Neurological Societies, the World Health Organization, and the World Psychiatric Association. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):11-38.
10. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, 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;56:1143-53.
11. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, Buschke H, Katz M, Crystal H, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging* 1999;20:573-9.
12. Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:127-40.
13. Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:(Suppl 4):S85-8.
14. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271-8.
15. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.
16. Kowalska A, Forsell C, Florczak J, Pruchnik-Wolinska D, Modestowicz R, Paprzycki W, et al. A Polish pedigree with Alzheimer's disease determined by a novel mutation in exon 12 of the presenilin 1 gene: clinical and molecular characterization. *Folia Neuropathol* 1999;37:57-61.
17. Wegiel J, Wisniewski HM, Kuchna I, Tarnawski M, Badmajew E, Popovitch E, et al. Cell-type-specific enhancement of amyloid-beta deposition in a novel presenilin-1 mutation (P117L). *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:831-8.
18. von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia. Findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 1999;56:587-92.
19. Ezquerra M, Carnero C, Blesa R, Oliva R. A novel presenilin 1 mutation (Leu166Arg) associated with early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:485-8.

20. Ezquerro M, Carnero C, Blesa R, Gelpi JL, Ballesta F, Oliva R. A presenilin 1 mutation (Ser169Pro) associated with early-onset AD and myoclonic seizures. *Neurology* 1999;52:566-70.
21. Vidailhet M, Bonnet AM, Agid Y. Critères cliniques de diagnostic des atrophies multi-systématisées. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:17-21.
22. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
23. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993;33:403-8.
24. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
25. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991;1:103-16.
26. Knopman DS, Ryberg S. A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1989;46:141-5.
27. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:867-72.
28. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992;49:448-52.
29. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991;48:278-81.
30. Davis PE, Mumford SJ. Cued recall and the nature of the memory disorder in dementia. *Br J Psychiat* 1984;144:383-6.
31. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000;38:252-71.
32. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 1999;122:383-404.
33. Collette F, Van der Linden M, Salmon E. Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex* 1999;35:57-72.
34. Traykov L, Marcie P, Dalla Barba G, Boller F. La neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155(Suppl 4):S38-S43.
35. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-8.
36. Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:2277-84.
37. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:994-1000.
38. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn* 1996;31:148-65.
39. Galasko D, Katzman R, Salmon DP, Hansen L. Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain Cogn* 1996;31:166-75.
40. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:931-7.
41. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1992;49:1253-8.
42. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-9.
43. Brown RG, Marsden CD. Subcortical dementia: the neuropsychological evidence. *Neuroscience* 1988;25:363-87.
44. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:949-54.
45. Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:183-8.
46. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:51-4.
47. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179-83.
48. Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A, et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:190-4.
49. Meltzer CC, Zubieta JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, Frost JJ. Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of parital volume averaging. *Neurology* 1996;47:454-61.
50. Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1243-7.
51. Claus JJ, Van Harskamp F, Breteler MMB, Krenning EP, De Koning I, Van der Cammen TJM, et al. The diagnostic value of SPECT with ^{99m}Tc HMPAO in Alzheimer's disease: A population-based study. *Neurology* 1994;44:454-61.
52. Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD, et al. Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:765-70.
53. Johnson KA, Holman L, Mueller SP, Rosen TJ, English R, Nagel JS, et al. Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1988; 45:392-6.
54. Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD, et al. Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;187:433-7.
55. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51:993-9.
56. Almarcegui C, Pascual-Millán LF, Lorente-Lasala S, Bertol-Alegre V, Valdizán-Usón JR. Cartografía cerebral en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 1997;25:448-51.
57. Duffy FH, McAnulty GB, Albert MS. Temporoparietal electrophysiological differences characterize patients with Alzheimer's disease: a split-half replication study. *Cereb Cortex* 1995;5:215-21.
58. Passero S, Rocchi R, Vatti G, Burgalassi R, Battistini N. Quantitative EEG mapping, regional cerebral blood flow, and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Dementia* 1995;6:148-56.
59. Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, Endo S, Tanaka K, Kajiwara S, et al. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1994;89:56-64.

60. Primavera A, Novello P. Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. *Neuropsychobiology* 1992;25:102-5.
61. Kolibas E, Kesicky D. Možnosti pouzitia automatickej kvantitatívnej analýzy elektroencefalogramu v diagnostike demencie. *Cesk Psychiatr* 1992;88:85-90.
62. Brenner RP, Reynolds CF, Ulrich RF. EEG findings in depressive pseudodementia and dementia with secondary depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:298-304.
63. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's association and the National Institute of Aging working group. Consensus report of the working group on: "Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease". *Neurobiol Aging* 1998;19:109-16.
64. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58: 373-9.
65. Galasko D. CSF tau and Aβ42: Logical biomarkers for Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 1998;19:117-9.
66. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, et al. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective. *JAMA* 1997;277:832-6.
67. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;347:1091-5.
68. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E ε4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996;46:673-7.
69. Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, Beyreuther K. Genes contributing to Alzheimer's disease. *Molec Psychiatry* 1996;1:27-40.
70. Nalbantoglu J, Gilfix BM, Bertrand P, Robitaille Y, Gauthier S, Rosenblatt DS, et al. Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. *Ann Neurol* 1994;36:889-95.
71. Tsai MS, Tangalos EG, Petersen RC, Smith GE, Schaid DJ, Kokmen E, et al. Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 1994;54:643-9.
72. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
73. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:1467-72.
74. Mayeux R, Stern Y, Ottman R, Tatemichi TK, Tang M, Maestre G, et al. The apolipoprotein ε4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993;34:752-4.
75. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance MA, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-81.
76. Ezquerra M, Blesa R, Tolosa E, López-Pousa S, Aguilar M, Peña J, et al. The genotype 2/2 of the presenilin-1 polymorphism is decreased in Spanish early-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1997;227:201-4.
77. Myllykangas L, Polvikoski T, Sulkava R, Verkkoniemi A, Crook R, Tienari PJ, et al. Genetic association of α₂-macroglobulin with Alzheimer's disease in a Finnish elderly population. *Ann Neurol* 1999;46:382-90.
78. Marx J. New gene tied to common form of Alzheimer's. *Science* 1998;281:507-9.
79. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RCP, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genet* 1998;19: 357-60.
80. Liao A, Nitsch RM, Greenberg SM, Finckh U, Blacker D, Albert M, et al. Genetic association of an alpha2-macroglobulin (Val1000Ile) polymorphism and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:1953-6.
81. Hyman BT, Strickland D, Rebeck GW. Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein in beta-amyloid metabolism and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:646-50.
82. Van Uden E, Carlson G, St George-Hyslop P, Westaway D, Orlando R, Mallory M, et al. Aberrant presenilin-1 expression downregulates LDL receptor-related protein (LRP): is LRP central to Alzheimer's disease pathogenesis? *Mol Cell Neurosci* 1999;14:129-40.
83. Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Cottel D, Richard F, Neuman E, Guez D, et al. Is the LDL receptor-related protein involved in Alzheimer's disease? *Neurogenetics* 1999;2:109-13.
84. Beffert U, Arguin C, Poirier J. The polymorphism in exon 3 of the low density lipoprotein receptor-related protein gene is weakly associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999;259:29-32.
85. Hollenbach E, Ackermann S, Hyman BT, Rebeck GW. Confirmation of an association between a polymorphism in exon 3 of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1905-7.
86. Kamboh MI, Ferrell RE, DeKosky ST. Genetic association studies between Alzheimer's disease and two polymorphisms in the low density lipoprotein receptor-related protein gene. *Neurosci Lett* 1998;244:65-8.
87. Grimaldi LM, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, et al. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1 alpha gene polymorphism. *Ann Neurol* 2000;47:361-5.
88. Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, MacGowan S, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:365-8.
89. Davis RE, Miller S, Gernstadt C, Ghosh SS, Fahy E, Shinobu LA, et al. Mutations in mitochondrial cytochrome c oxidase genes segregate with late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:4526-31.
90. Hutchin T, Cortopassi G. A mitochondrial DNA clone is associated with increased risk for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:6892-5.
91. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999;399 (Suppl):A23-A31.
92. Arai H, Higuchi S, Muramatsu T, Iwatsubo T, Sasaki H, Trojanowski JQ. Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:1307.
93. Pickering-Brown SM, Mann DMA, Bourke JP. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease pathology in Lewy body disease and in other β-amyloid-forming diseases. *Lancet* 1994;343:1155.
94. Frisoni GB, Bianchetti A, Govoni S, Trabucchi M, Calabresi L, Franceschini G. Association of Apolipoprotein E E4 with vascular dementia. *JAMA* 1994;271:1317.
95. Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C. Apolipoprotein E ε4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-2.
96. Giacobini E. Invited review: cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: from tacrine to future applications. *Neurochem Int* 1998;32:413-9.
97. Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR. Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1999;33:441-50.
98. Jann MW. Pharmacology and clinical efficacy of cholinesterase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55 (Suppl 2):S22-S5.

99. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blinded, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
100. Querfurth HW, Allam GJ, Geffroy MA, Schiff HB, Kaplan RF. Acetylcholinesterase inhibition in dementia with Lewy bodies: results of a prospective pilot trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:314-21.
101. Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998;10:229-38.
102. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:794-802.
103. Francis PT, Holmes C, Webster MT, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM. Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. *Dementia* 1993;4:172-7.
104. Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:188-97.
105. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
106. Fricker J. From mechanisms to drugs in Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;349:480.
107. Schenk DB, Seubert P, Lieberburg I, Wallace J. β -peptide immunization. A possible new treatment for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:934-6.
108. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-7.
109. St George-Hyslop PH, Westaway DA. Antibody clears senile plaques. *Nature* 1999;400:116-7.
110. Weyer G, Babej-Dolle RM, Hadler D, Hofmann S, Herrmann WM. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997;36:73-82.
111. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-15.
112. Sjolholm B. Clinical improvement of memory and other cognitive functions by Ginkgo biloba: review of relevant literature. *Adv Ther* 1998;15:54-65.
113. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
114. Flynn BL, Ranno AE. Pharmacologic management of Alzheimer disease (part II): antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives. *Ann Pharmacother* 1999;33:188-97.
115. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;52:965-70.
116. Balderschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, et al. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian longitudinal study on aging. *Neurology* 1998;50:996-1002.
117. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-95.
118. Shumaker SA, Reboussin BA, Espeland MA, Rapp SR, McBee WL, Dailey M, et al. The women's health initiative memory study (WHIMS): a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Control Clin Trials* 1998;19:604-21.
119. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, et al. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;47:705-11.
120. Colaco CA, Ledesma MD, Harrington CR, Avila J. The role of the Maillard reaction in other pathologies: Alzheimer's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 5): 7-12.
121. Kapl D, Rudolphi KA. Neue pharmakologische Aspekte zum neurologischen Profil von Propentofyllin. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere* 1998;26:317-21.
122. Mielke R, Moller HJ, Erkinjuntti T, Rosenkranz B, Rother M, Kittner B. Propentofylline in the treatment of vascular dementia and Alzheimer-type dementia: overview of phase I and phase II clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(Suppl 2):S29-S35.
123. Kittner B, Rossner M, Rother M. Clinical trials in dementia with propentofylline. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826: 307-16.
124. Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rossner M, Smith RJ, Babic T, et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM-III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:320-8.
125. Augustinsson LE, Blennow K, Blomstrand C, Brane G, Ekman R, Fredman P, et al. Intracerebroventricular administration of GM1 ganglioside to presenile Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:26-33.
126. McLachlan DR, Smith WL, Kruck TP. Desferrioxamine and Alzheimer's disease: video home behavior assessment of clinical course and measures of brain aluminum. *Ther Drug Monit* 1993;15:602-7.
127. Flynn BL, Theesen KA. Pharmacologic management of Alzheimer disease (part III): nonsteroidal antiinflammatory drugs-emerging protective evidence? *Ann Pharmacother* 1999;33:840-9.
128. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Smith WL, Kalow W, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337:1304-8.
129. Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, Kokmen E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998;73:951-5.
130. Breitner JC. Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996;17:789-94.
131. Breitner JC. The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996;47:401-11.
132. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
133. Dannhardt G, Kohl BK. The glycine site on the NMDA receptor: structure-activity relationships and possible therapeutic applications. *Curr Med Chem* 1998;5:253-63.
134. Mohr E, Nair NP, Sampson M, Murtha S, Belanger G, Pappas B, et al. Treatment of Alzheimer's disease with sabeluzole: functional and structural correlates. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:338-45.
135. Aisen PS, Davis KL. The search for disease-modifying treatment for Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48(Suppl 6):S35-S41.
136. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999;174:45-50.
137. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-8.
138. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273:1274-8.

139. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. High apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann Neurol* 1996;39:548-51.
140. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winblad B, et al. Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 1999;273:5-8.
141. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-403.
142. De Leon MJ, Convit A, DeSanti S, Bobinski M, George AE, Wisniewski HM, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):183-90.
143. Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:131-8.
144. Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, Pelliccioli GP, Palumbo R, Gobbi G, et al. 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:133-8.
145. Rapoport SI. Discriminant analysis of brain imaging data identifies subjects with early Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):229-35.
146. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50:1563-71.
147. McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahirney G, Chertkow H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999;26:23-8.
148. Ishiwata A, Kitamura S, Nagazumi A, Terashi A. Artículo en japonés. Resumen en MEDLINE: cerebral blood flow of patients with age-associated memory impairment and the early stage of Alzheimer's disease. A study by SPECT using the ARG method. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1998;65:140-7.
149. Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Demonet JF, Ousset PJ, Puel M. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:601-8.
150. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Cxrain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (part II): standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-86.
151. The National Institute of Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(Suppl 4):S1-S2.