



# KNOW Alzheimer

Respuestas concretas  
a dudas reales

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN: Dr. Pablo Martínez-Lage

## Manual de consulta para Neurólogos

Dra. M.<sup>a</sup> Sagrario Manzano Palomo  
Dr. Guillermo García Ribas



[www.knowAlzheimer.com](http://www.knowAlzheimer.com)



# KNOW Alzheimer

Respuestas concretas a dudas reales

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN: **Dr. Pablo Martínez-Lage**

---

## Manual de consulta para Neurólogos

Dra. M.<sup>a</sup> Sagrario Manzano Palomo | Dr. Guillermo García Ribas



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continua del Sistema Nacional de Salud y el Consejo Catalán de Formación Continua de las Profesionales Sanitarias con **1,2 créditos**



## Dirección y coordinación

---

### Dr. Pablo Martínez-Lage Álvarez

Neurólogo. Centro de Investigación y Terapias Avanzadas  
de la Fundación CITA-Alzheimer (San Sebastián)  
Coordinador del proyecto Know Alzheimer

## Autoría

---

### Dra. M<sup>a</sup> Sagrario Manzano Palomo

Neuróloga. Servicio de Neurología  
Hospital Infanta Cristina (Parla, Madrid)  
Secretaria del Grupo de Estudio de Conducta  
y Demencias de la SEN

### Dr. Guillermo García Ribas

Neurólogo. Servicio de Neurología  
Hospital Ramón y Cajal (Madrid)  
Coordinador del Grupo de Estudio de Conducta  
y Demencias de la SEN

Patrocinado por:



Dirección editorial:



Avda. República Argentina, 165, pral. 1<sup>a</sup>  
08023 Barcelona

ISBN: 978-84-88116-60-4

D.L.: B. 10.406-2014

## Índice

<b>Prólogo</b> .....	5
<b>A) Diagnóstico, síntomas y biomarcadores</b>	
1. ¿Qué es la reserva cognitiva? .....	7
2. ¿Qué aportan los nuevos criterios diagnósticos de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer de la NIA-AA respecto a los criterios NINCS-ADRDA? .....	8
3. ¿Cómo podría definirse la enfermedad de Alzheimer prodrómica? .....	10
4. ¿Qué suponen los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer? .....	11
5. ¿Qué suponen los análisis del líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer y qué potencialidad tienen en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica? .....	12
6. ¿Qué suponen los radioligandos de amiloide como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer y que potencialidad tienen en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica? .....	13
7. ¿Qué papel juega la Apo-E en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer? ...	14
8. ¿Qué papel juega la genética en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer? .....	15
9. ¿Qué tests de cribado de la enfermedad de Alzheimer podrían ser los más útiles en la práctica clínica? .....	16
10. ¿Qué otros síndromes, además del amnésico, pueden verse al inicio de una demencia por la enfermedad de Alzheimer? .....	17
11. ¿Cómo se puede diagnosticar la enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy? .....	18
12. ¿Cómo se puede diferenciar la demencia frontotemporal no Alzheimer de la enfermedad de Alzheimer en casos dudosos? .....	19
13. ¿Qué papel juegan los genes de las degeneraciones lobares frontotemporales en el análisis de familias con esta patología? .....	20
14. ¿Sirve de algo realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer? .....	22

## B) Tratamiento farmacológico y no farmacológico

- |   |    |
|---|----|
| 15. ¿Cuándo y cómo se debería empezar a tratar a un paciente con la enfermedad de Alzheimer? .....  | 23 |
| 16. ¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con memantina en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer? .....  | 24 |
| 17. ¿Cuándo debe retirarse el tratamiento en pacientes con la enfermedad de Alzheimer? .....  | 26 |
| 18. ¿Existen evidencias suficientes para cambiar el tratamiento entre distintos colinesterásicos o para añadir memantina? .....                                       | 27 |
| 19. ¿Cuáles son las futuras terapias para la enfermedad de Alzheimer en función de los nuevos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad? ..... | 28 |

## C) Síntomas psicológicos y conductuales en la demencia

- |  |    |
|--|----|
| 20. ¿Qué principios básicos hay que seguir en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia tipo Alzheimer? ..... | 30 |
| 21. ¿Son los neurolépticos un factor de riesgo cardiovascular para los pacientes con demencia? .....   | 32 |

## D) Aspectos éticos y legales

- |   |    |
|---|----|
| 22. ¿Se debe comunicar el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer a los pacientes? .....                           | 33 |
| 23. ¿Cuándo y cómo se ha de hacer un consejo genético de demencia? .....  | 34 |
| 24. ¿Cómo se puede prevenir la aparición de demencia? .....   | 35 |
| 25. ¿Cómo puede un paciente donar su cerebro a la ciencia? .....  | 37 |
| 26. ¿Cómo se evalúa la competencia de un paciente con demencia? .....   | 38 |
| 27. ¿Puede conducir un paciente con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer o de deterioro cognitivo ligero? ..... | 39 |
| <b>Prueba de evaluación</b> .....   | 41 |

## Prólogo

La demencia en general, y la enfermedad de Alzheimer en particular, es una patología extraordinariamente prevalente y peculiar que exige para su adecuada atención y cuidado la participación de pacientes, familias y diversos grupos de profesionales de las redes sociosanitarias.

Su diagnóstico puede resultar complejo especialmente en las fases iniciales y su abordaje terapéutico está todavía sujeto a marcadas controversias. La dificultad que entraña la correcta identificación de los primeros síntomas por parte de los propios pacientes y sus allegados, las circunstancias en las que trabajan los médicos de la atención primaria, las vicisitudes de la coordinación entre primaria y especializada, la disponibilidad de medios diagnósticos, la utilización o no de biomarcadores, y muchos otros factores pueden contribuir a que se produzcan retrasos y errores en el diagnóstico e instauración de un tratamiento adecuado.

Se añaden además dilemas en cuanto a la comunicación del diagnóstico, asesoramiento ético y legal, papel de los profesionales en el seguimiento de pacientes y familiares durante todo el curso de la enfermedad, supresión del tratamiento, toma de decisiones al final de la vida y muchos otros. A pesar de las directrices formuladas por la Unión Europea hace ya cuatro años España sigue siendo hoy un país europeo sin un Plan Nacional de demencia y enfermedad de Alzheimer.

El **proyecto kNOW Alzheimer** surge como iniciativa conjunta desde la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria y la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA). La iniciativa se planteó con el objetivo de obtener un retrato actualizado de la realidad del manejo de los enfermos de Alzheimer en España. En concreto, se pretendió conocer cuáles son las actitudes de los distintos colectivos involucrados en el diagnóstico y manejo de la enfermedad, detectar sus necesidades de formación y analizar circunstancias susceptibles de mejoras que redundarían en una mejor atención a pacientes y familiares.

Para ello, en una primera fase del proyecto, se desarrollaron unos cuestionarios/encuesta, orientados específicamente a cada uno de los cinco colectivos implicados, que fueron puestos a disposición de todos aquellos profesionales y cuidadores interesados en participar, de forma libre y no incentivada. El periodo de recogida de datos acabó con un total de 1.642 encuestas cumplimentadas, que fueron luego analizadas por los diferentes grupos de trabajo.

El detalle de las encuestas realizadas y su contenido, así como los informes completos de los resultados obtenidos están disponibles para su consulta en la página web del proyecto ([www.knowalzheimer.com](http://www.knowalzheimer.com)).

El presente Manual es el resultado de dicho análisis, y pretende dar respuesta a las dudas y controversias detectadas con mayor frecuencia en las encuestas, ayudando así a profesionales y cuidadores a mejorar la calidad de la asistencia que prestan a los enfermos de Alzheimer.

Quiero agradecer, para finalizar, la participación de todos los implicados en este proyecto, desde los grupos de trabajo de cada sociedad hasta todos los profesionales y cuidadores que han participado cumplimentando las encuestas y enviando sus opiniones, sin olvidar la imprescindible colaboración de STADA, que ha proporcionado la necesaria financiación y el soporte logístico, técnico e informático al proyecto.

***Dr. Pablo Martínez-Lage Álvarez***

*Neurólogo. Centro de Investigación y Terapias Avanzadas  
de la Fundación CITA-Alzheimer Fundazioa (San Sebastián).  
Coordinador del proyecto Know Alzheimer*

## 1

## ¿Qué es la reserva cognitiva?

Es un concepto que permitiría explicar las diferencias individuales en el impacto sobre el rendimiento cognitivo que produce una determinada patología cerebral. Tendría que ver con el diferente punto de partida de cada individuo; parte cuando se inicia un proceso neurodegenerativo y las respuestas activas que permiten mantener una funcionalidad sin mermas aparentes. Todavía no están aclaradas las bases anatómicas de la reserva cognitiva. Algunos estudios neuroanatómicos han demostrado un mayor tamaño neuronal en sujetos con una mayor actividad intelectual.

Probablemente, una parte de esta mayor adquisición de capacidades tenga un sustrato genético (la reserva cerebral), pero es también un proceso activo a lo largo de toda la vida y modificable, convirtiéndose en uno de los objetivos de las intervenciones terapéuticas de las enfermedades neurodegenerativas. De hecho, el conocimiento de los factores que pueden aumentar la reserva cognitiva ha servido para evaluar y poner en marcha medidas preventivas frente a la enfermedad de Alzheimer que han mostrado un cierto grado de efectividad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Díaz-Urueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezau J. Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010; 45: 150-5.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserveconcept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8: 448-60.

2

## ¿Qué aportan los nuevos criterios diagnósticos de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer de la NIA-AA respecto a los criterios NINCDS-ADRDA?

Desde el año 1984 al 2011 los criterios de demencia han experimentado los cambios relativos a los avances en el conocimiento tanto de la biología como de la genética de la enfermedad. En la **Tabla 2-1** se muestra una comparativa de los puntos clave de ambos criterios diagnósticos. Hay que destacar fundamentalmente el límite de edad a la hora de poder incluir a los pacientes. De forma rígida, los criterios clásicos acotaban a los 40-90 años la edad en la que se podían incluir los enfermos, mientras que los actuales no marcan esta limitación.

Por otro lado, la posibilidad de considerar la conducta como una entidad independiente de las alteraciones cognitivas a la hora de poder diagnosticar a alguien de demencia supone un gran avance con gran aplicabilidad práctica.

Cabe destacar también el hecho de incluir el constructo deterioro cognitivo leve (DCL), no bien definido en el momento de la redacción de los criterios NINCDS-ADRDA, así como el fenotipo amnésico no enfermedad de Alzheimer y la probabilidad diagnóstica en estos casos de la enfermedad basada en los biomarcadores.

Como resumen, lo que realmente aportan los nuevos criterios se resume en cuatro pasos:

1. Decidir si alguien tiene una demencia.
2. Si esa demencia es debida a enfermedad de Alzheimer.
3. Si existe una progresión que permita aumentar la certeza diagnóstica.
4. Si hay evidencia por biomarcadores del proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lopez OL et al. Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (6): 532-41.
- McKhann G et al. 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 (7): 939-44.
- McKhann G et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3): 263-9.

**Tabla 2-1** Comparativa entre los criterios NINCDS-ADRDA y NIA-AA

	NINCDS-ADRDA (1984)	NIA-AA (2011)
<b>Criterios de demencia</b>	No facilitados	Facilita criterios para todos los tipos de demencia
<b>Enfermedad de Alzheimer probable</b>		
<b>Diagnóstico de demencia</b>	Alteraciones en dos dominios cognitivos basándose en la exploración clínica y documentadas por las pruebas cognitivas.	Alteraciones en dos dominios cognitivos, y amplía la definición a las formas de la enfermedad de Alzheimer <b>que no afectan a la memoria.</b>
<b>Aparición y progresión</b>	Empeoramiento progresivo de los síntomas de memoria y otras funciones cognitivas.	Aparición insidiosa y antecedentes claros de empeoramiento de la cognición por informe u observación.
<b>Edad</b>	40-90 años.	Sin limitación de edad.
<b>Trastornos neurológicos o sistémicos concurrentes</b>	Ausencia de los mismos que puedan justificar los déficits cognitivos.	No enfermedad cerebrovascular u otras afecciones concurrentes neurológicas o uso de medicación que afecte a la cognición.
<b>Síntomas conductuales y NRL</b>	Alteración de la conducta y del estado de ánimo (depresión), aumento del tono muscular, mioclonía, trastorno de la marcha.	Se consideran un "dominio" en la definición de demencia.
<b>Nivel de conciencia</b>	Ausencia de delirio, somnolencia, estupor/coma, otros.	No explicable por delirio u otro trastorno psiquiátrico grave.
<b>Pruebas analíticas</b>	Punción lumbar y analítica de sangre normal. TAC normal o con atrofia.	No indicado
<b>Biomarcadores</b>	No disponibles en 1984.	RM, PET y LCR. Investigación o ensayos clínicos.
<b>Formas familiares</b>	Si AP, sobre todo con biopsia, avalan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer	APP, PSEN1 y PSEN 2 aumentan la probabilidad; APOE4 no es bastante específico.
<b>Enfermedad de Alzheimer posible</b>		
<b>Afecciones concurrentes</b>	Trastornos sistémicos o NRL que, juntos o por sí mismos, puedan explicar los déficits cognitivos, y no se consideren causa de demencia.	Cumple criterios de enfermedad de Alzheimer pero existe enfermedad cerebrovascular, otro trastorno neurológico o un medicamento con efecto sobre la cognición.
<b>Presentaciones atípicas</b>	Variaciones en la presentación, aparición o curso clínico.	Presencia de una evolución atípica, aparición súbita o antecedentes insuficientes o documentación insuficiente del declive cognitivo.
<b>Dominio cognitivo simple</b>	Un solo déficit cognitivo, sin causa identificable.	Sustituido por demencia con cuerpos de Lewy.
<b>Fenotipo no-enfermedad de Alzheimer</b>	No tratado.	Como mínimo dos categorías de biomarcadores positivos (LCR Aβ, LCR tau, PET o RM) avalan la presencia de enfermedad de Alzheimer subyacente.

Modificado de Lopez *et al.*

3

### ¿Cómo podría definirse la enfermedad de Alzheimer prodrómica?

La Enfermedad de Alzheimer prodrómica, también llamada por Dubois, estado predemencia de la enfermedad de Alzheimer, es un término que hace referencia a aquella fase de la enfermedad en la que el individuo presenta alteración de la memoria episódica tipo "hipocámpica" (caracterizada por un déficit en el recuerdo libre que no mejora con claves semánticas), no lo suficientemente severa como para afectar a las actividades de la vida diaria y sin cumplir criterios de demencia. Además, debe existir una alteración en los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR) o en las pruebas de neuroimagen.

Esta fase se incluye actualmente en la nueva definición de enfermedad de Alzheimer.

El término de enfermedad de Alzheimer prodrómica debe desaparecer en un futuro si la enfermedad de Alzheimer se considera como un *continuum* entre los estadios de predemencia y demencia.

Por tanto, la enfermedad de Alzheimer prodrómica sería el equivalente al deterioro cognitivo leve definido por Petersen, pero seleccionando a todos aquellos con una biología compatible con enfermedad de Alzheimer, gracias a los biomarcadores.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer's Disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118-27.
- Petersen RC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56 (3): 303-8.

## 4

## ¿Qué suponen los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer?

**La denominación estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer incluye tanto los asintomáticos en riesgo como los presintomáticos.**

Ambos términos hacen mención al largo estadio asintomático entre los acontecimientos patogénicos a nivel cerebral más precoces de la enfermedad de Alzheimer y los primeros cambios cognitivos evidentes. Tradicionalmente, una fase preclínica o asintomática es reconocida *postmortem* a través de la confirmación histopatológica de enfermedad de Alzheimer en individuos cognitivamente normales antes de la muerte.

Hoy en día, los dos estadios preclínicos pueden ser definidos *in vivo*:

- Asintomáticos en riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer: este estadio puede ser identificado *in vivo* a través de la evidencia de amiloidosis en el cerebro (a través de PET de amiloide) o en LCR (concentraciones de amiloide, Tau o p-Tau). En la ausencia de conocimiento sobre el valor de estos cambios biológicos para predecir el desarrollo de la enfermedad, esta fase se denomina “estado de riesgo para la enfermedad de Alzheimer”. Se trata de un concepto aplicable sólo en el contexto de la investigación.
- Enfermedad de Alzheimer presintomática: este estado se aplica a individuos que van a desarrollar enfermedad de Alzheimer. Puede ser aplicado exclusivamente a familias que están afectas de mutaciones autosómicas dominantes (enfermedad de Alzheimer monogénica).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer’s Disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118-27.
- Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3): 280-92.

5

## ¿Qué suponen los análisis del líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer y qué potencialidad tienen en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica?

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue siendo de probabilidad en la vida de un sujeto. El acierto diagnóstico es elevado en la fase de demencia de la enfermedad, aunque la especificidad de los criterios utilizados es baja para diferenciar entre distintas enfermedades neurodegenerativas y el efecto de lesiones vasculares. Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) (betaamiloide, tau total y tau fosforilada) se correlacionan de manera muy específica con la presencia de patología Alzheimer, aunque su correlación con la sintomatología es bastante menor. La denominada “firma biológica” de la EA en el LCR es la disminución de los niveles de betaamiloide 42 y la elevación de tau total y fosfotau. Podemos encontrarnos con positividad de algunos biomarcadores en sujetos sin alteración cognitiva demostrable y no tienen una correlación lineal con el grado de destrucción neuronal. Tampoco tienen en cuenta la posibilidad de que las manifestaciones clínicas pueden ser debidas a la coexistencia de otras patologías degenerativas o lesiones microvasculares. Sin embargo, en sujetos con alteraciones cognitivas leves sin demencia, la positividad de estos biomarcadores incrementa nuestra capacidad de predecir su evolución a demencia en la práctica totalidad de los positivos

en un periodo de 4 años, mientras que en los negativos la evolución a demencia ronda el 20%. Estas evidencias, demostradas en varias series independientes, han llevado a proponer para este grupo de pacientes sintomáticos y con biomarcadores positivos el epígrafe de enfermedad de Alzheimer prodrómica.

La aplicabilidad en la práctica clínica se encuentra limitada por el elevado coeficiente de variabilidad de los kits disponibles en la actualidad. Precisa de unos procedimientos normalizados de trabajo preanalíticos y analíticos rigurosos. Los valores de referencia deben ser establecidos localmente, mediante el análisis de casos y controles.

Para tener un perfil diagnóstico y pronóstico más adecuado, se tienen que medir conjuntamente betaamiloide, tau total y tau fosforilada. No hay un índice de combinación aceptado, pero hay algunos índices obtenidos de muestras representativas. La combinación añade especificidad frente a otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia y evita la confusión que supone el hecho de la presencia de un 15-30% de patología Alzheimer asintomática en población anciana.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bordet R, Dartigues JF, Dubouis B et al. Biomarkers for the Early Stages of Clinical Development in Alzheimer's Disease. *Therapie* 2010; 65: 285-90.
- Molinuevo JL, Gispert JD, Dubois B et al. The AD-CSF-Index Discriminates Alzheimer's Disease Patients from Healthy Controls: A Validation Study. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36: 67-77.
- Jellinger KA, Bancher C. Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update. *J Neural Transm Suppl*. 1998; 54: 77-95.

6

## ¿Qué suponen los radioligandos de amiloide como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer y que potencialidad tienen en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica?

Los radioligandos de amiloide (RLA) (PIB, florbetapir, flutemetamol, florbetaben, F-AZD4694) marcan selectivamente el amiloide fibrilar. Los péptidos de betaamiloide son solubles; estos monómeros son los que se determinan mediante los análisis de LCR. La conformación beta de su estructura favorece la formación de pequeños complejos oligoméricos, que han mostrado una actividad sinaptotóxica y precipitante de la hiperfosforilación de tau. A medida que se unen péptidos de betaamiloide, se inicia un proceso de fibrilación que insolubiliza al betaamiloide extracelular, generando la placa de amiloide compacta. Los RLA han mostrado una elevada correlación con la carga de amiloide cerebral, mediante estudios realizados en pacientes con una expectativa de vida corta en los que se realizaron estudios *postmortem*. Los falsos positivos son casos de angiopatía amiloide cerebral, ya que marca el amiloide fibrilar depositado en los vasos, y la enfermedad con cuerpos de Lewy. También hay pacientes con demencia tipo Alzheimer clínica y análisis *postmortem* con lesiones de patología Alzheimer que son PET-amiloide negativos. Asimismo, tienen una buena correlación con la determinación de amiloide en LCR. El análisis de la señal requiere de una experiencia y de una técnica protocolizada, así como de controles de calidad rigurosos. La reciente autorización de algunos de ellos como herramienta diagnóstica clínica en la enfermedad de Alzheimer cambiará, sin duda, nuestra aproximación diagnóstica a esta enfermedad, y se están desarrollando guías para sentar indicaciones claras de solicitud de esta determinación.

Sus ventajas respecto a los análisis de LCR son claras: mínima intervención, grado de radiación tolerable, posibilidad de combinar PET-amiloide y PET-FDG (estado de enfermedad y funcionalidad cortical) y también de

correlacionar las imágenes con neuroimagen estructural por resonancia magnética. Las mayores limitaciones actuales son su elevado coste, la necesidad de un aparataje y programas de análisis de imágenes específicos y la inestabilidad de los radiotrazadores.

Se consideran indicaciones apropiadas para la PET-amiloide:

1. Pacientes con deterioro cognitivo ligero persistente o progresivo de origen no explicado.
2. Pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer posible.
3. Pacientes con demencia progresiva con una edad de inicio atípicamente temprana (definida como anterior a los 65 años).

Se consideran indicaciones no apropiadas:

1. Pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer probable.
2. Estimación del estadio o gravedad de la demencia.
3. Sobre la base de un genotipo APOE4.
4. Pacientes con quejas cognitivas que no se confirman en una evaluación adecuada.
5. En el contexto de sospecha de enfermedad autosómica dominante.
6. En personas asintomáticas.
7. Uso no médico (valoración de capacidad, contratación profesional, seguros médicos...).

### BIBLIOGRAFÍA

- Johnson K, Minoshima M et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med.* 2013; 9: 1-16.

Un gen involucrado en la enfermedad de Alzheimer se sitúa en el brazo largo del cromosoma 19, y constituye un polimorfismo de riesgo. Presenta una especial relevancia en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Codifica una proteína de 299 aminoácidos, denominada Apolipoproteína E (Apo-E), ya identificada como transportador de colesterol en sangre. Aunque no se han descrito mutaciones en esta proteína, existe una variante alélica, la  $\epsilon 4$ , que es la menos frecuente (aproximadamente un 15% del total) y que incrementa de manera sustancial el riesgo de padecer la enfermedad. Es conocido desde 1993 el hecho de que la Apo-E  $\epsilon 4$  es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Cientos de estudios han avalado que el inicio de la enfermedad es de 10 a 20 años más precoz en pacientes homocigotos para la forma alélica  $\epsilon 4$  de la Apo-E, con respecto a las formas alélicas  $\epsilon 2$  o  $3$  (constituyen el 7% y el 78% del total de apolipoproteínas, respectivamente).

Para algunos estudios el riesgo de desarrollar la enfermedad puede llegar a ser 6,1 veces mayor (1,6-27,9%) en sujetos con al menos un alelo Apo-E  $\epsilon 4$ , si se compara con sujetos que no son portadores. Sin embargo, aunque dicho riesgo se incrementa, su presencia no es necesaria ni suficiente para desarrollar la enfermedad.

La Apo-E influye en el depósito amiloide *in vivo*, interactúa con la parte soluble y fibrilar de  $A\beta$  *in vivo* e *in vitro* y modula la actividad neural del péptido *in vitro*. Es un componente de las placas seniles y de los depósitos periféricos de  $A\beta$  encontrados en el cerebro, plasma y líquido cefalorraquídeo.

Por tanto, las Guías de recomendación tanto de la EFNS como de la AAN (Guía: clase II-III) concluyen que la determinación rutinaria del genotipo Apo-E no se recomienda.

## BIBLIOGRAFÍA

- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type 2 allele and the risk of Alzheimer disease in late-onset families. *Science*, 1993; 261: 921-3.
- Hort J et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010. 17: 1236-48.
- Knopman DS 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.
- Peacock ML, Fink JF. Apo E  $\epsilon 4$  allelic association with Alzheimer's disease: Independent confirmation using denaturing gradient gel electrophoresis. *Neurology* 1994; 44: 339-41.

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo etiológicamente heterogéneo. Desde hace años se tiene constancia de la existencia de agregaciones familiares, con un patrón de herencia autosómico dominante (AD), de frecuencia escasa, en torno a un 5-10%, que ha servido como punto de partida de diversas investigaciones que intentan esclarecer los factores que pueden influir en su aparición.

Se han encontrado varios genes (APP, PSEN 1, PSEN 2), con un nexo común en cuanto al síndrome clínico al que se le relaciona, pero con diferencias en cuanto a la edad de debut y a los mecanismos patogénicos de dicha entidad. La Apo-E4 es analizada en otra de las cuestiones de este manual (ver tema 12).

El estudio molecular, en un paciente con enfermedad de Alzheimer y antecedentes familiares claros que sugieran una transmisión dominante, es recomendable, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como pronóstico. Es importante, como paso previo a plantearlo, advertir a los descendientes, ya que pasarían a ser portadores o no portadores. Han de aplicarse los mismos protocolos que son de seguimiento obligado en el caso de enfermedades neurodegenerativas graves de aparición tardía, como la corea de Huntington.

En cuanto al diagnóstico prenatal, remitimos al apartado de consejo genético de este manual. En ningún caso es aceptable la realización de tests en niños antes de los 18 años, salvo con finalidad diagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baiget Bastos M. Aspectos neurogenéticos. En: Manual de demencias. Barcelona: Prous Science, 1996; 106-114.
- López de Munain A. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, Lopez-Pousa, eds. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002; 157-68.
- Mc Connell LA et al. Genetic testing and Alzheimer disease: recommendations of the Stanford Program in genomics, Ethics and Society. *Gene Test*. 1999; 3: 3-12.
- Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*. 2009; 15: 80-6.

9

## ¿Qué tests de cribado de la enfermedad de Alzheimer podrían ser los más útiles en la práctica clínica?

Los tests de cribado tienen que cumplir una serie de requisitos para que sean aplicables en la práctica clínica. Su brevedad es la norma, ya que su intención no es diagnosticar sino peinar grandes sectores de la población. Deben ser aplicables independientemente del nivel cultural y estar validados en grupos poblacionales, no en muestras clínicas. No existe un test perfecto; si lo hubiese no habría tantos. La recomendación en este sentido sería conocer algunos tests de cribado, y utilizar sistemáticamente uno de ellos para poder comparar su rendimiento clínico.

Las recomendaciones que en su artículo de revisión proponían Villarejo y Puertas Martín siguen siendo válidas. Para una consulta de atención primaria, los tests breves, pero construidos en base a los conocimientos de la neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer, como el test de las fotos o el MIS, cumplen una función de cribado eficiente. En la consulta neurológica, se

utilizarán exploraciones intermedias como el test de los 7 minutos, el examen cognitivo de Addenbrooke o el MoCA, solos o combinados y ampliados en algunos casos con baterías breves de cribado de funciones ejecutivas (como la batería de eficiencia frontal de INECO). Y, ya en consultas de demencias, sería deseable la realización de exploraciones detalladas y tests con mayor sensibilidad en alteraciones del lenguaje y visuoperceptivas.

Los resultados de la encuesta realizada en el proyecto know Alzheimer han revelado que los tests de cribado que usan los especialistas son muy similares a los empleados en atención primaria (*Mini-Mental*, test del reloj, fluencia verbal...). Parece deseable una mejor coordinación que evite la repetición de pruebas, optimice la gestión del tiempo disponible de consulta y permita la realización de un examen del estado mental más profundo en la consulta del especialista.

### BIBLIOGRAFÍA

- Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los tests breves en el cribado de demencias. *Neurología*. 2011; 26 (7): 425-33.

10

## ¿Qué otros síndromes, además del amnésico, pueden verse al inicio de una demencia por la enfermedad de Alzheimer?

Ya se incluyen dentro de los nuevos criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer tanto las formas amnésicas, más frecuentes, como las no amnésicas, categorizadas en tres grupos:

- Presentación **lenguaje**: dificultad para encontrar palabras.
- Presentación **visuoperceptiva**: agnosia para los objetos, prosopagnosia, simultagnosia, y alexia.
- **Disfunción ejecutiva**: deterioro en el razonamiento, la capacidad de juicio y la solución de problemas.

La forma frontal o disejecutiva se caracteriza clínicamente por la precocidad de las alteraciones conductuales y por la repercusión del proceso sobre los tests frontales. Puede confundirse con otras demencias de perfil frontal, pero en la enfermedad de Alzheimer la memoria de evocación y las funciones cerebrales posteriores están alteradas, y los marcadores paraclínicos muestran los hallazgos característicos.

Los trastornos del lenguaje son frecuentes en la enfermedad de Alzheimer típica y se presentan en forma de afasia anémica en estadios iniciales, y afasia transcondicional sensitiva, de Wernicke o afasia global conforme

avanza la enfermedad. En las formas de presentación atípica de lenguaje, la afasia persiste aislada durante años. Generalmente, se trata de una afasia logopénica y sólo rara vez de tipo semántico. Los biomarcadores apoyan el diagnóstico, junto con una neuropsicología formal.

La forma apráxica comienza con una apraxia de ejecución, que suele afectar al hemisferio dominante, dando lugar a alteraciones en el brazo derecho junto con sincinesias, signo del miembro ajeno, alteraciones de la mirada conjugada lateral y mioclonias, todo ello semejante a la degeneración corticobasal.

También puede aparecer una apraxia ideomotora o ideatoria precoz, a la que se suma rápidamente la alteración visual compleja típica de las formas visuoespaciales.

Finalmente, las formas visuoperceptivas o llamadas atrofia cortical posterior (ACP), pueden incluir un síndrome de Balint, acromatopsia, alexia o llegar a la ceguera cortical. La afectación se produce fundamentalmente a nivel de áreas occipitales de asociación y corteza visual primaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberca R. Manifestaciones cognitivas y funcionales de la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, Lopez-Pousa, eds. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002; 195-205.
- McKhann G et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 263-9.

La enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL) es la segunda causa patológica neurodegenerativa en series necrópsicas de sujetos con demencia. Hasta un 50% de los casos presentan una coexistencia de patología Alzheimer, por lo que sus manifestaciones pueden superponerse entre ambas enfermedades. La patología Alzheimer disminuye la incidencia de alucinaciones visuales y de fluctuaciones, dos de las manifestaciones cardinales de la ECL. Los criterios clínicos de diagnóstico son muy específicos (en torno al 90%) pero poco sensibles (no mayor del 70%), debido a las dificultades en reconocer los síntomas cardinales, bien por falta de consenso claro en su definición (por ejemplo, fluctuaciones), bien por su

ausencia en fases iniciales o prodrómicas de la enfermedad (por ejemplo, parkinsonismo). Recientemente se han intentado refinar los criterios diagnósticos. Desde el punto de vista clínico, la presencia de anosmia, alucinaciones visuales, estreñimiento, llanto o gritos durante el sueño y quejas de memoria (ausencia de anosognosia de sus déficits) incrementa la sensibilidad del diagnóstico de ECL. Las exploraciones complementarias también incrementan los valores diagnósticos, fundamentalmente el hallazgo de menor atrofia de hipocampos y de disminución presináptica de dopamina estriatal o de inervación colinérgica cardíaca medidas por técnicas de medicina nuclear.

## BIBLIOGRAFÍA

- Auning E, Rongve A, Fladby T et al. Early and presenting symptoms of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 32: 202-8.
- Tirboschi P, Guerra UP. How to Distinguish Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer Disease? *Op Nucl Med J*. 2010; 2: 58-62.

12

## ¿Cómo se puede diferenciar la demencia frontotemporal no Alzheimer de la enfermedad de Alzheimer en casos dudosos?

La variante conductual de la enfermedad de Alzheimer es relativamente rara, y representa alrededor de un 10% de las series patológicas. La identificación clínica y su separación de las otras formas de neurodegeneración no Alzheimer con predilección frontotemporal (mayoritariamente con depósitos de proteínas tau y TDP-43) no es fácil. Los estudios realizados con confirmación anatomopatológica han mostrado una mayor frecuencia de hiperoralidad, perseveración y ausencia de espontaneidad, respecto a otras degeneraciones lobulares frontotemporales. La neuroimagen no permite una diferenciación consistente, aunque en los casos de

Alzheimer el grado de atrofia es menor que en otras alteraciones neurodegenerativas. En algunos casos con confirmación patológica se objetiva la “firma biológica” de la enfermedad de Alzheimer en el patrón de líquido cefalorraquídeo, con disminución de beta-amiloide.

La disponibilidad de radiofármacos para identificar la presencia de amiloide, como florbetapir, será sin duda una herramienta diagnóstica fundamental, especialmente en las formas de presentación precoz por debajo de los 65 años.

### BIBLIOGRAFÍA

- Habek M, Hajsek S, Zarkovick K et al. Frontal variant of Alzheimer's disease: Clinico-CSF pathological correlation. *Can J Neurol Sci.* 2010; 37: 17-31.
- Johnson JK, Head E, Kim R et al. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999; 56: 1233-39.

13

### ¿Qué papel juegan los genes de las degeneraciones lobaras frontotemporales en el análisis de familias con esta patología?

El concepto anatomopatológico de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) comprende una serie de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el depósito de 3 proteínas: proteína tau (40%), proteína TDP-43 (50%) y proteína FUS (9%). El depósito sería el resultado final de diversos procesos patológicos que pueden tener una base genética conocida. La expresión clínica de todas estas anatomías patológicas comprende los fenotipos con predominio conductual (demencia frontotemporal, variante conductual) o predominio del lenguaje (demencia semántica, variante afasia progresiva no fluente). Estos fenotipos

no permiten predecir la patología subyacente. Alrededor de un 40% de los pacientes con demencia frontotemporal tienen una historia familiar sugestiva de una herencia autosómica dominante. De estos casos, en alrededor de un tercio se puede demostrar una mutación patogénica. Las mutaciones se producen no sólo en los genes que codifican para las proteínas que se depositan, sino también en otros genes que codifican para proteínas descubiertas muchas veces por serendipia (**Tabla 13-1**). La determinación de progranulina en sangre puede ayudar a detectar casos con mutaciones en este gen.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ghosh S, Lippa CF. Clinical Subtypes of Frontotemporal Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013.
- Muñoz DG. Neuropatología de la demencia frontotemporal. *Neurología.* 2000; 15 Suppl 1: 2-8.

**Tabla 13-1** Alteraciones causadas por los diferentes tipos de depósitos de proteínas

Proteína depositada	Patología	Etiología	Observaciones
<b>Tau</b>	Cuerpos de Pick intraneuronales.	Esporádica (60%) Mutaciones en el gen MAPT (40%) (al menos 30 mutaciones conocidas, no todas patogénicas).	Enfermedad de Pick
	Ovillos neurofibrilares en neuronas y glía.		Demencia frontotemporal, parkinsonismo y amiotrofia.
	Ovillos neurofibrilares en neuronas.		
	Depósitos de tau amorfos en cerebelo y tronco.	Esporádica (99%).	Parálisis supranuclear progresiva.
	Astrocitos en penacho. Tau en glía.		Degeneración corticobasal.
	Células globosas. Depósitos neuronales. Placas astrocíticas. Degeneración en ganglios basales.		
Inclusiones granulares de fosfo-tau. Protrusiones dendríticas.	Esporádica.	Enfermedad de gránulos argirófilos.	
<b>TDP-43</b>	Tipo 1: Predominio depósito en neuritas largas. Sólo neuronal.	Esporádica.	Demencia semántica.
	Tipo 2: Inclusiones intracitoplasmáticas; neuronal y glial.	Esporádica. Expansión en gen C9ORFF.	Demencia frontotemporal conductual y asociación con enfermedad de motoneurona.
	Tipo 3: Inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares en "ojo de gato". Neuronales y gliales.	Esporádica. Mutaciones en el gen GRN (progranulina).	Demencia frontotemporal variante conductual. Afasia progresiva no fluente.
	Tipo 4: Frecuentes inclusiones intranucleares.	Gen VCP (proteína que contiene valosina). Gen CHMP2B (proteína modificadora de la cromatina 2b).	Demencia frontotemporal variante conductual. Asociación frecuente a enfermedad de motoneurona. Demencia frontotemporal con enfermedad de Paget y miopatía por cuerpos de inclusión.
	Inclusiones estriatales.	Esporádica.	Síndrome de Perry.
<b>FUS</b>	Neuritas distróficas. Inclusiones neuronales globosas.	Esporádica (90%). Mutaciones en el gen FUS (proteína fusionada en sarcoma).	Demencia frontotemporal variante conductual, psicosis prominente, atrofia de caudados.

Cabe primero puntualizar la terminología. El diagnóstico “precoz” de una enfermedad sería aquel que se realiza antes de los primeros síntomas. Cuando se habla del diagnóstico que se propone ante la aparición de los síntomas más iniciales de un proceso sería más acertado hablar de diagnóstico “temprano”. Es el caso de la enfermedad de Alzheimer cuando el diagnóstico se plantea en los momentos llamados predemencia o prodrómicos, cuando hay cambios cognitivos que se objetivan en la exploración en una persona que, por lo demás, no ha perdido autonomía para actividades sociales, laborales o familiares y, por tanto, no tiene demencia. Pero también cabe hablar de diagnóstico “temprano” en los casos de demencia leve en los que el impacto funcional puede no ser del todo llamativo y generar dudas en el médico. En cualquier caso, lo deseable es el diagnóstico “a tiempo”, cuando se hace la consulta, sin hacer esperar al enfermo y su familia hasta que el deterioro cognitivo, los cambios conductuales y el menoscabo funcional sean ya excesivamente claros.

Un 40% de los cuidadores encuestados en el proyecto kNOW Alzheimer cifraron en más de 6 meses el tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnóstico. Los motivos fueron, además de las listas de espera, que el médico de atención primaria no vio inicialmente motivo para la derivación, que se hicieron diagnósticos iniciales erróneos como “demencia senil” (13%), “depresión” (13%) o incluso “ausencia de patología” (7%). En un 8% de casos “el especialista no estaba seguro y dijo que había que esperar”.

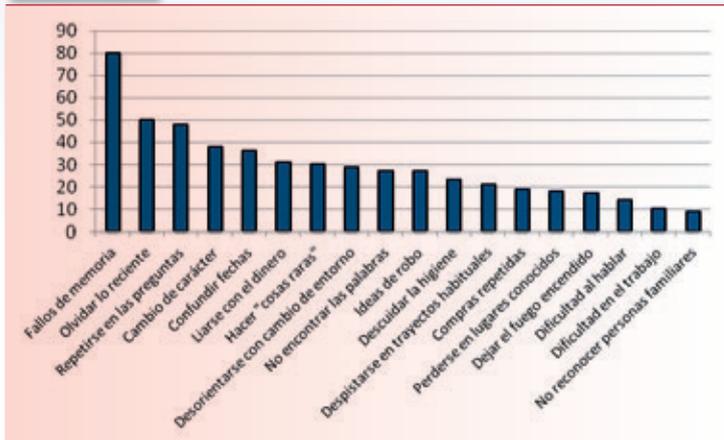
En España, una buena parte de las enfermedades de Alzheimer se diagnostican en fase de demencia moderada. Un estudio reciente ha aportado el dato de que transcurren hasta 30 meses entre la aparición de los primeros

síntomas y el momento del diagnóstico. Las posibles explicaciones a este aparente “retraso” en el diagnóstico han de buscarse tanto en el lado del paciente como en el lado del médico. Es posible que los pacientes (y sus familiares) tarden un tiempo en acudir al médico, bien porque achacan los primeros síntomas de fallos de memoria a cambios esperables con la edad o a cambios de tipo depresivo. Quizás este tiempo se esté acortando. En la encuesta kNOW Alzheimer, un 43% de los cuidadores afirmó que acudieron a consultar en los primeros seis meses después de notar los primeros síntomas, un 37% acudieron entre los 6 y 12 meses y un 20% tardaron más de 12 meses. No obstante, entre estos últimos, un 18% retrasaron la primera consulta siguiendo las recomendaciones de profesionales sanitarios, médicos, que restaron importancia a los síntomas.

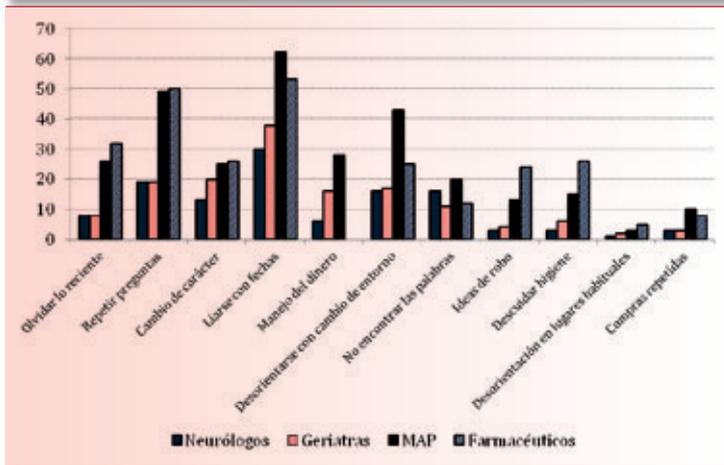
Entre los profesionales se han esgrimido diversos argumentos para justificar los casos en los que la enfermedad se diagnostica tarde. Quizás los médicos no están del todo “alerta” ante los primeros síntomas de la enfermedad. En la encuesta kNOW Alzheimer, los cuidadores mencionaron una serie de síntomas iniciales que habían observado en sus familiares. Cuando se preguntó a los médicos por estos cambios, no todos los interpretaron como primeros síntomas de una enfermedad de Alzheimer, sino como propios del envejecimiento. Entre ellos cabe mencionar: repetirse en las mismas preguntas, desorientarse con un cambio de entorno, cambios de carácter, dificultad para encontrar las palabras, preocupación por la higiene o tener ideas de robo (**Figura 14-1**).

Se ha argumentado también que parte del retraso en el diagnóstico podría deberse a que los médicos no cuentan con buenas herramientas diagnósticas. La encuesta

Figura 14-1



Porcentaje de profesionales que consideraron cada uno de los iniciales descritos por cuidadores como cambios más propios del envejecimiento normal que del inicio de una enfermedad de Alzheimer.



Cambios percibidos por los cuidadores como síntomas iniciales de la enfermedad (% de cuidadores que observaron cada síntomas al inicio de la enfermedad en la persona a la que cuidan).

kNOW Alzheimer ha puesto de manifiesto que un 42% de los neurólogos sólo cuentan con 20 minutos para una consulta y un 39% adicional dispone de 30 minutos. Si

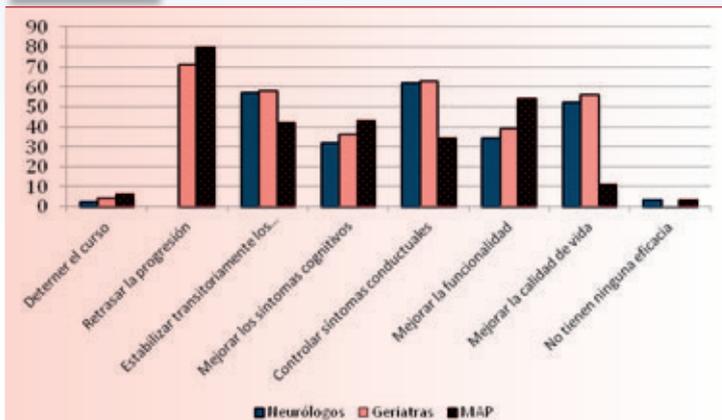
las principales herramientas diagnósticas para las fases más tempranas son la historia clínica y el examen cognitivo, es evidente que esta circunstancia debería corregirse; el tiempo de consulta es a todas luces insuficiente para llevar a cabo estas dos tareas de manera apropiada. La encuesta ha enseñado también que los tests de cribado usados por los especialistas son muy similares a los aplicados en atención primaria. Una mejora en la coordinación y la transmisión de la información entre primaria y especializada podría impedir la repetición de pruebas cognitivas y optimizar el aprovechamiento del tiempo de consulta. Satisface ver en la encuesta que la mayoría de los especialistas tienen posibilidad de solicitar una evaluación neuropsicológica o la hacen ellos mismos. Sí que habría que mejorar el acceso a pruebas complementarias más específicas (biomarcadores) en los casos más tempranos, tal como solicitan aproximadamente la mitad de los neurólogos y geriatras.

Algunos médicos pueden retrasar el diagnóstico para evitar dar "malas noticias". Según la encuesta kNOW Alzheimer, un 97% de los cuidadores declararon que les gustaría conocer cuanto antes si un familiar tiene Alzheimer, y un 94% que les gustaría conocer cuanto antes si ellos mismos tienen la enfermedad. La población no solo está preparada para recibir el diagnóstico, sino que expresa la voluntad de conocerlo cuanto antes. No en vano, un tercio de los cuidadores afirmaron que sintieron alivio al conocer el diagnóstico y otro tercio se llevó un buen disgusto pero en seguida pudo ponerse a afrontar el problema. De esta manera, aunque la noticia evidentemente no es buena, sí puede tener efectos beneficiosos.

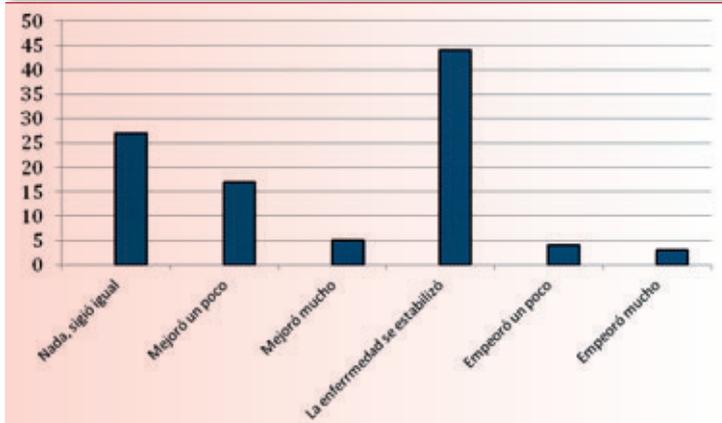
Por último, otra posible explicación al retraso que se produce en el diagnóstico podría estar en la actitud de algunos médicos, que consideran que si la enfermedad de Alzheimer no tiene tratamiento, tampoco el diagnóstico temprano va a aportar nada. De nuevo, los datos de la encuesta kNOW Alzheimer rebaten esta argumentación. Por un lado, dos de cada tres cuidadores observaron mejoría o estabilización de los síntomas tras comenzar el tratamiento; por otro, más de un 50% de los neurólogos y geriatras y más de un 40% de los médicos de atención primaria declararon que los fármacos anti-Alzheimer estabilizan transitoriamente el curso de los síntomas (Figura 14-2). En otras palabras, los tratamientos hoy disponibles ofrecen un efecto que, si bien puede ser transitorio, es beneficioso e importante. La literatura relacionada con los ensayos clínicos con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa refrenda además que el efecto es mejor cuanto antes se instaure la medicación.

En resumen, y respondiendo a la pregunta, el diagnóstico a tiempo sirve de mucho. Respeta el derecho y voluntad de conocer de pacientes y familiares, facilita el acceso a un tratamiento también temprano y ofrece a pacientes y cuidadores la posibilidad de organizarse y prepararse con tiempo y calma ante lo que ha de venir.

Figura 14-2



Percepción de la eficacia del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer en los grupos de profesionales (%).



Percepción de la eficacia del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer según los cuidadores (%).

## BIBLIOGRAFÍA

- Alom J, Baquero M, González-Adalid M. Estadio evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. Estudio EACE. Neurología 2013; 28: 477-87.
- Gauthier SG. Alzheimer's disease: The benefits of early treatment. Eur J Neurol. 2005; 12 (suppl3): 11-6.
- Olabarrieta M, Lopez O. Marcadores diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, Lopez-Pousa. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002; 225-42.

15

**¿Cuándo y cómo se debería empezar a tratar a un paciente con la enfermedad de Alzheimer?**

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) se desarrollaron como tratamiento después de descubrir que el déficit colinérgico empeora paralelamente el deterioro de la memoria y otros aspectos del funcionamiento cognitivo. El donepezilo es un inhibidor muy selectivo de la acetilcolinesterasa, la rivastigmina inhibe tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa y la galantamina, además de inhibir la acetilcolinesterasa, modula alostéricamente la estimulación de los receptores nicotínicos pre y postsinápticos. Los ensayos controlados doble ciego han demostrado que los tres tienen el potencial de mejorar levemente la

cognición, el funcionamiento diario y la conducta en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave durante períodos de tiempo entre 6 y 18 meses. A su vez, la mejoría que también se advierte en las actividades de la vida diaria disminuye el impacto emocional sobre el cuidador y reduce los costes.

Su uso debe contemplarse siempre que se realice el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, en cualquier fase, y siempre que no existan contraindicaciones absolutas de índole cardiopulmonar para su utilización.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease, *Lancet* 1976; 2: 1403.
- Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients, *Neurology* 2001; 57: 481-8.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease, *Neurology* 2001; 57: 613-20.

16

## ¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con memantina en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer?

La memantina actúa como antagonista no competitivo del glutamato en el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), de moderada afinidad y voltaje dependiente, mejorando potencialmente la transmisión de la señal y previniendo la entrada del exceso de calcio en las neuronas estimuladas por el glutamato, lo que supone un efecto neuroprotector (**Tabla 16-1**). En los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, la memantina mejora el déficit cognitivo, el funcionamiento en las actividades de la vida diaria y la conducta. A nivel cognitivo, se observa un aumento significativo del número de pacientes que mejoran en áreas del lenguaje, memoria y praxis.

En un metaanálisis realizado en 2007 por Windblad, se demostró una mejoría significativa en el *total score* del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), y analizando cada síntoma por separado, la mejoría era más manifiesta en los dominios de agitación y/o agresividad.

A nivel conductual, la memantina ejerce un efecto positivo tanto para el tratamiento de las alteraciones conductuales como para la prevención de las mismas, especialmente, como ya se ha visto, en agitación y agresividad, pero también en ideas delirantes, que se asocian con una rápida progresión de la enfermedad, mayor sobrecarga para el cuidador, institucionalización y aumento de los costes.

Sus efectos adversos son menores que los de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y un amplio ensayo controlado doble ciego con pacientes que antes tomaban donepezilo indicó beneficios sintomáticos al añadir la memantina. Se habla de un efecto sinérgico.

Los ensayos con pacientes con enfermedad de Alzheimer menos avanzada han puesto de manifiesto una tendencia hacia los efectos beneficiosos de la memantina, pero ante resultados contradictorios, no se ha obtenido la recomendación de uso en esta fase.

**Tabla 16-1** Características de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAChE) y la memantina

Característica	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Clase química	Piperidina	Carbamato	Alcaloide de fenantreno	Similar a la amantadina
Mecanismo primario	IAChE	IAChE	IAChE	Antagonista de los receptores NMDA
Otro mecanismo	Ninguno	IBuchE	Modulador de la nicotina	Antagonista de los receptores HT3
Vida media	70 horas	90 minutos	7 horas	70 horas
Metabolismo	Hepático CYP450, 2D6 y 3A4	Sináptico, aclaramiento renal	Hepático	Parcialmente hepático

La memantina, por tanto, está indicada una vez la enfermedad entra en fase moderada, convencionalmente con puntuaciones de *Mini-Mental* de 20 o inferiores. En ese momento de enfermedad moderada también los fármacos inhibidores de colinesterasa son eficaces y hay

trabajos que enseñan que la terapia combinada tiene una eficacia superior a la monoterapia. La instauración de memantina no tiene por qué acompañarse de la supresión del inhibidor de colinesterasa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cummings E, Schneider PN, Tariot N, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
- Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Mobius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18: 227-32.
- Farlow M. Enfermedad de Alzheimer. *Continuum. Demencia*. American Academy of Neurology, 2008; 9-37.
- Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23: 537-45.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1333-41.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 317-24.

Un tema controvertido es cuándo retirar los fármacos para la enfermedad de Alzheimer a lo largo de la evolución de la enfermedad. La respuesta es controvertida en fases muy severas, tanto para la memantina como para los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

En las fases leves y moderadas, no parece recomendable retirar el tratamiento ante una aparente “ausencia de efecto beneficioso”. La eficacia de los fármacos anti-Alzheimer a largo plazo, en el sentido de disminuir la pendiente de progresión de los síntomas, se ha observado en más de un estudio. Evidentemente, esta eficacia es difícil de observar en el paciente individual. Hay estudios observacionales que enseñan que el mantenimiento del tratamiento, especialmente la terapia combinada, a largo plazo, en comparación con la ausencia de tratamiento, puede retrasar significativamente la necesidad de ingreso en residencia. Por otro lado, un efecto beneficioso a largo plazo es la prevención de síntomas conductuales emergentes y, por tanto, la necesidad de medicación psicotrópica.

Hay que detener el tratamiento con estos fármacos cuando el paciente deja de beneficiarse de su uso, pero esto es algo difícil de determinar en los individuos con enfermedad de Alzheimer avanzada, cuando los

pacientes difícilmente interactúan de forma significativa con sus familiares o cuidadores. Si no se aprecian efectos adversos, puede valorarse cuidadosamente y de forma individualizada su retirada en las fases en las que ya no existe interacción aparente del paciente con el entorno y con la familia. En esta situación se debe individualizar la decisión a tomar, no existiendo guías de consenso de actuación.

En cualquier caso, es una decisión a tomar de forma consensuada entre médicos y familiares. Estos últimos comprenderán bien que en fases avanzadas del proceso es muy posible que el tratamiento no aporte nada y que no parece ético dar a nadie un tratamiento que no aporta nada. Entenderán también bien que la única manera de saber en esa situación si un tratamiento está siendo beneficioso es retirarlo y observar. Si la supresión se hace de manera progresiva y lenta, comenzando por el inhibidor de colinesterasa y reduciendo progresivamente las dosis, con el mismo patrón que cuando se instauraron pero en sentido inverso, se podrá detectar a tiempo cualquier cambio a peor y actuar reinstaurando la medicación. Muchos profesionales hemos pasado por la experiencia de ver empeorar a un enfermo, aun en fase avanzada, al que hemos suspendido la medicación, especialmente en la esfera de lo conductual y psicológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23: 537-45.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 317-24.

18

## ¿Existen evidencias suficientes para cambiar el tratamiento entre distintos colinesterásicos o para añadir memantina?

No hay ensayos clínicos en los que se cambie un inhibidor de la acetilcolinesterasa (IACE) por otro en base a motivos de ineficacia. Existen algunas series de casos abiertas en las que, por lo general, se realiza el cambio tras varios meses de tratamiento previo, no tras varios años, y se combinan motivos de pérdida de eficacia y aparición de efectos secundarios. En todos estos trabajos se evidencia que la aparición de efectos secundarios frente a un IACE no predice la aparición de los mismos efectos en el siguiente. También se ha observado que la ausencia de respuesta a un IACE no predice la respuesta a otro de su clase. Por tanto, se puede recomendar el cambio de un IACE por otro en caso de aparición precoz de efectos secundarios, tras una pausa y la completa resolución de los síntomas adversos. También puede recomendarse el cambio por percepción de ineficacia, realizándolo

de un día para otro y con una pauta de escalado rápido del nuevo IACE. No hay ninguna recomendación para los pacientes que tengan una pérdida de eficacia tras varios años de tratamiento con un IACE determinado.

En cuanto a la adición de memantina, diversos ensayos clínicos muestran evidencias de que la adición de memantina, sobre todo a donepezilo en fases moderadas de la enfermedad tiene un efecto beneficioso. Sin embargo, la combinación no ha mostrado beneficios en un ensayo clínico independiente realizado en pacientes con demencia grave. En este ensayo, la adición de memantina o la memantina sola no fueron mejores que el tratamiento de forma continuada con donepezilo. Lo que sí resultó fatal en este ensayo fue dejar al enfermo sin ningún tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5: 6.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
- Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366: 893-903.
- Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychoger.* 2010.

19

¿Cuáles son las futuras terapias para la enfermedad de Alzheimer en función de los nuevos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad?

La patología de la enfermedad de Alzheimer tiene dos características: depósito de betaamiloide y formación de ovillos neurofibrilares. La hipótesis amiloide es la que mayor grado de evidencia tiene actualmente. Existen evidencias de un procesamiento anormalmente mayor en la proteína precursora de amiloide (APP) que generaría un exceso de péptidos betaamiloide. Esto produciría daño sináptico y agregación intraneuronal

de proteína tau hiperfosforilada por mecanismos aún no bien establecidos.

Los péptidos betaamiloide tienen tendencia a la unión entre sí, formando oligómeros solubles que han mostrado propiedades tóxicas en estudios de laboratorio. La conformación proteica en beta de su estructura favorece la formación de fibrillas que se depositan

**Tabla 19-1** Estrategias terapéuticas basadas en la hipótesis amiloide

Fase patogénica	Mecanismo de acción	Ejemplos
Disminución de la producción de betaamiloide.	Inhibidores BACE 1.	AZD3839, RG7129, LY2886721.
	Activadores alfa-secretasa.	EHT0202, retinoides.
	Inhibidores gamma-secretasa.	Semagacestat, MK0752.
Disminuir la agregación de betaamiloide.	Antiagregantes beta.	Curcumina, tramiprosato.
Activar la eliminación.	Inmunización activa.	AN1792, CAD106.
	Inmunización pasiva.	Bapineuzumab, solaneuzumab, ganterenumab, IVIG.
	Activación de la actividad de la apolipoproteína E.	Bexaroteno.
	Favorecer la eliminación.	Recambio plasmático total.
Disminución de la fosforilación de la proteína tau.	Inhibidores de la GSK3.	NP103, azul de metileno, litio, selenio.
Miscelánea antidegeneración.	Antiinflamatorios.	Flurbiprofeno.
	Modificadores del metabolismo lipídico.	Atorvastatina.
	Agonistas / Antagonistas de la neurotransmisión.	<b>Donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina</b> , LU58054.
	Alimentos médicos.	<b>Souvenaid®</b> , Extracto de <i>Bacopa monniera</i> .
	Terapias hormonales.	Insulina intranasal, pioglitazona, leuprolide, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno/raloxifeno.
	Inhibición celular.	Imatinib.

generando placas difusas y placas compactas o seniles. Estas últimas generan una reacción astrocítica reactiva y distorsionan los axones, modificando la conectividad cortical. Las estrategias terapéuticas que se están ensayando en la actualidad se basan en este modelo patogénico, existiendo moléculas con propiedades específicas para cada paso. La mayoría de las estrategias ya

han sido ensayadas sin éxito en pacientes con enfermedad leve a moderada, pero se están ensayando ahora en fases más iniciales de demencia muy leve o estadio prodrómico o predemencia. Los ensayos más avanzados se encuentran en fases preliminares, por lo que no se puede esperar la comercialización de un fármaco en los próximos años (**Tabla 19-1**).

## BIBLIOGRAFÍA

- Woodward J. Drug Treatments in Development for Alzheimer's Disease. J Pharm Pract Res. 2012; 42: 58-65.

20

## ¿Qué principios básicos hay que seguir en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia tipo Alzheimer?

Hemos de tener en cuenta que el primer paso en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SCPD) consiste en una adecuada valoración y corrección de los factores desencadenantes o de los potenciales factores facilitadores. En general, la intervención no farmacológica debe ser la primera elección en el tratamiento, si bien el uso de fármacos complementa estas terapias y está claramente indicado en los SCPD moderados o graves por la disrupción que presentan. Dentro de la constelación de SCPD hay que definir lo mejor posible los que presenta cada paciente, su duración y el grado de disrupción que genera en el entorno en el que se encuentra el paciente. Esto minimizará el número de fármacos a utilizar, hará más fácil fijarse objetivos de efectividad terapéutica y ayudará al cuidador principal a identificar mejor los objetivos perseguidos con el tratamiento.

A la hora de la utilización de fármacos en ancianos demenciados, hay que tener en cuenta aspectos que pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los principios activos. Por lo general, los aspectos más relevantes son: malnutrición frecuente y sarcopenia, cambios en la función renal e hipoalbuminemia relativa, que modifican las concentraciones de fármaco libre e hipersensibilidad a efectos sedantes.

También hay que reconocer la posibilidad de enfermedad con cuerpos de Lewy, que presenta hipersensibilidad a antagonistas dopaminérgicos y también a agonistas dopaminérgicos.

En muchos casos, los resultados del tratamiento tardan algunas semanas en alcanzarse. También es esperable que haya modificaciones de las respuestas. Las enfermedades son progresivas y se pueden producir cambios en la estructura y neuroquímica cerebrales.

### FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Su prescripción se basa en sus efectos sobre la intensidad de los síntomas conductuales positivos, alucinaciones y delirios, y pueden tener un efecto tranquilizante y sedante. Todos los antipsicóticos han sido empleados en el tratamiento de los SCPD, aunque la risperidona es el único que tiene una aprobación formal específica. Los ensayos clínicos han mostrado un efecto significativo, aunque pequeño, sobre todo en la agresividad. En menor medida sobre los síntomas positivos. Estos efectos se observan cuando se toma por un periodo de 6-12 semanas, más allá de este periodo su utilidad es más controvertida. Es esperable obtener un beneficio terapéutico en la mitad de los casos en que se utilicen antipsicóticos, por lo que una evaluación en las primeras 4 semanas sería recomendable para decidir sobre su efectividad y necesidad de mantenerlos. A partir de las 12 semanas, la retirada de medicación no suele conllevar una reaparición de los SCPD. Además, existe la preocupación por el riesgo vascular y metabólico de este grupo terapéutico. Su uso es necesario muchas veces, pero su retirada precoz debe estar en mente desde el primer momento.

## FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y ANTICOMICIALES

Existen evidencias de que fármacos como la sertralina y el citalopram tienen utilidad en la agitación. Algunos de ellos, con efecto dopaminérgico o melatoninérgico, pueden ser útiles en la apatía y los cambios circadianos típicos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. También hay evidencias anecdóticas de la reducción de síntomas psicóticos con los antidepresivos. Hay que prestar atención a la posibilidad de que induzcan desinhibición y cuadros hipomaniacos, sobre todo si la prescripción se hace en fases iniciales y con objetivos sintomáticos distintos de la mejora del estado del ánimo.

Los anticomiciales se han utilizado también para el control de conductas de agitación y de agresividad en personas con demencia. Las evidencias son de bajo grado y, por lo general, se utilizan como combinación con otras clases terapéuticas.

## INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA (IACE) Y MEMANTINA

Se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar los efectos sobre la conducta de los fármacos antidemencia. En un ensayo clínico, el donepezilo demostró evitar la aparición de síntomas de conducta en una población de enfermos de Alzheimer moderado-grave. También la memantina ha presentado evidencias positivas en el manejo de la agitación-agresividad. Los IACE reducen también la intensidad de los síntomas conductuales asociados a la enfermedad con cuerpos de Lewy.

## FÁRMACOS HIPNÓTICOS

Los trastornos de sueño son muy frecuentes en la enfermedad de Alzheimer, y probablemente uno de los síntomas más precoces de esta enfermedad. Como en otros aspectos, el tratamiento no farmacológico es primordial. Desde el punto de vista farmacológico, los hipnosedantes de acción corta (zolpidem, zopiclona, zaleplon) serían los más recomendables en el manejo inicial, evitando así las benzodiazepinas. También se han utilizado fármacos antidepresivos con acción sedante (trazodona, mirtazapina).

## BIBLIOGRAFÍA

- Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM et al. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012; 11: 78-86.
- Hogan DB, Bailey P, Black S et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ.* 2008; 179: 1019-26.
- Omelan C. Approach to managing behavioural disturbances in dementia. *Can Fam Physician.* 2006; 52: 191-9.

21

## ¿Son los neurolépticos un factor de riesgo cardiovascular para los pacientes con demencia?

La prescripción de neurolépticos para indicaciones distintas del manejo de la esquizofrenia y la fase de manía del trastorno bipolar se incrementó durante la primera década de los años 2000. Los estudios de seguridad mostraron un incremento consistente de la mortalidad cardiovascular en ancianos tratados que era más o menos independiente del fármaco prescrito, de la gravedad de la demencia o de factores bio-demográficos de los pacientes tratados, excepto la edad. El tiempo de duración de la prescripción, mayor de 3 meses, incrementaba el riesgo de eventos cardiovasculares de forma significativa. Se han buscado las causas de esta asociación invocándose alteraciones

metabólicas, alteración de la relajación miocárdica (medida por incrementos en el intervalo QTc), alteraciones reológicas y favorecedoras de la hipoperfusión cortical cerebral.

La recomendación indica evaluar los casos que sea necesaria la prescripción de un neuroléptico evaluando su efectividad y procurando realizar una retirada en menos de 3 meses. Para los neurolépticos distintos de haloperidol y risperidona, se ha de justificar su uso fuera de indicación y advertir al paciente o su representante legal de los riesgos implícitos de este tipo de intervención farmacológica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bodén R, Edman G, Reutfors J, Ostenson CG, Osby U. A comparison of cardiovascular risk factors for ten antipsychotic drugs in clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 371-7.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf.* 2010; 33: 273-88.

22

## ¿Se debe comunicar el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer a los pacientes?

La comunicación del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer representa un importante estrés emocional, tanto para el paciente como para el cuidador.

En España se realizó un estudio sobre el impacto emocional de la comunicación del diagnóstico a 33 pacientes consecutivos con enfermedad de Alzheimer y a sus cuidadores. De ese total, 26 pacientes decidieron conocer el diagnóstico, y se observó que en ellos no se

produjo un importante cambio clínico o emocional. Sin embargo, los cuidadores sí se mostraron muy afectados tras saber el diagnóstico.

Concluyeron que el diagnóstico supone un mayor impacto emocional en los cuidadores y, por tanto, debe dárseles seguimiento ante la posibilidad de desarrollo de síntomas depresivos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lladó A, Antón-Aguirre S, Villar A, Rami L, Molinuevo J. Psychological impact of the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurología*. 2008; 23 (5): 294-8.

El estudio genético de un paciente con enfermedad de Alzheimer y antecedentes familiares claros que sugieran una transmisión autosómico dominante se podría considerar tanto con una finalidad diagnóstica, como para establecer un pronóstico considerando este escaso grupo de enfermos genéticamente determinados, pequeño pero homogéneo.

Aunque esta información no se solicitase expresamente por parte del paciente o sus familiares, antes de realizar esta prueba se debe advertir de que la realización de ésta podría situarnos ante la certeza de encontrarnos con una enfermedad genética transmitida con una herencia dominante, y que su aplicación a los descendientes nos permitiría pasar de adjudicar unos riesgos teóricos del 50% a una certeza de portador o no portador. Una vez comprendida y asumida esta situación, en el caso de que alguno de los familiares con riesgo desee conocer

su condición, previamente al estudio molecular se deben aplicar las mismas cautelas y protocolos que son de seguimiento obligado en el caso de enfermedades neurodegenerativas graves de aparición tardía, como la corea de Huntington.

La aplicación de las técnicas moleculares al diagnóstico prenatal debe reservarse a aquellas mutaciones en las que exista una experiencia suficiente sobre las correlaciones fenotípicas y su penetrancia, y esta información debe ser analizada con el interesado previamente a su puesta en práctica.

En ningún caso es aceptable la realización de tests en pacientes presintomáticos ni basados en la búsqueda de mutaciones en genes causales ni en genes de susceptibilidad en niños antes de los 18 años, salvo con finalidad diagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

- López de Munain A. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, Lopez-Pousa, eds. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002; 157-68.
- Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*. 2009; 15: 80-6.
- Mc Connell LA et al. Genetic testing and Alzheimer disease: recommendations of the Stanford Program in genomics, Ethics and Society. *Gene Test*. 1999; 3: 3-12.

Si consideramos la relación entre el desarrollo y crecimiento del cerebro durante la primera infancia y la enfermedad de Alzheimer, podemos destacar que se llevó a cabo un estudio en el que se englobaba la dieta y la escolarización, entre otros, y que concluyó que existía una asociación biológicamente plausible entre el crecimiento y desarrollo y la enfermedad de Alzheimer. Con respecto a la escolarización y el *status* socioeconómico, se ha establecido un nexo de unión como factor de riesgo.

Hay que considerar la relación entre la actividad, tanto profesional como no profesional, y el funcionamiento cognitivo. Se incluyen la actividad física y la actividad mental como factores protectores. El análisis reveló que todas las actividades son positivas para el funcionamiento cognitivo de las personas mayores.

Otros factores involucrados incluyen la dieta rica en antioxidantes, incluyendo complejos vitamínicos (vitaminas C y E, combinadas o no con la B), así como ácidos grasos poliinsaturados, que podrían disminuir la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer. Estos últimos, en trabajos recientes, no revelan un efecto protector frente a la enfermedad de Alzheimer, aunque los ácidos grasos saturados sí incrementan el riesgo de padecerla.

Según un estudio longitudinal llevado a cabo durante tres años en Suecia, los individuos sanos tenían dos veces más riesgo de desarrollar la enfermedad cuando los niveles de ambas sustancias estaban disminuidos, sin apreciar interacciones entre ambas.

Respecto al *Ginkgo biloba*, los últimos trabajos confirman que su uso no reduce el riesgo de progresión a enfermedad de Alzheimer, comparado con placebo.

También se ha estudiado la relación entre la diabetes mellitus y el deterioro cognitivo. Los resultados subrayan que suponen un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Para finalizar, son varios los trabajos que intentan establecer una unión entre la enfermedad y el consumo de tabaco y alcohol. Con respecto al primero, los primeros estudios realizados habían concluido que el hábito tabáquico podría ser un factor de protección con respecto a la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, los últimos trabajos han puesto en evidencia lo contrario. Los datos publicados del *European Community Concerted Action Epidemiology of Dementia* (EURODEM) revelan un incremento de hasta 0,13 puntos del riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo en pacientes fumadores activos ancianos no dementes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Conel JL. The brain structure of the newborn infant and consideration of the senile brain. En: The inter-relationship of mind and body. Vol. XIX. Cambridge, MA: Harvard University Press, Association for Research in Nervous and Mental Health, 1939; 247-255.
- Adam S et al. Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. Clin Interv Aging. 2013; 8: 377-90.
- Rönnemaa E et al. Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer's disease: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Nutr. 2012; 66 (8): 885-90.
- Wang H-X, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni MD. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology 2001; 56: 1188-94.
- Juan D et al. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. Eur J Neurol. 2004; 11 (4): 277-82.
- Vellas B et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11 (10): 851-9.
- Merchant C et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. Neurology. 1999; 53: 1408.
- Ott A et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. Neurology. 2004; 62 (6): 920-4.

25

## ¿Cómo puede un paciente donar su cerebro a la ciencia?

En principio, para poder donar el cerebro al banco de cerebros de la Fundación CIEN, hay un formulario que puede rellenar *on-line*, de tal manera que, cuando desgraciadamente fallezca, se activa un dispositivo para poder realizar la extracción del cerebro y su posterior análisis.

Éste es el link, donde se encuentran todas las explicaciones al respecto:

<http://www.fundacioncien.es/donaciones/donaciones.asp>

En España existen 12 bancos de tejidos de ámbito nacional o comunitarios. La página web de la red de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III ofrece un listado de centros con bancos de tejidos, algunos con banco de tejidos neurológicos por comunidades autónomas:

<http://www.redbiobancos.es/secciones.aspx?i=24&p=10>

La competencia, entendida como la capacidad de un sujeto para decidir sobre sus actos y sus consecuencias, se ve alterada en la demencia. Es el juez el que dictamina la competencia de un sujeto, y para ello solicita el concurso de los médicos forenses, que deben emitir un informe médico. En muchos casos, se nos puede solicitar la valoración de la competencia en un paciente con demencia. La Sociedad Española de Neurología elaboró unas recomendaciones para evaluar la competencia que quedaron recogidas en un documento denominado Documento Sitges 2009 (se puede acceder desde varias páginas web, por ejemplo, [www.familialzheimer.org/media/libros/documento\\_sitges\\_2009/hoja1.htm](http://www.familialzheimer.org/media/libros/documento_sitges_2009/hoja1.htm)).

En este documento se proporciona una evaluación estándar que tiene que cumplir al menos con 3 requisitos: motivación para solicitar la capacitación, exploración cognitiva con descripción de las técnicas empleadas y la interpretación de los resultados obtenidos y una valoración social que detalle el entorno del sujeto evaluado. Por lo general, se concluye que un sujeto puede ser competente en la toma de decisiones personales y económicas mayores si tiene una afectación leve de las funciones de lenguaje y memoria, pudiendo tener una alteración moderada en orientación-gnosias y praxias visuoestructurales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Robles Bayón A, Boada M, eds. Documento Sitges 2009. Capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: Reflexiones, derechos y propuestas de evaluación.

27

## ¿Puede conducir un paciente con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer o de deterioro cognitivo ligero?

Las recomendaciones de la *American Academy of Neurology* (AAN) sobre la conducción en pacientes con demencia, son las siguientes:

- Para **pacientes con demencia**, considerar las siguientes **características de utilidad** para identificar pacientes con elevado riesgo de conducción insegura:
  1. La escala *Clinical Deterioration Rate* (Nivel A).
  2. Una historia documentada por el cuidador de una capacidad de conducción del paciente insegura o limitada (Nivel B).
  3. Historia de citaciones o multas de tráfico (Nivel C).
  4. Historia de colisiones (Nivel C).
  5. Reducción del kilometraje (Nivel C).
  6. Situaciones de evitación autoreferidas por el paciente (Nivel C).
  7. Resultado obtenido en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)  $\geq 24$  (Nivel C).
  8. Características de personalidad agresiva o impulsiva (Nivel C).
- En estos pacientes, las siguientes características **no son útiles** a la hora de identificar el riesgo elevado de conducción insegura:
  1. La autorreferencia del paciente de conducción segura (Nivel A).
  2. Falta de situaciones de rechazo (Nivel C).

No existe suficiente evidencia para apoyar o no el beneficio de la exploración cognitiva, avalada por la presencia o severidad de la demencia, así como de las estrategias de intervención para los conductores con demencia (Nivel U).

La ley vigente no permite la obtención o renovación del permiso de conducir para:

- **Vehículos del grupo primero:** turismos y vehículos de dos ruedas a aquellos sujetos con “supuestos de *delirium* o demencia... o trastornos amnésicos u otros cognoscitivos que supongan un riesgo para el paciente”. El dictamen debe ir acompañado de información adicional sobre el deterioro funcional y sobre cómo afecta este deterioro en la capacidad del individuo. Excepcionalmente lo pueden conseguir con un dictamen favorable de un neurólogo, psicólogo o psiquiatra.
- **Vehículos del grupo segundo:** vehículos profesionales: taxis autocares, camiones... No se puede conducir con ningún tipo de trastorno mental.

### BIBLIOGRAFÍA

- Iverson DJ et al. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74 (16): 1316-24.



## Prueba de evaluación

- Para la obtención de los **1,2 créditos** otorgados por la **Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud** y el **Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias**, se ha habilitado una zona especial en la página web [www.knowalzheimer.com](http://www.knowalzheimer.com), donde encontrará el formulario para responder *on-line* al test correspondiente de manera rápida y sencilla.
- Para hacerse acreedor al correspondiente **diploma acreditativo**, será preciso responder correctamente al 80% de las preguntas formuladas en la prueba de evaluación.
- Para su comodidad, les avanzamos a continuación el contenido de las preguntas de evaluación del Manual.



**1) ¿Cuál de las siguientes respuestas es falsa respecto a los nuevos criterios diagnósticos de demencia debida a enfermedad de Alzheimer, NIA-AA (2011)?**

- A. No debe existir una progresión clínica para aumentar la certeza diagnóstica.
- B. Incluyen una nueva redefinición de demencia.
- C. Los biomarcadores avalan la evidencia de un proceso fisiopatológico compatible con la enfermedad de Alzheimer.
- D. No hay límite de edad para el diagnóstico de demencia.
- E. Los síntomas conductuales se consideran un dominio de la definición de demencia.

**2) Con respecto a la enfermedad de Alzheimer prodrómica, es cierto que:**

- A. Es totalmente equivalente al deterioro cognitivo leve.
- B. Fue definida por Petersen.
- C. Es un término que hace referencia a aquella fase de la enfermedad en la que el individuo presenta alteración de la memoria semántica.
- D. No debe existir una alteración en biomarcadores de líquido cefalorraquídeo o en las pruebas de neuroimagen.
- E. La enfermedad de Alzheimer prodrómica sería el equivalente al deterioro cognitivo leve pero seleccionando a todos aquellos con una biología compatible con enfermedad de Alzheimer, gracias a los biomarcadores.

**3) Señale la respuesta verdadera respecto a los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer:**

- A. Son totalmente equivalentes al deterioro cognitivo leve.
- B. Los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer incluyen tanto los asintomáticos en riesgo como los presintomáticos.
- C. Es un término que hace referencia a aquella fase de la enfermedad en la que el individuo presenta alteración de la memoria episódica.
- D. Los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer incluyen los asintomáticos en riesgo.
- E. Los estados preclínicos de la enfermedad de Alzheimer incluyen los presintomáticos.

**4) Con respecto al gen Apo-E, no es cierto que:**

- A. La Apo-E 4 supone un gen de susceptibilidad de la enfermedad de Alzheimer.
- B. La Apo-E 4 supone un gen causal de enfermedad de Alzheimer.
- C. Las guías de recomendación tanto de la EFNS, como de la AAN concluyen que la determinación rutinaria del genotipo Apo-E no se recomienda.
- D. Para algunos estudios el riesgo de desarrollar la enfermedad puede llegar a ser 6,1 veces mayor (1,6-27,9%) para sujetos con al menos un alelo Apo-E  $\epsilon$ 4
- E. Se sitúa en el brazo largo del cromosoma 19.

**5) ¿Cómo podría definirse la genética de la enfermedad de Alzheimer?**

- A. Se considera una genética mendeliana.
- B. Hoy en día se considera que la mayor parte de los genes ya se han descrito.
- C. Se considera una genética compleja que engloba multitud de genes causales y genes de susceptibilidad, no bien conocida hasta la fecha.
- D. Es aceptable la realización de test en niños antes de los 18 años, con finalidad diagnóstica
- E. El estudio molecular en un paciente con enfermedad de Alzheimer y antecedentes familiares claros no es recomendable.

**6) ¿Qué otros síndromes además del amnésico pueden verse al inicio de una demencia por enfermedad de Alzheimer?**

- A. Los nuevos criterios sólo consideran la alteración del lenguaje como único síndrome clínico, además del amnésico.
- B. Los nuevos criterios sólo consideran la presentación visuoespacial como único síndrome clínico además del amnésico.
- C. Se consideran tanto la forma del lenguaje, como la visuoespacial, como la disejecutiva como síndromes clínicos además del amnésico, al inicio de la enfermedad de Alzheimer.
- D. Los nuevos criterios sólo consideran la presentación disejecutiva como único síndrome clínico además del amnésico.
- E. Los nuevos criterios sólo consideran la presentación disejecutiva y visuoespacial, pero la del lenguaje, como único síndrome clínico además del amnésico.

**7) ¿Por qué es recomendable realizar un diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer? Señale la respuesta falsa:**

- A. La detección precoz de la enfermedad de Alzheimer usando test no invasivos sería una herramienta ideal.
- B. Permitiría implementar las mejores estrategias terapéuticas.
- C. No es fundamental desde un punto de vista ético.
- D. Permitiría el diseño de ensayos clínicos con una población objeto de estudio adecuada y homogénea y así diseñar moléculas con *targets* adecuados.
- E. La toma de decisiones gracias al conocimiento de las patologías, es fundamental en el campo de la bioética.

**8) ¿Cuándo y cómo se debería tratar a un paciente con enfermedad de Alzheimer?**

**Señale la respuesta falsa:**

- A. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa sólo están indicados en fases leves de la enfermedad de Alzheimer.
- B. Se emplean tras el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, en cualquier fase, y siempre que no existan contraindicaciones absolutas de índole cardiopulmonar para su utilización.
- C. No tienen indicación en fase de deterioro cognitivo leve.
- D. Los ensayos controlados doble ciego han demostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen el potencial de mejorar levemente la cognición, el funcionamiento diario y la conducta en los pacientes con enfermedad de Alzheimer durante períodos de tiempo entre 6 y 18 meses.
- E. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se desarrollan como tratamiento después de descubrir que el déficit colinérgico empeora paralelamente el deterioro cognitivo.

**9) ¿Qué aporta la memantina como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?**

- A. Sólo está indicada en fases leves de la enfermedad de Alzheimer.
- B. Se emplea tras el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, en cualquier fase.
- C. Tiene indicación en fase de deterioro cognitivo leve.
- D. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, la memantina mejora el déficit cognitivo, en funcionamiento en las actividades de la vida diaria y la conducta.
- E. No ha demostrado mejoría en la esfera conductual.

**10) ¿Hay que retirar el tratamiento a los pacientes con enfermedad de Alzheimer?**

- A. Debe retirarse a todos los pacientes en fases avanzadas.
- B. Se plantea su retirada en caso de efectos adversos.
- C. Se plantea su retirada de forma individualizada en las fases en las que ya no existe interacción aparente del paciente con el entorno y con la familia exclusivamente.
- D. B y C son correctas.
- E. Nunca se deben retirar.

**11) ¿En qué momento se debe comunicar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y cómo hacerlo?**

- A. La comunicación del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer representa un importante estrés emocional para el paciente, por tanto no debe hacerse.
- B. La comunicación del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer representa un importante estrés emocional para el cuidador, por tanto no debe hacerse.
- C. Desde el plano teórico debe comunicarse al paciente y según la voluntad de éste y dependiendo de la fase, al cuidador, siendo el impacto emocional siempre mayor en el cuidador.
- D. B y C son correctas.
- E. Ninguna de las anteriores es correcta.

**12) Con respecto a las implicaciones del consejo genético en la enfermedad de Alzheimer, señale la respuesta falsa:**

- A. Aunque esta información no se solicitase expresamente por parte del paciente o sus familiares, debe recomendarse, ya que podríamos encontrarnos con una enfermedad genética transmitida con una herencia dominante.
- B. En ningún caso es aceptable la realización de test en presintomáticos ni basados en la búsqueda de mutaciones en genes causales ni en genes de susceptibilidad en niños antes de los 18 años, salvo con finalidad diagnóstica.
- C. La aplicación de las técnicas moleculares al diagnóstico prenatal se realiza de rutina.
- D. A y B son correctas.
- E. El estudio genético de un paciente con enfermedad de Alzheimer y antecedentes familiares claros tiene, además de una finalidad diagnóstica, una finalidad pronóstica.

**13) ¿Existen tratamientos preventivos para la aparición de una demencia?**

- A. Según los últimos trabajos, se confirma que el uso de *Ginkgo biloba* no reduce el riesgo de progresión a enfermedad de Alzheimer, comparado con placebo.
- B. Los últimos trabajos confirman que el uso de *Ginkgo biloba* reduce el riesgo de progresión a enfermedad de Alzheimer, comparado con placebo.
- C. El hábito tabáquico es un factor de protección con respecto a la enfermedad de Alzheimer.
- D. A y C son correctas.
- E. La actividad física y la actividad mental no se consideran factores protectores de la demencia.

**14) ¿Es posible la donación del cerebro a la ciencia?**

- A. En la Comunidad de Madrid es posible su donación al banco de cerebros de la Fundación CIEN.
- B. Sólo es posible si se dona junto con el resto del cuerpo.
- C. No es posible su donación.
- D. No existe un dispositivo que permita la donación de cerebros en Madrid.
- E. B y D son correctas.

**15) Respecto a las recomendaciones que se pueden dar en la consulta respecto a la conducción de vehículos en pacientes con demencia, señale la respuesta falsa:**

- A. No existen guías de consenso al respecto.
- B. Para los pacientes con demencia, la autorreferencia del paciente de conducción segura no es útil a la hora de identificar el riesgo elevado de conducción insegura.
- C. Una historia de citaciones o multas de tráfico es de utilidad para identificar pacientes con elevado riesgo de conducción insegura.
- D. B y C son correctas.
- E. Las características de personalidad agresiva o impulsiva son de utilidad para identificar pacientes con elevado riesgo de conducción insegura.

**16) La denominada “firma biológica” de la enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo consiste en:**

- A. Disminución de betaamiloide y tau total
- B. Elevación de betaamiloide y disminución de tau total
- C. Disminución de betaamiloide y elevación de tau total
- D. Elevación de betaamiloide y tau total
- E. Ninguna de las anteriores es correcta

**17) Al determinar la capacidad de toma de decisiones de un sujeto con demencia, se le puede considerar competente aunque tenga:**

- A. Una afectación moderada de la memoria episódica
- B. Una afectación importante de las alteraciones prácticas
- C. Una afectación leve de la memoria episódica
- D. Una afectación grave de la orientación temporal
- E. Una afectación grave de la memoria episódica

**18) ¿Cuál de las siguientes proteínas se ha demostrado que se deposita en las degeneraciones lobares frontotemporales?**

- A. Proteína progranulina
- B. Proteína FUS
- C. Proteína Tau
- D. Proteína TDP-43
- E. A, B, C y D son correctas

**19) ¿Cuál de los siguientes neurolépticos se ha asociado a incremento del riesgo cardiovascular?**

- A. Risperidona
- B. Olanzapina
- C. Haloperidol
- D. Todos los anteriores
- E. Ninguno de los anteriores

**20) Con respecto a los inhibidores de colinesterasa y memantina, señale la respuesta correcta:**

- A. No han demostrado efectos sobre las alteraciones de conducta en demencia
- B. Alguno de ellos ha mostrado eficacia en el deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia
- C. Pueden ser útiles en el control de la agitación y disminuir la emergencia de síntomas conductuales
- D. Pueden alargar el intervalo QTc favoreciendo arritmias ventriculares
- E. C y D son correctas

**21) ¿Cuál de las terapias que se están ensayando actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se encuentra en un desarrollo más avanzado?**

- A. Tratamientos basados en mecanismos antiinflamatorios
- B. Inmunización activa antiamiloide
- C. Inmunización pasiva antiamiloide
- D. Tratamientos bloqueantes de la hiperfosforilación tau
- E. Tratamientos para disminuir la agregación de betaamiloide

**22) ¿Cuál de los siguientes síntomas es más específico de la enfermedad con cuerpos de Lewy inicial y permite su diferenciación de la enfermedad de Alzheimer?**

- A. Alteraciones visuoespaciales
- B. Parkinsonismo
- C. Alteraciones de conducta REM
- D. Hipersensibilidad a neurolépticos
- E. Ninguno de los anteriores

**23) Los radioligandos de amiloide tienen tendencia a unirse:**

- A. A péptidos de betaamiloide
- B. A las placas seniles
- C. A las placas difusas
- D. Al amiloide fibrilar
- E. B y C son correctas

**24) ¿Qué porcentaje de degeneraciones lobares frontotemporales es atribuible actualmente a una causa genética demostrable?**

- A. 90%
- B. 80%
- C. 40%
- D. 10%
- E. La mayoría son esporádicas

**25) ¿A partir de qué tiempo es recomendable evaluar a un paciente con demencia en el que se han prescrito neurolépticos como tratamiento sintomático de su agitación?**

- A. El seguimiento debe ser mensual
- B. A los 3 meses
- C. A los 6 meses
- D. Al año
- E. Tras un mes de tratamiento se debe reducir la dosis a la mitad





[www.knowAlzheimer.com](http://www.knowAlzheimer.com)



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud y el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias con **1,2 créditos**



 **900 150 374**

  
**STADA**  
más salud, más vida

[www.stada.es](http://www.stada.es)