

# Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Aplicaciones prácticas

## *Diagnostic criteria for Alzheimer's disease: Practical applications*

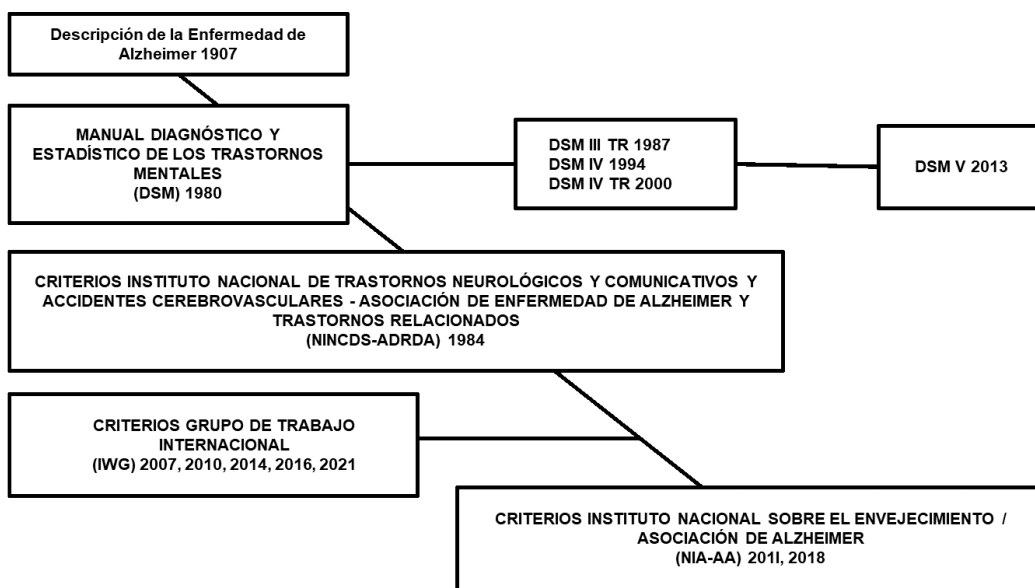
Paulina E. Bombón-Albán,<sup>1</sup> Pablo Enrique Fierro-Altamirano<sup>2</sup>

Estimada Editora

Los avances en el campo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) han llevado a una reconceptualización de la enfermedad, trasladando nuestro conocimiento más allá de la presentación clínica centrada en la demencia, a un constructo que incluye cambios fisiopatológicos tempranos en individuos asintomáticos. El concepto de etapa preclínica de una enfermedad no debe ser nuevo para los médicos en ejercicio, ni tampoco el concepto de diagnosticar una enfermedad en ausencia de síntomas.<sup>1,2</sup> Los

criterios de diagnóstico, no solo son herramientas útiles para el día a día del médico en ejercicio, sino que también representan un concentrado conceptual de la comprensión de la etiología y fisiopatología de la enfermedad en un momento dado. Es así, que durante los últimos años, los criterios de diagnóstico de la EA se han sometido a múltiples revisiones a medida que la comprensión de la afección ha mejorado. En la Figura 1 se incorpora la historia de los criterios de diagnóstico de la EA.

**Figura 1.** Historia de los criterios de diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer.



Fuente: Elaboración propia.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neuróloga, Neuromedicenter, Unidad de Trastornos Cognitivos. Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Médico, Club de Leones Ambato. Ambato, Ecuador.

Correspondencia:

Dra. Paulina Bombón Albán. Neuromedicenter, Departamento de Neurología. Gonzalo Noriega N39-174 y Hugo Moncayo, El Batán, Quito, Ecuador.  
Teléfono: +593984420756.  
E-mail: drapaulinabombon@gmail.com

Los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares - Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA)<sup>3</sup> fueron los más utilizados en la investigación de la demencia. Hubo varios aspectos notables de estos criterios: (a) los pacientes debían tener déficits cognitivos y compromiso funcional lo suficientemente grave como para cumplir los criterios de demencia, (b) un diagnóstico confirmado dependía del examen post mortem, (c) el diagnóstico más preciso que el médico podría hacer en el paciente vivo fuera "EA probable", (d) el médico tenía que excluir otras posibles causas de deterioro cognitivo, y (e) los déficits cognitivos no se operacionalizaron para las características o la gravedad. Cuando los aplican médicos expertos, estos criterios tienen un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 60% para el diagnóstico clínico preciso de la EA en comparación con el examen post mortem.<sup>4</sup>

Posteriormente, Dubois y sus colegas, del Grupo de Trabajo Internacional (IWG), desarrollaron nuevos criterios para el diagnóstico de la EA y la definen como una entidad clínico-biológica<sup>5</sup> y elaboraron un léxico de terminología para abordar los complejos problemas de la forma en que la EA se concibe. En los criterios del IWG, el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) se abandona en favor de la EA prodrómica más específica para aquellos pacientes con EA de predemencia sintomática. Los criterios del IWG no ofrecen ninguna nomenclatura para el síndrome general inespecífico de "DCL" a favor de desarrollar criterios que utilicen biomarcadores para identificar ese subconjunto de pacientes con DCL que se encuentran en la etapa de predemencia de la EA. Los pacientes sin anomalías cognitivas y con biomarcadores positivos se identifican con patología de EA, un estado de riesgo de EA. La actualización de los criterios amplió la identificación de diferentes manifestaciones de la demencia EA y formas atípicas de la demencia EA, incluida la atrofia cortical posterior, la variante frontal y la presentación logopéica de la demencia EA.<sup>4</sup>

Los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos y la Asociación Alzheimer (NIA-AA)<sup>6</sup> de 2011 actualizaron los criterios del NINCDSADRDA de 1984 al distinguir los cambios patológicos de las manifestaciones clínicas y al enfatizar la naturaleza progresiva de la EA. Los criterios del NIA-AA definen tres estados de este espectro de enfermedad: la etapa asintomática (EA preclínica), la etapa prodrómica (DCL relacionado con EA) y la EA definida.

Las dos últimas etapas se clasifican además en "altamente probables", "probables" e "improbables". Uno de los propósitos de proponer esta subclasificación de la EA fue aumentar la homogeneidad de los individuos que participan en estudios sobre la EA. Los biomarcadores aparecen en los criterios de diagnóstico para las tres etapas, pero desempeñan funciones diferentes en las etapas antes mencionadas.<sup>7</sup> El diagnóstico de EA preclínica se basa por completo en biomarcadores y solo se recomienda para fines de investigación.<sup>8</sup> Los nuevos criterios del NIA-AA enfatizan el papel de las mutaciones genéticas (es decir, la Proteína Precursora de Amiloide, Presenilina 1 y Presenilina 2) en el diagnóstico de deterioro cognitivo amnésico y en la diferenciación de la EA de otros tipos de demencia.

Los criterios del IWG y NIA-AA reconocen que la investigación en rápida evolución con biomarcadores de EA eventualmente se trasladará a entornos clínicos para mejorar el diagnóstico, y ambos enfatizan que la etiología del prodrómico / DCL, la etapa debe ser determinada. Sin embargo, también existen diferencias importantes en términos de cómo se conceptualiza la EA, la terminología utilizada para los aspectos comunes de la enfermedad y si los biomarcadores deben incorporarse en el algoritmo de diagnóstico. (Tabla 1, 2)<sup>2</sup>

**Tabla 1.** Similitudes de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional y los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación Alzheimer para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incorporar ciertos biomarcadores por ejemplo, aumento de <math>\beta</math>A en PET; disminución de <math>\beta</math>A 1-42 en LCR; aumento de <math>\beta</math>A en LCR.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-tau o P-tau; disminución del volumen del hipocampo en el proceso de diagnóstico.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conceptualizar la biología de la enfermedad comenzando antes de que aparezcan los síntomas.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avanzar hacia un diagnóstico etiológico de DCL.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconocer tres etapas básicas de la EA:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase asintomática / presintomática con evidencia de biomarcadores de patología de la EA.</li> <li>- Fase de predemencia sintomática de la EA.</li> <li>- Fase de demencia EA.</li> </ul> </li> </ul> |

$\beta$ A: Beta Amiloide, DCL: Deterioro Cognitivo Leve, EA: enfermedad de Alzheimer; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones, T-tau: Tau Total, P-tau: Tau fosforilada.

Nota: Modificado de "Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis", de J.L. Liss et al, 2021, Journal of Internal Medicine, 290<sup>2</sup> p.314 (<https://doi.org/10.1111/joim.13244>). CC-BY<sup>2</sup>

**Tabla 2.** Comparación de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional y los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación Alzheimer para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.

| IWG-2  | NIA-AA   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asintomático en riesgo.</li> <li>• EA prodrómica.</li> <li>• "EA" se refiere solo a la etapa sintomática; "patología de Alzheimer" se refiere a la patología de la enfermedad en cualquier etapa.</li> <li>• Requiere deterioro objetivo de la memoria (también puede haber deterioro en otros dominios cognitivos, pero no es necesario para el diagnóstico).</li> <li>• Anormalidades de biomarcadores necesarias para el diagnóstico.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EA preclínica.</li> <li>• DCL debido a EA.</li> <li>• "EA" se refiere al proceso patológico, ya sea que el individuo sea asintomático o sintomático.</li> <li>• Requiere deterioro medible en cualquier dominio cognitivo.</li> <li>• Anomalías de los biomarcadores apoyan el diagnóstico, pero no son necesarias para las fases sintomáticas de la enfermedad.</li> </ul> |

DCL: Deterioro Cognitivo Leve, EA: enfermedad de Alzheimer, IWG: Grupo de Trabajo Internacional, NIA-AA: Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación Alzheimer. Nota: Modificado de "Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis", de J.L Liss et al, 2021, Journal of Internal Medicine, 290: p.314 (<https://doi.org/10.1111/joim.13244>). CC-BY<sup>2</sup>

En conclusión, "Tiempo es Cerebro" se utiliza a menudo para enfatizar la necesidad de una respuesta rápida durante una emergencia neurológica. Cada vez está más claro que este adagio debe aplicarse al continuo de la EA para motivar a los médicos a intervenir mientras los pacientes están cognitivamente intactos o con un deterioro mínimo. El consenso actual es que la EA es una enfermedad cerebral que se diferencia de otros tipos de demencia. Con el tiempo, el diagnóstico ha pasado de ser un diagnóstico de exclusión (después de excluir las causas "conocidas" de demencia) que solo se confirma mediante autopsia post mortem a un diagnóstico que se identifica en individuos vivos que tienen síntomas clínicos y biomarcadores específicos. Los criterios del IWG requieren evidencia clínica y de biomarcadores para identificar las diferentes etapas de la EA y la patología de la EA y en los criterios del NIA-AA, el uso de biomarcadores es opcional y la información clínica por sí sola puede ser suficiente para el diagnóstico de DCL o demencia de EA probable.

### Referencias

1. Alireza A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum Diagnosis and Management. *Med Clin N Am.* 2019;103:263-93. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
2. Liss J, Seleri S, Cummings J, Atri A, Geldmacher D, Candela S, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Int Med.* 2021;290:310-34. <https://doi.org/10.1111/joim.13244>
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's

Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>

4. Cummings, J. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alz Res Therapy* 2012;4(35):1-6. <https://doi.org/10.1186/alzrt138>
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-69. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
7. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257-62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
8. Cece Y, Shifu, X. Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease useful in low- and middle-income countries?. *Shanghai archives of psychiatry.* 2015;27(2):119-23. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215001>

**Palabras clave:** Criterios Diagnósticos, Deterioro Cognitivo Leve, Enfermedad de Alzheimer, Preclínica

**Keywords:** Diagnostic Criteria, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, Preclinical