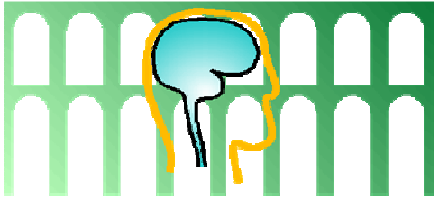


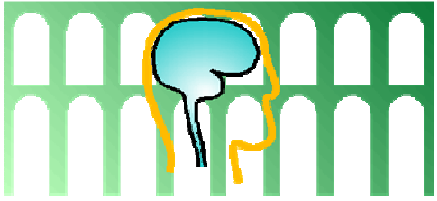
ACTUALIZACIÓN EN DEMENCIAS

Débora M^a Cerdán Santacruz
Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Segovia
9 y 23 de noviembre de 2022



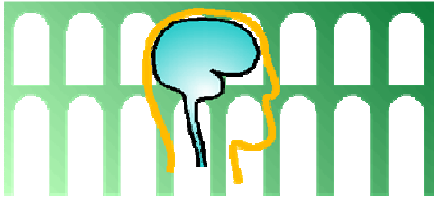
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



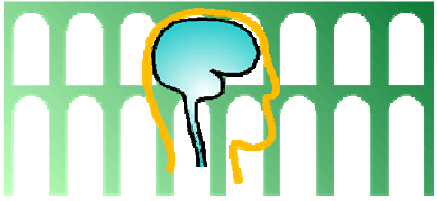
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. **Historia.**
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



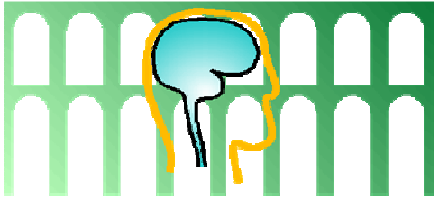
Historia

- En noviembre de 1901 ingresó en el hospital de enfermedades mentales de Frankfurt una paciente de 51 años de edad llamada *Auguste Deter* (Augusta D), con un llamativo cuadro clínico de 5 años de evolución.



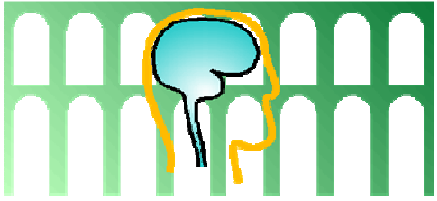
Historia

- En noviembre de 1901 ingresó en el hospital de enfermedades mentales de Frankfurt una paciente de 51 años de edad llamada *Auguste Deter* (Augusta D), con un llamativo cuadro clínico de 5 años de evolución.
- Tras comenzar con un delirio celotípico, la paciente había sufrido una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación en tiempo y espacio, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje



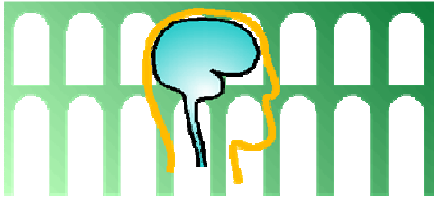
Historia

- En noviembre de 1901 ingresó en el hospital de enfermedades mentales de Frankfurt una paciente de 51 años de edad llamada *Auguste Deter* (Augusta D), con un llamativo cuadro clínico de 5 años de evolución.
- Tras comenzar con un delirio celotípico, la paciente había sufrido una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación en tiempo y espacio, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje.
- Fue estudiada por el doctor *Alois Alzheimer*.
- Falleció el 8 de abril de 1906 por una septicemia, secundaria a úlceras por presión y neumonía.



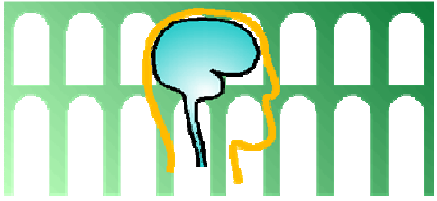
Historia

- El cerebro de la enferma fue enviado al doctor Alois Alzheimer, quien procedió a su estudio histológico.
- El 4 de noviembre de 1906 Alois Alzheimer presentó su observación anatomoclínica con la descripción de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos cerebrales.
- El trabajo se publicó al año siguiente con el título: «*Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral*».
- La denominación del cuadro clínico como *enfermedad de Alzheimer* fue introducida en 1910 por Kraepelin, en la octava edición de su «*Manual de Psiquiatría*».



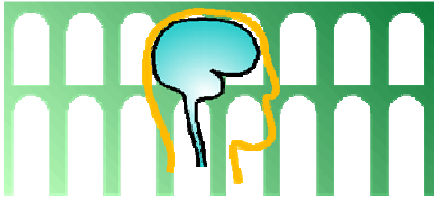
Historia

- El doctor Alois Alzheimer describió su segundo caso en 1911, año en el que también apareció una revisión publicada por Fuller, con un total de 13 pacientes.
- El cerebro de Augusta D fue estudiado de nuevo, publicándose los hallazgos en 1998 en la revista *Neurogenetics*, no habiéndose apreciado evidencia de lesiones diferentes de las ya descritas por el doctor Alois Alzheimer.



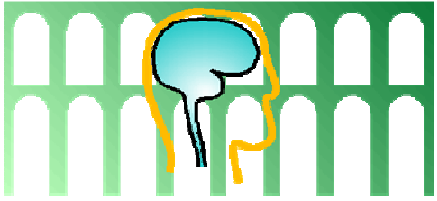
Historia





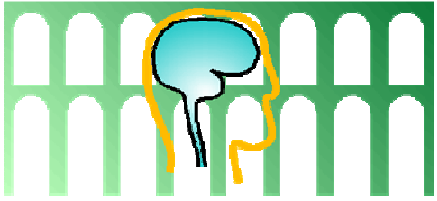
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 - 2. Epidemiología.**
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



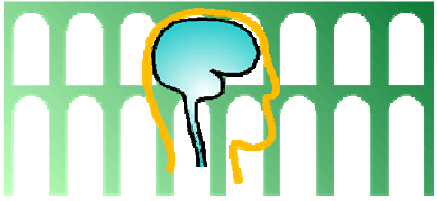
Epidemiología

- Enfermedad de Alzheimer (EA) es la mayor causa de demencia en el mundo.



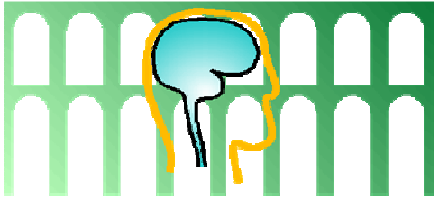
Epidemiología

- Enfermedad de Alzheimer (EA) es la mayor causa de demencia en el mundo.
- Millones de personas y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas.



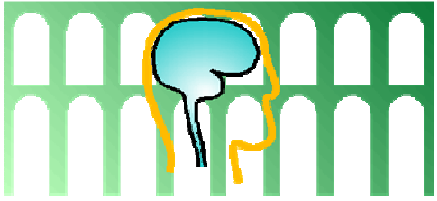
Epidemiología

- Enfermedad de Alzheimer (EA) es la mayor causa de demencia en el mundo.
- Millones de personas y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas.
- Una de las principales fuentes de morbilidad y mortalidad en la población que envejece.



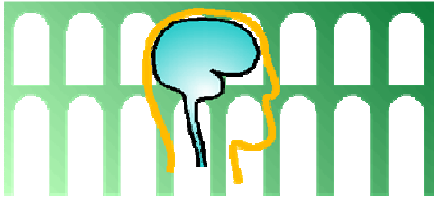
Epidemiología

- Enfermedad de Alzheimer (EA) es la mayor causa de demencia en el mundo.
- Millones de personas y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas.
- Una de las principales fuentes de morbilidad y mortalidad en la población que envejece.
- La prevalencia de EA prodrómica es desconocida.



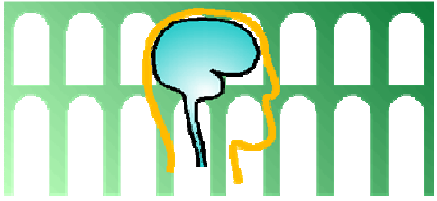
Epidemiología

- Enfermedad de Alzheimer (EA) es la mayor causa de demencia en el mundo.
- Millones de personas y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas.
- Una de las principales fuentes de morbilidad y mortalidad en la población que envejece.
- La prevalencia de EA prodrómica es desconocida.
- Estudios epidemiológicos analizan únicamente la demencia tipo EA y no las fases más iniciales de DCL (o EA prodrómica si biomarcadores).



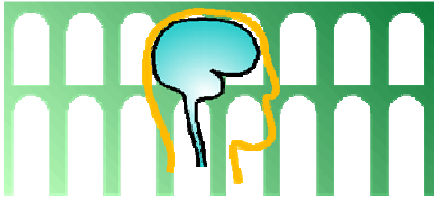
Epidemiología

- La prevalencia de la EA sería, por lo tanto, mucho más alta en caso de tener en cuenta su fase prodrómica.



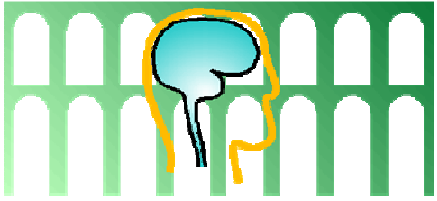
Epidemiología

- La prevalencia de la EA sería, por lo tanto, mucho más alta en caso de tener en cuenta su fase prodrómica.
- El estudio epidemiológico de la EA se está transformando gracias a la disponibilidad de nuevas tecnologías de biomarcadores para medir cambios neuropatológicos in vivo.



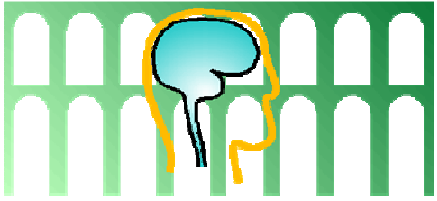
Epidemiología-Impacto

- Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica.



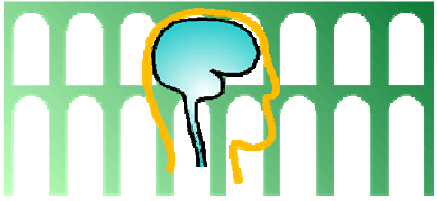
Epidemiología-Impacto

- Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica.
- Existe unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable aumento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.



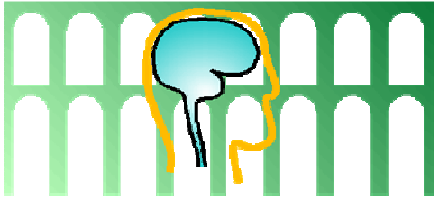
Epidemiología-Impacto

- Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica.
- Existe unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable aumento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.
- Dichos costes se multiplican cuando los pacientes se encuentran institucionalizados, considerándose entonces que el 74% del gasto se debe a este factor.



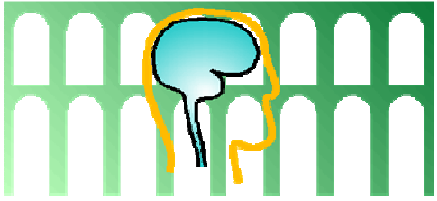
Epidemiología-Impacto

- Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica.
- Existe unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable aumento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.
- Dichos costes se multiplican cuando los pacientes se encuentran institucionalizados, considerándose entonces que el 74 % del gasto se debe a este factor.
- Estos datos justifican la búsqueda de tratamientos que al menos retrasen la progresión de la enfermedad y permitan a los pacientes vivir en su domicilio el máximo tiempo posible.



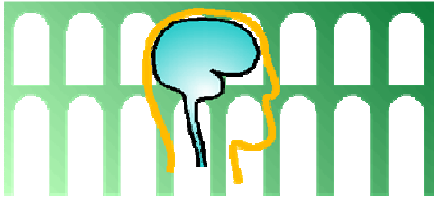
Epidemiología-Impacto

- Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados:



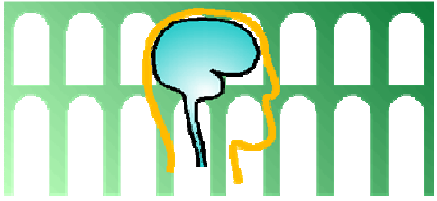
Epidemiología-Impacto

- Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados:
 - Costes relacionados directamente con la salud del paciente.



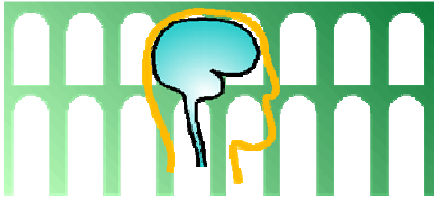
Epidemiología-Impacto

- Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados:
 - Costes relacionados directamente con la salud del paciente.
 - Costes relacionados con el entorno social del paciente.



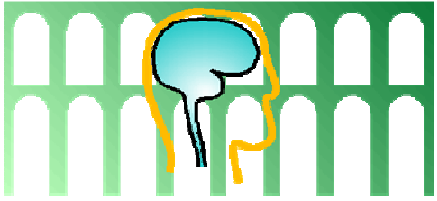
Epidemiología-Impacto

- Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados:
 - Costes relacionados directamente con la salud del paciente.
 - Costes relacionados con el entorno social del paciente.
 - Costes relacionados con la salud del cuidador.



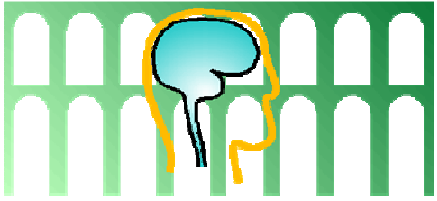
Epidemiología-Impacto

- Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados:
 - Costes relacionados directamente con la salud del paciente.
 - Costes relacionados con el entorno social del paciente.
 - Costes relacionados con la salud del cuidador.
 - Costes relacionados con el impacto socio-laboral de la enfermedad en el cuidador.



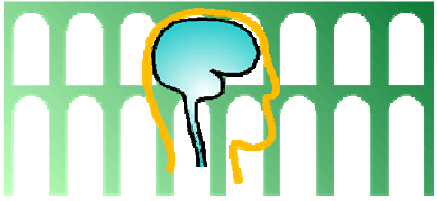
Epidemiología-Impacto

- En EEUU, se calcula que el coste anual de la demencia por EA y otras demencias supondrá más de un trillón de dólares en 2050, es decir, cinco veces más que el gasto actual.
- Cualquier medida que pudiera reducir estos costes tendría un impacto importante en la economía.
- Según un reciente estudio inglés, la identificación y tratamiento precoces de los pacientes con EA ahorran gastos y proporcionan beneficios en salud, con respecto al tratamiento tardío o su ausencia.



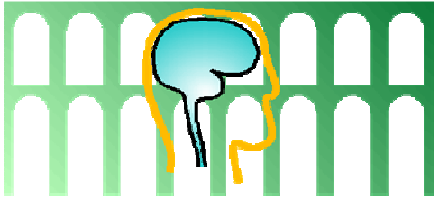
Epidemiología-Impacto

- En España, se calcula que el coste medio por paciente y año oscila entre 17.100 y 28.200 €.
- Las categorías más importantes del gasto eran los cuidados informales y los medicamentos.
- Como ya se ha indicado, el coste aumenta con el empeoramiento cognitivo, con una media anual de 14.956 € en los leves, 25.562 € en los moderados y 41.669 € en los graves.
- La mayor parte de estos costes son financiados por la propia familia, lo que se añade al sufrimiento propio que provoca la enfermedad.
- Teniendo en cuenta todos los niveles de gravedad, se estima que el coste total en España del tratamiento de EA, en pacientes mayores de 65 años, es de unos 10.000 millones de euros anuales, lo que viene a representar el 1,5% del producto interior bruto nacional.



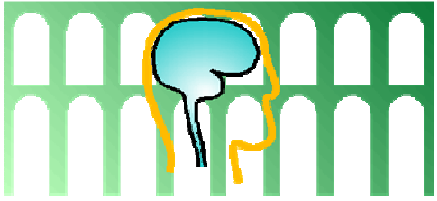
Epidemiología

- El esperado desarrollo de fármacos modificadores del curso clínico de la EA puede cambiar el panorama actual, y conllevar un inicial incremento del gasto sanitario, que tendrá que ser valorado a medio y largo plazo.



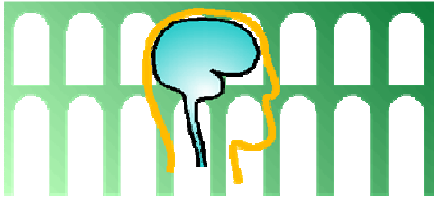
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. **Etiopatogenia.**
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



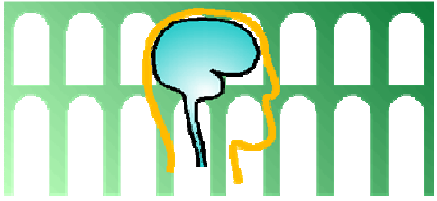
Etiopatogenia

- Los principales hallazgos histopatológicos son la degeneración neuronal y la pérdida sináptica en el contexto de la presencia de placas neuríticas.
- Placas compuestas fundamentalmente por agregados de β -amiloide ($A\beta$), y los ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales de proteína tau.
- En los últimos años, se han producido grandes avances en el entendimiento de la patogenia de la EA como consecuencia del desarrollo de biomarcadores que permiten detectar in vivo tanto la neurodegeneración como el depósito de amiloide fibrilar y los depósitos de proteína tau hiperfosforilada.
- Como consecuencia de estos avances, se ha propuesto un modelo que establece una secuencia temporal en la alteración de los biomarcadores.



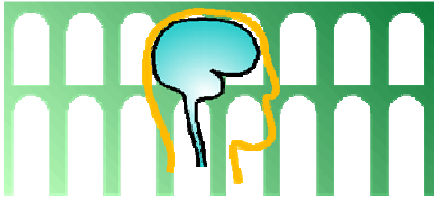
Etiopatogenia

- El desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ciertas especies derivadas de la proteína precursora del amiloide (PPA) es un factor iniciador en la EA.



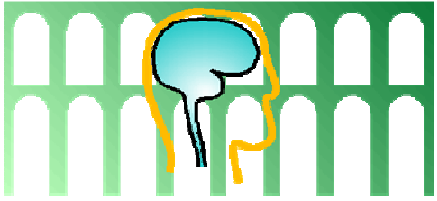
Etiopatogenia

- El desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ciertas especies derivadas de la proteína precursora del amiloide (PPA) es un factor iniciador en la EA.
- La PPA es una proteína transmembrana codificada por el gen APP (cromosoma 21) cuya función todavía hoy se desconoce.



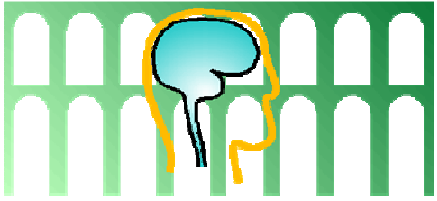
Etiopatogenia

- El desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ciertas especies derivadas de la proteína precursora del amiloide (PPA) es un factor iniciador en la EA.
- La PPA es una proteína transmembrana codificada por el gen APP (cromosoma 21) cuya función todavía hoy se desconoce.
- Los monómeros $A\beta$ se agregan formando oligómeros solubles, que son las formas que han demostrado su neurotoxicidad en estudios experimentales.



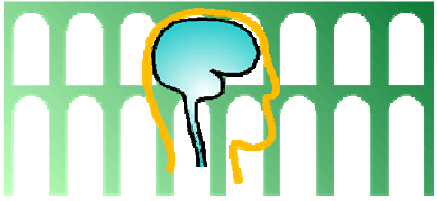
Etiopatogenia

- El desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ciertas especies derivadas de la proteína precursora del amiloide (PPA) es un factor iniciador en la EA.
- La PPA es una proteína transmembrana codificada por el gen APP (cromosoma 21) cuya función todavía hoy se desconoce.
- Los monómeros $A\beta$ se agregan formando oligómeros solubles, que son las formas que han demostrado su neurotoxicidad en estudios experimentales.
- Los oligómeros pueden unirse a su vez en filamentos y fibrillas, y pueden acabar formando diferentes tipos de placas.



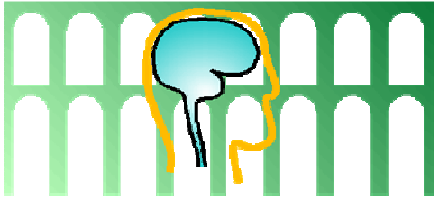
Etiopatogenia

- La otra proteína más implicada en los estudios neuropatológicos es la proteína tau (gen MAPT, cromosoma 17), que pertenece al grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos.



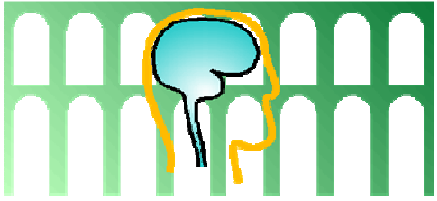
Etiopatogenia

- La otra proteína más implicada en los estudios neuropatológicos es la proteína tau (gen MAPT, cromosoma 17), que pertenece al grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos.
- Su función principal parece ser estabilizar los microtúbulos.



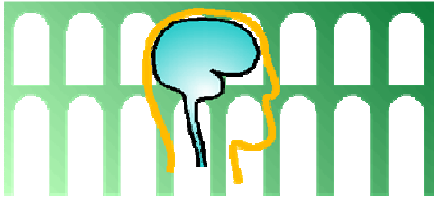
Etiopatogenia

- La otra proteína más implicada en los estudios neuropatológicos es la proteína tau (gen MAPT, cromosoma 17), que pertenece al grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos.
- Su función principal parece ser estabilizar los microtúbulos.
- Al contrario que en el caso de la PPA, no se han identificado mutaciones en el gen MAPT que se relacionen con la EA.



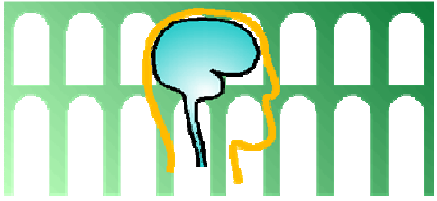
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 - 4. Factores de riesgo.**
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



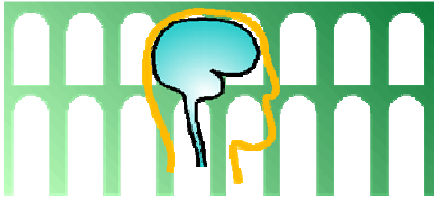
Factores de riesgo

- Situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.



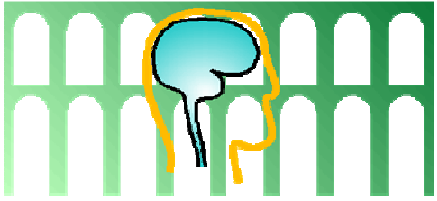
Factores de riesgo

- Situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son:



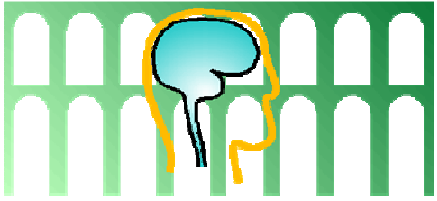
Factores de riesgo

- Situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son:
 - Edad.



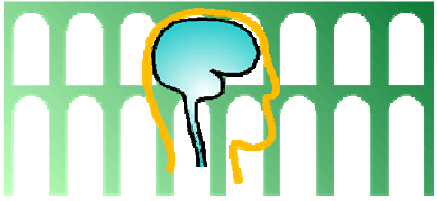
Factores de riesgo

- Situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son:
 - Edad.
 - Sexo.



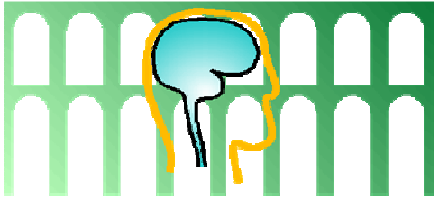
Factores de riesgo

- Situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Factores genéticos.
 - Relacionadas principalmente con las formas de inicio en edades tempranas y vinculadas a tres genes: APP, PSEN1 y PSEN2.
 - La asociación entre el gen de la APOE y la EA está también claramente establecida.



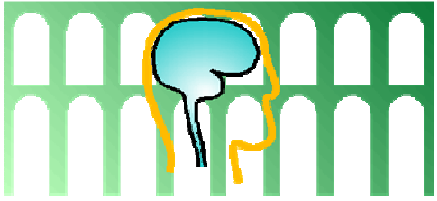
Factores de riesgo

- Hay tres polimorfismos de este gen:
 - El alelo E3 es el más frecuente en población caucásica.
 - El alelo E4 aumenta el riesgo.
 - El alelo E2 es un factor protector.



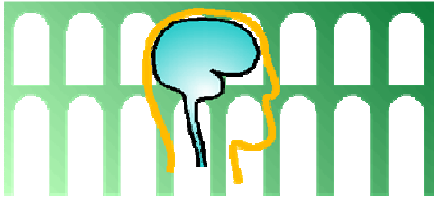
Factores de riesgo

- Factores de riesgo vascular:
 - HTA.
 - DL.
 - DM.
 - Obesidad.
 - Sedentarismo.
 - Hábito tabáquico.



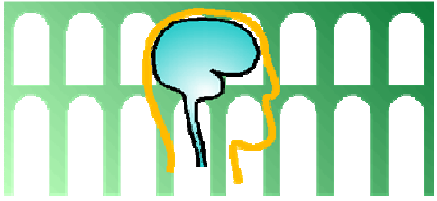
Factores de riesgo

- Factores de riesgo vascular:
 - HTA.
 - DL.
 - DM.
 - Obesidad.
 - Sedentarismo.
 - Hábito tabáquico.
- Antecedentes de traumatismo craneales, ya sea único o repetido.



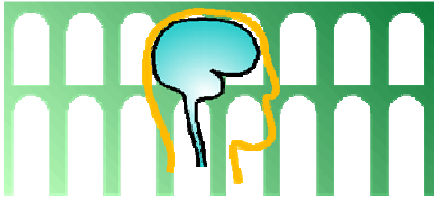
Factores de riesgo

- Factores de riesgo vascular:
 - HTA.
 - DL.
 - DM.
 - Obesidad.
 - Sedentarismo.
 - Hábito tabáquico.
- Antecedentes de traumatismo craneales, ya sea único o repetido.
- Depresión.



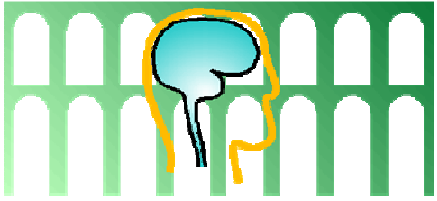
Factores de riesgo

- Factores de riesgo vascular:
 - HTA.
 - DL.
 - DM.
 - Obesidad.
 - Sedentarismo.
 - Hábito tabáquico.
- Antecedentes de traumatismo craneales, ya sea único o repetido.
- Depresión.
- Bajo nivel educacional



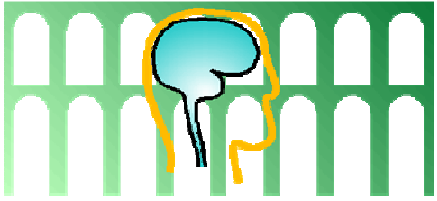
Factores de riesgo

- La intervención sobre los factores de riesgo modificables de la EA constituye en el momento actual una de las alternativas más eficaces para la prevención activa de la misma y la reducción de su incidencia.
- Se estima que la mitad de los casos de EA se puede atribuir a siete factores de riesgo potencialmente modificables:
 - Diabetes mellitus
 - HTA y obesidad en edad media de la vida.
 - Tabaquismo.
 - Inactividad física y cognitiva (bajo nivel educativo).
 - Depresión.



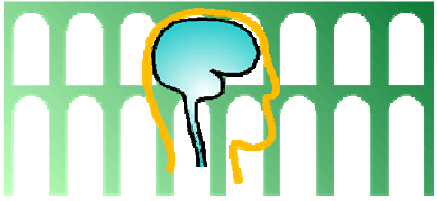
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 - 5. Clínica.**
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



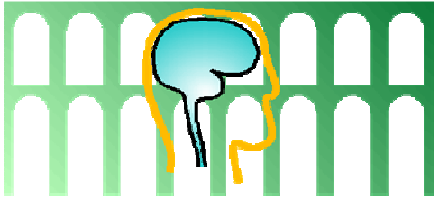
Clínica

- Fase preclínica, que puede extenderse más de una década y en la que por definición no es posible objetivar alteraciones cognitivas.
- Fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes.



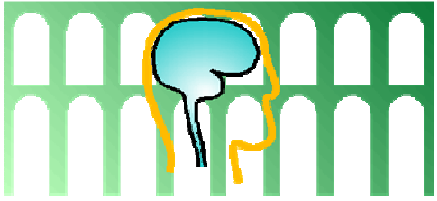
Clínica

- Fase preclínica, que puede extenderse más de una década y en la que por definición no es posible objetivar alteraciones cognitivas.
- Fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes.
 - Fase de deterioro cognitivo subjetivo o queja subjetiva cognitiva.



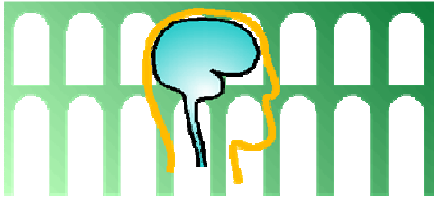
Clínica

- Fase preclínica, que puede extenderse más de una década y en la que por definición no es posible objetivar alteraciones cognitivas.
- Fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes.
 - Fase de deterioro cognitivo subjetivo o queja subjetiva cognitiva.
 - Fase de DCL en la que la funcionalidad del paciente se encuentra preservada a pesar del deterioro cognitivo evidente.



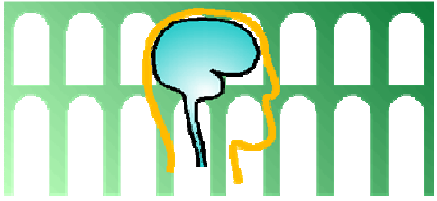
Clínica

- Fase preclínica, que puede extenderse más de una década y en la que por definición no es posible objetivar alteraciones cognitivas.
- Fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes.
 - Fase de deterioro cognitivo subjetivo o queja subjetiva cognitiva.
 - Fase de DCL en la que la funcionalidad del paciente se encuentra preservada a pesar del deterioro cognitivo evidente.
 - Fase de demencia en la que el paciente pierde su autonomía.



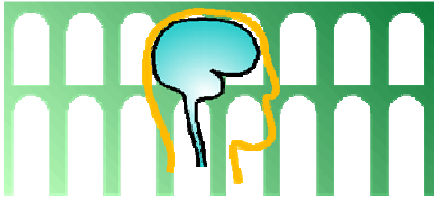
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo subjetivo:
 - Autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica.



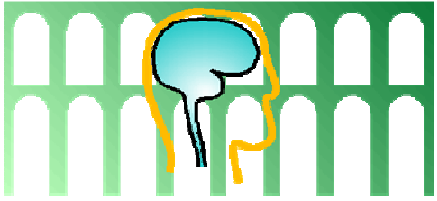
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo subjetivo:
 - Autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica.
 - Puede considerarse el inicio de la fase clínica de la EA, previa al desarrollo de DCL, postulándose como el primer indicador sintomático del proceso neurodegenerativo subyacente.



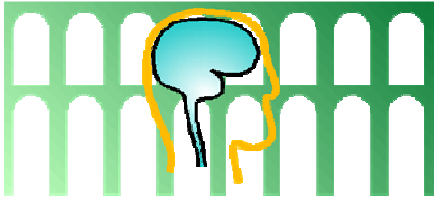
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo subjetivo:
 - Autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica.
 - Puede considerarse el inicio de la fase clínica de la EA, previa al desarrollo de DCL, postulándose como el primer indicador sintomático del proceso neurodegenerativo subyacente.
 - Frecuente en la población general.



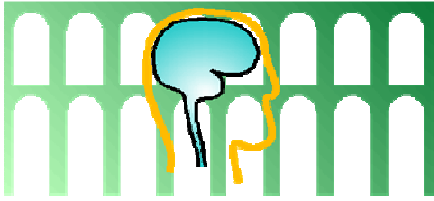
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo subjetivo:
 - Autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica.
 - Puede considerarse el inicio de la fase clínica de la EA, previa al desarrollo de DCL, postulándose como el primer indicador sintomático del proceso neurodegenerativo subyacente.
 - Frecuente en la población general.
 - Diversas etiologías.



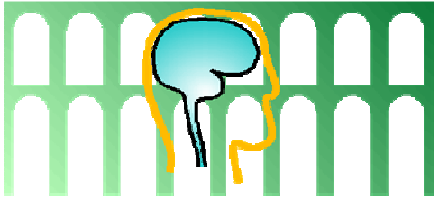
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo subjetivo:
 - Autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica.
 - Puede considerarse el inicio de la fase clínica de la EA, previa al desarrollo de DCL, postulándose como el primer indicador sintomático del proceso neurodegenerativo subyacente.
 - Frecuente en la población general.
 - Diversas etiologías.
 - Factores de progresión:
 - Quejas mnésicas.
 - Inicio reciente (últimos 5 años).
 - Edad al inicio ≥ 60 años.
 - La sensación de presentar un rendimiento cognitivo inferior al de las personas de su misma edad.
 - La presencia de un informador fiable que corrobore la existencia de un DCS.



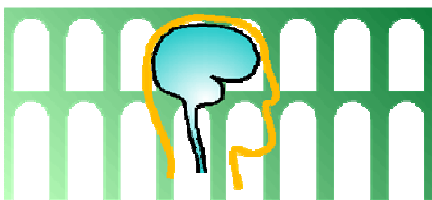
Clínica

- Fase de deterioro cognitivo leve (DCL):
 - Rendimiento cognitivo por debajo esperable para la edad y nivel educacional.
 - Independencia funcional en las actividades de la vida diaria.
 - Grupo heterogéneo de etiologías neurodegenerativas y no neurodegenerativas.
 - Puede clasificarse en DCL amnésico o no amnésico y en DCL uni o multidominio.
 - Interés pronóstico:
 - Mayor riesgo de progresión a demencia tipo EA: DCL amnésico multidominio, DCL amnésico, DCL no amnésico multidominio y DCL no amnésico.
 - El diagnóstico de DCL debido a EA (o EA prodrómica) requiere por definición la realización de biomarcadores fisiopatológicos.



Clínica

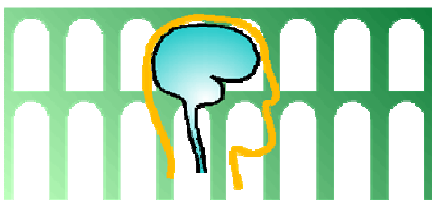
- Fase de demencia:
 - Heterogénea.
 - Memoria episódica (70%)
 - Fenotipos no mnésicos (30%). Cuatro subtipos según presentación clínica más prominente:
 - Alteración del lenguaje.
 - Alteración visoperceptiva.
 - Síndrome disejecutivo y/o conductual.
 - Síndrome corticobasal (que puede acompañarse de sintomatología visoperceptiva).
 - Un quinto subgrupo caracterizado por un curso clínico más rápido de lo habitual y se ha denominado EA rápidamente progresiva.



Clínica-Escalas

Tabla V. Escala de Deterioro Global GDS-FAST

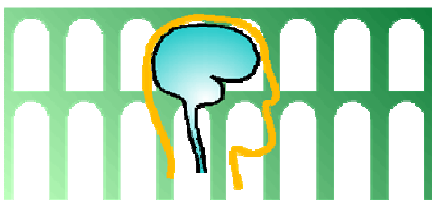
Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	1. Ausencia de déficit funcional	Normal (MMSE 30)	No hay déficit cognitivo ni funcional, subjetivo ni objetivo
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	2. Déficit funcional subjetivo	Normal para la edad. Olvidos (MMSE 25-30)	Quejas de pérdida de memoria (ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc.)
GDS 3. Déficit cognitivo leve	3. Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas, generalmente observadas por familiares y amigos	Deterioro límite (MMSE 20-27)	Afectación en más de un área: *Desorientación espacial *Evidencia de bajo rendimiento laboral *Dificultad para recordar nombres, evidente para los familiares *Acabada la lectura tiene poca información *Olvida la ubicación de objetos de valor *El déficit de concentración es evidente para el clínico *Ansiedad leve o moderada *Se inicia la negación como mecanismo de defensa



Clínica-Escalas

Tabla V. Escala de Deterioro Global GDS-FAST

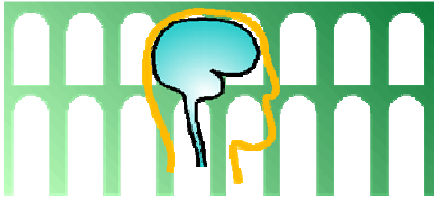
Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	4. Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados	Demencia EA leve (MMSE 16-23)	Déficits manifiestos: *Olvido de hechos cotidianos recientes *Déficit en el recuerdo de su historia personal *Dificultad de concentración evidente en operaciones de resta *Incapacidad para planificar viajes, vida social o realizar actividades complejas *Labilidad afectiva *Mecanismos de negación dominan el cuadro *Conserva la orientación en tiempos y personas, el reconocimiento de caras y personas familiares y la capacidad de viajar a lugares desconocidos
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	5. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones	Demencia EA moderada (MMSE 10-19)	Necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria (excepto higiene y comida) *Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana *Desorientación temporoespacial frecuente *Dificultad para contar en orden inverso desde 40, de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2 *Es capaz de retener su nombre y el de los familiares más íntimos



Clínica-Escalas

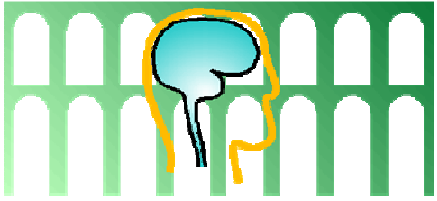
Tabla V. Escala de Deterioro Global GDS-FAST

Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GDS 6. Déficit cognitivo grave	6. Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse a) Disminución de la habilidad de vestirse solo b) Disminución de la habilidad para bañarse solo c) Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo d) Disminución de la continencia urinaria e) Disminución de la continencia fecal	Demencia EA moderadamente grave (MMSE: 0-12)	Olvida el nombre de sus familiares más íntimos *Retiene algunos datos del pasado *Desorientación temporoespacial *Tiene dificultad para contar de 10 en 10 en orden directo o inverso *Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria *Puede presentar incontinencia *Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos *Hay trastorno del ritmo diurno *Presenta cambios en la personalidad y la afectividad
GDS 7. Déficit cognitivo muy grave	7. Pérdida del habla y de la capacidad motora: a) Capacidad de habla limitada a unas 6 palabras b) Capacidad de habla limitada a una única palabra c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda d) Pérdida de la capacidad para estar sentado sin ayuda e) Pérdida de la capacidad para sonreír f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida	Demencia EA grave (MMSE: 0)	Pérdida de todas las capacidades verbales (el lenguaje puede quedar reducido a gritos, gruñidos, etc.) *Incontinencia urinaria *Necesidad de asistencia en la higiene personal *Pérdida de las funciones psicomotrices *Con frecuencia se observan signos neurológicos



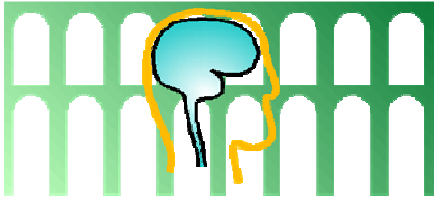
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. **Diagnósticos diferenciales.**
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



Diagnósticos diferenciales

- ¿Qué parece AD pero no lo es?
 - Importante descartar causas potencialmente reversibles.



Diagnósticos diferenciales

- ¿Qué parece AD pero no lo es?
 - Importante descartar causas potencialmente reversibles.

REVIEWS

Alzheimer's disease: mimics and chameleons

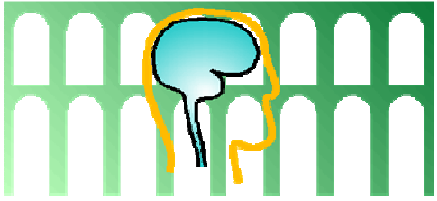
Jonathan M Schott, Jason D Warren

Table 1 Mimics and chameleons of Alzheimer's disease (AD)

AD mimics	Clues to diagnosis
Anxiety, worried well*	Evidence for anxiety, neuropsychometric profile, normal MRI
Depression*	Psychiatric features, neuropsychometric profile, normal MRI
Other neurodegenerative diseases*	Non-AD-like MRI or hypometabolism on functional imaging; abnormal dopamine transporter scan
Vascular cognitive impairment*	Significant vascular burden, or strategic infarcts on MRI
Transient epileptic amnesia [†]	Clinical seizures, epileptiform changes on EEG
Obstructive sleep apnoea [†]	Abnormal sleep study
Autoimmune or paraneoplastic encephalitis [‡]	Identifiable antibody, abnormal MRI signal, neuropsychometric profile, evidence of neoplasia

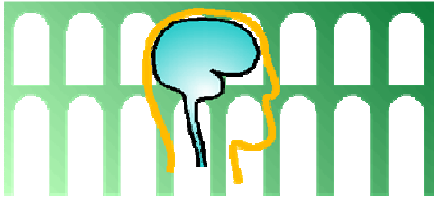
Table 1 Mimics and chameleons of Alzheimer's disease (AD)

AD mimics	Clues to diagnosis
Space-occupying lesions [‡]	Brain imaging findings
Metabolic disease [‡]	Blood screen
Infections [‡]	Serology
Korsakoff's psychosis [‡]	Significant alcohol history; history of Wernicke's encephalopathy
AD chameleons	
Young onset AD [*]	Compatible neuropsychometry, MRI [§]
Posterior cortical atrophy [*]	Compatible neuropsychometry, MRI, normal ophthalmology exam—visual fields often abnormal in an 'unusual pattern' [§]
Rapidly progressive AD [†]	[§]
Familial AD [†]	Compatible family history, genetics
Logopenic aphasia [†]	Speech phenotype, neuropsychometric profile [§]
Progressive non-fluent aphasia [†]	[§]
Semantic dementia-like syndrome [†]	[§]
Frontal/dysexecutive AD [†]	[§]



Diagnósticos diferenciales-mimics

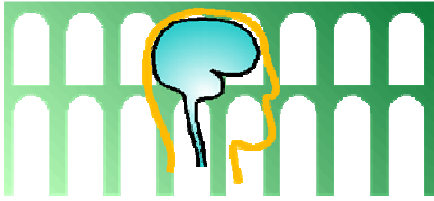
- Causas metabólicas.
- Infecciosas.
- Tumores, LOEs, hidrocefalia.
- Vascular: “marche a petit pas”.
- Drogas y alcohol.
- SAOS:
 - No infrecuente causa de quejas de memoria.
 - Potencialmente tratable.



Diagnósticos diferenciales-mimics

1) “Worried well”:

- Podría ser un inicio precoz de AD.
- Envejecimiento normal.
- Ansiedad. Llevar puesto “el automático”.
- Red flag de AD:
 - Pérdida precoz de sentido topográfico/visuoespacial.
- Depresión / Trastornos psiquiátricos se pueden solapar, con disminución de concentración y atención.
- Importante: Estudio neuropsicológico reglado para valorar si se pueden objetivar alteraciones y/o hay que continuar estudios.



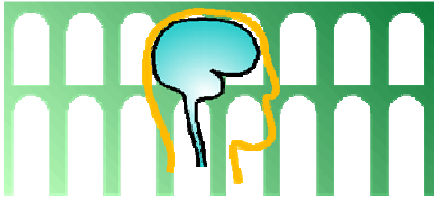
Diagnósticos diferenciales-mimics

2) Síndromes cognitivos autoinmunes:

- Múltiples anticuerpos pueden causar encefalopatías paraneoplásicas o no paraneoplásicas.
- Generalmente diferentes de AD típico: agudo, crisis, trastornos del movimiento, cambios de señal en RM...
- LGI1: puede dar amnesia y atrofia focal hipocampal que simule AD.
- NMDA.

3) Epilepsia:

- Coexisten de forma frecuente.
- “Amnesia epiléptica transitoria”:
 - Periodos de amnesia de diferentes eventos (vacaciones), lagunas, empeoramiento tras el sueño, puede haber alucinaciones olfatorias o automatismos sugiriendo etiología epiléptica.
 - EEG prolongado.
 - RM.
 - LCR y anticuerpos: VGKC y NMDA.



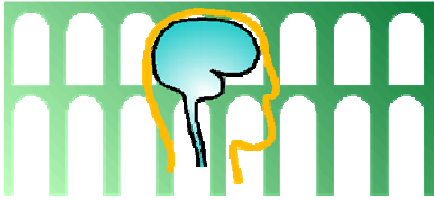
Diagnósticos diferenciales

4) Degeneración lobar frontotemporal:

- bvFTD y PPA: Fenotípicamente “muy diferentes” a AD clásica.

5) Demencia por cuerpos de Lewy:

- Segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa (en edades avanzadas).
- A pesar de los “síntomas guía” en algunos pacientes domina la afectación progresiva de memoria sin ningún otro síntoma acompañante.
- RM puede ser de ayuda: estructuras temporales mediales preservadas.
- DaT-SCAN.
- LCR.
- Pueden coexistir ambas patologías.



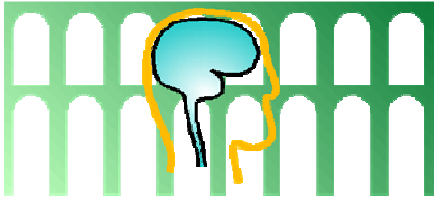
Diagnósticos diferenciales-Chameleons

- Formas inusuales y atípicas de presentación de AD:

REVIEWS

Alzheimer's disease: mimics and chameleons

Jonathan M Schott, Jason D Warren



Diagnósticos diferenciales-Chameleons

1) AD de inicio precoz:

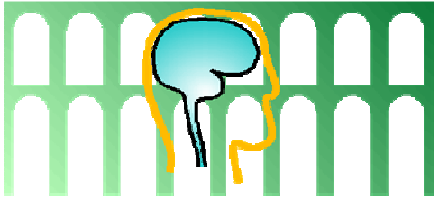
- En <65años.
- Mayor probabilidad de fenotipo no amnésico.

TABLE 2-1

Characteristics of Early-onset Alzheimer Disease Compared to Late-onset Alzheimer Disease^a

- ◆ Large percentage of nonamnestic phenotypic variants (logopenic variant primary progressive aphasia, posterior cortical atrophy, behavioral/dysexecutive, acalculia, corticobasal syndrome)
- ◆ Genetic predisposition: About 1 in 10 patients has an autosomal dominant familial Alzheimer disease (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*), and there is a high polygenic risk score of susceptibility genes
- ◆ Higher *APOE* ε4 frequency in amnestic early-onset Alzheimer disease but less in variant phenotypes
- ◆ More aggressive course with high rate of mortality
- ◆ Delay in diagnosis of about 1.6 years
- ◆ Higher prevalence of traumatic brain injury (which lowers age of onset) and lower vascular risk factors
- ◆ Overall less semantic memory impairment and greater attention, executive, praxis, and visuospatial difficulties
- ◆ Greater psychosocial problems (unexpected midlife “out-of-step” loss; continued work, financial, family responsibilities; retained insight with depression, anxiety, suicide risk)
- ◆ Hippocampal sparing and less mesial temporal lobe disease
- ◆ Greater posterior (parietal, temporoparietal junction) neocortical atrophy and hypometabolism versus temporal atrophy and hypometabolism
- ◆ Higher burden of tau/neurofibrillary tangles per gray matter atrophy and stage of dementia, especially in focal phenotypic areas (reflected in tau imaging)
- ◆ Greater involvement of white matter tracts in posterior association areas and frontoparietal networks and greater involvement of non-default mode neural networks rather than the default mode network

^a Data from Mendez MF, Neurol Clin.⁹

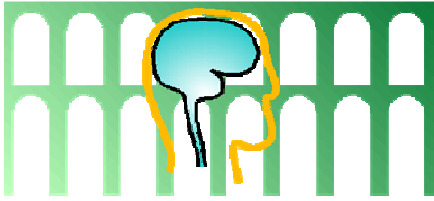


Diagnósticos diferenciales-Chameleons

1) AD de inicio precoz.

2) Familiar.

- <1%: mutaciones en genes APP, Presenilina 1 y 2.
- Presentación en <40 años (menores de 50 presentación AD esporádica es muy inusual).
- Fenotipos específicos asociados a mutaciones específicas.
 - APP: crisis y datos de angiopatía amiloidea prominente en RM.
- Signos neurológicos más prominentes: mioclonus, crisis, paraparesia espástica, signos extrapiramidales o ataxia cerebelosa.
- No existencia de historia familiar no debe hacer rechazar esta posibilidad.



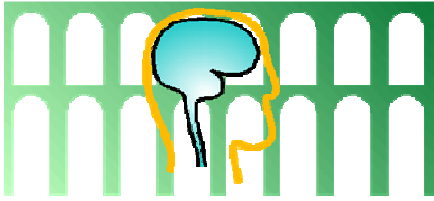
Diagnósticos diferenciales-Chameleons

1) AD de inicio precoz.

2) Familiar.

3) Atrofia cortical posterior.

- Afectación predominantemente parietal/occipital (RM/PET-SPECT hipometabolismo).
- Edad de inicio 50-65años.
- Ansiedad seguida de procesamiento visual, cálculo, memoria y funciones ejecutivas relativamente preservadas.



Diagnósticos diferenciales-Chameleons

1) AD de inicio precoz.

2) Familiar.

3) Atrofia cortical posterior.

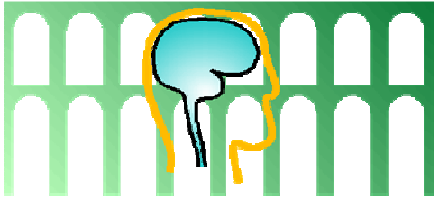
4) AD con alteración del lenguaje.

- Afasia logopénica: dubitativos, pausas prolongadas para buscar las palabras.
- Afasia no fluente progresiva.
- Demencia semántica.
- LCR o PET pueden ayudar a confirmar o refutar que sean debidos a patología Alzheimer.

TABLE 2-2

Characteristics of Logopenic Variant Primary Progressive Aphasia

- ◆ An insidious onset and progressive disorder of language
- ◆ Word-finding difficulty with frequent word-finding pauses; may have circumlocutions (intermediate fluency between the nonfluent/agrammatic and semantic primary progressive aphasia variants)
- ◆ Overall decreased verbal output and slower rate
- ◆ Decreased word retrieval with phonologic paraphasias (errors)
- ◆ Disproportionately decreased repetition of sentences (hallmark finding)
- ◆ Decreased comprehension for long (not complex) sentences but not for words
- ◆ Preserved grammar (although it may be syntactically simple)
- ◆ Preserved motor articulation
- ◆ Other evidence of decreased phonologic store (eg, decreased digit or word span)
- ◆ Left posterior temporal/inferior parietal dysfunction on neuroimaging



Diagnósticos diferenciales-Chameleons

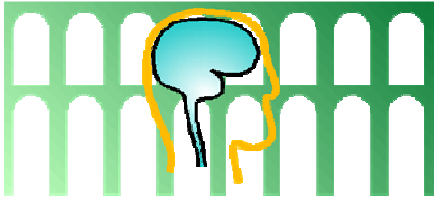
- 1) AD de inicio precoz.
- 2) Familiar.
- 3) Atrofia cortical posterior.
- 4) AD con alteración del lenguaje.
- 5) AD frontal o disejecutivo.**
 - Deshinibición/apatía.
 - Es uno de los DD más complejos.

Characteristics of Behavioral/Dysexecutive Alzheimer Disease Compared to Other Dementias^a

TABLE 2-3

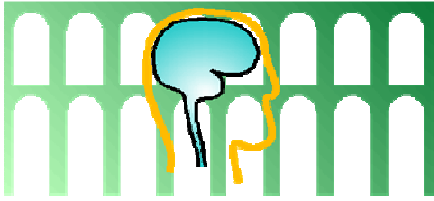
Clinical Features	Typical Amnesic Alzheimer Disease	Behavioral Early-onset Alzheimer Disease	Dysexecutive Early-onset Alzheimer Disease	Behavioral Variant Frontotemporal Dementia
Phenotype variant	Memory predominant	A behavioral predominant subtype most commonly presents with apathy	A dysexecutive predominant subtype most often presents with decreased organization and executive functioning	Behavioral
APOE ε4 positive	Frequent (~60%)	Frequent (59.5%)	Intermediate (40.0%)	Rare (<20%)
Age at onset	Late onset	Early onset	Early onset	Early onset
First symptom	Cognitive (memory)	Cognitive > behavioral	Cognitive (executive)	Behavioral
Episodic memory	Impaired	Impaired	Relatively spared	Typically spared
Executive function	Relatively spared	Impaired	Very impaired	Impaired
Behavior	Relatively spared	Impaired	Mostly spared	Impaired
MRI atrophy	Medial temporal, temporoparietal	Temporoparietal	Temporoparietal	Frontal and anterior temporal

^a Reprinted with permission from Ossenkoppele R, et al, Brain.⁶⁹ © 2015 The Authors.



Diagnósticos diferenciales-Chameleons

- 1) AD de inicio precoz.
- 2) Familiar.
- 3) Atrofia cortical posterior.
- 4) AD con alteración del lenguaje.
- 5) AD frontal o disejecutivo.
- 6) Síndrome corticobasal por AD.**
 - Apraxia, pérdida sensibilidad cortical, mioclonus, distonía, fenómeno extremidad alien.

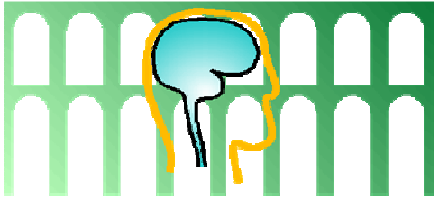


Diagnósticos diferenciales-Chameleons

- 1) AD de inicio precoz.
- 2) Familiar.
- 3) Atrofia cortical posterior.
- 4) AD con alteración del lenguaje.
- 5) AD frontal o disejecutivo.
- 6) Síndrome corticobasal por AD.

7) AD rápidamente progresivo.

- Datos atípicos: ataxia de la marcha, RCP extensor bilateral, mioclonus...
- Biopsia para excluir vasculitis del SNC.



Clínica

- PRESENTACIÓN “TÍPICA” (a pesar de la variabilidad interindividual):
 - Tardía: A partir de los 65 años, doblándose su prevalencia cada 5 años (1% con 65 años, 30% con 90 años)
 - Esporádica.
 - Insidiosa.
 - Amnésica.
 - Otros dominios cognitivos: orientación, aritmética (manejo de dinero), problemas en resolución de problemas y multi-tareas.

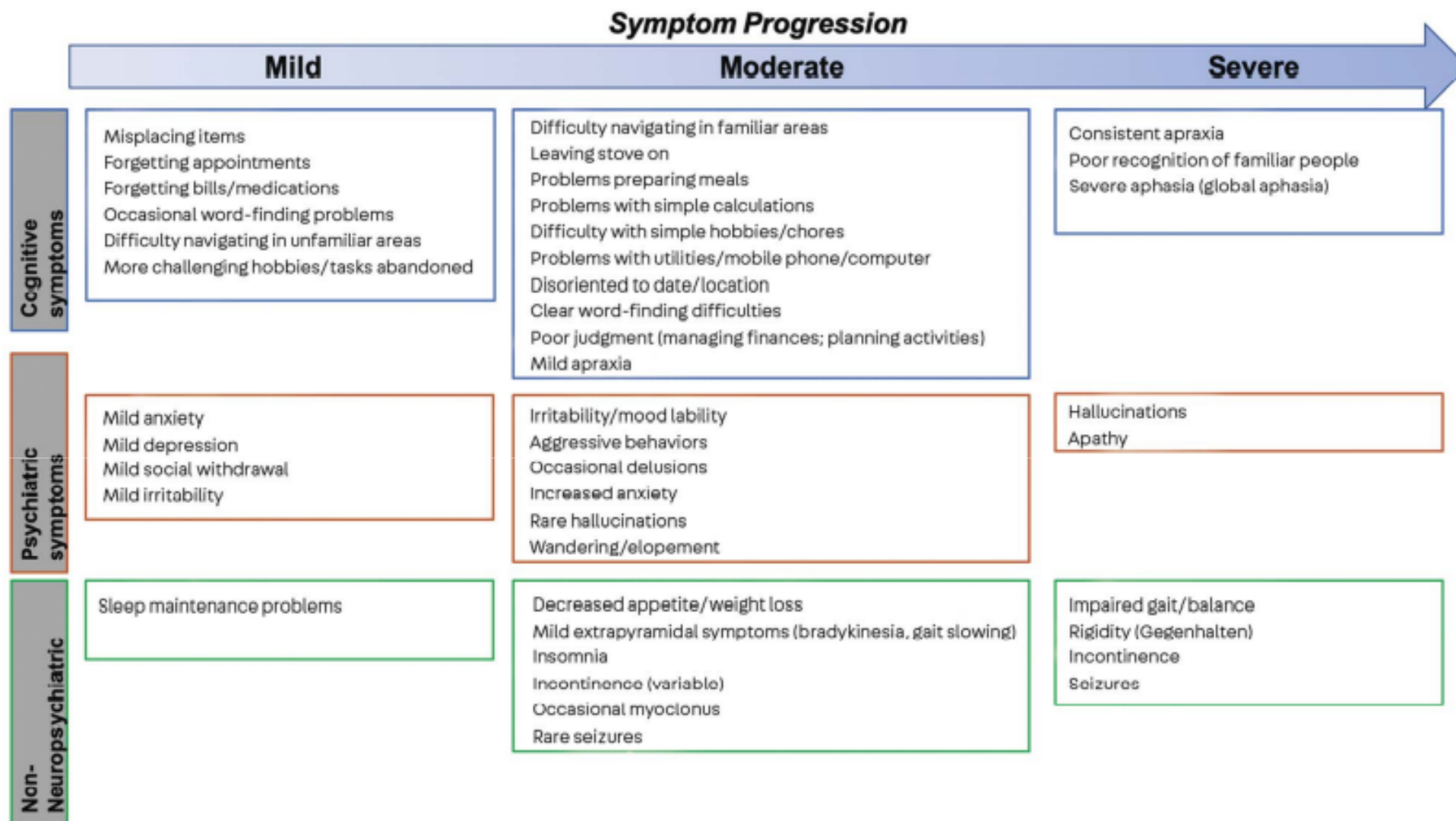
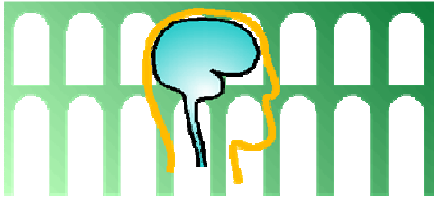


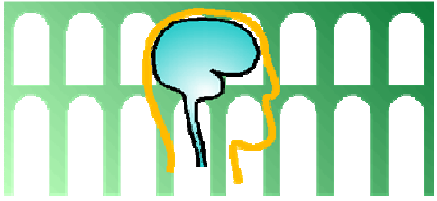
FIGURE 1-3

Cognitive and noncognitive symptoms associated with Alzheimer disease progression.



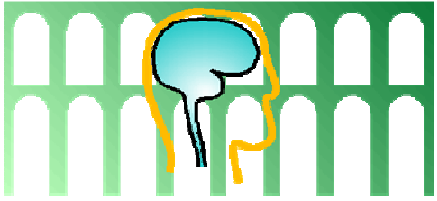
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 - 7. Pruebas complementarias.**
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.

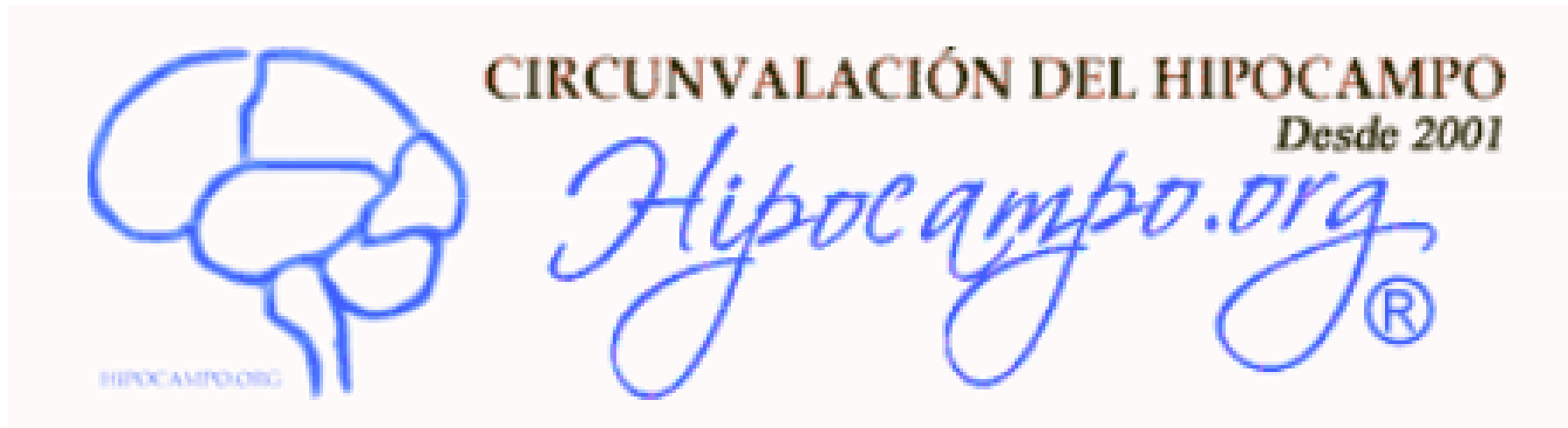


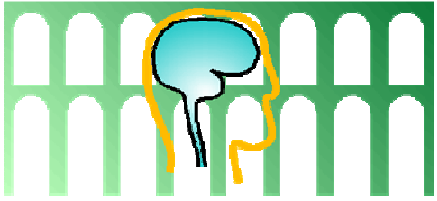
Pruebas complementarias

- Correcta anamnesis, historia y entrevistas a familiares.
- Tests cognitivos breves:
 - MoCA: Mejor sensibilidad para disfunción ejecutiva y lenguaje. Depende del nivel educativo.
 - MMSE.
 - Foto-test.
 - Test del reloj.
 - TAM.
- Diagnóstico no solo en base a puntuación baja en estos tests.



Pruebas complementarias



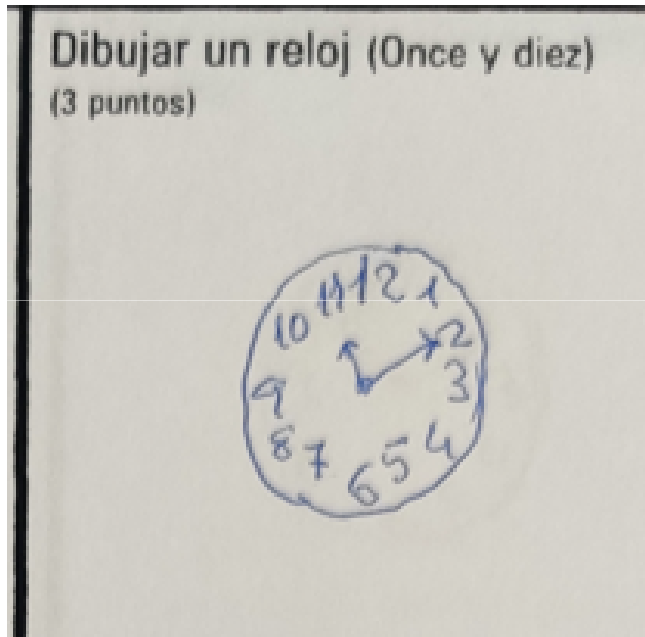


Pruebas complementarias



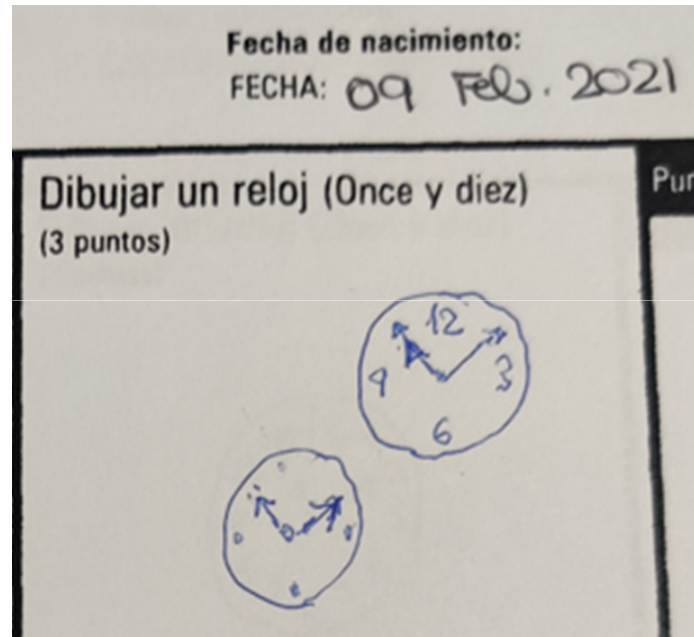
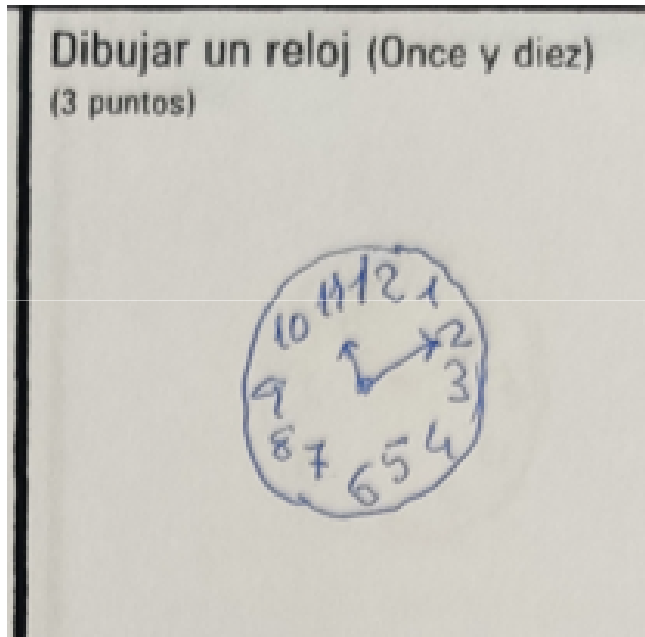


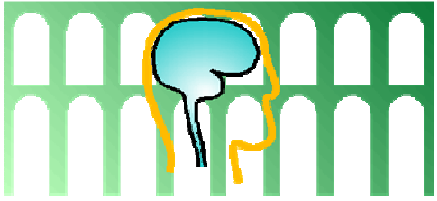
Pruebas complementarias



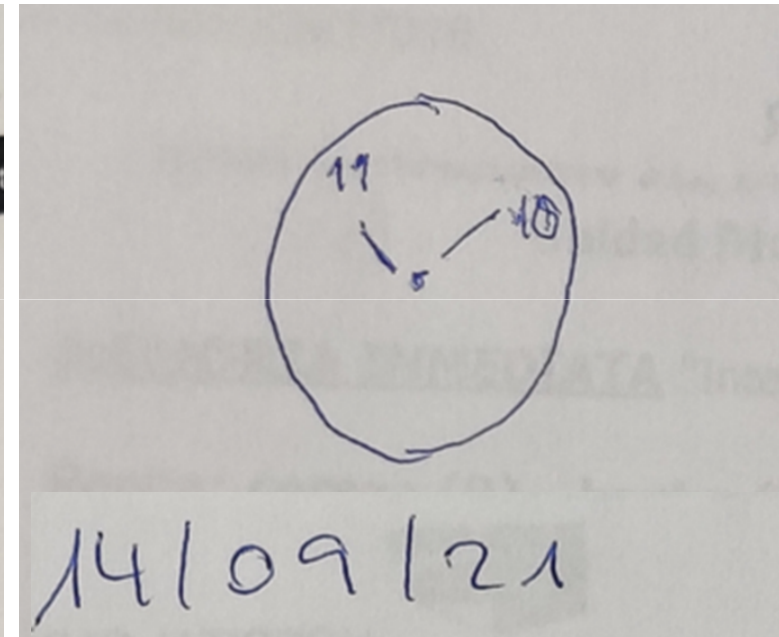
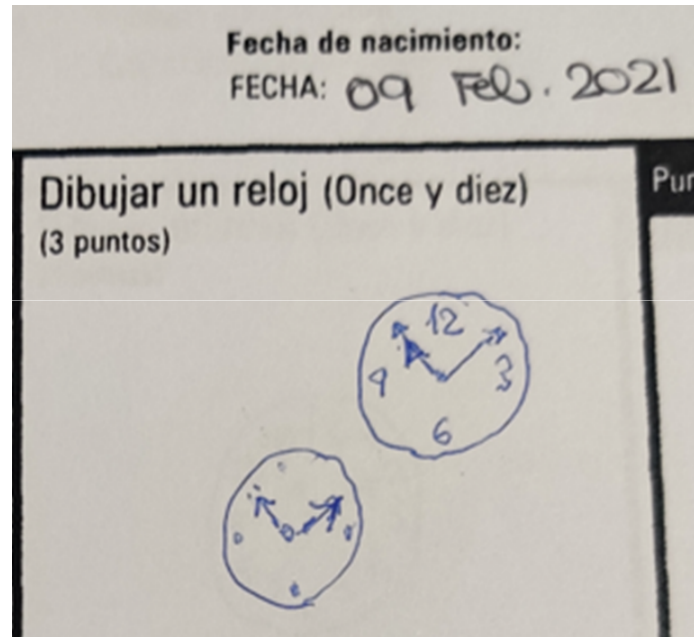
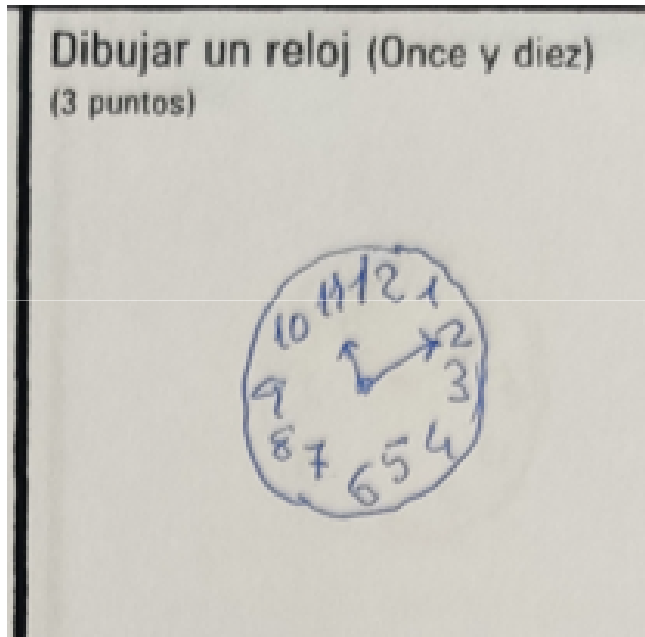


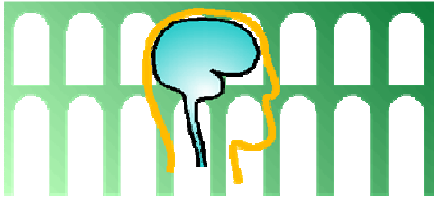
Pruebas complementarias



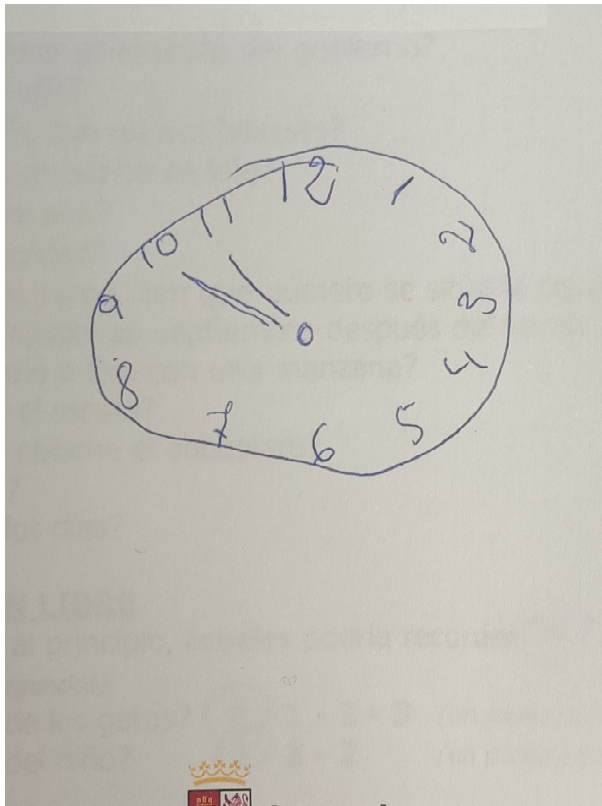


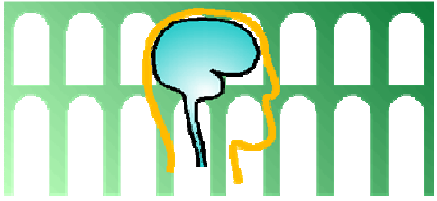
Pruebas complementarias



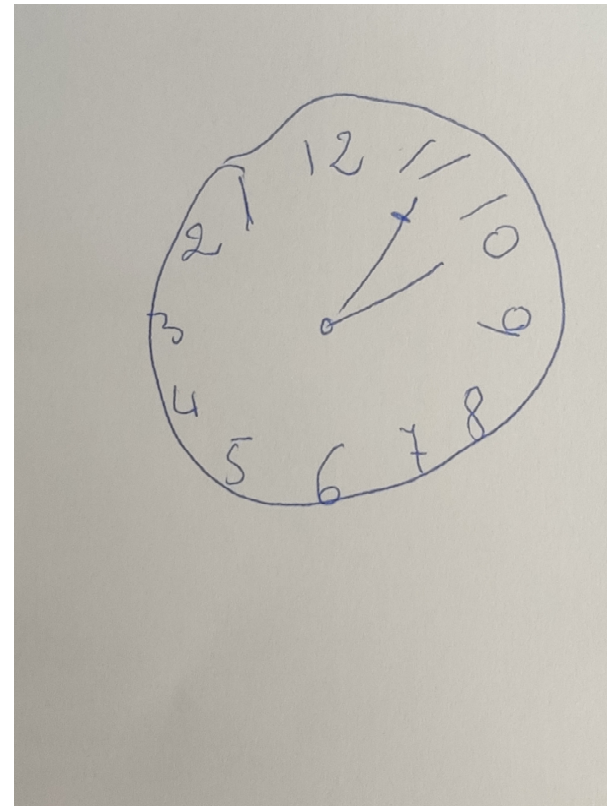
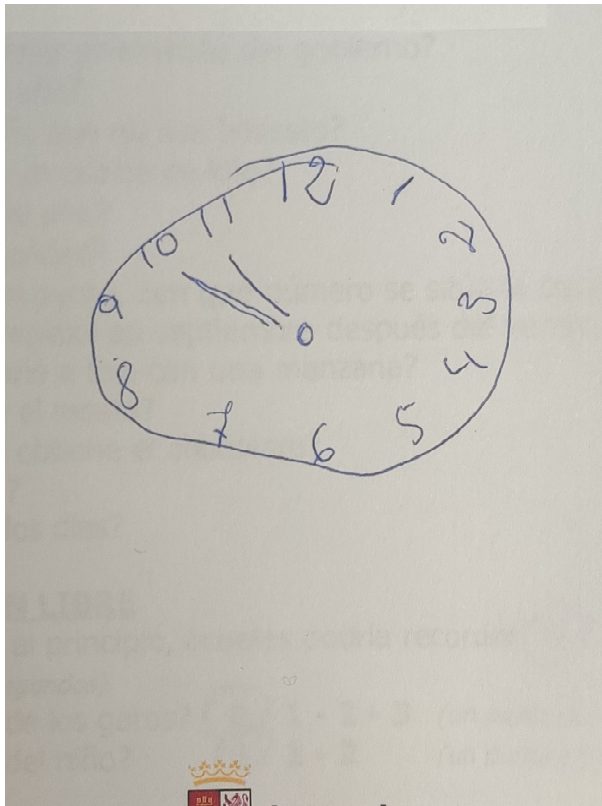


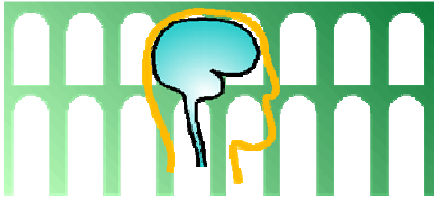
Pruebas complementarias





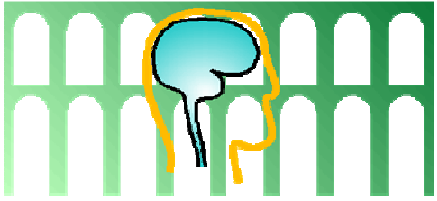
Pruebas complementarias





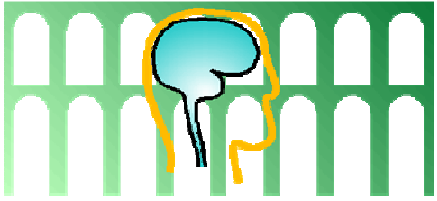
Pruebas complementarias

- Analíticas.



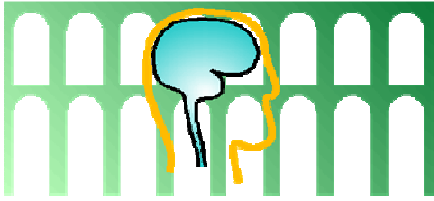
Pruebas complementarias

- Analíticas.
- No olvidar: ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO REGLADO.



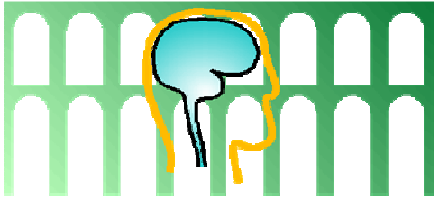
Pruebas complementarias

- Analíticas.
- No olvidar: ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO REGLADO.
- Imagen:
 - Estructural: RM.
 - Normal en estadios iniciales.
 - Atrofia progresiva, generalmente simétrica y afectación de ambos lóbulos temporales.
 - Funcional: ¿SPECT? ¿FDG-PET?
 - Hipometabolismo e hipoperfusión temporo-parietal.



Pruebas complementarias

- Analíticas.
- No olvidar: ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO REGLADO.
- Imagen:
 - Estructural: RM.
 - Normal en estadios iniciales.
 - Atrofia progresiva, generalmente simétrica y afectación de ambos lóbulos temporales.
 - Funcional: ¿SPECT? ¿FDG-PET?
 - Hipometabolismo e hipoperfusión temporo-parietal.
- Biomarcadores:
 - ¿Cuáles? AB-42 amiloide, tau-total, tau-fosforilada.
 - ¿Cuándo o a quién?
 - LCR:
 - Acelular.
 - Ausencia de bandas oligoclonales.
 - Beta-amiloide (AB 1-42) disminuido + tau +/- fosfo-tau aumentadas: apoyan el diagnóstico.

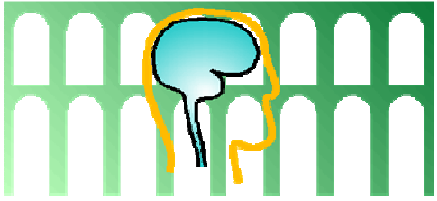


Biomarcadores

REVIEWS

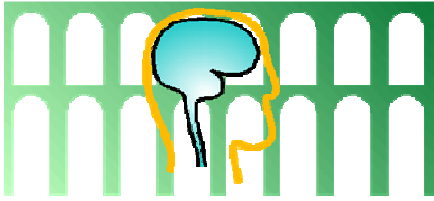
Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease

Kaj Blennow, Harald Hampel, Michael Weiner and Henrik Zetterberg



Biomarcadores

- Definición.
 - Parámetro objetivo medible de un proceso biológico o patológico.
 - Puede ser evaluado para medir riesgo o pronóstico, guía diagnóstica o monitorización terapéutica.



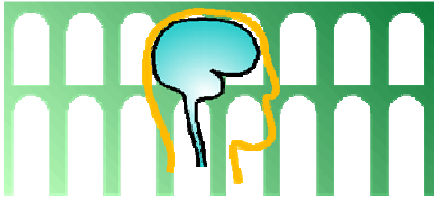
Biomarcadores

- LCR:
 - En contacto directo con espacio extracelular del cerebro, pudiendo reflejar los cambios bioquímicos que van sucediendo, por ello es una fuente óptima de obtención de biomarcadores.
 - Pueden ser:
 - Básicos: Identifican condiciones que pueden simular o coexistir con AD.
 - Centrales: Identifican el proceso patogénico de la AD.
 - Topográficos.
 - Patofisiológicos: Tres categorías: “A-T-N”
 - A (A-beta): AB42 en LCR y PET-Amiloide.
 - T (Tau): fosfo-tau LCR o tau-PET
 - N (Neurodegeneración): FDG-PET, RM, tot-tauLCR



Biomarcadores

- Básicos:
 - Situación BHE y proceso inflamatorio del cerebro:
 - Ratio de Albúmina: elevado indica daño en BHE. En AD debe ser normal, no así en procesos infecciosos (neuroborreliosis), inflamatorios (SGB), tumores cerebrales o ACV.
 - Producción intratecal de IgG o IgM, BOG. En la mayoría de AD o no hay, o en muy baja cantidad.
- Centrales:
 - AB 1-42: Se acumula en los depósitos a nivel del parénquima, por lo que disminuye en LCR.
 - Total tau: Refleja intensidad de daño neuronal y degeneración axonal.
 - Procesos agudos como ictus o trauma craneal pueden tener elevaciones transitorias, se relaciona con la magnitud del daño y con datos pronósticos de mala evolución clínica.
 - En MCI se asocia con evolución a AD.
 - C-J: Enfermedad con la degeneración neuronal más rápida.
 - Fosfo-tau: También asociada con progresión.
- Usando los tres marcadores centrales: mucha mayor rentabilidad diagnóstica.



Biomarcadores

- Centrales:
 - 80-90% de S y E para diferenciar AD de pacientes sanos. Además de que también en muchas otras patologías están en rangos normales (FTD, LBD, vascular...)
 - El análisis combinado de los tres marcadores:
 - Mejora la sensibilidad en el dco de AD de 78-84% usando solo uno al 86%.
 - Mejora la especificidad del 84-90% al 97%.
 - Valor predictivo en identificar los casos prodrómicos de AD dentro del subgrupo MCI (los que van a progresar a AD).
 - Confirmación en pacientes con dco postmortem de AD con confirmación anatomopatológica.



Biomarcadores

Key points

- Current clinical diagnostic criteria for Alzheimer disease (AD) require a patient to have dementia before a diagnosis can be made, and are largely based on the exclusion of other disorders
- Disease-modifying drugs for AD, when they become available, will need to be administered very early in the course of the disease, before neurodegeneration is too severe and widespread
- No clinical method is available for identifying prodromal AD in patients with mild cognitive impairment (MCI), as such individuals have only mild disturbances in episodic memory
- The cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers total tau, phosphorylated tau (p-tau₁₈₁ and p-tau₂₃₁) and β -amyloid₁₋₄₂ have a high diagnostic accuracy for AD, and for prodromal AD in patients with MCI
- CSF biomarkers are increasingly being used in the clinic for diagnosing AD, and will also be valuable in clinical trials, allowing enrichment of patient populations with pure AD cases
- Biomarker evidence that a candidate drug affects the central disease processes in AD will, together with a beneficial effect on cognition, be essential for labeling the drug as disease modifying

Table 1 | CSF biomarkers for AD

Biomarker	Pathogenic process	Change in biomarker level in AD	Comment
Basic biomarkers			
CSF cell count	Inflammation	Unchanged ¹⁵⁵	CSF cell count is used to exclude infectious disorders ¹³
CSF:serum albumin ratio	BBB function	Unchanged in cases of pure AD; ¹² mild to moderate increase in AD with concomitant cerebrovascular pathology ¹²	Increase in CSF:serum albumin ratio is an indicator of BBB damage; ¹¹ BBB damage is found in CNS infections (for example, neuroborreliosis), inflammatory disorders (for example, Guillain–Barré syndrome), brain tumors and cerebrovascular disease (including vascular dementia) ¹³
IgG or IgM index; IgG or IgM oligoclonal bands	Intrathecal immunoglobulin production	Unchanged ¹⁵⁶	These analyses are used to exclude cases with inflammatory (for example, multiple sclerosis or cerebral systemic lupus erythematosus) and chronic infectious (for example, <i>Borrelia</i> encephalitis or syphilis) disorders ¹³
Core biomarkers			
A β_{1-42}	Amyloidogenic pathway of APP metabolism	Marked reduction in AD and prodromal AD ^{36,46}	CSF A β_{1-42} is the central CSF biomarker for brain A β metabolism and plaque formation; ^{15,17,18} low CSF A β_{1-42} is found in patients with dementia with Lewy bodies ¹⁵⁷
p-tau ₁₈₁ and p-tau ₂₃₁	Tau phosphorylation	Marked increase in AD and prodromal AD ^{36,46}	High CSF p-tau has only been found in AD; ^{36,46} CSF p-tau ₁₈₁ and p-tau ₂₃₁ levels correlate tightly and give similar diagnostic accuracy ³¹
t-tau	Axonal (neuronal) degeneration	Marked increase in AD and prodromal AD ^{36,46}	High CSF t-tau is found in disorders with acute brain damage, such as stroke, trauma and encephalitis; ^{19–21} very high CSF t-tau, together with normal p-tau, is found in cases of Creutzfeldt–Jakob disease ³⁰

Abbreviations: A β , amyloid- β ; AD, Alzheimer disease; BBB, blood–brain barrier; CSF, cerebrospinal fluid; p-tau, phosphorylated tau; t-tau, total tau.



Biomarcadores

Box 2 | Research criteria for a diagnosis of Alzheimer disease

The diagnostic criteria for probable Alzheimer disease (AD) described below are based on the core criterion of early memory disturbances together with supportive criteria that include positive findings for one or more biomarkers.¹⁴⁰

Core diagnostic criterion

Evidence of progressive episodic memory impairment lasting >6 months (reported by patients or informants) that can be verified by objective testing; memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes

Selected supportive criteria

Presence of medial temporal lobe atrophy (in the hippocampus, entorhinal cortex or amygdala) on MRI, measured by either qualitative rating or quantitative volumetry, and referenced to a well-characterized age-matched population

Positive cerebrospinal fluid biomarker result (low amyloid- β_{1-42} , high total tau and/or high phosphorylated tau)

Reduction in glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions or increase in binding of amyloid- β ligands (^{18}F -FDDNP or ^{11}C -labeled Pittsburgh compound B), as measured by PET

Presence of a familial AD-causing mutation

Selected exclusion criteria

History of sudden onset of symptoms or early symptoms, including gait disturbances, seizures or behavioral changes

Clinical features of focal neurological signs, such as hemiparesis, sensory loss, visual field deficits or early extrapyramidal signs

Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms—including non-AD dementia, major depression, cerebrovascular disease, toxic and metabolic abnormalities—or MRI fluid-attenuated inversion recovery or T2-weighted signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults



Biomarcadores

CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis



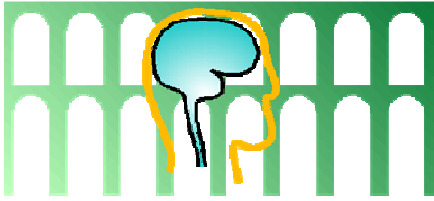
Bob Olsson, Ronald Lautner, Ulf Andreasson, Annika Öhrfelt, Erik Portelius, Maria Bjerke, Mikko Hölttä, Christoffer Rosén, Caroline Olsson, Gabrielle Strobel, Elizabeth Wu, Kelly Dakin, Max Petzold, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg

Summary

Background Alzheimer's disease biomarkers are important for early diagnosis in routine clinical practice and research. Three core CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease ($A\beta_{42}$, T-tau, and P-tau) have been assessed in numerous studies, and several other Alzheimer's disease markers are emerging in the literature. However, there have been no comprehensive meta-analyses of their diagnostic performance. We systematically reviewed the literature for 15 biomarkers in both CSF and blood to assess which of these were most altered in Alzheimer's disease.

Lancet Neurol 2016; 15: 673–84

Published Online
April 8, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
See [Comment](#) page 650



Biomarcadores

Interpretation The core CSF biomarkers of neurodegeneration (T-tau, P-tau, and A β 42), CSF NFL, and plasma T-tau were strongly associated with Alzheimer's disease and the core biomarkers were strongly associated with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Emerging CSF biomarkers NSE, VLP-1, HFABP, and YKL-40 were moderately associated with Alzheimer's disease, whereas plasma A β 42 and A β 40 were not. Due to their consistency, T-tau, P-tau, A β 42, and NFL in CSF should be used in clinical practice and clinical research.



Biomarcadores



Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease

*Antoine Leuzy^a, Nicholas C. Cullen^a, Niklas Mattsson-Carlsson^{a,b,c},
and Oskar Hansson^{a,d}*

Purpose of review

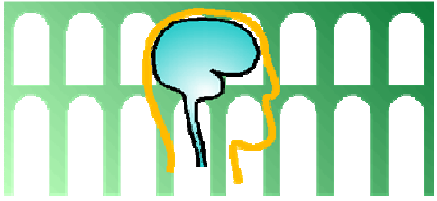
This review provides a concise overview of recent advances in cerebrospinal fluid (CSF) and blood-based biomarkers of Alzheimer's disease lesions.

Recent findings

Important recent advances for CSF Alzheimer's disease biomarkers include the introduction of fully automated assays, the development and implementation of certified reference materials for CSF A β 42 and a unified protocol for handling of samples, which all support reliability and availability of CSF Alzheimer's disease biomarkers. A β deposition can be detected using A β 42/A β 40 ratio in both CSF and plasma, though a much more modest change is seen in plasma. Tau aggregation can be detected using phosphorylated tau (P-tau) at threonine 181 and 217 in CSF, with similar accuracy in plasma. Neurofilament light (NfL) can be measured in CSF and shows similar diagnostic accuracy in plasma. Though total tau (T-tau) can also be measured in plasma, this measure is of limited clinical relevance for Alzheimer's disease in its current immunoassay format.

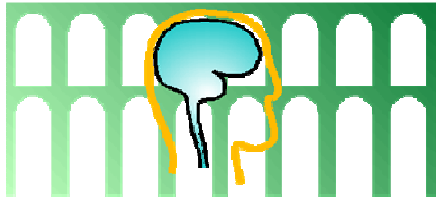
Summary

Alzheimer's disease biomarkers, including A β , P-tau and NfL can now be reliably measured in both CSF and blood. Plasma-based measures of P-tau show particular promise, with potential applications in both clinical practice and in clinical trials.



Biomarcadores

- Neurofilamentos de cadena ligera: No específicos.
 - También presentes en FTD, ELA, parkinsonismos atípicos.
- Biomarcadores sanguíneos.



Biomarcadores



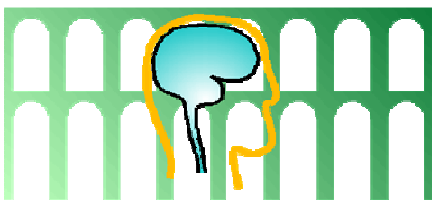
Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 1505-1521

Alzheimer's
&
Dementia

Review Article

Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease

Leslie M. Shaw^a, Jalayne Arias^b, Kaj Blennow^c, Douglas Galasko^d, Jose Luis Molinuevo^e,
Stephen Salloway^f, Suzanne Schindler^g, Maria C. Carrillo^h, James A. Hendrix^{h,*}, April Ross^h,
Judit Illesⁱ, Courtney Ramusⁱ, Sheila Fifer^j



Biomarcadores

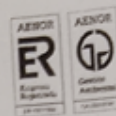
Clinical indications for appropriate use of LP and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of AD

No.	Indication	Ratings
1	Cognitively unimpaired and within normal range functioning for age as established by objective testing; no conditions suggesting high risk and no SCD or expressed concern about developing AD	Inappropriate
2	Cognitively unimpaired patient based on objective testing, but considered by patient, family informant, and/or clinician to be at risk for AD based on family history	Inappropriate
3	Patients with SCD (cognitively unimpaired based on objective testing) who are considered to be at increased risk for AD	Appropriate
4	Patients with SCD (cognitively unimpaired based on objective testing) who are not considered to be at increased risk for AD	Inappropriate
5	MCI that is persistent, progressing, and unexplained	Appropriate
6	Patients with symptoms that suggest possible AD	Appropriate
7	MCI or dementia with an onset at an early age (<65)	Appropriate
8	Meeting core clinical criteria for probable AD with typical age of onset	Appropriate
9	Symptoms of REM sleep behavior disorder	Inappropriate
10	Patients whose dominant symptom is a change in behavior (e.g., Capgras Syndrome, paranoid delusions, unexplained delirium, combative symptoms, and depression) and where AD diagnosis is being considered	Appropriate
11	Use to determine disease severity in patients having already received a diagnosis of AD	Inappropriate
12	Individuals who are apolipoprotein E (APOE) $\epsilon 4$ carriers with no cognitive impairment	Inappropriate
13	Use of LP in lieu of genotyping for suspected ADAD mutation carriers	Inappropriate
14	ADAD mutation carriers, with or without symptoms	Inappropriate

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; LP, lumbar puncture; REM, rapid eye movement; SCD, subjective cognitive decline; ADAD, autosomal dominant Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment.



REFERENCE LABORATORY



Pablo Iglesias, 57 – Polígono Gran Vía Sur
08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Tel 932 593 700 - Fax 932 845 000

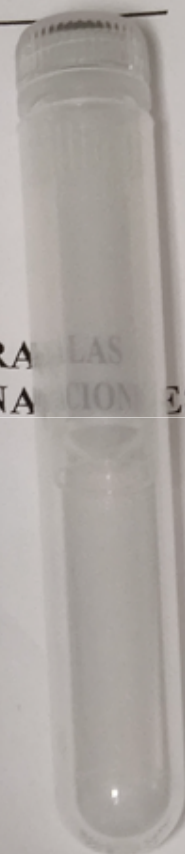
TUBOS ESPECIALES PARA LAS SIGUIENTES DETERMINACIONES:

16130 - Beta Amiloide LCR

75325 – Tau Proteína LCR

75327 - Tau Fosforilada LCR

Enviar en tubos de polipropileno no utilizar poliestireno.





REVIEW ARTICLE



SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease

Varvara Valotassiou¹ · Julia Malamitsi² · John Papatriantafyllou³ · Efthimios Dardiotis⁴ · Ioannis Tsougos¹ ·
Dimitrios Psimadas¹ · Sotiria Alexiou¹ · George Hadjigeorgiou^{4,5} · Panagiotis Georgoulas¹

Received: 5 July 2018 / Accepted: 14 August 2018

© The Japanese Society of Nuclear Medicine 2018



SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease

Varvara Valotassiou¹ · Julia Malamitsi² · John Papatriantafyllou³ · Efthimios Dardiotis⁴ · Ioannis Tsougos¹ · Dimitrios Psimadas¹ · Sotiria Alexiou¹ · George Hadjigeorgiou^{4,5} · Panagiotis Georgoulas¹

Received: 5 July 2018 / Accepted: 14 August 2018

© The Japanese Society of Nuclear Medicine 2018

Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias

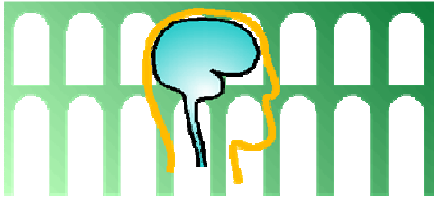


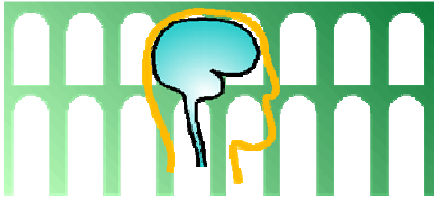
Imagen funcional

- La información recogida de los biomarcadores de LCR y de imagen, en parte es superponible y en parte es complementaria.
- PET:
 - Más caro.
 - En aquellos en los que PL contraindicada o que la rechazan.
 - Resultados equívocos.
 - LCR: No resuelve preguntas como la localización y la extensión de la patología.
 - PET-amiloide aumenta el valor diagnóstico realizado tras PL.
 - Útil en conversión de MCI a AD.

	PET imaging	CSF measures
Costs	Relatively high	Relatively low
Contraindications	None	Treatment with anticoagulants, spinal defects
Side-effects	The common side-effects (occurring in >1 in 100 and <1 in 10 individuals) reported with fluorinated tracers are: injection site irritation and pain, flushing, increased blood pressure, and headache	The most common side-effect is post-lumbar puncture headache, which occurs in 1–10% of investigations in memory clinic settings; ^{19,20} more serious side-effects of lumbar puncture, such as infection or brain herniation, might occur albeit very rarely
Variability of the measure across centres and methods	Low ²¹	Currently considerable, ²² but commercialised fully automated assays might have helped solving this problem ³⁶
Individual variability of values in healthy individuals	Low ²¹	Quite high, but can be corrected for by measuring changes over time or by using ratio-based approaches ²³
Sensitivity to detect change over time or in the disease course	Low: possibly fast amyloid accumulation during the negative to positive transition, ²⁴ followed by a protracted increase before reaching a plateau	No: stable (studies show that CSF A β 42 changes 10–20 years before dementia and remains stable during the clinical phase of the disease) ^{23,25}
Sensitivity for amyloid pathology	91–98% ^{26–28}	80–96% ^{29,30}
Specificity for amyloid pathology	87–100% ^{26–28}	77–82% ^{29,30}
Information about neurodegeneration or neuronal injury with the same scan or sample	Possible with early phase imaging ³¹	Available with total tau (but being questioned), might be with neurofilament amounts but still need validation, confirmation, and standardisation ³²
Information about tau biomarker status with the same scan or sample	Not available	Potentially available with phosphorylated tau amounts
Information on extent of amyloid pathology	Available; distribution of amyloid pathology might indicate the amyloidosis stage ³³	Not available
Information on location of amyloid pathology	Available	Not available
Potential to measure anti-amyloid therapy effects	Conceivable	Conceivable in the future with APP and amyloid β peptides other than A β 42 (BACE inhibitors would influence A β 38 and –40 amounts, as well as soluble APP β in the CSF) ³⁴

APP=amyloid precursor protein. BACE= β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme.

Table: Comparison of amyloid-PET and amyloid CSF assessments



Biomarcadores

- En nuestro país, un estudio realizado sobre coste-efectividad del diagnóstico precoz de EA recomienda la determinación de las proteínas A β , tau total y tau fosforilada en LCR como una alternativa diagnóstica coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.
- En nuestro conocimiento, no existen actualmente estudios similares para el uso de PET amiloide ni de comparación entre ambas técnicas.

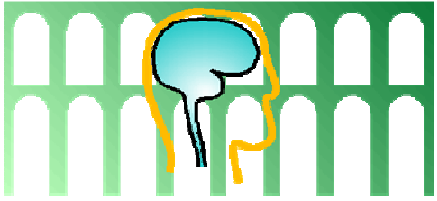


Imagen funcional

- **SPECT VS FDG-PET**
- SPECT: S 80%, E 85%
- FDG-PET: S90%, E 89%
- Ambos, mayor E que criterios clínicos: 70%

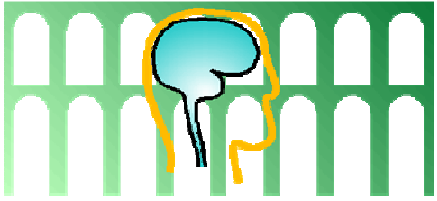


Imagen funcional

- **Patrones FDG-PET:**
- AD: Cingulado posterior y temporo-parietal.
- FTD:
 - Frontal: bv
 - Perisilviana: variante no fluente.
 - Temporal anterior: variante semántica.

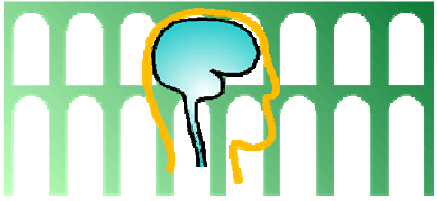


Imagen funcional

- **PET-Amiloide:**
- Elevada reproducibilidad entre centros.
- Detección in vivo de placas de amiloide:
 - Sensibilidad 96%
 - Especificidad 100%
- Detección patología amiloide en variantes clínicas atípicas.
- Predicción conversión MCI a AD.
- Discrimina FTD de AD.
- Ventaja respecto a FDG-PET: Indica sustrato patológico subyacente.
- A pesar de ser caro (2000-2500 euros) la alta sensibilidad y especificidad puede hacer que no se gaste en otras baterías de pruebas, consultas repetidas...

Clinical and
neuropsychological
evaluation

Structural imaging
(exclusionary and
inclusionary role*)

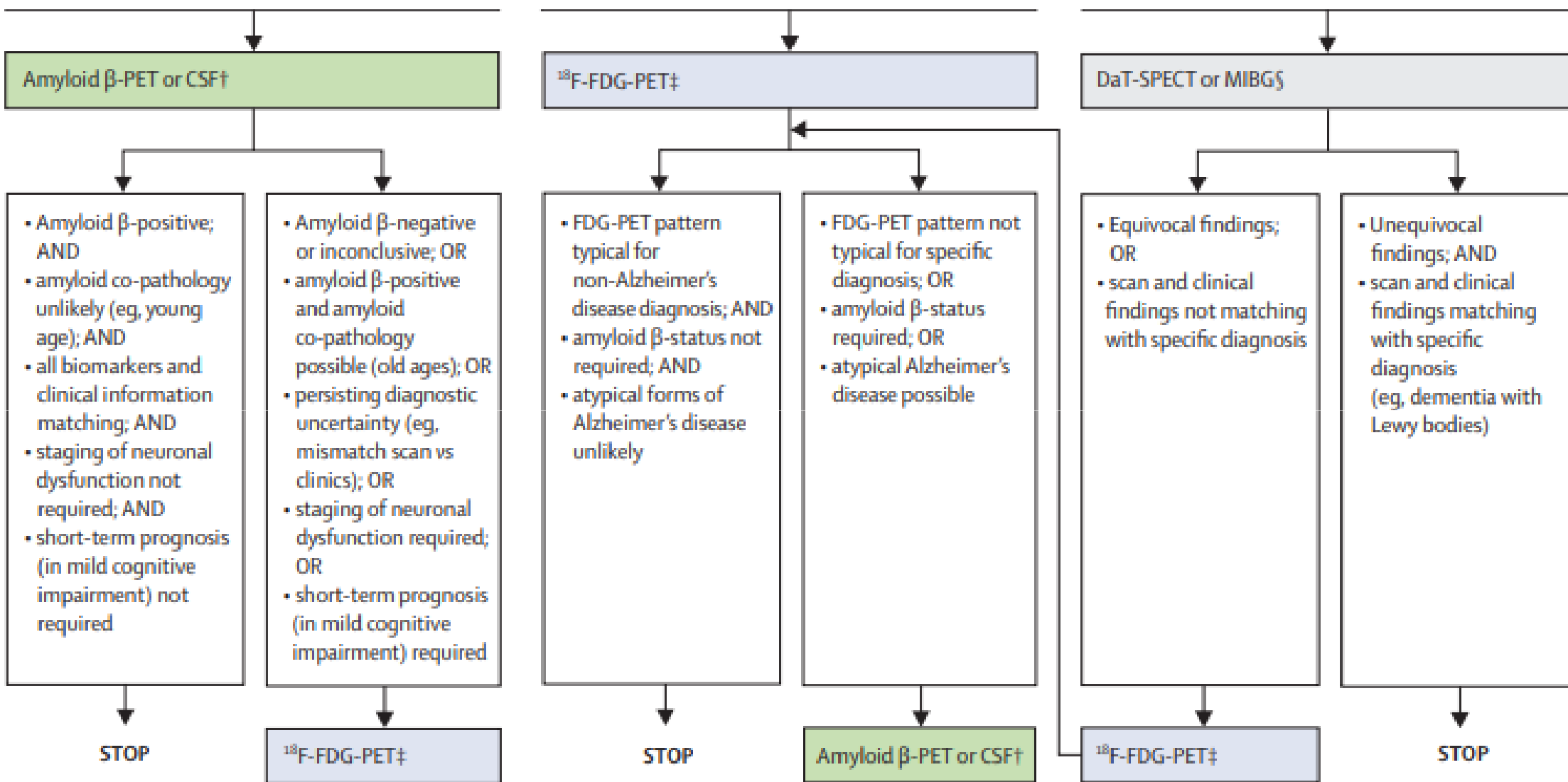
Situations with need for further testing

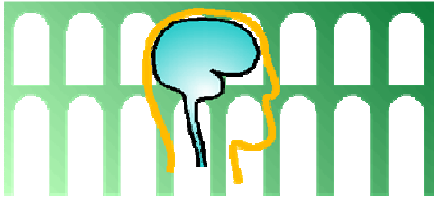
Pathway 1: Alzheimer's disease suspected

- Ambiguous or atypical clinical presentation; OR
- atypical structural imaging pattern; OR
- information on amyloid β status required

Pathway 2: Another disease than Alzheimer's
disease is suspected (and no movement disorder
symptoms)

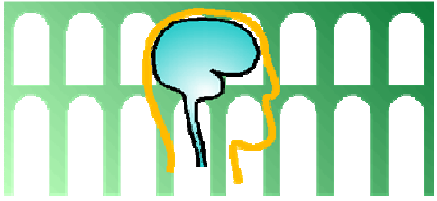
Pathway 3: Cognitive deficits plus movement
disorder symptoms





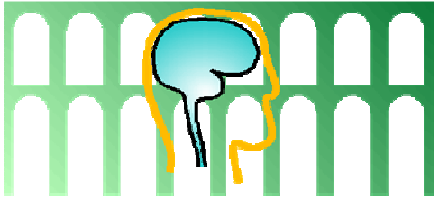
Pruebas genéticas

- Reservarse para:
 - Demencia de aparición temprana + historia familiar positiva + distribución de herencia autosómica dominante.
- No en familiares asintomáticos.



ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 - 8. Criterios diagnósticos.**
 9. Tratamiento.
 10. Conclusiones.



Criterios diagnósticos

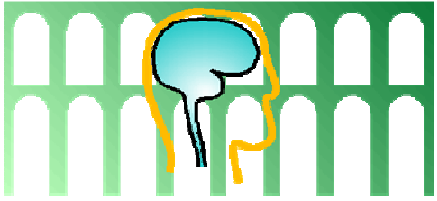
Open access

Review

BMJ Neurology Open

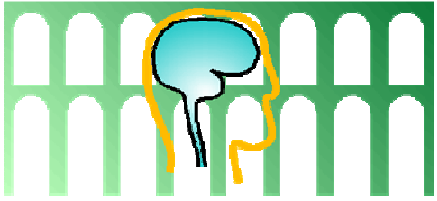
Alzheimer's disease: from basic science to precision medicine approach

Gianluigi Forloni 



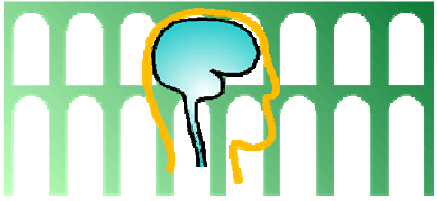
Criterios diagnósticos

- 1984, los criterios diagnósticos sensibilidad era adecuada (media del 81 %) pero su especificidad era aproximadamente del 70%
- El creciente conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores, se pusieron en evidencia diferentes limitaciones:
 - La histopatología de la enfermedad puede encontrarse en un amplio espectro clínico (normal [DCL] demencia).
 - La no inclusión de resultados de PET y LCR.
 - Demostración de que muchas presentaciones no amnésicas también son DTA.
 - La ausencia de información acerca de la genética de la enfermedad.
 - La presencia de DTA tanto por debajo de 40 años como por encima de 90.
 - La dificultad para diferenciar la transición entre el DCL y la demencia.



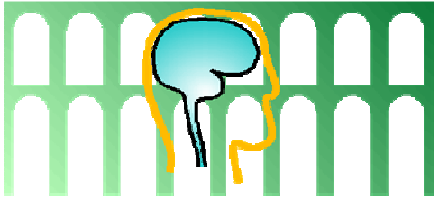
Criterios diagnósticos

- 2007 unos criterios que se centran en un núcleo clínico de deterioro temprano y significativo de la memoria episódica, que debe estar acompañado por al menos uno o varios biomarcadores anormales:
 - En las exploraciones de neuroimagen estructurales como la resonancia magnética (RM).
 - Las exploraciones de neuroimagen moleculares con PET.
 - O el análisis de amiloide β y proteínas tau en el LCR.



Criterios diagnósticos

- Durante el año 2011, el National Institute of Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) publicaron una nueva actualización de los criterios diagnósticos de demencia de Alzheimer (DA), de DCL, de DCL debido a EA, de los estadios preclínicos de la enfermedad y realizaron una clasificación de los biomarcadores de EA, así como de los criterios para su uso.

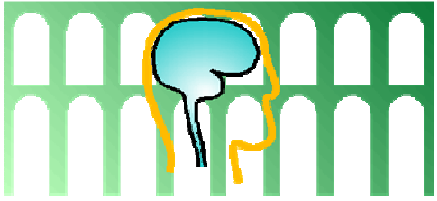


Criteria diagnósticos

REVIEW

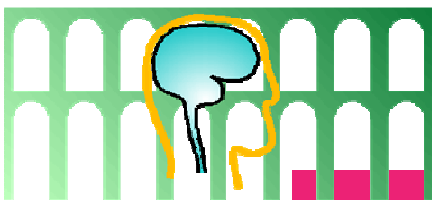
New diagnostic criteria for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment for the practical neurologist

Andrew E Budson,^{1,2} Paul R Solomon^{2,3}



Criterios diagnósticos

- En 2014, el IWG realizó una nueva publicación considerando las fortalezas y limitaciones de sus criterios previos y proponiendo avances para mejorar el diagnóstico de EA.
 - Éste requiere la presencia de un fenotipo clínico apropiado (que puede ser típico o atípico) y de un biomarcador fisiopatológico consistente con la presencia de la anatomopatología de la enfermedad.
 - Propusieron la RM con volumetría y la PET con fluorodesoxiglucosa como mejores monitorizadores del curso de la enfermedad.
 - Elaboraron criterios diagnósticos específicos para las formas atípicas de EA, EA mixta y las etapas preclínicas de la enfermedad.



Criterios diagnósticos

Tabla II. Criterios IWG-2 (2014)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TÍPICA. (A + B en cualquier estadio).

A. Presencia de fenotipo clínico específico (temprana y significativa afectación de la memoria episódica:

- que es progresiva durante más de 6 meses
- objetivada mediante un test específico para EA)

B. Una evidencia "in vivo" de la patología de EA (descenso de los niveles de proteína A β 1-42, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR; aumento del depósito del trazador en PET amiloide o presencia de una mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP).

C. Se añaden una serie de criterios de exclusión cuando aparecen datos inusuales en historia clínica, exploración o la presencia de otras enfermedades suficientemente graves como para justificar las alteraciones de la memoria y síntomas relacionados.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MIXTA (A + B).

A. Evidencia clínica y biomarcadores de EA (se requieren ambos):

- Síndrome amnésico de tipo hipocámpico o uno de los fenotipos clínicos de EA atípica.
- Descenso de A β ₁₋₄₂ junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR, o un aumento de la retención del trazador de PET amiloide.

B. Evidencia clínica y de biomarcador de patología mixta.

I) Para enfermedad cerebrovascular (se requieren los dos siguientes):

- Historia documentada de ictus, o rasgos neurológicos focales, o ambos
- Evidencia en RM de una o más de las siguientes: lesiones vasculares que se corresponden con la clínica, enfermedad de pequeño vaso, infartos lacunares estratégicos o hemorragias cerebrales.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ATÍPICA (A+B en cualquier estadio).

A. Fenotipo clínico específico (uno de los siguientes).

- variantes posteriores (occipitotemporal o biparietal),
- variante logopénica,
- variante frontal
- variante del síndrome de Down.

B. En todas ellas debe existir al menos una de las evidencias siguientes de patología de Alzheimer: descenso de los niveles de proteína A β 1-42, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR; aumento del depósito del trazador en PET amiloide o presencia de una mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP).

C. Se añade una serie de criterios de exclusión cuando aparecen datos inusuales en historia clínica, exploración o la presencia de otras enfermedades suficientemente graves como para justificar las alteraciones de la memoria y síntomas relacionados.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECLÍNICA.

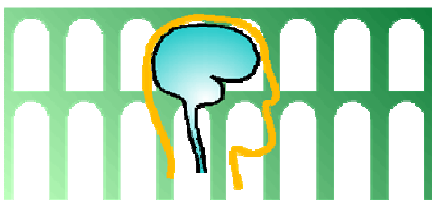
1. PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON RIESGO DE EA (deben darse A+B):

A. Ausencia de fenotipo clínico específico (deben darse los dos siguientes)

- Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico
- Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica

B. Evidencia *in vivo* de patología de Alzheimer (uno de los siguientes):

- Descenso de A β ₁₋₄₂ junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR
- Aumento de la retención del amiloide fibrilar en PET.



Criterios diagnósticos

II) Para enfermedad con cuerpos de Lewy (se requieren los dos siguientes):

- Uno de los siguientes: signos extrapiramidales, alucinaciones precoces o fluctuaciones cognitivas, más PET scan de transportador de dopamina anormal.

2. EA PRESINTOMÁTICA (deben darse A+B):

A. Ausencia de fenotipo clínico específico (deben darse los dos siguientes)

- Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico
- Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica

B. Mutación autosómica dominante de EA probada en PSEN1, PSEN2 o APP, u otros genes probados (incluyendo la trisomía 21 del síndrome de Down).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EA TÍPICA.

A. Historia clínica.

- Comienzo brusco
- Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteraciones de la marcha, crisis comiciales, cambios mayores y dominantes del comportamiento.

B. Rasgos clínicos.

Focalidad neurológica, signos extrapiramidales precoces, alucinaciones precoces, fluctuaciones cognitivas

C. Otras enfermedades suficientemente graves para justificar los síntomas.

- Demencia no-EA, depresión mayor, enfermedad cerebrovascular, enfermedades metabólicas, inflamatorias o tóxicas que requieren investigaciones específicas, cambios en RM secuencias FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medial que puedan ser compatibles con lesiones vasculares o infecciosas.

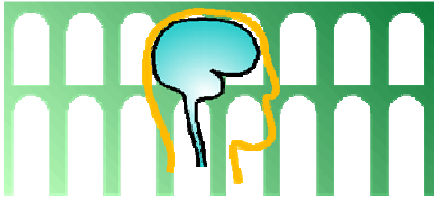
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EA ATÍPICA.

A. Historia clínica.

- Comienzo brusco
- Alteración de la memoria episódica precoz y dominante.

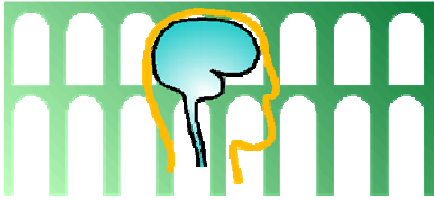
B. Otras enfermedades suficientemente graves para justificar los síntomas.

- Depresión mayor
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedades metabólicas, inflamatorias o tóxicas.



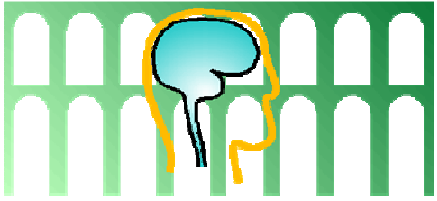
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 - 9. Tratamiento.**
 10. Conclusiones.



Tratamiento

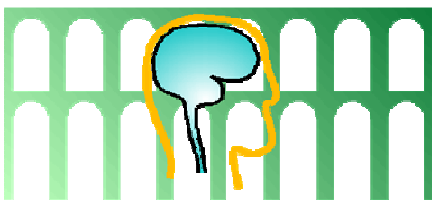
- Inhibidores acetilcolinesterasa (IACE):
 - Donepezilo.
 - Galantamina.
 - Rivastigmina.
- Mejoría sintomática en cognición, ABVD y síntomas psicológicos y conductuales en la EA.
- Impacto modesto, beneficio en cada paciente puede ser muy variable.
- Aprobados para la EA leve a moderadamente grave.
- Tolerabilidad buena, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, mareo, pérdida de peso y cefalea, así como reacción cutánea con los parches.
- Los gastrointestinales son más frecuentes con rivastigmina oral que con otros IACE, aunque en parches tiene buena tolerabilidad.
- Pueden favorecer bradicardias y síncope, por lo que considerarse ECG en pacientes de riesgo. La rivastigmina tiene menos interacciones que los otros IACE.



Tratamiento

- Memantina:

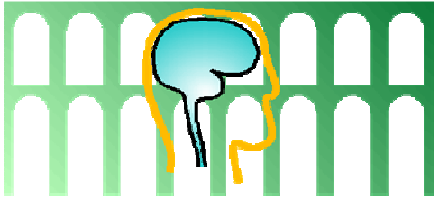
- Antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA.
- Mejoría en cognición, estado clínico global, ABVD y alteraciones conductuales en EA moderada y grave.
- Igual que IACE, aunque beneficio global modesto, respuesta interindividual variable.
- Autorizada en la EA en fases moderada a grave.
- Fármaco muy bien tolerado, efectos adversos similares al placebo.
- Los más frecuentes mareo, estreñimiento, somnolencia, cefaleas, hipertensión y agitación.
- En insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse.
- Cierta beneficio con el uso combinado de IACE y memantina frente a monoterapia con IACE en EA moderada a grave.



Tratamiento

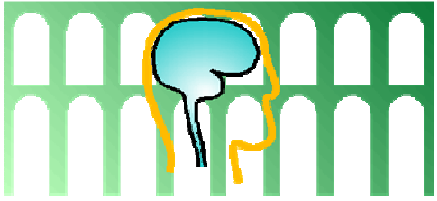
Tabla VII. Presentaciones y dosis de los IACE y memantina en la EA

	PRESENTACIONES	ESCALADA y DOSIS DE MANTENIMIENTO
Donepezilo	- Comprimidos 5 y 10 mg. - Comprimidos bucodispersables 5 y 10 mg	5 mg diarios el primer mes y 10 mg posteriormente (habitualmente en noche)
Galantamina	- Cápsulas de liberación prolongada 8, 16 y 24 mg - Solución oral 4 mg/ml.	Cápsulas: 8 mg el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg (en desayuno) Solución: 8 mg/día el primer mes en desayuno y cena, con aumento mensual de 8 mg/día, hasta 16 o 24 mg/día en 2 dosis
Rivastigmina	- Cápsulas 1,5, 3, 4,5 y 6 mg - Solución oral 2 mg/ml - Parches 4,6, 9,5 y 13,3 mg	Oral: 1,5 mg en desayuno y cena 2-4 semanas, y aumento de 3 mg/día cada 2-4 semanas hasta 6-12 mg/día en 2 dosis Parches: 4,6 mg/día 1 o 2 meses, y 9,5 mg posteriormente. Puede aumentarse a 13,3 mg tras 6 meses
Memantina	- Comprimidos 10 y 20 mg - Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación) - C. bucodispersables 10 y 20 mg - Solución oral 5 mg/pulsación	5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg diarios cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg si hay insuficiencia renal)



Tratamiento

- Aducanumab:
 - Ac monoclonal dirigido contra el amiloide beta.
 - Primer fármaco aprobado desde 2003.
 - Controversia: reducción de placas de beta-amiloide pero sin gran beneficio clínico.
 - Ámbito de administración: investigación.



Tratamiento

- Aducanumab:

- Ac monoclonal dirigido contra el amiloide beta.
- Primer fármaco aprobado desde 2003.
- Controversia: reducción de placas de beta-amiloide pero sin gran beneficio clínico.
- Ámbito de administración: investigación.

- Lecanemab:

- Fase de investigación.
- Parece sí reducir la progresión de la enfermedad y reducir la probabilidad de que el paciente sea institucionalizado.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Trastornos del sueño:
 - Uno de los síntomas no cognitivos más frecuentes.
 - Repercute negativamente en el rendimiento cognitivo del paciente y cuidador.
 - Terapias orientadas a recuperar el correcto ciclo circadiano como la exposición lumínica han demostrado su utilidad.
 - A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiazepinas, o la mirtazapina en pacientes con EA no está demostrada.
 - Por el contrario, sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño nocturno.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Depresión:
 - Primera línea de tratamiento: antidepresivos (ISRS) por su mejor tolerabilidad.
 - Los fármacos anticolinesterásicos (rivastigmina) y la memantina también útiles para el manejo de la sintomatología depresiva.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Depresión: in older adults to identify which specific agent is most effective and safest to prescribe. In older adults with major depressive disorder, the SSRIs escitalopram and fluoxetine have similar adverse event rates compared to placebo.⁹ Within-class comparisons of escitalopram and sertraline versus fluoxetine showed similar adverse event rates among these SSRIs, although any given outcome was usually based on results from a single trial with few events.⁹ Paroxetine has increased anticholinergic properties and should be avoided in older patients.¹⁰ The serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) duloxetine and venlafaxine should be used with caution as they cause adverse events more often than placebo in older adults, including falls.⁹ Although some studies raise questions as to whether antidepressants cause more adverse effects than placebo in patients with dementia, this may be a result of heterogeneity of adverse effects across types of antidepressants evaluated in the studies and in the way adverse events were reported.¹¹ Choosing an antidepressant with fewer anticholinergic properties will reduce adverse effects in older people with dementia.¹⁰ The common phrase to “start low and go slow” is a good reminder for prescribing practices in older adults, including with the use of antidepressant therapies.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Depresión:
 - Primera línea de tratamiento: antidepresivos (ISRS) por su mejor tolerabilidad.
 - Los fármacos anticolinesterásicos (rivastigmina) y la memantina también útiles para el manejo de la sintomatología depresiva.
- Apatía:
 - Uno de los síntomas más frecuentes y persistentes.
 - Frecuentemente se solapa con la disfunción ejecutiva.
 - Anticolinesterásicos pueden reducir la apatía en estadios moderado y grave.
 - Metilfenidato 20 mg/día.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Agitación/agresividad:
 - 20 % en no institucionalizados y alrededor 50 % en institucionalizados.
 - La identificación de desencadenantes, así como medidas no farmacológicas son cruciales.
 - Antipsicóticos atípicos eficacia subóptima, además de causa potencial de numerosos efectos secundarios.
 - Citalopram y escitalopram igual de efectivos que la risperidona en el tratamiento de la agitación.
 - El tratamiento con benzodiacepinas debe ser evitado por riesgo de síndrome confusional, caídas y otros efectos colaterales.



Tratamiento-Síntomas neuropsiquiátricos

- Psicosis:
 - Los síntomas psicóticos pueden variar:
 - Leves que no causen distrés en el paciente ni en su entorno.
 - Graves que incluso puedan poner en peligro al paciente o causar daño a terceras personas.
 - Fármacos más utilizados: Antipsicóticos atípicos, aunque anticolinesterásicos también contribuyen al control.
 - Quetiapina y aripiprazol han mostrado eficacia frente a placebo.
 - Olanzapina sólo a dosis mayores de 7,5 mg.
 - Tratamiento individualizado y sólo cuando repercuta en el bienestar del paciente o su entorno.



Tratamiento-Estimulación cognitiva y ejercicio físico

- Actualmente hay evidencia científica consistente que indica que los programas de estimulación cognitiva mejoran la cognición y la calidad de vida en los pacientes con EA.
- Beneficios independientes de los efectos farmacológicos de los ICE y efecto aditivo cuando se asocian ambas terapias.
- No cambios consistentes en estado de ánimo, conducta, funcionalidad o en la sobrecarga del cuidador.
- Se necesitan más estudios para valorar coste-efectividad.



Tratamiento-Estimulación cognitiva y ejercicio físico

- Ejercicio físico:

- Asociación positiva entre ejercicio físico aeróbico regular y función cognitiva.
- Los estudios realizados en ancianos, sin embargo, no han mostrado que el ejercicio físico se asocie de forma consistente a un mejor rendimiento cognitivo, debido a una amplia variabilidad interindividual.
- En la fase preclínica, con factores de riesgo modificables de la enfermedad, como la resistencia a la insulina, hay evidencia de que la actividad física regular puede disminuir la carga de β -amiloide.
- En pacientes con DCL, el ejercicio físico aeróbico se ha asociado a una mejoría leve en la cognición y en pacientes con demencia a una mejoría cognitiva de moderada intensidad y a una mejoría en la funcionalidad.



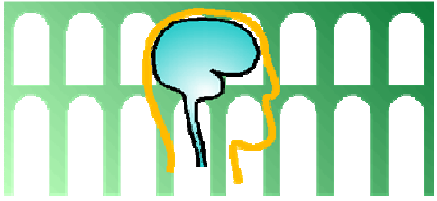
TABLE 1-2

Tratamiento

Comorbid Conditions and Associated Treatments as Part of a Comprehensive Approach to Treating Alzheimer Disease^a

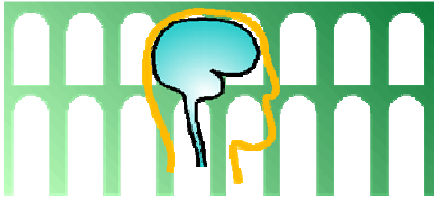
Comorbidity	Treatment approach
Elevated homocysteine/low folic acid and cyanocobalamin	Folic acid supplementation, vitamin B ₁₂ supplementation, review diet for any major deficiencies
Hypertension	Antihypertensives, diet, exercise
Orthostatic hypotension	Adequate hydration, supportive stockings, pharmacologic therapy for refractory cases
Sedentary lifestyle; social isolation	Structured activity programs (memory care day programs), in-home services (social support), scheduled activities outside of the home (with opportunity for respite care for primary caretakers)
Alcohol or other substance abuse	Remove access, educate family/caregivers on need for removal
Use of central acting anticholinergic/antihistaminergic drug	Discontinue and identify alternative therapies to treat symptoms being targeted (insomnia, incontinence, seasonal allergies)
Obstructive sleep apnea	Weight loss, continuous positive airway pressure (CPAP), oral device, avoidance of central-acting sedatives
Insomnia	Increase daytime activities, limit caffeine, address medications potentially contributing (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs], antihypertensives), alcohol use, melatonin and judicious use of nonbenzodiazepine sedatives

^a Well-controlled clinical trials may not have been performed for each comorbidity to provide a specific class of recommendation.



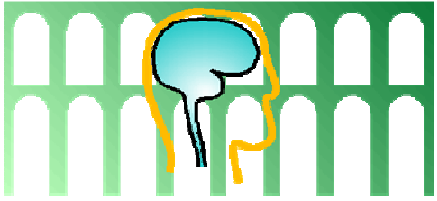
ÍNDICE

- Enfermedad de Alzheimer
 1. Historia.
 2. Epidemiología.
 3. Etiopatogenia.
 4. Factores de riesgo.
 5. Clínica.
 6. Diagnósticos diferenciales.
 7. Pruebas complementarias.
 8. Criterios diagnósticos.
 9. Tratamiento.
 - 10. Conclusiones.**



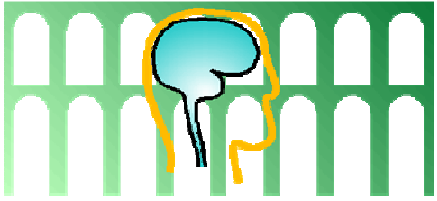
Conclusiones

- Pese a importantes avances en los últimos años, la etiopatogenia sigue sin ser del todo conocida.



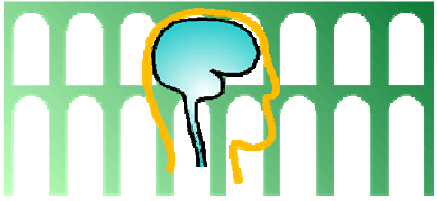
Conclusiones

- Pese a importantes avances en los últimos años, la etiopatogenia sigue sin ser del todo conocida.
- Un mayor conocimiento de la fisiopatología facilitará el desarrollo de fármacos eficaces.



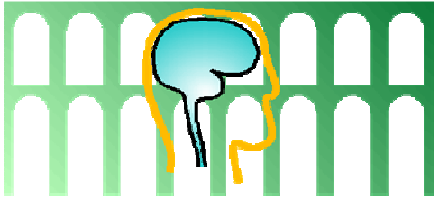
Conclusiones

- Pese a importantes avances en los últimos años, la etiopatogenia sigue sin ser del todo conocida.
- Un mayor conocimiento de la fisiopatología facilitará el desarrollo de fármacos eficaces.
- La EA es la primera causa de demencia neurodegenerativa y se prevé que su prevalencia aumente en los próximos años, como consecuencia del envejecimiento de la población (a pesar de la disminución de su incidencia por la mejora en los estilos de vida).



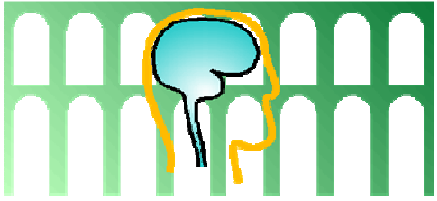
Conclusiones

- Pese a importantes avances en los últimos años, la etiopatogenia sigue sin ser del todo conocida.
- Un mayor conocimiento de la fisiopatología facilitará el desarrollo de fármacos eficaces.
- La EA es la primera causa de demencia neurodegenerativa y se prevé que su prevalencia aumente en los próximos años, como consecuencia del envejecimiento de la población (a pesar de la disminución de su incidencia por la mejora en los estilos de vida).
- La EA tiene un elevado coste socio-sanitario, y es previsible que este coste se dispare por el aumento de la prevalencia.



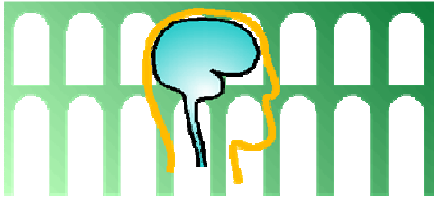
Conclusiones

- Los costes aumentan de forma paralela al deterioro funcional, cognitivo, comorbilidad, síntomas psiquiátricos, siendo máxima en el momento de la institucionalización.



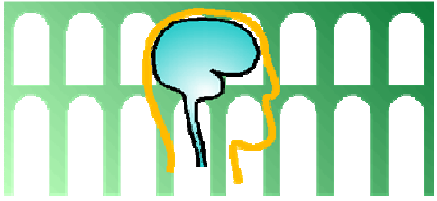
Conclusiones

- Los costes aumentan de forma paralela al deterioro funcional, cognitivo, comorbilidad, síntomas psiquiátricos, siendo máxima en el momento de la institucionalización.
- Urge el desarrollo de políticas sanitarias destinadas a garantizar el adecuado diagnóstico y acceso a los tratamientos, presentes y futuros, de la EA en nuestro país.



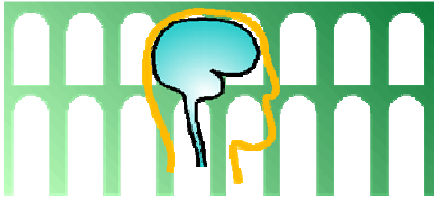
Conclusiones

- Los costes aumentan de forma paralela al deterioro funcional, cognitivo, comorbilidad, síntomas psiquiátricos, siendo máxima en el momento de la institucionalización.
- Urge el desarrollo de políticas sanitarias destinadas a garantizar el adecuado diagnóstico y acceso a los tratamientos, presentes y futuros, de la EA en nuestro país.
- El diagnóstico precoz y tratamiento de la EA podría disminuir el coste socioeconómico de la enfermedad.



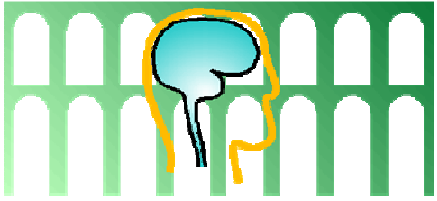
Conclusiones

- Marcadores de riesgo claramente establecidos son la edad, el sexo y el haplotipo APOE.



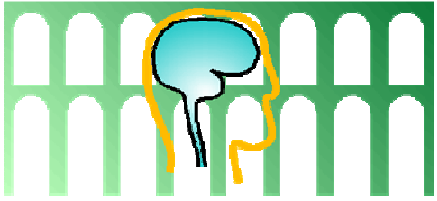
Conclusiones

- Marcadores de riesgo claramente establecidos son la edad, el sexo y el haplotipo APOE.
- Factores de riesgo: FRCV, TCE, depresión.



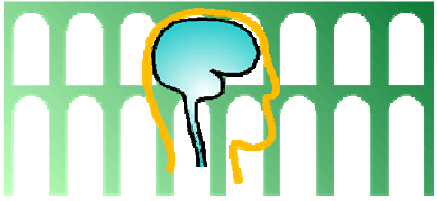
Conclusiones

- Marcadores de riesgo claramente establecidos son la edad, el sexo y el haplotipo APOE.
- Factores de riesgo: FRCV, TCE, depresión.
- La intervención sobre los FR modificables constituye actualmente una de las alternativas más eficaces para la prevención activa y reducción de la incidencia de la EA.



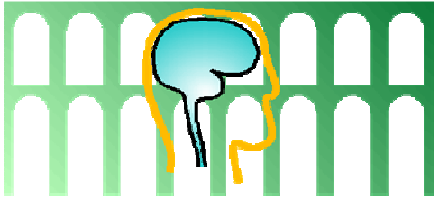
Conclusiones

- El clínica predominantes es amnésica.



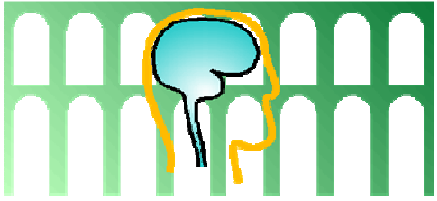
Conclusiones

- El clínica predominantes es amnésica.
- El curso debe ser insidioso, progresivo, afectación multidominio.



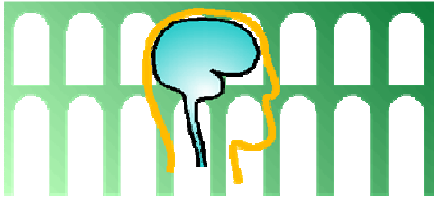
Conclusiones

- El clínica predominantes es amnésica.
- El curso debe ser insidioso, progresivo, afectación multidominio.
- El espectro de diagnósticos diferenciales puede ser amplio, sobre todo en los de debut en gente más joven.



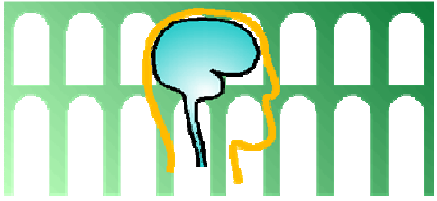
Conclusiones

- El clínica predominantes es amnésica.
- El curso debe ser insidioso, progresivo, afectación multidominio.
- El espectro de diagnósticos diferenciales puede ser amplio, sobre todo en los de debut en gente más joven.
- Pruebas complementarias deben usarse en un contexto clínico adecuado, orientadas a descartar causas potencialmente tratables.



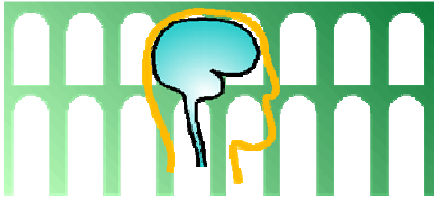
Conclusiones

- El clínica predominantes es amnésica.
- El curso debe ser insidioso, progresivo, afectación multidominio.
- El espectro de diagnósticos diferenciales puede ser amplio, sobre todo en los de debut en gente más joven.
- Pruebas complementarias deben usarse en un contexto clínico adecuado, orientadas a descartar causas potencialmente tratables.
- Los biomarcadores en LCR e imagen son de utilidad. En plasma están por llegar.



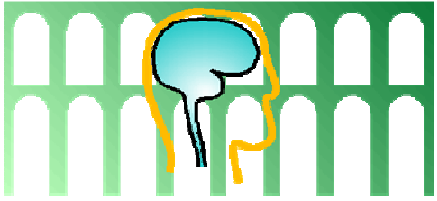
Conclusiones

- A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiacepinas no está demostrada en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EA, y deberían evitarse por los potenciales efectos adversos.



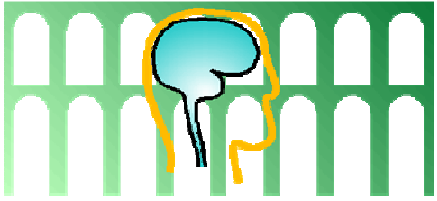
Conclusiones

- A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiacepinas no está demostrada en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EA, y deberían evitarse por los potenciales efectos adversos.
- Sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño en la EA.



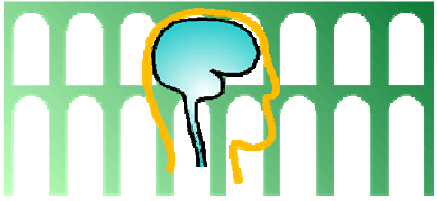
Conclusiones

- A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiacepinas no está demostrada en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EA, y deberían evitarse por los potenciales efectos adversos.
- Sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño en la EA.
- ISRS deben ser la primera elección (por mejor tolerabilidad) para el tratamiento de la depresión en la EA.



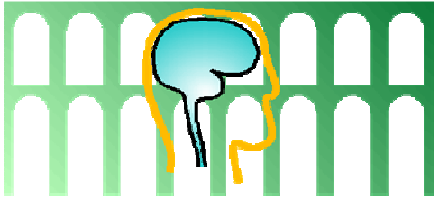
Conclusiones

- A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiacepinas no está demostrada en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EA, y deberían evitarse por los potenciales efectos adversos.
- Sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño en la EA.
- ISRS deben ser la primera elección (por mejor tolerabilidad) para el tratamiento de la depresión en la EA.
- Los anticolinesterásicos pueden reducir la apatía en pacientes con EA en estadios moderado y grave, aunque la terapia no farmacológica es la mejor elección.



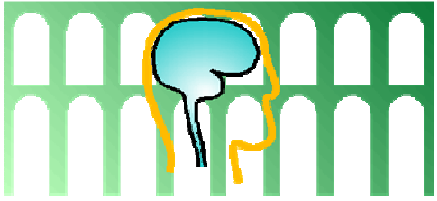
Conclusiones

- La identificación de desencadenantes o factores que influyan en la aparición de los trastornos de conducta, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de estos síntomas.



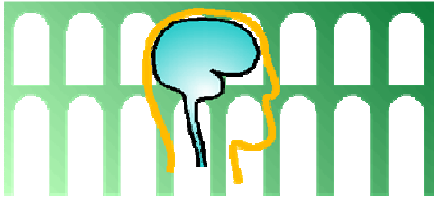
Conclusiones

- La identificación de desencadenantes o factores que influyan en la aparición de los trastornos de conducta, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de estos síntomas.
- Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la psicosis asociada a EA son los antipsicóticos atípicos, aunque los fármacos anticolinesterásicos también contribuyen al control de estos síntomas.



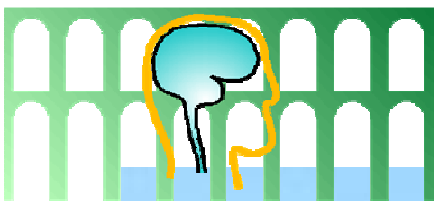
Conclusiones

- La identificación de desencadenantes o factores que influyan en la aparición de los trastornos de conducta, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de estos síntomas.
- Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la psicosis asociada a EA son los antipsicóticos atípicos, aunque los fármacos anticolinesterásicos también contribuyen al control de estos síntomas.
- Se dispone de evidencia de que la terapia de estimulación cognitiva es útil en pacientes con demencia Alzheimer en fase leve a moderada.



Conclusiones

- La identificación de desencadenantes o factores que influyan en la aparición de los trastornos de conducta, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de estos síntomas.
- Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la psicosis asociada a EA son los antipsicóticos atípicos, aunque los fármacos anticolinesterásicos también contribuyen al control de estos síntomas.
- Se dispone de evidencia de que la terapia de estimulación cognitiva es útil en pacientes con demencia Alzheimer en fase leve a moderada.
- Se dispone de evidencia de que el ejercicio físico es útil en pacientes con EA.



Gracias

