

G/208
R-30.403

T.D
G/208

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA



**DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA TAU EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.
UTILIDAD COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

por

Eulogio Gil Néciga

Tesis presentada para optar al grado
de Doctor por la Facultad de Medicina
de la Universidad de Sevilla.

Sevilla, Marzo de 1999

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE CIENCIAS

Excmo. Sr. Director del libro
80
88
30 APR 1960

El Sr. del Repetido de Teoría

Alvaro Caffillo

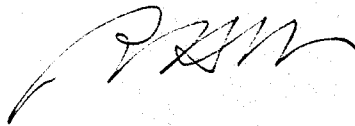
D. ROMÁN ALBERCA SERRANO, Doctor en Medicina y Cirugía,
Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna de la Universidad
de Sevilla y Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario
"Virgen del Rocío",

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: **"Determinación de proteína tau en líquido cefalorraquídeo. Utilidad como marcador diagnóstico en la Enfermedad de Alzheimer"** presentado por el licenciado EULOGIO GIL NÉCIGA para optar al grado de Doctor de Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Y para que conste, expido la presente en Sevilla a 17 de Marzo de 1999.

El Director de Tesis



Fdo. Prof.Dr.Román Alberca Serrano

El Doctorando



Fdo.Eulogio Gil Néciga

***A los pacientes con Enfermedad de
Alzheimer.
A sus familiares.***

Agradecimientos

A Román Alberca Jefe del Servicio de Neurología y de la Unidad de Alzheimer y Trastornos de la Memoria del Hospital Universitario Virgen de Rocío. A él debo lo mejor de mi formación neurológica a lo largo de más de veinte años de contacto permanente en nuestro Servicio. Su dedicación científica, entusiasmo y capacidad de trabajo, no sólo para el desarrollo de esta tesis, son de sobras conocidos..

A Berta Sanchez, Raúl García, Rosa Rodríguez y Nieves Respaldiza del Servicio de Inmunología del Hospital Virgen del Rocío que llevaron a cabo los estudios bioquímicos y de biología molecular. Su rigor científico y su entusiasmo han impulsado una estrecha colaboración durante el desarrollo de este trabajo y de cara a futuros proyectos de investigación, actualmente en curso en nuestro Hospital, en el campo de las demencias. A Antonio Nuñez, Jefe del Servicio de Inmunología como impulsor de esta cooperación interdisciplinaria.

A Aurelio Cayuela, de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, por el estudio estadístico. Su colaboración desinteresada ha sido siempre inestimable.

A todos mis compañeros que me facilitaron la obtención de muestras y en especial a Charo Amaya, Pilar Domínguez, Adela de la Fuente y Dulce Suso.

Abreviaturas empleadas en esta Tesis

AAT: aspartato aminotransferasa

APOE: apolipoproteína E

bA: beta-amiloide

bA40: beta-amiloide 40

bA42: beta-amiloide 42

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades

DCAE: Deterioro cognitivo asociado a la edad

DNF: Degeneración neurofibrilar

DSM-IV: Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales, Edición 4^a.

DV: Demencia vascular

e: Genotipo APOE

EA: Enfermedad de Alzheimer

FAST: Functional Assesment Stages

FH: Filamentos helicoidales

FHD: Filamentos Helicoidales Dobles

MMSE: Minimental

PPA: Proteína precursora de amiloide

prps: Presenilina proteína

PS: Placa Senil

ps: Presenilina gen

SNC: Sistema Nervioso Central

ÍNDICE

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN

1.1.Demencia. Breve reseña histórica	1
1.2.Definición y criterios diagnósticos de demencia	8
1.3.Clasificación de las demencias	13
1.4.Epidemiología de las demencias	15
1.5.La enfermedad de Alzheimer	17
1.5.1.Cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer	19
1.5.2.Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer	23
1.5.3.Diagnóstico y diagnóstico diferencial	24
1.5.3.1.Demencias secundarias o sintomáticas	25
1.5.3.2.Delirium	27
1.5.3.3.Depresión	29
1.5.3.4.Demencias vasculares	30
1.5.3.5.Demencias focales	32
1.5.4.Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer	33
1.5.4.1.Pérdida neuronal	33
1.5.4.2.Placas seniles	34
1.5.4.3.Degeneración neurofibrilar	34
1.5.4.4.Pérdida de sinapsis	35
1.5.4.5.Degeneración granulovacuolar	36
1.5.4.6.Angiopatía amiloide	36
1.5.4.7.Imflamación	36

1.5.4.8. <i>Distribución y evolución de los cambios morfológicos</i>	37
1.5.4.9. <i>Relación entre alteraciones morfológicas y deterioro cognitivo</i>	37
1.5.4.10. <i>Criterios clínicos y confirmación histológica en la enfermedad de Alzheimer</i>	40
1.5.5. <i>Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer</i>	43
1.5.5.1. <i>Genética molecular de la enfermedad de Alzheimer</i>	44
1.5.5.2. <i>Cromosoma 21</i>	45
1.5.5.3. <i>Cromosomas 14 y 1</i>	45
1.5.5.4. <i>Cromosoma 19 y APOE</i>	47
1.6. <i>Proteína tau y enfermedad de Alzheimer</i>	50
1.6.1. <i>Interacción genotipo APOE y proteína tau</i>	52
1.7. <i>Hipótesis de la cascada amiloide</i>	53
1.8. <i>El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. La necesidad de encontrar biomarcadores efectivos</i>	56
1.8.1. <i>Papel del genotipo e4 de la APOE</i>	59
1.8.2. <i>Determinación de mutaciones genéticas</i>	59
1.8.3. <i>Determinación de beta-amiloide en LCR</i>	60
1.8.4. <i>Determinación de proteína tau en LCR</i>	61
1.8.5. <i>Tau combinada con otros marcadores en LCR</i>	64
1.8.5.1. <i>Aspartato aminotransferasa y tau</i>	64
1.8.5.2. <i>Amiloide beta-42 y tau</i>	65

2.OBJETIVOS	67
3.PACIENTES Y MÉTODOS	69
3.1.Pacientes con enfermedad de Alzheimer	69
3.2.Grupo control	72
3.2.1.Controles normales	72
3.2.2.Controles patológicos	72
3.2.2.1.Pacientes con alteraciones cognitivas o demencia no Alzheimer	72
3.2.2.2.Pacientes con procesos neurológicos sin demencia	73
3.3.Métodos	73
3.3.1.SPECT cerebral	73
3.3.2.Genotipo APOE	74
3.3.3.Determinación de proteína tau en LCR	74
3.3.4.Soporte informático	75
3.3.5.Estudio estadístico	75
4.RESULTADOS	77
4.1.Niveles de tau en EA versus controles normales	77
4.2.Niveles de tau en EA versus controles patológicos	77
4.3.Niveles de tau en controles patológicos con demencia versus controles normales	78
4.4. Niveles de tau en EA en relación con otros parámetros	78
4.5.Genotipo APOE y niveles de tau	79
4.6.Tablas resultados	80

5.DISCUSIÓN	92
5.1.Sensibilidad y especificidad de la prueba	97
5.2.Niveles de tau y genotipo APOE en la EA	101
5.3.Tau en EA en relación con los controles patológicos sin y con otras demencias	103
6.CONCLUSIONES	108
7.GRÁFICOS	110
8.BIBLIOGRAFÍA	123
9.APÉNDICE	147

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEMENCIA. BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La palabra demencia ya se utilizaba en el siglo I a.C. en su acepción de locura, y como término médico con el significado de demencia senil aparece ya un siglo después en Areteo de Capadocia (*Martínez Lage JM,1998*). Sin embargo, tan sólo hace algo más de 200 años que el término demencia fue introducido en la literatura médica por F. Pinel, en el siglo XVIII, quien influenciado por la corriente organicista empleó esta palabra para referirse, dentro del grupo de las enfermedades mentales, a aquellos procesos que implicaban una profunda alteración del pensamiento del individuo (*Hunter RA y Mcalpine I,1963; Torack R,1983*). No obstante, se debe a Esquirol, discípulo de Pinel, la acepción moderna de este término, al considerar a la demencia como un proceso de *"enfermedad crónica normalmente sin fiebre, caracterizado por un deterioro de la sensibilidad, de la inteligencia y de la voluntad, siendo los signos de esta enfermedad la incoherencia de las ideas y la falta de espontaneidad intelectual y moral. Demente es aquel que carece de la facultad de percibir convenientemente los objetos y de encontrar sus relaciones, debido a una alteración completa de la memoria que da lugar a la imposibilidad de razonar apropiadamente"*. (*Esquirol JE,1838*).

A finales del siglo XIX, el desarrollo de las técnicas histológicas permitió el inicio de las primeras descripciones clinicopatológicas de entidades neurológicas concretas entre las que cabe citar la parálisis general progresiva o la arteriosclerosis. A esta época corresponden los estudios clásicos de Huntington

en 1872 y Pick en 1892 de las entidades anatomoclínicas que llevan sus respectivos nombres. Tradicionalmente el deterioro cognitivo adquirido era conocido como demencia senil y se consideró a éste como el equivalente a nivel cerebral del proceso de envejecimiento corporal. Precisamente las ideas prevalentes en la época acerca del envejecimiento general y la etiqueta de senil aplicada a la demencia, condicionaron en gran parte y durante muchos años una especie de inmovilismo científico bastante negativo para la investigación y el desarrollo de los conceptos actuales en el campo de las demencias. Se debe a Gowers (1902, 1908) el concepto de abiotrofia, cuya influencia sobre los demás autores fue grande y duradera. Según esta teoría de la abiotrofia de Gowers (*Lishman WA, 1994*), determinadas enfermedades neurológicas como las miopatías o la ataxia de Friedreich, entre otras, dependen de un proceso de declive inexorable de determinadas líneas celulares que estaría determinado por la pérdida de viabilidad de las mismas. El deterioro mental se puso como ejemplo de este proceso y rápidamente se aplicó al campo de la demencia. La demencia, y siempre dentro de esta línea doctrinal, se atribuyó a la durabilidad limitada de las neuronas corticales superiores, es decir al proceso de involución fisiológica de las mismas en relación con el proceso de envejecimiento. Por esas fechas se hablaba de demencia senil, pero si excepcionalmente el proceso de deterioro cognitivo aparecía en edades más tempranas también se aplicaban las ideas abiotróficas para explicar el proceso. Cuando Alois Alzheimer por los años 1906 y 1907, describió la enfermedad que lleva su nombre (*Pérez-Trullén JM y Lafuente JV, 1996*), la teoría abiotrófica de Gowers tenía plena vigencia en la comunidad científica. Alzheimer, como es sabido, describió su enfermedad en una mujer de 51 años y por ello se empezó a hablar de demencia presenil del tipo Alzheimer para estos casos frente al concepto tradicional de demencia senil aplicado a los pacientes de más edad con deterioro, aunque se seguía pensando que ambos procesos, demencias presenil y senil, eran diferentes. Sin embargo

pronto se vió que los hallazgos morfolopatológicos descritos en la "demencia presenil de Alzheimer" (placas seniles, degeneración neurofibrilar y el depósito de material amiloide) también estaban presentes en los casos de aparición más tardía y denominados demencias seniles. Ya por entonces se pudo constatar que estas alteraciones morfolopatológicas, aunque en menor cuantía, aparecían también en cerebros de personas de edad avanzada sin demencia, y esto contribuyó a reforzar las nuevas ideas emergentes entre los partidarios de diferenciar la demencia senil de la forma presenil. Había pues una idea imperante y oficial, que admitía dos tipos de demencia, senil y presenil, esta última la de tipo Alzheimer. El tipo precoz o presenil se atribuía, en concordancia con las ideas abiotróficas imperantes, a una senilidad prematura. Estos conceptos prevalecieron hasta fechas recientes, más exactamente hasta los años cincuenta y ello originó en parte que en la mitad del siglo actual el conocimiento de las demencias se estancara en un terreno indefinido entre la neurología y la psiquiatría, y en los libros de texto en el mejor de los casos, ocupaba escasas líneas. Afortunadamente las cosas empiezan a cambiar a partir de los años cincuenta, y desde entonces un progreso continuo y un interés creciente en este campo es la tónica imperante. Ya en la edición de 1958 de Greenfield's Neuropathology se hace por parte de McMenemey un descripción detallada de las alteraciones morfolopatológicas y se sugiere aplicar el término de enfermedad de Alzheimer (EA), independientemente de la edad de aparición, a todos aquellos casos de demencia que muestren abundantes placas y degeneración neurofibrilar. Este mismo autor desarrolló ulteriormente estos conceptos (*McMenemey WH,1963; McMenemey WH,1963*) y se propuso reservar el término demencia senil para aquellos pacientes que no presentaran hallazgos histológicos de EA, ni tampoco de enfermedad de Pick, lúes, arteriosclerosis o cualquier otra entidad neuropatológica conocida en esa época. A esto se unió el importante trabajo que Roth desarrolló en el Reino Unido (*Roth M,1955*)

clarificando el campo de las alteraciones mentales en la senilidad y estableciendo una clara diferencia entre aquellas manifestaciones atribuibles a una demencia y las relacionados con otros procesos. En base a sus conclusiones se establecieron diferencias entre "demencia arteriosclerótica" y "demencia senil". Pero todavía en el año 1971 se podía leer (*Torack RM, 1971*) : "Todo intento de conseguir una clasificación de las demencias puramente morfológica es difícil ya que los cambios estructurales en las neuronas corticales no son consistentes ni específicos. Por ejemplo, la diferenciación entre demencia senil y enfermedad de Alzheimer se basa en la edad del paciente y no en la presencia de placas seniles o degeneración neurofibrilar, que son encontrados regularmente en ambas condiciones. Por ello no es sorprendente que las divisiones existentes son frecuentemente arbitrarias y controvertidas". Esto da una idea de que aún en la década de los setenta se estaba abriendo paso la idea actual de que demencia senil y presenil son entidades clínicopatológicas similares, aunque con edades de presentación diferentes.

Si Alois Alzheimer sentó las bases morfológicas para el conocimiento de la enfermedad que lleva su nombre, han tenido que pasar más de 50 años hasta que se iniciaron los primeros estudios relevantes que supusieron el punto de arranque de una serie de descubrimientos que han dado pie en los últimos 20 años a una extensa investigación en este campo.

Es en la década de los 70 cuando se inician los primeros descubrimientos fundamentales relacionados con la Enfermedad de Alzheimer (EA) que han ido sentando las bases de los conocimientos actuales acerca de la enfermedad. La hipótesis colinérgica, de tanta importancia para el desarrollo de los actuales tratamientos de la enfermedad se inicia en el año 1976 con el descubrimiento de un importante déficit colinérgico en la corteza cerebral (*Bowen DM y col., 1976; Davies P y Maloney AJF, 1976*). En 1981 se establece que el núcleo basal de

Meynert, cuyas aferencias colinérgicas conectan con la corteza cerebral, presenta una importante atrofia en la EA (*Whitehouse PJ y col.,1981*) con una pérdida neuronal que llega al 75% (*Price DL y col.,1982*). Pocos años más tarde se pudo conocer que el componente fundamental de las placas seniles estaba constituido por amiloide (*Glennner CG y Wong CW,1984*) y poco tiempo después fué descubierto el precursor de la misma, la proteína precursora de amiloide (PPA) (*Kang J y col.,1987*). Los primeros hallazgos en el campo de la genética molecular de la EA lo fueron precisamente en relación con el gen responsable de la producción de la PPA, localizado en el cromosoma 21 y responsable de algunos casos de EA familiar (*Goate A y col.,1991*). El siguiente hallazgo genético fué el descubrimiento del papel de la apolipoproteína E (APOE), su tipo e4, y codificada por dos alelos del cromosoma 19, como factor de riesgo para padecer la EA (*Poirier J y col.,1993; Saunders AM y col.,1993*). Y hace tan sólo tres años que se descubrieron los genes presenilina 1 localizado en el cromosoma 14 (*Sherrington R y col.,1995*) y presenilina 2 localizado en el cromosoma 1 (*Levy Lahad E y col.,1995*) responsables de un reducido número de casos de EA familiar.

De lo expuesto en esta breve reseña histórica se deduce que es sobre todo a partir de los años setenta cuando se inicia un serio trabajo de investigación acerca de la fisiopatología de la EA, con los descubrimientos fundamentales que constituyen la base de trabajo para el numeroso grupo de investigadores que en la actualidad desarrollan su actividad en los ámbitos clínico, morfológico y sobre todo en el campo de la biología molecular y bioquímica de la EA.

Alois Alzheimer (1864-1915) y su contribución al conocimiento de las Demencias

En el año 1906 (*Alzheimer A, 1906*) Alzheimer describió en una breve y sucinta comunicación presentada en la 37 reunión de Tübingen, las características clinicopatológicas de un caso de demencia en una paciente de 51 años con un deterioro de funciones superiores de 5 años de evolución. Bajo el título de **“Acerca de una enfermedad peculiar del cortex cerebral”** comentó brevemente los aspectos clínicos del caso y consistentes en un cuadro de delirio con alteraciones de memoria, apraxia, dificultad en la expresión del lenguaje, y ulterior pérdida de la capacidad de relación y dificultad en la marcha. En el exámen histológico del cerebro encontró una atrofia cortical, placas seniles y degeneración neurofibrilar y escasas alteraciones arterioscleróticas (*Pérez-Trullén JM y Lafuente JV, 1996*). Un año después, en 1907, este mismo caso fue publicado de forma más extensa y detallada (*Alzheimer A, 1907*). Se discute si fué a raíz de este primer caso cuando Alzheimer consideró que se trataba de una forma peculiar de demencia, o si esta conclusión se estableció a partir del segundo caso publicado en 1911 (*Alzheimer A, 1911*). Con motivo de la segunda publicación (*Alzheimer A, 1911*) Alzheimer hablaba aún de una forma atípica de demencia senil.

La descripción en 1910 por Perusini, discípulo de Alzheimer, (*Perusini G, 1910*), de un detallado exámen neuropatológico del que se supone corresponde al caso I de Alzheimer, y el hallazgo en esta revisión de desmielinización y

depósitos metacromáticos además de placas seniles y degeneración neurofibrilar, ha llevado a considerar por algunos (*Amaducci L, 1996*), que en realidad la paciente descrita por Alzheimer pudo haber tenido una leucodistrofia metacromática poniendo en duda el diagnóstico por Alois Alzheimer de la enfermedad que lleva su nombre. Sin embargo nadie duda de que Alois Alzheimer sentó las bases de partida para el reconocimiento morfológico de la enfermedad y su separación de la demencia arteriosclerótica. En este aspecto las aportaciones de Alzheimer no empiezan con su comunicación de 1906, sino que se remontan al período de finales de siglo XIX (1898) con sus importantes contribuciones a la delimitación de diferentes tipos de demencia arteriosclerótica y su diferenciación de la parálisis general progresiva (*Förstl H y Howard R, 1991*). Alzheimer no sólo planteó la posibilidad de que en la demencia senil hubiera cambios degenerativos como los descritos en su paciente con demencia presenil, sino que con anterioridad había realizado una minuciosa descripción clínicopatológica de los distintos tipos de demencia vascular enumerando muchas de las características clínicas de este tipo de demencia y que posteriormente W.Hachinski utilizó para establecer su conocida escala isquémica para el diagnóstico de la demencia vascular (*Hachinski VC y col. 1975*).

1.2.DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA

La demencia es un síndrome orgánico adquirido en el que se produce una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas previas del individuo, y que ocasiona una disminución del rendimiento intelectual en base a una alteración de la memoria, lenguaje, cálculo, y capacidades visuoperceptivas superiores, entre otras alteraciones cognitivas, y que determinan una incapacidad progresiva para el desarrollo de las actividades ocupaciones habituales y de la vida diaria. La etiología es variada y va desde procesos neurodegenerativos primarios del SNC a patología vascular cerebral, traumatismos craneales, agentes tóxicos, infecciones, enfermedades metabólicas, o tumores, por citar sólo aquellos procesos más prevalentes (*Gil Néciga E, 1998*).

En la actualidad, el diagnóstico de demencia se basa en unos criterios clínicos ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional y que en la práctica permiten la utilización de un lenguaje común, una comparación de resultados y de correlaciones clinicopatológicas, además de una evaluación uniforme de los tratamientos aplicados. Estos criterios corresponden a los establecidos en el DSM-IV (Manual de Diagnóstico y Estadística de la enfermedades Mentales) por la Asociación Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association, 1994*) y a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (*CIE-10, 1993*). Los criterios del DSM-IV corresponden a la edición de 1994 y se exponen en la **tabla I**.

Déficit cognitivo múltiple que incluye:

A. Alteración de la memoria

B. Alguno de los siguientes

Afasia

Apraxia

Agnosia

Déficit de las capacidades ejecutivas

C. Alteración en actividades ocupacionales y/o sociales

D. Déficit con respecto a la situación previa

E. Evidencia clínica o de laboratorio de trastorno orgánico

F. Las alteraciones anteriores no aparecen exclusivamente en el curso de un delirium

Tabla I. Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de una demencia

De acuerdo con estos criterios el diagnóstico de demencia requiere además de un déficit de memoria, la existencia de alguna de las siguientes alteraciones cognitivas: afasia, apraxia, agnosia o dificultad en la toma de decisiones. Es necesario además que estas alteraciones produzcan una incapacidad para el desarrollo normal de las actividades ocupacionales o sociales. La evaluación cognitiva deberá hacerse en ausencia de un eventual

delirium, y es necesario además demostrar organicidad, por evidencia clínica o de laboratorio, como causa del proceso.

Los criterios para el diagnóstico de demencia y establecidos por la CIE-10 (**tabla II**), presentan algunas diferencias con los del DSM-IV (**tabla I**) : en los primeros se considera como requisito una duración de al menos 6 meses para las alteraciones de la memoria y de la capacidad intelectual, y además se establecen varios grados (leve, moderado y grave) para ambas alteraciones.

1. Deterioro de la memoria, verbal o no verbal

Leve, Moderada, Grave

2. Déficit de la capacidad intelectual, caracterizado por un deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesar información.

Leve, Moderado, Grave

3. Ausencia de obnubilación de la conciencia.

4. Deterioro del control emocional, motivación o cambio en el comportamiento

5. Los apartados 1 y 2 deben estar presentes desde al menos 6 meses antes.

Tabla II. Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de demencia

Tanto el DSM-IV (*American Psychiatric Association, 1994*) como la CIE-10 (*CIE-10, 1993*) establecen como condición necesaria para el diagnóstico de demencia una alteración de la memoria lo que conlleva la exclusión de procesos neurodegenerativos demenciantes en los que la manifestación inicial no corresponde a un trastorno amnésico. Esto sucede especialmente en casos de demencias de inicio focal tales como la enfermedad de Pick, las demencias frontales, la afasia progresiva, la atrofia cortical posterior, la apraxia progresiva, la prosopagnosia y la amusia progresivas. Por este motivo algunos autores (*Cummings y col., 1980*) han propuesto criterios alternativos a los anteriormente reseñados, en los que la alteración de la memoria puede o no estar presente inicialmente, y que tienen en cuenta la heterogeneidad clínica de las demencias. Para Cummings (*Cummings y col., 1980*) se puede hablar de demencia si existen alteraciones en al menos tres de la siguientes áreas cognitivas: lenguaje,

memoria, capacidades visuoespaciales, personalidad, y en otras capacidades cognitivas (abstracción, cálculo, juicio, funciones ejecutivas).

1.3. CLASIFICACION DE LAS DEMENCIAS

La clasificación de las demencias se puede abordar desde diferentes puntos de vista. Clásicamente se establecieron dos grupos amplios en base a si las alteraciones morfológicas predominaban a nivel cortical (demencias corticales) o subcortical (demencias subcorticales). El paradigma de las demencias corticales está representado por la enfermedad de Alzheimer (EA) que constituye además la demencia más frecuente. En este tipo de demencia además de la precoz alteración de la memoria pronto están presentes otras disfunciones corticales como apraxia, agnosia y afasia (*Alberca R, 1998*).

El concepto de demencia subcortical tiene su origen en las alteraciones cognitivas que acompañan a procesos neurológicos como la Corea de Huntington, la Parálisis Supranuclear Progresiva o la Enfermedad de Parkinson. En estas entidades la afectación predominante de estructuras subcorticales da lugar a una dificultad para fijar la atención, lentitud de ideación y alteraciones en las funciones ejecutivas relacionadas con estructuras prefrontales. Los cambios de personalidad y en el estado de ánimo son frecuentes, y por otra parte están ausentes, al menos en las fases iniciales, los trastornos afaso-apraxo-agnósicos (*Alberca R, 1998*). Esta división en dos grupos, demencias corticales y demencias subcorticales, resulta muy genérica y por ello poco práctica. Además con frecuencia la afectación es tanto subcortical como cortical aunque predomine un aspecto concreto. Por ello es preferible una clasificación más etiopatogénica independientemente del tipo de estructuras cerebrales predominantemente afectadas (**tabla III**).

A. DEMENCIAS DEGENERATIVAS PRIMARIAS

- 1. Enfermedad de Alzheimer**
- 2. Demencias con signos extrapiramidales**

- Demencia con cuerpos de Lewy
- Parálisis supranuclear progresiva
- Degeneración corticobasal
- Degeneración estriatonígrica
- Demencia mesolimbocortical
- Corea de Huntington
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz

- 3. Demencias frontales**

- A. Sin signos extrapiramidales (pueden cursar con afasia progresiva)**

- Enfermedad de Pick
- Demencia frontal con patología inespecífica
- Gliosis subcortical progresiva
- Demencia con afectación de motoneurona
- Demencia con neuronas cromatolíticas

- B. Con signos extrapiramidales**

- Parálisis supranuclear progresiva
- Enfermedad de Hungtinton
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Demencia mesolimbocortical

- 4. Procesos degenerativos focales que pueden evolucionar a una demencia**

- Afasia progresiva
- Atrofia cortical posterior
- Prosopagnosia progresiva
- Amusia progresiva

B.DEMENCIAS VASCULARES

C.DEMENCIAS SECUNDARIAS O SINTOMATICAS

Tabla III. Clasificación de las demencias

1.4.EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países coinciden en que los dos tipos de demencias más frecuentes, enfermedad de Alzheimer (EA) y las demencias vasculares (DV) presentan una prevalencia (número de personas afectadas en una población determinada y en un momento concreto) que aumenta de forma exponencial a partir de los 65 años. La edad es el principal factor de riesgo. El sexo también influye y así la EA es más frecuente en mujeres mientras que la DV lo es más en el varón, probablemente por una mayor incidencia de la patología vascular cerebral en este sexo (*López Pousa S,1996*)

En los países occidentales la demencia más frecuente es la EA, seguido de cerca por la DV. Sin embargo en la Unión Soviética y sobre todo en Japón predomina la DV, atribuyéndose a una mayor prevalencia de los factores de riesgo vascular (*Llinás Reglá J,1996*). En España existen pocos estudios de prevalencia de las demencias, y las cifras son a veces bastante dispares oscilando entre 5.2 % y 14.9 % (*Llinás-Reglá J,1996*). Estas diferencias, similares a las de otros estudios en países occidentales, se atribuyen a los diferentes instrumentos utilizados en la detección de los casos leves y al intervalo de edad contemplado en la muestra. En el estudio canadiense (*Canadian study, 1994*) realizado con muestras representativas de 10 provincias en personas mayores de 65 años, la prevalencia de demencia es del 8% y llega al 34% en personas de 85 años y mayores. En este mismo estudio la prevalencia de EA es del 5.1% y de 1.5% para la DV. En nuestro país el estudio realizado en la provincia de Girona (*López-Pousa S y col. 1995*) aporta unas cifras de prevalencia de 6.64% para EA, 6.23% para DV, 1.22% para demencias mixtas (DV + EA) y 1.51 para otras demencias secundarias. En este mismo estudio los subtipos de demencia se distribuyen de la siguiente forma: EA 40.8%, DV 38.2%,

Mixta 11.8 y Secundarias 9.2% (figura 1). Los estudios de incidencia de demencias (número de casos nuevos en un período de tiempo concreto) son más escasos y plantean problemas metodológicos similares. Las cifras de incidencia oscilan entre menos de 1%/año y 6%/año dependiendo del grupo de edad (Llinás Reglá J, 1996).

Si hubiéramos de resumir en pocas palabras destacaríamos que la demencia es un proceso ligado a la edad, con una prevalencia que se incrementa de forma exponencial a partir de los 65 años. La demencia más frecuente es la EA, seguido de cerca por la DV.

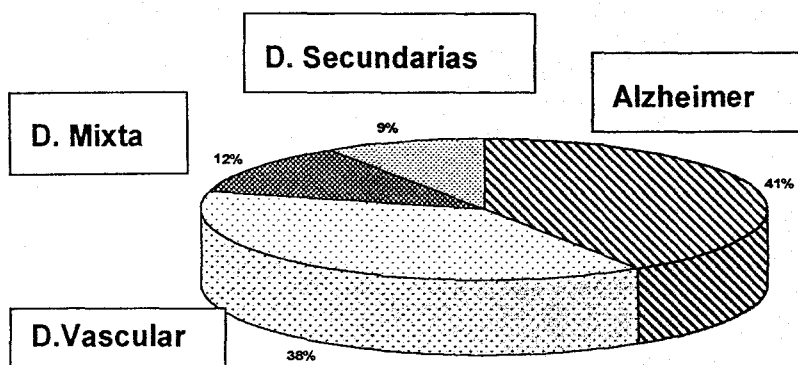


Fig.1. Distribución de los distintos tipos de demencia. Basado en López-Pousa y col, 1995.

1.5.LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Como se ha mencionado anteriormente la EA constituye la demencia más frecuente en los países occidentales. El diagnóstico se basa en la constatación de la existencia de demencia de acuerdo con los criterios del DSM-IV anteriormente expuestos, y en la exclusión de todos aquellos procesos capaces de producir demencia. Existen tres tipos de criterios diagnósticos ampliamente aceptados internacionalmente:

1. **CIE-10:** Clasificación internacional de las enfermedades, 10ª edición (*CIE-10, 1993*)
2. **DSM-IV:** Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales; 4ª edición (*American Psychiatric Association, 1994*)
3. **NINCDS-ADRDA:** Criterios del grupo de trabajo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (*MacKhann G y col., 1984*).

Estos tres grupos de criterios utilizan una definición similar para la EA. En todos se requiere que el paciente presente una demencia, siendo la pérdida de memoria el dato fundamental. Además es necesaria la existencia de al menos otro tipo de alteración cognitiva diferente del déficit de memoria (afasia, apraxia, agnosia) y la ausencia de cualquier causa potencial de demencia . Aunque el delirium puede estar presente en el curso de la EA, en todos los tres grupos de criterios se considera necesario su exclusión como

causa única del déficit cognitivo en el momento de evaluación del paciente. Para los tres criterios mencionados es preciso un curso gradual del proceso, y la alteración cognitiva debe producir una incapacidad en las actividades de la vida diaria, ocupacionales o sociales. Sin embargo, esto último es considerado sólo como soporte en el caso del NINCDS-ADRDA y es condición necesaria en CIE-10 y DSM-IV. Los tres excluyen pacientes con dependencia a drogas, depresión y esquizofrenia.

Los criterios del NINCDS-ADRDA (*MacKhann G y col., 1984*), aplicados en esta Tesis Doctoral, y con una amplia aceptación distinguen entre EA definitiva, probable y posible (ver Apéndice):

EA definitiva: Cuando cumple los criterios clínicos de EA y además existe confirmación histopatológica mediante biopsia cerebral o necropsia.

EA probable: El paciente presenta evidencia de demencia establecida mediante un cuestionario acerca de las actividades de la vida diaria, y se confirma mediante el exámen neuropsicológico que debe demostrar alteraciones cognitivas en dos o más dominios, siendo uno de ellos la alteración de la memoria, en ausencia de delirium o alteración del nivel de conciencia. El comienzo debe ser entre 40 y 90 años de edad, y es obligado descartar otras causas potenciales de demencia.

EA posible: En los casos en que el comienzo y la evolución son atípicas, o existe otro proceso neurológico o sistémico capaz de producir alteraciones cognitivas, aunque se considere improbable la relación causal con el proceso demencial en el paciente en cuestión, o cuando se trata de una alteración única progresiva sin causa conocida aparente.

1.5.1. CUADRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es el paradigma de las demencias degenerativas primarias con afectación cortical difusa. Constituye una entidad anatomoclínica, que en el plano clínico se caracteriza por la aparición de síntomas y signos agrupables en tres apartados (*Alberca R, 1998*): síntomas cognitivos, síntomas conductuales y signos neurológicos.

El déficit cognitivo inicial consiste en una progresiva pérdida de memoria reciente, con conservación en estadios precoces de la memoria remota. El paciente es incapaz de retener nueva información y por ello pregunta las mismas cosas de forma reiterativa, no recuerda dónde pone las cosas, se olvida de apagar el fuego o deja una y otra vez los grifos abiertos. Es incapaz de saber el día en que se encuentra, la estación, el mes o el año. Comienza también a olvidar fechas o acontecimientos relevantes, nombres de familiares próximos, y de forma característica su vocabulario se empobrece. La alteración del lenguaje es una característica destacable de la EA (*Cummings JL y col, 1985*), y consiste al principio en fallos de denominación, disminución de la fluidez verbal con alteración de la memoria semántica (*Alberca R y col., 1998*) y circumloquios, con conservación de la repetición. El lenguaje se va empobreciendo gradualmente, apareciendo una dificultad para la comprensión

verbal. Las alteraciones en los procesos visuoperceptivos complejos son frecuentes (Méndez MF y col., 1990) : agnosia visual, prosopagnosia, simultagnosia, síndrome de Balint. La apraxia constructiva para los dibujos complejos suele ser precoz. Otras alteraciones como acalculia, confusión derecha-izquierda o alteraciones de la capacidad de juicio y raciocinio son frecuentes.

Las alteraciones conductuales y los signos neurológicos constituyen el otro aspecto de la enfermedad. Sin embargo ambas manifestaciones pueden no aparecer y en cualquier caso constituyen manifestaciones tardías del proceso degenerativo. Estas alteraciones conductuales que también han sido designadas manifestaciones psicóticas, impropiaamente al ser los aspectos psicóticos sólo un componente de las mismas, dan lugar a una mayor carga para el cuidador muy superior a la que origina el déficit de memoria o la desorientación temporoespacial del paciente. Además de los cambios de personalidad o la presencia de síntomas depresivos, no es infrecuente la existencia de un cuadro paranoide y/o alucinaciones/ilusiones. Hasta un 50% de los enfermos con EA pueden presentar ideas paranoides. La existencia de estas manifestaciones conductuales se ha relacionado con estadios avanzados de la enfermedad, como muestra un estudio prospectivo llevado a cabo en nuestra Unidad de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Virgen del Rocío (Gil Néciga E, 1997) en el que se comprobó que la presencia de cuadro paranoide aislado no estaba en relación con el grado de deterioro cognitivo, mientras que la existencia de alucinaciones o alucinaciones más cuadro paranoide se correlacionaba de forma significativa con estadios avanzados de la enfermedad. De hecho la presencia de cuadro alucinatorio y manifestaciones paranoides en los estadios iniciales debe hacer dudar del diagnóstico de EA.

En la EA la exploración neurológica es por lo general normal, sobre todo en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad, hasta el punto que la aparición de datos patológicos en este exámen se considera como un elemento negativo para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, y a pesar de esta idea tradicional, los pacientes con EA pueden presentar signos extrapiramidales o crisis epilépticas, alteraciones de la marcha o del tono e incluso signos piramidales (*Alberca R, 1998*).

Aunque la valoración de los signos extrapiramidales en el paciente con EA está dificultada por la existencia de paratonía y enlentecimiento o indecisión en los movimientos que la propia enfermedad produce, se admite que en la EA pueden aparecer auténticos signos extrapiramidales consistentes en amimia, bradicinesia y rigidez, siendo infrecuente el temblor y predominando siempre la bradicinesia sobre la rigidez y el temblor (*Mölsä PK y col., 1984*). El significado de estos signos extrapiramidales en la EA ha sido analizado por diversos autores. Se piensa que su presencia indicaría un peor pronóstico con acortamiento de la vida del paciente (*Mayeux R y col., 1992*), y su aparición precoz estaría en relación con una evolución más rápida del proceso (*Miller TP y col., 1991*).

Las mioclonías diurnas de presentación distal en brazos y potenciadas por el movimiento y la postura, se presentan con una frecuencia del 5-10% (*Alberca R, 1998*), aunque con un incremento sustancial en los estadios avanzados de la enfermedad (*Benesh CG y col., 1993*) con valor indicador del estadio y de la intensidad del proceso (*Chen JY y col., 1991*).

Los pacientes con EA pueden presentar crisis epilépticas de tipo gran mal con mayor frecuencia que las personas de edad similar y sin demencia,

estimándose como un fenómeno de aparición tardía, generalmente unos siete años después de comenzada la enfermedad (*Hauser WA y col.,1986; Hersdorffer y col.,1996*). La frecuencia de las crisis en un paciente concreto es escasa.

1.5.2.HETEROGENEIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Clásicamente se admite que en la EA la afectación inicial corresponde a la memoria reciente seguida de una disminución de la fluidez verbal con pérdida de las capacidades semántica, sintáctica y fonológica sucesivamente, de las praxias y de las capacidades visuoperceptivas superiores (*Alberca R,1998*). Sin embargo, cuando se aplican longitudinalmente protocolos de examen neuropsicológico adecuados se comprueba que hasta en un 60% de los pacientes existe una heterogeneidad en las manifestaciones clínicas (*Almkvist O,1996*). En ocasiones la alteración inicial puede corresponder a la atención, el lenguaje o las funciones visuoespaciales superiores en lugar de a la memoria episódica (*Price BH y col.,1993*). En base a estos datos parece razonable considerar que la EA pueda presentar una heterogeneidad clínica como expresión habitual y no de forma excepcional como se pensaba. La explicación de esta heterogeneidad se apoyaría en los siguientes datos (*Joanette Y y col.,1992*): El cerebro humano presenta una gran variabilidad funcional interindividual, y la EA afecta a un órgano de gran complejidad; la etiopatogenia de la enfermedad es posiblemente múltiple; las lesiones en la EA no son estrictamente sistematizadas y participan sucesivamente distintos sistemas neuronales aunque no siempre en el mismo orden; la distribución e intensidad lesional no es igual en todas las personas; una lesión en un área cerebral no se manifiesta siempre de igual modo. Por otra parte la edad incrementa la complejidad ya que la organización cerebral aumenta con los años, y además el propio proceso de envejecimiento normal es un proceso heterogéneo. Esto lleva a afirmar a algunos autores (*Kachaturian ZS,1992*) que la EA no es posiblemente una única enfermedad sino un complejo sindrómico con muchos

subtipos y variedades en sus manifestaciones, o incluso varias enfermedades diferentes con un agrupamiento similar de síntomas.

La heterogeneidad de la EA se manifiesta en la clínica por formas de la enfermedad que comienzan con alteración del lenguaje, o por una apraxia progresiva o por alteraciones visuoespaciales. El comienzo por alteración del lenguaje en forma de una afasia primaria progresiva es muy infrecuente, del orden del 1%, predomina en el varón y el comienzo de la enfermedad es más precoz, con un curso más agresivo y puede acompañarse de crisis epilépticas o mioclonías (*Mesulam MM y Weintraub S, 1987; Benson DF y Zaias B., 1991*).

La apraxia constituye una alteración característica en la EA, pero puede ser la manifestación inicial única o fundamental de la enfermedad, en forma de una apraxia progresiva primaria (*Crystal HA y col., 1982*).

Otra forma de manifestarse la EA es con la existencia de alteraciones visuoperceptivas superiores precoces e intensas en forma de síndrome de Balint progresivo, y con atrofia occipital importante en los estudios de neuroimagen (*Méndez MF y col., 1990*). Un grado extremo de esta forma de EA con alteraciones visuales lo constituye la atrofia cortical posterior sintomática de EA, en la que durante cierto tiempo existen únicamente alteraciones visuales sin otros déficits cognitivos (*Levine DN y col., 1993; Victoroff J y col., 1994*).

1.5.3. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de una demencia, y en concreto de la EA, requiere la demostración clínica o por pruebas complementarias de la existencia de trastorno orgánico y la exclusión de un delirium como causa de las alteraciones cognitivas (*McKhann G y col., 1984*). Deben excluirse trastornos sistémicos y otras

enfermedades neurológicas capaces de producir una demencia. Por otra parte la existencia de un cuadro depresivo en el paciente de edad puede manifestarse con alteraciones cognitivas que deben diferenciarse de una demencia (*Reding M y col.,1985*). Otra entidad que requiere consideración en el diagnóstico diferencial es el deterioro cognitivo asociado a la edad (*Levy R,1994*).

1.5.3.1.DEMENCIAS SECUNDARIAS O SINTOMÁTICAS

En el diagnóstico de la EA es fundamental descartar aquellas causas de demencia secundaria y que en muchos casos corresponden a procesos potencialmente tratables (**Tabla IV**). En muchos casos, la patología responsable del deterioro no llega a determinar en sentido estricto una demencia y por ello quizá sería más adecuado hablar de alteraciones cognitivas secundarias o sintomáticas de otros procesos. Cuando el déficit cognitivo aparece en el curso de alguna patología preexistente ya conocida, no suele existir problema para identificar el proceso clínico responsable. El interés radica en descartar estas posibles causas de demencia tratables en todo paciente con alteraciones cognitivas sin etiología definida. En una amplia revisión de más de 1000 pacientes con demencia (*Clarfield AM,1988*) se encontró una causa responsable en el 11%, correspondiendo a procesos reversibles parcialmente el 8% y totalmente reversibles el 3%. En esta misma serie, el 16% correspondía a procesos metabólicos, otro 16% causas tóxicomedicamentosas, y un 28% tenían depresión.

Alteraciones metabólicas

Hipotiroidismo
Insuficiencia hipofisaria
Enfermedad de Cushing
Hipoglucemia crónica
Insuficiencia renal o hepática
Déficit de vitamina B12, pelagra
Enfermedades metabólicas hereditarias
Enfermedades de depósito

Causas tóxicomedicamentosas

Intoxicación por monóxido de carbono
Encefalopatía postanóxica
Alcoholismo
Metales pesados

Infecciones

Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jacob)
Infección por VIH
Meningitis crónicas (TBC, Brucella, Lúes)
Abscesos
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Panencefalitis esclerosante subaguda
Encefalitis herpética

Procesos neuroquirúrgicos

Traumatismos craneales
Tumores cerebrales
Hidrocefalia
Hematoma subdural

Tabla IV. Demencias secundarias a procesos potencialmente tratables

1.5.3.2.DELIRIUM

Conocido también como cuadro confusional agudo y psicosis exógena, consiste en un síndrome orgánico cerebral transitorio de instauración aguda, generalmente con fluctuaciones y caracterizado por la presencia de una importante alteración cognitiva con dificultad para fijar la atención, desorientación temporoespacial, alteración de la memoria, alteraciones perceptivas con alucinaciones e ideas delirantes y trastornos en el ciclo vigilia-sueño (*American Psychiatric Association, 1994*). La dificultad para fijar la atención es el dato predominante, y la alteración en la memoria de trabajo y reciente depende en gran medida de ella. El paciente puede aparecer agitado sobre todo por las noches requiriendo a menudo sedación. Otras veces, las menos, el enfermo se muestra tranquilo sin apenas actividad motora y con tendencia a dormirse. Se ha considerado como característico del delirium la alteración de la conciencia, pero aunque a veces el paciente aparece somnoliento y con respuestas disminuidas, lo más habitual es que aparezca totalmente alerta, incluso más de lo normal (*Hodges JR, 1994*). La duración de estas alteraciones puede ir desde horas a semanas y el pronóstico depende de la causa (**Tabla V**). El delirium puede constituir la primera manifestación de una demencia o aparecer en el curso de la misma. Como establecen los criterios del NINCDS-ADRDA (*McKhann G y col., 1984*), la valoración de un paciente con sospecha de demencia debe realizarse en ausencia de delirium, ya que este último puede simular una demencia, aunque las diferencias entre demencia y delirium son evidentes (**Tabla VI**).

1. Trastornos metabólicos

Alteraciones del equilibrio ácido-base
 Hipoglucemia
 Encefalopatías hepática y renal
 Encefalopatías hipóxica e hipercápnic
 Porfirias
 Avitaminosis
 Endocrinopatías

2. Síndromes de abstinencia por alcohol o psicotropos**3. Infecciones tanto neurológicas como generales****4. Traumatismos craneales****5. Causas tóxicas y medicamentosas****6. Lesiones estructurales difusas del SNC (vasculares, hipertensión intracraneal, anoxia, etc.)****7. Estado postcrítico epiléptico y status no convulsivo****Tabla V . Causas de delirio**

	DELIRIUM	DEMENCIA
Comienzo	Agudo	Progresivo
Evolución	Fluctuante. Peor de noche	No fluctuante
Duración	Horas-semanas	Meses-años
Vigilia-sueño	Alterado	Generalmente normal
Percepción	Alucinaciones e ideas delirantes	Generalmente ausentes al inicio
Atención	Muy alterada	Aceptablemente conservada
Alerta	Aumentado o disminuído	Normal
Lenguaje	Incoherente	Poco fluído

Tabla VI . Diferencias entre delirium y demencia

1.5.3.3.DEPRESIÓN

La presencia de una alteración cognitiva en el contexto de una depresión es una manifestación frecuente en personas de edad avanzada (*Reding M y col.,1985*), y se conoce con el nombre de pseudodemencia depresiva, síndrome de demencia depresiva o simplemente demencia depresiva (*Hodges JR, 1994*). Por otra parte no es infrecuente que una depresión acompañe o constituya la manifestación inicial de una demencia degenerativa primaria como es el caso de la EA (*Varela de Seijas E,1998*). Los pacientes de edad avanzada con depresión y alteración cognitiva asociada suelen consultar por alteración de la memoria y dificultad de concentración, y frecuentemente niegan estar deprimidos. Se ha llegado a estimar que el 27% de los pacientes remitidos para estudio como demencias por tener algún tipo de alteración cognitiva presentan en realidad una depresión como causa (*Reding M y col.,1985*). En los pacientes con pseudodemencia depresiva es frecuente que el rendimiento en las pruebas psicométricas mejore tras varios intentos o cuando se les proporciona cierto apoyo. La diferenciación de una demencia de una pseudodemencia depresiva puede resultar en ocasiones muy difícil y a menudo es necesario un seguimiento periódico del paciente hasta llegar a un diagnóstico definitivo.

1.5.3.4.DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA EDAD (DCAE)

Es sabido que el envejecimiento normal conlleva una disminución de memoria que a menudo es motivo de consulta por el paciente, y que se ha denominado olvido benigno del anciano (*Coria F, 1998*). Sin embargo, además del déficit de memoria es frecuente la alteración de otras capacidades cognitivas y por ello es más adecuado la utilización del término DCAE en lugar de la antigua

de olvidos benignos (*Levy R, 1994*). Para establecer el diagnóstico de DCAE se requiere la existencia de alteraciones cognitivas leves, de instauración progresiva y de al menos 6 meses de duración en cualquiera de las siguientes: memoria, atención, lenguaje, concentración, pensamiento o capacidades visuoperceptivas (*Levy R, 1994*). Estos déficits deben ser confirmados mediante las oportunas exploraciones neuropsicológicas y es necesario descartar causas orgánicas o procesos psiquiátricos responsables de los mismos. Se considera que el DCAE no debe limitar las actividades de la vida diaria, o hacerlo sólo mínimamente. El problema radica en establecer hasta dónde alcanza el DCAE ya que muchos de estos pacientes desarrollan ulteriormente una demencia.

1.5.3.4. DEMENCIAS VASCULARES

Las DV, denominadas anteriormente demencias multiinfarto, ocupan por su frecuencia de presentación el segundo lugar con una prevalencia cercana a la de la EA; son más frecuente en varones en contra de lo que sucede en la EA y su prevalencia al igual que en esta última, se incrementa con la edad (*López-Pousa S y col., 1995*). El diagnóstico se basa en los criterios del NINDS-AIREN (ver Apéndice) de amplia aceptación a nivel internacional (*Román GC y col., 1993*). Las características clínicas que apoyan el diagnóstico, de acuerdo con estos criterios, son la existencia de un rápido deterioro cognitivo dentro de los tres meses siguientes a un accidente cerebrovascular, alteraciones de la marcha o caídas frecuentes, incontinencia urinaria en estadios precoces del deterioro, y la existencia de signos focales en la exploración neurológica.

Aunque el comienzo suele ser agudo y el curso fluctuante, en la enfermedad de Binswanger, que constituye un tipo particular de DV, con afectación subcortical de pequeños vasos, el inicio de los síntomas es gradual y la progresión es lenta (*Caplan LR, 1995*). Otra excepción lo constituye una

peculiar forma de angiopatía asociada a "livedo reticularis " conocida como síndrome de Sneddon (*Rebollo M, y col.,1983*) y en la que se afectan predominantemente pequeños vasos corticales y en la que habitualmente las alteraciones cognitivas aparecen después de infartos de repetición, pero que excepcionalmente puede cursar con una demencia progresiva como forma inicial de presentación (*Antoine JC y col.,1994*), pudiéndose objetivar una severa atrofia cortical en los estudios de neuroimagen y una marcada hipoperfusión difusa en el SPECT cerebral (*observación personal*).

La demencia mixta (DV+EA), concepto utilizado por primera vez por Tomlinson, Blesed y Roth (*Tomlinson y col.,1970*), se considera la segunda o tercera causa de demencia, aunque no exista un concepto claro de la entidad ni criterios diagnósticos definidos (*Marínez-Lage P,1998*). El trabajo de Snowdon y col. (*Snowdon DA y col.,1997*) ha contribuido de forma crucial a clarificar el problema de la asociación en un mismo paciente de lesiones vasculares y lesiones típicas de EA (placas seniles y degeneración neurofibrilar). Estos autores siguieron en EE.UU. durante años a un grupo de religiosas voluntarias de avanzada edad, y tras estudiar 102 cerebros encontraron que en 61 casos se cumplían criterios morfológicos de EA, y en 24 de ellos había además uno o más infartos isquémicos. El 88% de los casos con EA y algún infarto habían muerto con demencia frente a un 57% de los casos de EA sin infarto (s). La presencia de algún infarto cerebral aumentaba hasta 11 veces el riesgo de demencia. Como demuestra este trabajo, hasta un 47% de los casos de demencia presentaban algún infarto cerebral, y la patología vascular cerebral influye notablemente en el curso de la demencia.

1.5.3.5. DEMENCIAS FOCALES DEGENERATIVAS PRIMARIAS O ASIMÉTRICAS.

En la EA la afectación cerebral es bilateral y bastante simétrica, mientras que en las denominadas demencias focales el proceso es unilateral o muy asimétrico (*Caselli RJ y Clifford RJ, 1992*). El prototipo clásico lo constituye la enfermedad de Pick (término en realidad morfológico y asimilable a atrofia lobar), aunque el concepto de atrofia lobar y demencia cortical de comienzo focal no son similares ya que este último es un término clínico (*Alberca R, 1998*). En este grupo de comienzo unilateral o asimétrico se incluyen: demencias frontotemporales (*The Lund and Manchester Groups, 1994*); afasia progresiva primaria (*Mesulam MM, 1982*); apraxia progresiva primaria (*De Renzi E, 1986*); demencia cortical posterior (*Benson DF y Zaias B, 1988*); prosopagnosia progresiva primaria (*Tyrrel PJ y col., 1990; Evans JJ y col., 1995*); amusia progresiva primaria (*Confavreux Ch, y col., 1992*). Cualquiera de estos procesos pueden evolucionar hacia una demencia con afectación global de las capacidades del individuo. Los hallazgos morfológicos en estas entidades son variables, e incluyen alteraciones inespecíficas, cambios espongiiformes, gliosis subcortical, enfermedad de Pick y EA, excepto en el caso de la amusia y prosopagnosia progresivas de las que no se dispone hasta la fecha de ningún estudio morfológico (*Gil Néciga E, 1998*). Algunas de estas entidades pueden ser indiferenciables de una EA con inicio atípico ya que como se vió anteriormente y como expresión de la heterogeneidad de la EA, existen casos de esta enfermedad de comienzo por afasia progresiva (*Mesulam MM y Weintraub S, 1987; Benson DF y Zaias B, 1991*), por apraxia progresiva (*Crystal HA y col., 1982*), o por atrofia cortical posterior (*Levine DN y col., 1993; Victoroff J y col., 1994*).

1.5.4. NEUROPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es ampliamente aceptado que las alteraciones clásicas descritas en la EA, placas seniles (PS) y degeneración neurofibrilar (DNF), constituyen un marcador diagnóstico de la enfermedad (*Kachaturian ZS, 1985*). Los hallazgos neuropatológicos incluyen además pérdida neuronal y sináptica, degeneración granulovacuolar, y angiopatía amiloide. La pérdida neuronal es importante y aunque en sí misma constituye un hallazgo inespecífico, tiene cada vez una mayor relevancia por su cuantía y distribución. El papel de las PS y de la DNF en la patogenia de la enfermedad no es adecuadamente conocido hasta ahora, pero cuando menos se considera como una expresión del proceso fundamental que conduce a una disfunción neuronal y da lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer.

1.5.4.1. PÉRDIDA NEURONAL

Inicialmente, la atrofia difusa observada en los cerebros de pacientes con EA dió lugar a la idea de una degeneración difusa del cerebro en esta enfermedad. Sin embargo ahora sabemos que estas alteraciones predominan a nivel del cortex de asociación y del sistema límbico respetando otras áreas. A nivel del cortex se afectan preferencialmente las neuronas de gran tamaño, y suelen estar respetadas las neuronas pequeñas (*Terry RD y col., 1981*). Aunque la amiloide se acumula de forma no selectiva, la reacción inflamatoria desencadenada por este depósito tiene lugar únicamente en el cortex de asociación y sistema límbico, dando lugar a la formación de placas seniles y destrucción del neurópilo en estas zonas. El proceso de pérdida neuronal parece iniciarse a nivel de la porción mesial del lóbulo temporal en el cortex entorrinal (*Mann DM y col., 1988; Braak H y Braak E, 1991*). Por el contrario las

alteraciones son mínimas a nivel de las áreas motoras y sensitivas primarias, tálamo, ganglios basales y cerebelo.

1.5.4.2.PLACAS SENILES

La placa senil (**Fig.2**) está constituida por un depósito difuso extracelular de proteína amiloide (beta-A4) distribuida regularmente, formando fibrillas entrelazadas con otros elementos celulares. Las PS presentan una parte central constituida por amiloide, rodeada en su periferia por más amiloide y elementos celulares formados por restos neuronales y gliales. La forma clásica de PS (conocida como placa neurítica) es menos abundante y contiene además proteína tau, y ubiquitina. Ambos tipos de placas contienen apolipoproteína E, factores del complemento y alfa1-antiquimiotripsina entre otros componentes (*Mann, 1995*). Aunque no es claro el papel que juegan los diferentes tipos de PS, se conoce que algunas PS con depósito difuso de amiloide pueden transformarse con el paso de los años en PS del tipo clásico o placas neuríticas. Las PS tienen una amplia y variada distribución y además de en hipocampo, sistema límbico y cortex de asociación. También pueden encontrarse en neuronas motoras y sensitivas corticales aunque paradójicamente permanezcan indemnes funcionalmente incluso en los estadios más avanzados de la EA (*Arriagada PV y col., 1992*).

1.5.4.3.DEGENERACIÓN NEUROFIBRILAR

La DNF (**Fig. 3**) está formada por filamentos helicoidales dobles (FHD) compuestos de proteína tau anormalmente fosforilada y constituyen estructuras intraneuronales de localización preferente en las prolongaciones axonales. Esta formación patológica de proteína tau anormalmente fosforilada y la consiguiente disminución de tau normalmente fosforilada interferiría con el transporte axonal

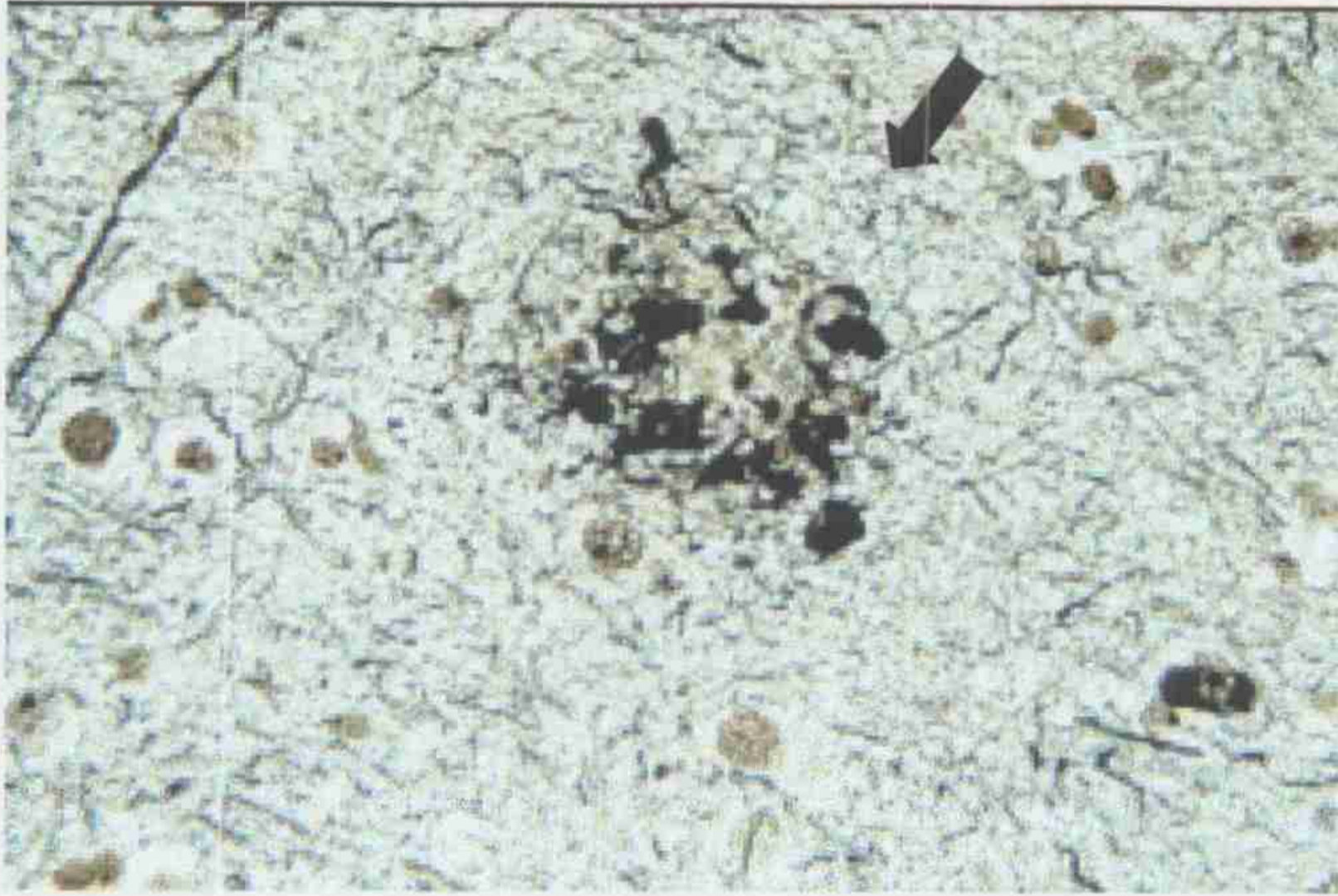


Fig.2: Placa senil (Tinción de plata).



Fig. 3: Degeneración neurofibrilar (Tinción de plata).

normal, aunque no se conoce si este hecho por sí mismo origina el proceso de degeneración neurofibrilar. La DNF ocurre primariamente en las neuronas de proyección del sistema límbico y en el cortex de asociación, y se cree que su presencia en estas estructuras da lugar a una interrupción de la comunicación axonal entre cortex de asociación y áreas límbicas corticales situadas en la porción medial del lóbulo temporal (*Arriagada PV y col., 1992; Braak H y Braak E, 1991; Berg L y col., 1993*). La DNF afecta específicamente a neuronas de las capas II,III y V del cortex de asociación (*Arnold SE y col., 1991; Lewis D y col., 1987*).

1.5.4.4.PÉRDIDA DE SINAPSIS

Las alteraciones sinápticas constituyen también una característica de la EA. La densidad de las terminales presinápticas disminuye hasta un 45% en los estadios finales de la enfermedad tal y como han demostrado los estudios necrópsicos (*McGeer PL y col. 1994*). La pérdida de sinapsis es más acusada en las regiones en las que predominan las placas neuríticas, y la progresión de esta pérdida va en paralelo a la progresión de la enfermedad (*DeKosky ST y Scheff SW,1990*). Algunos autores estiman que la disminución en el número de sinapsis y el grado de alteración cognitiva guardan una estrecha relación, superior a la existente entre deterioro y la presencia de PSs y DNF (*Terry RD y col., 1991*). La pérdida de sinapsis es el resultado final de la muerte neuronal y de los procesos implicados en la disfunción de la conducción axonal (fosforilación anómala de la tau y formación de FHD).

1.5.4.5.DEGENERACIÓN GRANULOVACUOLAR

La degeneración granulovacuolar, inusual en cerebros normales de personas de edad, constituye un hallazgo habitual en la EA. Afecta a las células

situadas en la capa piramidal del hipocampo, en forma de vacuolas que contienen gránulo denso que reacciona con anticuerpos antineurofilamento y antitau (*McGeer PL y col., 1994; Xu M y col., 1992*). Esta degeneración granulovacuolar está prácticamente limitada al hipocampo en las personas con EA.

1.5.4.6.ANGIOPATÍA AMILOIDE

En la EA la amiloide además de ser un constituyente de las placas, se deposita en las paredes de los vasos leptomenígeos y corticales superficiales (*Vinters y col., 1996*). La localización de la angiopatía amiloide no guarda relación con la distribución de las placas, aunque ocasionalmente los vasos afectados pueden estar rodeados por procesos neuríticos (*Ellis RJ y col., 1996*). La existencia de una forma hereditaria de angiopatía amiloide autosómica dominante con demencia y hemorragias cerebrales, plantea la interrogante de si la angiopatía amiloide por sí misma, en ausencia de PSs y DNF, puede dar lugar a un síndrome demenciante (*Maat-Schieman MLC y col.,1996*). Por otra parte las formas esporádicas de angiopatía amiloide y que con frecuencia son causa de hemorragias cerebrales múltiples en personas de edad tienen una situación nosológica con respecto a la EA que es objeto de controversia (*Vinters HV,1992*).

1.5.4.7.INFLAMACIÓN

En el interior de las placas o en sus proximidades puede demostrarse la presencia de cambios inflamatorios, y estos pueden influir en el metabolismo amiloide y en la muerte neuronal. El sistema del complemento se activa en las placas seniles, y es posible demostrar la presencia de reactantes de fase aguda tales como alfa1-antiquimiotripsina, alfa2-macroglobulinas, interleukinas 1 y 6 (*McGeer PL.,1994*).

1.5.4.8.DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS

Los primeros cambios morfológicos en la EA tienen lugar muchos años antes de la aparición de las manifestaciones clínicas, de acuerdo con unos estadios anatomoclínicos establecidos por Braak (*Braak H y Braak E, 1996*) y Almkvist (*Almkvist O, 1996*). De acuerdo con estos autores las primeras modificaciones tienen lugar en la zona pre-entorrinal y trans-entorrinal, en donde quedan limitadas durante un largo período de tiempo. En esta fase, a esos niveles no se encuentran PSs ni DNF, pero sí alteraciones en la tinción con anticuerpos antitau. El siguiente estadio o trans-entorrinal (estadios I y II de Braak y Braak) se caracteriza por la presencia de PSs y DNF en la capa superficial entorrinal, con conservación del isocortex y escasa o nula afectación del hipocampo. En la siguiente fase se afecta el sistema límbico (estadios III y IV de Braak y Braak) con aparición de PSs y DNF en las regiones entorrinales y trans-entorrinal, con afectación de las capas profundas, alteración moderada del hipocampo, destrucción de circuitos límbicos, y escasa afectación del isocortex. La última fase es la isocortical (estadios V y VI de Braak) con aparición de PSs y DNF en el isocórtex y en todo el hipocampo.

1.5.4.9.RELACIÓN ENTRE ALTERACIONES MORFOPATOLÓGICAS Y DETERIORO COGNITIVO

Determinar la relación entre las alteraciones morfológicas y el deterioro progresivo en diferentes áreas cognitivas que se produce en la EA no es tarea fácil, y en la actualidad sigue siendo un problema no resuelto. No es posible aún conocer si la causa del deterioro es la pérdida neuronal, la presencia de las

placas o la degeneración neurofibrilar, las alteraciones sinápticas, o diferentes combinaciones de alteraciones morfológicas.

Algunos estudios sugieren que el número de PSs en el cortex cerebral de los pacientes con EA tiende a permanecer estable independientemente de la severidad del proceso, mientras que la DNF se correlacionaría más directamente con el grado de alteración cognitiva (*Arriagada PV y col.,1992; Berg L y col.,1993; Hyman BT y col.,1993; Nagy Z y col.,1995; Gómez-Isla T y col.,1996*). En un reciente estudio (*Gómez-Isla T y col.,1997*) se ha abordado esta cuestión comparando pérdida neuronal, número de PSs y DNF en pacientes con EA y controles de edad similar sin demencia, y su relación con la severidad de la afectación cognitiva y duración del proceso. Aunque el estudio se ciñó por razones obvias al cortex delimitado por el surco temporal superior y pueda resultar discutible la extrapolación de los resultados a otras áreas de asociación, las conclusiones de este trabajo son de un gran interés. En este estudio se demuestra que el número de DNFs está relacionado de forma significativa con la duración de la enfermedad y la pérdida neuronal. A su vez la pérdida neuronal es muy importante y supera varias veces al número de DNFs. La cantidad de amiloide y por consiguiente el número de PSs no guarda relación con la duración o severidad de la enfermedad, la pérdida neuronal o la cantidad de DNF. Si la pérdida neuronal y la cantidad de DNF constituyen un indicador de la severidad del proceso cabría preguntarse qué papel juega el depósito de amiloide y la DNF en el proceso de pérdida neuronal. El número de DNFs, aunque mucho menor, es proporcional a la pérdida neuronal, y a su vez ambos se correlacionan con el grado de demencia. Si se tiene en cuenta que más del 90% de la DNF es intraneuronal, sólo un mínimo porcentaje de la pérdida neuronal sería atribuible a otros procesos diferentes. Dada la desproporción entre el número de neuronas perdidas y el número de DNFs, los autores (*Gómez-Isla T y col.,1997*) plantean

dos hipótesis: 1. Muchas neuronas con DNF desaparecerían como consecuencia de este proceso, explicando así esta desproporción. 2. Gran parte de la pérdida neuronal en la EA se debería a factores extracelulares y no a la DNF. En este mismo trabajo (*Gómez-Isla T y col., 1997*), los datos obtenidos indican una falta de correlación entre depósito de amiloide por un lado y pérdida neuronal, DNF, severidad y duración de la enfermedad por otro. La presencia de e4 se asocia a una mayor cantidad de amiloide (*Rebeck GW y col., 1993*), pero esto no se traduce en un incremento de la DNF (*Gómez-Isla y col., 1996*) ni tampoco en una mayor pérdida neuronal (*Gómez-Isla T y col., 1997*).

Aunque este tipo de estudios empiezan a establecer unas bases sólidas en el camino de dilucidar el sustrato anatómico responsable de los cambios cognitivos, en ocasiones los resultados conducen a hipótesis diferentes y así sucede con lo apuntado por Terry (*Terry RD y col., 1991*) que conceden un mayor peso a la patología sináptica y una mejor correlación de estos cambios con el deterioro clínico.

De acuerdo con el modelo evolutivo propuesto por Braak (*Braak H y Braak E, 1996*) y Almkvist (*Almkvist O, 1996*), las fases pre-entorrinal y trans-entorrinal se corresponden con los estadios preclínicos de la EA y pueden preceder hasta en 20 años a la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. En los estadios I y II de Braak y Braak, o fase tran-sentorrinal, existe fundamentalmente una alteración de la memoria episódica y a veces leves alteraciones de la atención y abstracción verbal. En esta fase, el déficit cognitivo es muy leve y no se cumplen criterios para el diagnóstico de demencia. En la siguiente fase las alteraciones se extienden al sistema límbico, estadios III y IV de Braak y Braak, con intensa afectación de la memoria episódica, disminución de las capacidades verbales y ejecutivas, y alteración de la atención. Este estadio morfológico se corresponde con EA incipiente o leve. En la última

fase, estadios V y VI de Braak Y Braak, o fase isocortical estan presentes todos los rasgos morfológicos propios de la enfermedad y en el plano clínico son evidentes todas las características propias de una demencia degenerativa primaria, como corresponde a la EA.

1.5.4.10.CRITERIOS CLÍNICOS Y CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Idealmente, los criterios clínicos para el diagnóstico de la EA deberían proporcionar una sensibilidad (capacidad de detectar todos los casos de EA) del 100% y una especificidad (capacidad de descartar aquellas demencias que no son EA) próxima a esta cifra. Para poder realizar estudios comparados de sensibilidad y especificidad diagnóstica de los criterios clínicos es preciso disponer de unas normas uniformes de diagnóstico morfológico y unos criterios clínicos superponibles. Esto ha sido posible sólo a partir de la aceptación generalizada de los criterios morfológicos de diagnóstico de la EA establecidos por Khachaturian (*Khachaturian , 1985*) y a la iniciativa puesta en marcha en 1984 por el NINCDS-ADRDA (*McKhann G y col., 1984*) con la estandarización de los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad.

Sólo a partir de estas premisas se han podido obtener datos comparables de la exactitud diagnóstica de estos criterios clínicos en las distintas series publicadas. Así en un estudio prospectivo de Galasko (*Galasko y col., 1994*) con 137 pacientes diagnosticados de EA y con estudio necrópico, el diagnóstico se confirmó en el 90%. Cuando se separaron en dos grupos, probable y posible EA, las cifras obtenidas fueron 92% en EA probable y 77% en EA posible. En el estudio CERAD (*Gearing M y col., 1995*) con 106 exámenes necrópicos, el diagnóstico se confirmó en el 87%. Por otra parte el estudio de Morris (*Morris JC*

y col., 1988), con 26 pacientes proporcionó una confirmación diagnóstica en el 100%, cifra record, aunque los resultados no son del todo comparables con otras series ya que se aplicaron criterios adicionales muy restrictivos para la inclusión de los casos. En la serie de Klatka (Klatka y col., 1996), de 170 pacientes con estudio morfológico se confirmó el diagnóstico clínico en el 88%. Los resultados en esta serie fueron muy similares para los casos incluidos prospectivamente (90%) y los analizados retrospectivamente (86%). Se incluyeron tanto enfermos con el diagnóstico de probable como posible EA de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA (McKhann G y col., 1984). En esta última serie (Klatka y col., 1996), 21 pacientes diagnosticados previamente de EA no reunían criterios morfológicos de esta entidad. En estos casos el análisis ulterior de las manifestaciones clínicas detectó la presencia de alguna de las siguientes claves que deben hacer dudar del diagnóstico de EA: Presencia de signos parkinsonianos precoces, sobre todo si existe fenómeno de rueda dentada y/o temblor de reposo. Ausencia de alteraciones de tipo afásico. Ausencia de alteraciones visuoperceptivas superiores. Cambios de personalidad relevantes o alteraciones psicóticas precoces. Presencia de signos focales.

Kukull (Kukull WA y col., 1990) en un estudio retrospectivo compara la exactitud diagnóstica del DSM-III (versión anterior al DSM-IV) con los criterios del NINCDS-ADRDA (McKhann G y col., 1984) encontrando una sensibilidad del 76% con una especificidad del 80% para los primeros, versus 92% y 65% para los segundos. Esta alta especificidad del DSM-III no ha sido confirmada en el estudio prospectivo llevado a cabo por Alafuzoff (Alafuzoff I y col., 1987) que encuentra una especificidad del 63 %, y que pone en evidencia las limitaciones de algunos estudios retrospectivos. Globalmente puede decirse que la exactitud diagnóstica de los criterios clínicos del NINCDS-ADRDA (McKhann G y col., 1984) ronda el 90%.

1.5.5.FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El depósito de amiloide en las denominadas placas seniles parece constituir el dato de mayor relevancia en la patogenia de la EA, y la presencia de placas seniles constituídas fundamentalmente por amiloide, en una cantidad determinada es requisito indispensable para el diagnóstico morfológico de la enfermedad (*Khachatourian ZS, 1985*). El papel preponderante del depósito de amiloide en la patogenia de la enfermedad se ha visto reforzado en los últimos años por los descubrimientos de genética molecular en los casos de EA de aparición precoz y herencia autosómica dominante, y por el descubrimiento del papel del genotipo e4 de la ApoE en los casos esporádicos (*Levy-Lahad E y Bird TD, 1996*).

Sin embargo el supuesto papel neurotóxico del depósito de amiloide continua siendo asunto de debate. Parece ser que una forma particular de plegamiento de la amiloide denominada beta-plegamiento es particularmente perjudicial para el funcionamiento neuronal, aunque es probable que el daño celular esté relacionado con el consiguiente acúmulo intracelular de calcio (*Mattson MP, 1994*). Otros elementos como citoquinas, proteoglicanos y APOE pueden influir en la agregación y toxicidad de la amiloide (*Mrak RE y col., 1995*). El papel de la amiloide como desencadenante del proceso y “la hipótesis de cascada” se comentaran al final de este apartado. El segundo elemento morfológico de la EA lo constituye la degeneración neurofibrilar (DNF) presente sobre todo en neuronas del hipocampo y cortex frontal y parietal. La DNF está constituída fundamentalmente por proteína tau anormalmente fosforilada constituyendo los filamentos helicoidales dobles (*Anderton BH, 1993*). Aunque la presencia aislada de DNF no es suficiente para realizar el diagnóstico

morfopatológico de EA, cada vez parece más relevante su papel en el proceso degenerativo por la disfunción y ulterior muerte neuronal que origina. Está por dilucidar la relación y posible interacción entre PS y DNF, y el peso particular de cada uno de estos elementos en el desarrollo de la EA (*Giaccone G y col., 1996*). En base a los conocimientos actualmente disponibles acerca del funcionalismo cerebral, serían las alteraciones sinápticas y la eventual muerte neuronal los responsables últimos de la demencia. Es posible que el depósito de amiloide tenga una acción directa de tipo tóxico mientras que la DNF originaría una alteración metabólica a nivel celular.

1.5.5.1. GENÉTICA MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Como se ha mencionado anteriormente el depósito de amiloide precede a la degeneración neuronal, y aunque no está unánimemente aceptado, la severidad de la enfermedad se relaciona por algunos autores con el número de placas seniles a nivel del cortex cerebral y del sistema límbico (*Cummings BJ y col., 1995*). La amiloide depositada es una beta-amiloide (bA) que constituye un derivado proteolítico de una proteína de elevado peso molecular denominada "Proteína Precursora de Amiloide" (PPA). En condiciones normales la proteólisis de la PPA da lugar a péptidos de bA de 40 y 42 aminoácidos. Los descubrimientos de la genética molecular han reforzado la hipótesis del depósito de amiloide y han permitido un mejor conocimiento de los genes implicados en la producción y depósito anormal de esta sustancia. La mayoría de los casos de EA son esporádicos con aparición de la enfermedad en la edad senil. Existen formas familiares, de inicio presenil generalmente entre la tercera y la quinta década, y que presentan una herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se conocen tres genes implicados en estas formas autosómico dominantes y situados en los cromosomas 21, 14 y 1.

1.5.5.2.Cromosoma 21

El gen del cromosoma 21 (genPPA) es responsable de la síntesis de PPA (*Goate A y col.,1991*). Se han descrito 5 diferentes mutaciones en este gen y responsables de la generación anormal de bA bien por una producción anormal de la misma o por dar lugar a péptidos de bA con 42 (bA42) aminoácidos (dos más que la bA habitual). Estudios in vitro han puesto de manifiesto que los bA42 son capaces de agregarse y precipitar más rápidamente que los fragmentos bA40 (*Jarret JT y Landsbury PT Jr.,1993*). Por otra parte, las placas seniles tanto de las formas familiares como esporádicas de EA están constituídas fundamentalmente por bA42 y por ello se considera a este tipo de amiloide el elemento patogénico más importante del proceso. Ahora bien, estas mutaciones en el genPPA del cromosoma 21 dan cuenta del proceso patogénico únicamente en un reducido número de familias con EA (1-3%).

1.5.5.3.Cromosomas 14 y 1

En la mayoría de los casos de EA con herencia autosómica dominante (40-50%), la mutación ocurre en un gen situado en el cromosoma 14 (*Sherrington R y col.,1995*) y denominado presenilina 1 (ps1). Un segundo gen de descubrimiento reciente y denominado presenilina 2 (ps2) se localiza en el cromosoma 1 (*Levy-Lahad E y col.,1995*) y es responsable de la enfermedad en un reducido número de familias estudiadas hasta ahora (una familia italiana y el extenso pedigrí de la familia conocida como Volga-Alemana). El gen ps1 presenta un total de 25 mutaciones conocidas hasta la fecha, mientras que del gen ps2 se conocen únicamente 2. Este elevado número de mutaciones hace bastante arduo el trabajo a la hora de estudiar cualquier familia con EA

hereditaria relacionada con los cromosomas 14 y 1. Las proteínas generadas (prs1 y prs2) por los genes respectivos (ps1 y ps2) adoptan una estructura del tipo transmembrana. Inicialmente, el descubrimiento de estos nuevos genes hizo debilitarse la teoría del depósito de amiloide que se apoyaba fuertemente en el descubrimiento de las mutaciones localizadas en el genPPA del cromosoma 21, ya que a las presenilinas no se le conocía función alguna en relación con el depósito anormal de amiloide. Sin embargo a medida que se van desentrañando las funciones de las presenilinas, y su relación con la amiloide, se va abriendo paso una explicación unitaria que desemboca de nuevo en el depósito anómalo de amiloide. En experimentos realizados con cultivos de fibroblastos procedentes de familias con EA hereditaria y mutaciones en los cromosomas 14 o 1 (*Querfurth HW y col., 1995*) se ha demostrado que las mutaciones en ps1 y ps2 interfieren en el procesamiento de la PPA originando una hiperproducción del péptido bA42 en lugar de bA40. Como es sabido este tipo de amiloide (bA42) tiene un papel patogénico fundamental en la formación de placas seniles. Si estos hallazgos son confirmados por otros estudios en curso en el momento actual, cabría concluir que las mutaciones conocidas hasta ahora y situadas en los cromosomas 21,14 y 1, conducen a un mismo mecanismo patogénico y que es la producción de amiloide "mala" (bA42) con las consecuencias ya conocidas.

El futuro de estas investigaciones es prometedor y la conclusión pudiera ser que como sucede en el plano clínico, la EA sea un un proceso degenerativo heterogéneo con un mismo resultado final: depósito de amiloide y degeneración celular secundaria. Sin embargo, y como se ha dicho anteriormente, las formas familiares de EA constituyen un reducido porcentaje en el total de pacientes con EA mientras que las formas esporádicas de la enfermedad forman el grupo más numeroso. Es posible que en estas últimas, los mecanismos sean aún más complejos que en los casos hereditarios, y frente a factores genéticos

predisponentes intervengan otros mecanismos metabólicos y elementos ambientales.

1.5.5.4. Cromosoma 19 y APOE

La apolipoproteína E (APOE) es una proteína codificada por un gen polimórfico que presenta tres pares de alelos situados en el cromosoma 19. La frecuencia de estos alelos en la población normal muestra cifras similares en los numerosos estudios epidemiológicos llevados a cabo en numerosos países y es reflejada en la **tabla VII**.

Genotipo (e)	EA (n=234) %	Controles (n=304)%	
2/2	0	0	
3/2	3.4	12.5	
3/3	38.5	59.9	
4/2	4.3	4.9	
4/3	41	20.7	
4/4	12.8	0.7	
Frecuencia de alelos (Intervalo de confianza 95%)			
2*	0.02-0.06	0.08-0.12	
3*	0.56-0.65	0.73-0.80	*p<0.001
4*	0.31-0.40	0.11-0.16	

Tabla VII. Frecuencia de alelos de APOE en pacientes con EA y controles (*Tsuang D y col., 1996*)

Como puede apreciarse en la tabla VI, el 58.1% de los pacientes con EA presentan un alelo e4 frente al 26.3% de los controles. El 12.8% de los pacientes con EA tienen dos alelos e4, frente a solo el 0.7% de los controles. La APOE constituye la principal lipoproteína presente en el SNC, y se localiza fundamentalmente en células gliales en donde es posible encontrar el correspondiente RNA mensajero. Este último no está presente en las neuronas por lo que la existencia de APOE en estas células hace suponer la existencia de un sistema de transporte de esta lipoproteína desde el exterior al cuerpo neuronal.

La existencia de uno o dos alelos e4 se asocia con un incremento del riesgo para padecer EA, y con una aparición precoz de la enfermedad. La influencia del alelo e4 en estos dos aspectos está en relación con el número de los mismos, es decir es dosis-dependiente, por lo cual si existen dos alelos e4 el riesgo es mayor que si existe uno solo (*Corder EH y col.,1993*). Aunque los diferentes trabajos publicados coinciden en afirmar que el comienzo precoz de la enfermedad en relación con la presencia de e4, no está suficientemente aclarado si el alelo e4 condiciona el curso de la enfermedad. Para algunos autores la presencia de e4 no condiciona el ritmo o duración de la enfermedad (*Gómez Isla T y col.,1996; Dal Forno G y col.,1996*), y para otros supone una evolución más lenta (*Frisoni y col.,1994*).

Los estudios iniciales sobre el valor predictivo del alelo e4 para el diagnóstico de EA y basados en casos con examen postmortem, y por consiguiente con confirmación definitiva de la enfermedad, proporcionaron unas cifras de sensibilidad que oscilaban desde el 46 al 78%, y del 100% de especificidad (*Saunders AM y col.,1996*). Esta elevada especificidad de la e4 para el diagnóstico de EA (*Saunders AM y col.,1996*) no se ha visto confirmada en estudios posteriores, primero con series amplias sin confirmación histológica

(Slooter AJC y col.,1996, Van Gool WA y Hijdra A,1994) y recientemente por la serie más numerosa hasta ahora de pacientes con diagnóstico definitivo de EA (Mayeux R y col.,1998). En este último trabajo (Mayeux R y col.,1998) se estudiaron 1770 pacientes con EA y confirmación histológica. El 62% de los pacientes con diagnóstico de probable EA (basado en criterios clínicos) tenían al menos un alelo e4. Esta cifra subía ligeramente (65%) cuando el diagnóstico era definitivo (con confirmación histológica). La sensibilidad del diagnóstico clínico fué del 93% y la especificidad del 55%. La sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de EA basado exclusivamente en la presencia de e4 fué del 65 y del 68% respectivamente. Cuando se unían diagnóstico clínico y presencia de e4 la especificidad subía significativamente al 84%, mientras que la sensibilidad descendía ligeramente (Mayeux R y col.,1998). Estos autores concluyen que el diagnóstico de EA basado en la presencia sola de e4 no proporciona una suficiente especificidad ni sensibilidad , pero cuando se combina con los datos clínicos la especificidad se ve incrementada de forma notable. Por ello la determinación del genotipo APOE proporciona una mayor especificidad en el diagnóstico clínico de la EA, pero no debe utilizarse como instrumento de confirmación definitiva de dicho diagnóstico (Mayeux R y col.,1998).

En la **tabla VIII**, y a modo de resumen pueden apreciarse los factores genéticos implicados en las formas hereditarias (cromosomas 21,14 y 1) y esporádicas (cromosoma 19) de la EA.

CROMOSOMA	GEN	EDAD INICIO	ACCION
21	PPbA	Precoz	beta-amiloide 42
14	Presenilina 1	Precoz	beta-amiloide 42
1	Presenilina 2	Precoz	beta-amiloide 42
19	APOE (e4)	Tardío	Mayor depósito amiloide Inicio más precoz

Tabla VII. Genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer

1.6. PROTEÍNA TAU Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las PSs y la DNF constituyen las lesiones fundamentales de la EA. Aunque ambas alteraciones morfológicas no son específicas de esta entidad y están presentes también en el cerebro de las personas de edad sin demencia, su distribución y cantidad permiten hacer un diagnóstico definitivo de EA cuando existe un cuadro clínico compatible (*Kachaturian ZS, 1985*). La DNF se localiza a nivel intraneuronal y está constituida fundamentalmente por los denominados "filamentos helicoidales dobles" (FHD), que corresponden en la terminología anglosajona a los "paired helical filaments" (PHF) (*Anderton BH, 1993*). Los FHD o PHF están constituidos por proteína tau anormalmente fosforilada. Existen normalmente en el organismo seis isoformas de proteína tau codificadas todas ellas por un mismo gen, y forman parte de la estructura normal de los filamentos helicoidales (FH). Estos FH son estructuras endocelulares que predominan a nivel de las terminaciones neuronales, aunque también están presentes en células gliales, y tienen un papel relevante en el transporte axonal (*Kidd M, 1963; Wisniewski HM y col., 1976*). Nos referiremos a esta proteína tau, constituyente normal de los FH como FH-tau. Se trata de una proteína de bajo peso molecular con un papel fundamental en la creación y estabilidad de los microtúbulos. Los FHD (proteína tau anormalmente fosforilada) son el constituyente principal de la DNF, aunque también están presentes en las terminaciones axonales y dendríticas de tipo distrófico dispersas por la sustancia gris del sistema nervioso central, y alrededor de los depósitos de beta-amiloide de las placas seniles (*Chin SS-M y Goldman JE; Trojanowski JQ y Lee VMY, 1995*). Se postula que en el proceso de fosforilación anormal de la proteína tau y su consiguiente transformación en FHD intervienen dos enzimas. Por una parte existiría una

anormal activación de una kinasa y por otra una hipoactivación de una fosfatasa. Ambas acciones darían lugar a una anormal fosforilación de la proteína tau lo cual generaría FHD con la consiguiente despolimerización de los microtúbulos, alteración del transporte axonal y como consecuencia una disfunción o degeneración axonal (Trojanowski JQ y Lee VMY,1995). Los acúmulos de FHD bloquearían el transporte de organelas y proteínas en el citoplasma neuronal, en los axones y dendritas. La degeneración y muerte neuronal daría lugar a una liberación de proteína tau a nivel extracelular y su paso al líquido cefalorraquídeo (fig.4).

El conocimiento del papel de la proteína tau en el proceso de degeneración neuronal y su presencia en el LCR en los pacientes con EA, ha dado pie a una serie de estudios encaminados a investigar su posible detección en LCR con técnicas fiables, a la determinación de los niveles de la misma en

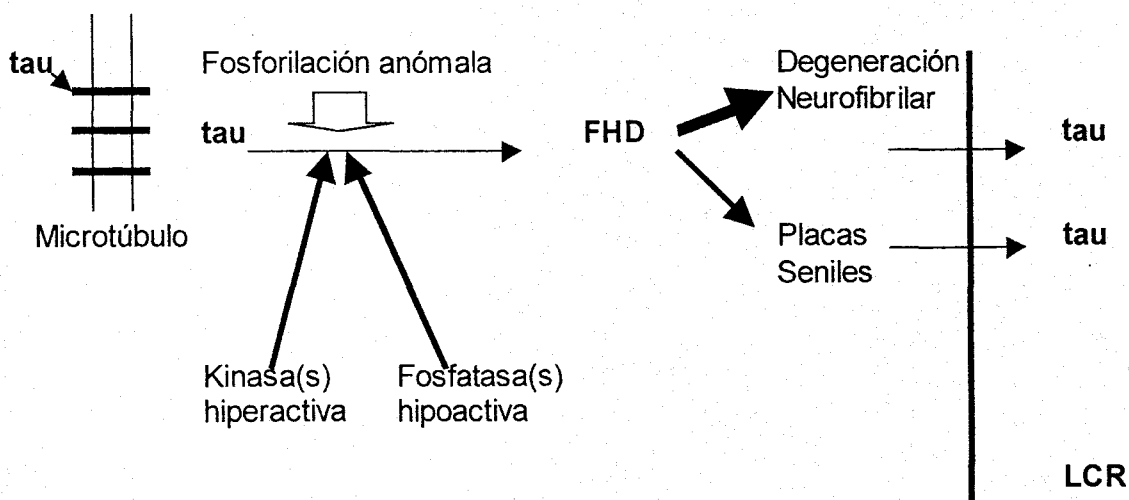


Fig.4. Mecanismo de formación de FHD y liberación de proteína tau en lcr.

personas normales y en la EA, y al establecimiento de su posible papel como marcador biológico para el diagnóstico de la enfermedad.

1.6.1.INTERACCIÓN ENTRE GENOTIPO APOE Y PROTEÍNA TAU

La APOE está relacionada con las lipoproteínas plasmáticas y tiene un papel fundamental como reguladora del metabolismo lipídico, y en particular en el desarrollo y proceso de crecimiento y regeneración de las lesiones neuronales (*Poirier J,1994*). Cuando se utilizan tinciones con anticuerpos para identificar APOE, ésta se localiza en las placas seniles y en el depósito amiloide de los vasos, y también en las neuronas, algunas de las cuales contienen DNF (*Strittmatter WJ y col., 1993*). En circunstancias normales la APOE es producida por astrocitos y microglia, resultando por ello un tanto enigmático el hecho de encontrar APOE en las neuronas normales y en aquellas que contienen DNF. Además del presumible paso de APOE al interior celular es posible que las neuronas puedan sintetizarla, aunque esto último no ha sido demostrado hasta ahora. En estudios *in vitro* se ha podido establecer que ni APOE4 ni APOE3 se unen a la proteína tau en su forma fosforilada (*Strittmatter y col.,1994*). Sin embargo la proteína tau en su forma normal, no fosforilada, se une a APOE3 pero no a APOE4, y esta unión a APOE3 puede desempeñar un papel crucial en el metabolismo y en la función de la proteína tau (*Strittmatter y col.,1994*). En experimentos preliminares se ha encontrado que la unión de APOE3 a tau no fosforilada (tau normal) origina una menor tasa de tau fosforilada, o tau patológica, actuando APOE3 como un cofactor regulador y disminuyendo la degradación de tau en tau fosforilada. Este papel regulador de la APOE3 daría lugar a una eficiente síntesis de microtúbulos normofuncionantes y a una disminución de la inestabilidad de los mismos y como consecuencia una disminución en la producción de FHD y de la consiguiente tasa de degeneración neuronal (*Strittmatter y col.,1994*). Es conocido que los pacientes con EA presentan un genotipo de APOE con uno o dos alelos e4 en proporción muy

superior que los controles no afectados por la enfermedad (*Tsuang D y col., 1996*). Por este motivo, la ausencia de APOE3 o su escasa presencia en los pacientes con EA daría lugar en estos casos a una mayor producción de proteína tau fosforilada (*Strittmatter y col., 1994*), y como consecuencia a un aumento de la DNF y cosecuente muerte neuronal. Otra consecuencia, apoyada por algunos estudios, sería que la presencia del genotipo e4 conllevaría una mayor producción de DNF con respecto a los pacientes con EA sin ningún alelo e4 (*Hansen L y col., 1994 ; Ohm T y col., 1995*). Sin embargo cuando se tiene en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad al analizar la relación entre cantidad de DNF y presencia o no de genotipo e4 no se ha encontrado que el tipo e4 suponga una mayor cantidad de DNF (*Gómez-Isla T y col., 1996*).

Como es sabido la presencia del genotipo e4 condiciona un comienzo más precoz de la enfermedad, y probablemente la existencia de una mayor cantidad de DNF en los estudios necrósicos estaría relacionada con una mayor duración de la enfermedad y no con la interacción entre e4 y proteína tau (*Gómez-Isla T y col., 1996*).

1.7. HIPÓTESIS DE LA CASCADA AMILOIDE

La hipótesis de la cascada amiloide en la patogenia de la EA está basada en una secuencia de acontecimientos que se apoyan en parte en datos comprobados y en parte en aportaciones empíricas, y que tratan de explicar el resultado final de muerte neuronal y demencia en base a la acción inicial del depósito de amiloide (*Cummings JL y Mega M, 1996; Hardy JA Y Higgings*

GA, 1992). La PPA es una molécula de gran tamaño que contiene los fragmentos cortos de 40 y 42 aminoácidos de beta-Amiloide (bA). La PPA por sí misma no se considera neurotóxica, pero por el contrario la bA42, que normalmente constituye una pequeña fracción sí lo es y está implicada tanto en los casos de EA familiar con las mutaciones ya descritas como en la EA esporádica y relacionada con el envejecimiento normal (*Cummings JL y col., 1998*).

Se admite generalmente como hipótesis que la bA y más específicamente la bA42 produciría la muerte neuronal por diferentes vías. Por una parte la bA aumenta la producción de agua oxigenada dando lugar a daño celular por su acción oxidativa (*Behl C y col., 1994*). Los radicales de oxígeno alterarían las membranas neuronales y el ADN mitocondrial (*Mecocci P y col., 1994*). Además el estrés oxidativo haría más vulnerable las neuronas a la acción del glutamato (*Beal MF, 1992*). Por otra parte los radicales libres aumentarían la agregación y depósito de bA, y la unión de APOE4 a la bA (*Beal MF, 1995*). La bA altera la homeostasis del calcio incrementando la concentración intracelular de este ion y secundariamente activando las proteasas, lipasas y otras enzimas intracelulares que conducen a la muerte celular.

La fosforilación anormal de la proteína tau y su consiguiente conversión en FHD está controlada por el calcio intracelular, implicando también a la bA en la formación de DNF (*Hardy JA y Higgins GA, 1992*).

Mientras que la formación de placas seniles y la degeneración neurofibrilar parecen estabilizarse precozmente en el curso de la EA, la pérdida neuronal continúa a todo lo largo de la enfermedad (*Bennett DA y col., 1993; Mann DM y co., 1988*). Esta pérdida neuronal predomina a nivel de amígdala, hipocampo, regiones mediotemporales y cortex de asociación temporo-parieto-occipital. Por otra parte, una serie de núcleos con importantes funciones

neurotransmisoras se afectan selectivamente (núcleo basal de Meynert, locus ceruleus y rafe mesencefálico) dando lugar a deficiencias en los neurotransmisores acetilcolina, serotonina y noradrenalina, desconociéndose hasta el momento la razón de esta vulnerabilidad neuronal selectiva (*Cummings JL y col., 1992*). Al final la pérdida neuronal por un lado y las alteraciones en los neurotransmisores por otra , o dicho de otra forma alteraciones histológicas y neuroquímicas, conducen al proceso de alteración cognitiva que conocemos como demencia. En la **figura 5** se establece esquemáticamente la secuencia final de acontecimientos que conducen a la demencia.

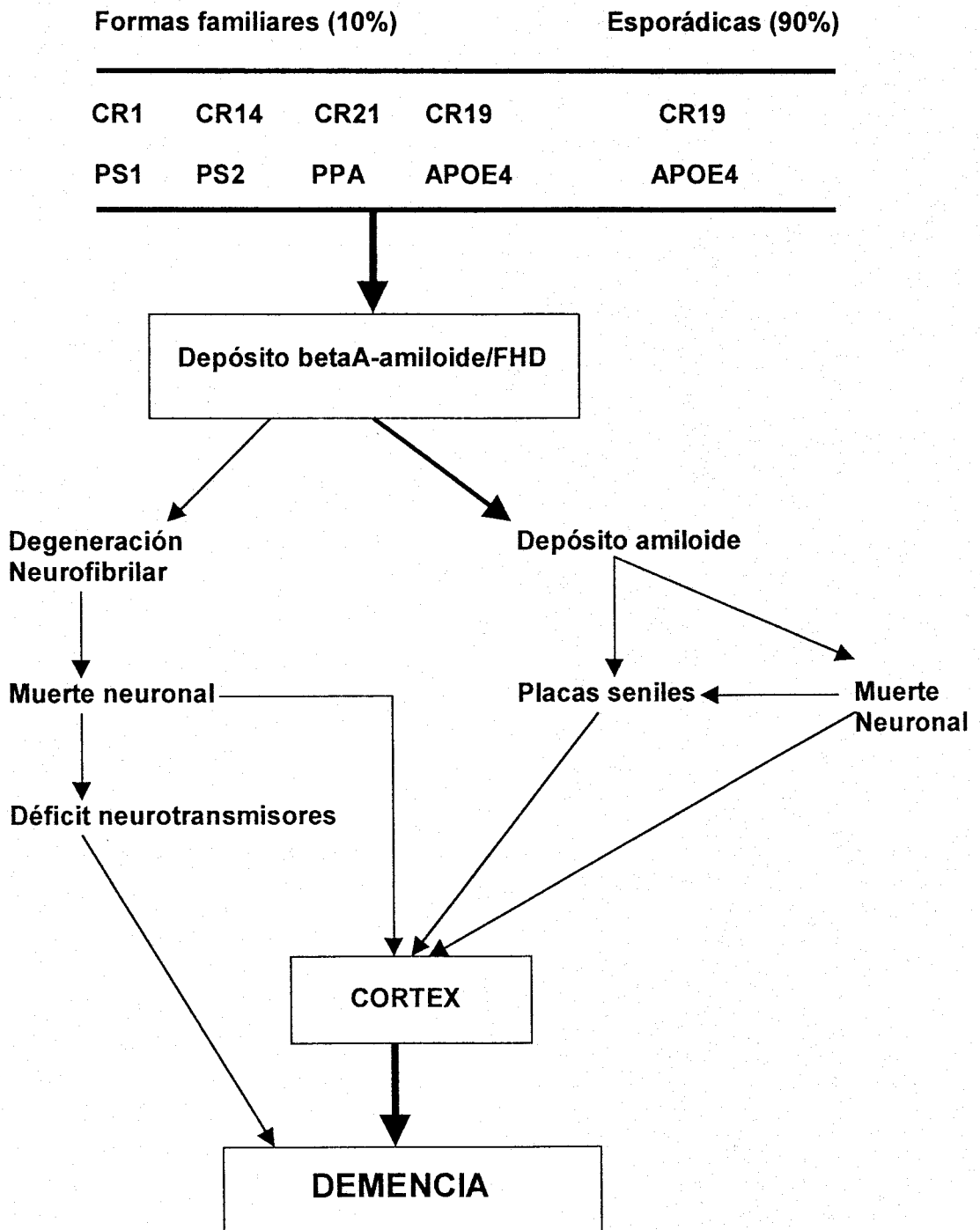


Fig 5. Hipótesis de acontecimientos en cascada en la producción de la enfermedad de Alzheimer.

(CR:cromosoma; PS:presenilina; PPA:proteína precursora de amiloide; FHD:filamentos helicoidales dobles)

1.8.EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. LA NECESIDAD DE ENCONTRAR BIOMARCADORES EFECTIVOS.

La EA constituye la demencia más frecuente en los países occidentales, con una prevalencia que crece exponencialmente a partir de los 65 años y que llega hasta cifras del 34% a partir de los 85 años (*Canadian Study of Health and Aging Working Group, 1994*). Estos datos dan idea del problema de salud pública que ello conlleva dado el incremento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población consiguiente en las sociedades avanzadas. En Andalucía la población en el año 91 era de 6.940.606, y según calculos estimados, en el año 2005 el crecimiento natural estará en torno a los 20.000-40.000 habitantes por año calculándose que las personas con edad igual o superior a los 60 años representarán el 19%, constituyendo las de 80 o más el 3.5% del total (*Gil Néciga E, 1997*).

En los últimos años el desarrollo de la investigación en el campo de las demencias, y en particular en la demencia tipo Alzheimer, ha permitido disponer de algunos fármacos que pueden influir, aunque modestamente, en el curso de la enfermedad. Otros estarán disponibles a corto y medio plazo, y aunque por ahora no es posible alterar decisivamente el curso de la enfermedad, ya que sólo se consigue cierto enlentecimiento del proceso en los casos de EA con afectación leve-moderada, es previsible que en un futuro se produzcan más avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y consecuentemente sea factible la obtención de nuevas drogas que puedan influir de forma notable en el paciente deteniendo o frenando el proceso degenerativo o sus consecuencias.

Obviamente los nuevos tratamientos emergentes deberían aplicarse precozmente ya que cuando los síntomas son evidentes el proceso neurodegenerativo ha avanzado notablemente. Como se ha reseñado más atrás,

actualmente el diagnóstico definitivo de EA sólo es posible mediante métodos morfológicos (*Khachatourian, 1985*), mientras que los criterios clínicos sólo permiten, en el mejor de los casos, un 90% de aciertos (*Kukull WA y col, 1990*). Estos criterios clínicos (*McKhann y col, 1984*) implican la existencia de una importante afectación de la memoria y alteraciones en otras áreas cognitivas, capaces de repercutir en las actividades de la vida diaria, o dicho de otra forma, podemos conseguir una aceptable capacidad diagnóstica de los mismos solo cuando el enfermo ya está incapacitado en su autonomía. Además hoy sabemos que la EA es un proceso heterogeneo, existiendo formas de inicio que se apartan de lo típico o estandar. Así es conocido que puede existir un comienzo focal (*Alberca R, 1998*) por alteraciones del lenguaje con afasia primaria progresiva (*Mesulam MM y col., 1987*), apraxia progresiva (*Crystal HA y col., 1982*), o alteraciones visuoperceptivas superiores dando lugar a una demencia cortical posterior (*Alberca R, 1998; Méndez MF y col., 1990; Levine DN y col., 1993; Victoroff J y col., 1994*). O puede resultar difícil su diferenciación en los estadios iniciales de otras demencias degenerativas primarias como la demencia con cuerpos difusos de Lewy, la enfermedad de Pick o las genéricamente conocidas como demencias frontales o frontotemporales (*Alberca R, 1998*).

Como ya se ha comentado, sería necesario la realización de una biopsia cerebral para establecer un diagnóstico definitivo. Sin embargo hay al menos dos objeciones a la realización de este estudio. Por una parte la práctica de esta prueba diagnóstica no está exenta de morbilidad, y su realización requiere personal e instalaciones adecuadas con disponibilidad de Neurocirugía. Por otra parte no estaría justificado este procedimiento más que en aquellos casos con sospecha de EA en los que existe una fuerte evidencia clínica, y ello no es posible hasta que la enfermedad ha evolucionado suficientemente. Así pues los estudios morfológicos distan mucho de proporcionar la utilidad deseable a

una prueba diagnóstica aplicable en la EA cuando se tiene en cuenta el posible beneficio en relación con la ulterior aplicación terapéutica.

Actualmente no existe ninguna prueba diagnóstica o marcador biológico definitivo de la EA, por lo que las posibilidades de detectar con fiabilidad los pacientes en fases tempranas son escasas. Como es sabido, algunas personas de edad presentan alteraciones cognitivas menores, y catalogadas como "deterioro cognitivo asociado a la edad" (DCAE), que en bastantes casos desarrollan ulteriormente una EA (*Levy R, 1994*), y sin embargo en el momento presente no es posible distinguir en qué casos se va a producir esta evolución. Este hecho, la posibilidad de diferenciar entre pacientes con alteraciones cognitivas leves que ulteriormente van a desarrollar una EA y aquellos que no lo harían sería de suma importancia si en un futuro próximo se puede actuar terapéuticamente deteniendo o enlenteciendo el proceso degenerativo.

Menos aún sería posible actualmente conocer qué pacientes con "demencias focales" (*Alberca R, 1998*) corresponden a EA antes de desarrollar ulteriormente alteraciones cognitivas globales. Por ello una parte considerable de los esfuerzos en el estudio de la EA deben estar encaminados a obtener algún tipo de marcador biológico que identifique de forma inequívoca a los pacientes con EA. De una forma ideal este marcador o marcadores debería permitir establecer el diagnóstico de la enfermedad en las fases precoces y diferenciar la EA de otros procesos degenerativos o adquiridos que cursan con demencia.

En el momento actual dos marcadores relacionados con la enfermedad son objeto de especial atención: El genotipo e4 de la APOE, y la determinación de proteína tau en lcr. Mientras que los estudios relacionados con la APOE son abundantes, el número de trabajos relacionados con los niveles de tau en lcr es todavía escaso.

1.8.1.PAPEL DEL GENOTIPO E4 DE LA APOE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EA

En la serie más amplia, de publicación reciente (*Mayeux R y col.,1998*), de 1770 pacientes con diagnóstico definitivo EA con confirmación histológica, los resultados indican que la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de EA basado exclusivamente en la presencia del genotipo e4 fué del 65% y 68% respectivamente. Cuando se combinaba la existencia del genotipo e4 con el diagnóstico clínico, la especificidad subía significativamente al 84%, mientras que la sensibilidad descendía ligeramente. Esto indica que la combinación de los datos clínicos y determinación de APOE proporciona una mayor especificidad en el diagnóstico de la EA, pero como los propios autores indican la determinación de APOE no debe ser utilizada como instrumento de confirmación diagnóstica. Por otra parte, este estudio pone de manifiesto la importancia de los datos clínicos en el diagnóstico de la enfermedad, lo que impide que la determinación del genotipo APOE pueda considerarse un marcador precoz y seguro de la enfermedad.

1.8.2.DETERMINACIÓN DE MUTACIONES GENÉTICAS

En el reducido número de casos de EA familiar de inicio precoz y con herencia autosómica dominante, la determinación de la mutación genética correspondiente permite el diagnóstico seguro de la enfermedad. El estudio es laborioso y sólo algunos centros especializados están en disposición de llevarlo a cabo. Hasta ahora es posible diagnosticar los casos familiares ligados a mutaciones en el cromosoma 21 (*Goate A y col.,1991; Jarret JT y Lansbury PT Jr.,1993*), cromosoma 14 (*Sherrington R y col., 1995*), y cromosoma 1 (*Levy-Lahad E y col.,1995*).

1.8.3.DETERMINACION DE BETA-AMILOIDE EN LCR

Puesto que el depósito de amiloide está supuestamente en la base de la etiopatogenia de la enfermedad (*Cummings JL y Cotman CW,1996; Hardy y Higgins GA,1992*), cabría esperar que la determinación de beta-amiloide (bA) resultara útil en el diagnóstico de la enfermedad. Parecería obvio que la cantidad de bA detectada en lcr estuviera aumentada en la EA, y sin embargo no es así cuando se compara un grupo de pacientes con EA con respecto a los controles, excepto en aquellos casos de EA de comienzo precoz, que sí muestran una ligera elevación de bA en lcr con respecto a los controles (*Nakamura T y col.,1994*). Estudios ulteriores han confirmado la ausencia de diferencias significativas entre grupo control y EA (*Motter R y col.,1995*).

En trabajos recientes se ha tenido en cuenta más que la cantidad total de amiloide, los fragmentos bA40 y bA42. Estas investigaciones han puesto de manifiesto un descenso significativo en los niveles de bA42 en el lcr de los pacientes con EA con respecto a los controles (*Motter R y col,1995; Kanai M y col.,1998; Galasko D,1998; Seubert y col.,1998; Kanai M y col,1998, Hesse C y col.,1998; Growdon JH y col.,1998; Nitsch RM y col.,1995*). Los niveles de bA40 no mostraron diferencias significativas en ambos grupos , pero sí el cociente bA40/ bA42, que estaba significativamente elevado en los pacientes con EA (*Kanai M y col.,1998*).

Resulta algo sorprendente que si los niveles en lcr de bA total son similares en el grupo control y EA, se encuentre un descenso de la fracción bA42. Una posible explicación sería que el depósito preferencial de bA42 en las placas seniles originaría una escasa liberación del mismo hacia el lcr (*Motter R y col.,1995*).

1.8.4.DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA TAU EN LCR

Como se ha comentado previamente, los FHD o PHF están constituidos por proteína tau anormalmente fosforilada (*Anderton BH,1993; Kidd M,1963; Wisniewski HM y col.,1976; Chin SS-M y Goldman JE.,1996; Trojanowski JQ y Lee VMY,1995*). Esta proteína tau puede detectarse en el lcr de las personas normales y en los pacientes con EA. A partir del año 1993 se desarrollaron anticuerpos monoclonales con sensibilidad suficiente para detectar estas pequeñas cantidades presentes en lcr, sobre todo a partir de la utilización del anticuerpo AT120, con técnicas de ELISA (*Vandermeeren M y col.,1993*) sin necesidad de obtener grandes cantidades de líquido ni de concentrar el mismo. En el plasma humano de pacientes con EA o controles sin demencia no se detecta proteína tau en el 80% de los casos, o si está presente es en cantidades ínfimas del orden de 0.2-4.9 ng/ml (*Ingelson M y col.,1998*), por lo que la posible contaminación hemática al realizar la punción lumbar no tiene influencia alguna en la cifra real de tau en lcr. Por ello la obtención de una mínima muestra de lcr, incluso con contaminación hemática basta para llevar a cabo este estudio y esto ha posibilitado que a partir del año 93 se hayan publicado una serie de trabajos encaminados a detectar si existen o no diferencias significativas en los niveles de tau en lcr de pacientes con EA comparando con otras demencias y controles sin demencia, con el objetivo final de determinar la sensibilidad y especificidad de este método como marcador en la EA (*Vandermeeren M y col.,1993; Ingelson M y col.,1998; Arai H y col.,1995; Hock C y col.,1995; Blennow K y col.,1995; Jensen M y col.,1995; Mori y col.,1995; Munroe WA y col.,1995; Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Tato RE y col.,1995;Rosler N y col.,1996; Galasko D y col.,1997; Tapiola T y col.,1998; Skoog I y col.,1995; Boissier-Molina L y col.,1996; Riemenschneider M y col.,1996; Isoe K y col.,1996; Arai H y col.,1997;*

Golombowski S y col.,1997; Blomberg M y col.,1996). En el trabajo pionero de Vandermeeren (*Vandermeeren M y col.,1993*) del año 1993 se estudió un grupo de 27 pacientes con EA comparándose los resultados con un número elevado de pacientes control que presentaban otras patologías neurológicas. En este estudio se pudo establecer que en el 81.5% de los pacientes con EA las cifras de tau en lcr eran significativamente superiores al grupo control, aunque no se realizó comparación con sujetos normales sin demencia y sin ninguna otra patología neurológica. Desde este primer estudio clínico y hasta la fecha se han publicado varias series con estudio de proteína tau en lcr que contabilizan un total de más de 500 pacientes con EA (*Vandermeeren M y col.,1993; Ingelson M y col.,1998; Arai H y col.,1995; Hock C y col.,1995; Blennow K y col.,1995; Jensen M y col.,1995; Mori y col.,1995; Munroe WA y col.,1995; Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Tato RE y col.,1995;Rosler N y col.,1996; Galasko D y col.,1997; Tapiola T y col.,1998; Skoog I y col.,1995; Boissier-Molina L y col.,1996; Riemenschneider M y col.,1996; Isoe K y col.,1996; Arai H y col.,1997; Golombowski S y col.,1997; Blomberg M y col.,1996*).

Las publicaciones existentes en relación con los niveles de tu en lcr van desde series de 18 pacientes a otras con un número de pacientes entre 70 y 81 (*Arai H y col.,1995; Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Tapiola T y col.,1998*). En todos los casos se encuentran cifras de tau significativamente elevadas con respecto a los controles, pero existe alguna confusión ya que como pacientes controles se han utilizado sobre todo sujetos sin EA pero con otro tipo de patología neurológica demenciante o no (*Vigo-Pelfery y col.,1995; Tato RE y col.,1995; Galasko D y col.,1997; Tapiola T y col.,1998;Skoog I y col.,1995; Arai H y col.,1997; Blomberg M y col.,1996*), y sólo en ocasiones se han comparado con controles normales sin ningún tipo de patología neurológica (*Arai H y col.,1995; Blennow K y col.,1995; Munroe WA y col.,1995; Galasko D y col.,1997*). Cuando

se comparan con controles absolutamente normales (*Arai H y col., 1995; Blennow K y col., 1995; Munroe WA y col., 1995; Galasko D y col., 1997; Arai H y col., 1997*), se obtienen cifras de tau significativamente más elevadas en los pacientes con EA, y la sensibilidad llega hasta el 98.7% con una especificidad del 100% (*Arai H y col., 1995*), o está próxima a estas cifras con valores del 91.2% y 95% respectivamente dependiendo del valor de corte preestablecido (*Arai y col., 1997*). Sin embargo cuando la comparación se realiza con un grupo control de diferentes patologías neurológicas entre las que se incluyen otras demencias no EA la sensibilidad es del 58% y la especificidad del 88% (*Tapiola T y col., 1998*). Las demás series publicadas no aportan cifras de especificidad o sensibilidad (*Vandermeeren M y col., 1993; Blennow K y col., 1995; Munroe WA y col., 1995; Tato RE y col., 1995; Rosler N y col., 1996; Galasko D y col., 1997; Tapiola T y col., 1998; Golombowski S y col., 1997; Blomberg M y col., 1996*). Estas diferencias pueden explicarse por la posible elevación de tau en Icr en patologías tales como demencia vascular, compleja demencia del SIDA, ELA, (*Arai H y col., 1995; Vigo-Pelfrey C y col., 1995; Tapiola T y col., 1998*), demencias con cuerpos de Lewy y demencias frontales (*Arai H y col., 1997*), o en el Creutzfeldt-Jacob (*Otto M y col., 1997*).

1.8.5.TAU COMBINADA CON OTROS MARCADORES EN LCR

Con la intención de mejorar la sensibilidad y especificidad de la determinación aislada de tau en lcr en pacientes con EA, se investigan otros posibles marcadores de la enfermedad. En la actualidad existe un reducido número de trabajos en relación con aspartato aminotransferasa (AAT) y bA42.

1.8.5.1.Aspartato aminotransferasa y tau en lcr

La alteración en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral en los pacientes con EA ha hecho plantear por algunos investigadores la hipótesis de una posible utilización de aminoácidos glucogénicos como fuente alternativa de energía, que daría lugar a un incremento de actividad de la enzima aspartatoaminotransferasa (AAT) (*Hoyer S y Nitsh R, 1989*). Desde hacía tiempo era conocido que la AAT podía estar elevada en el lcr de pacientes con isquemia cerebral o hemorragia subaracnoidea (*Katzman R y col., 1957*), pero no se le atribuía utilidad clínica alguna a esta propiedad, hasta que recientemente dos trabajos han postulado su posible interés como marcador de la EA combinado con la determinación de tau en lcr (*Riemenschneider M y col., 1997; Riemenschneider M y col., 1998*). La AAT estaba significativamente elevada en el grupo de pacientes con EA respecto a los controles (*Riemenschneider M y col., 1997; Riemenschneider M y col., 1998*). Combinando la determinación de tau y AAT se obtenía una especificidad del 83%, mientras que la especificidad de tau sola en esta serie era del 50% (*Riemenschneider M y col., 1997*). Se encontró además una fuerte correlación entre la concentración de tau y la actividad de AAT en lcr (*Riemenschneider M y col., 1997*).

1.8.5.2. Amiloide beta42 y tau en lcr

Ya ha sido mencionado en otro apartado de este trabajo que el nivel de bA42 en lcr de pacientes con EA está disminuído con respecto a los controles (Motter R y col,1995; Kanai M y col.,1998; Galasko D,1998; Seubert y col.,1998; Kanai M y col,1998, Hesse C y col.,1998; Growdon JH y col.,1998; Nitsch RM y col.,1995). Esto ha conducido muy recientemente a estudiar su posible utilidad como marcador de la enfermedad combinando esta determinación con tau en lcr (Motter R y col,1995; Kanai M y col.,1998; Seubert y col.,1998; Kanai M y col,1998; Hesse C y col.,1998; Growdon JH y col.,1998; Nitsch RM y col.,1995). El objetivo de estos estudios es determinar si la determinación combinada de tau y bA42 proporciona cifras de sensibilidad y especificidad superiores a la determinación aislada de cualquiera de ellos. El estudio más completo y reciente corresponde a un trabajo multicéntrico llevado a cabo en Japon por Kanai (Kanai M y col.,1998) y publicado en 1998, en el que se estudian 93 pacientes con diagnóstico clínico de EA probable en los que en 32 se realizó una segunda punción lumbar 2-43 meses después de la primera (media 18.6 meses). Se comparó con un grupo control, determinándose los niveles de tau, bA40 y bA42 en lcr. Se utilizaron la *ratio* $EA = bA40/bA42$, y el *índice* $EA = \text{Tau} \times (bA40/bA42)$. La determinación aislada de tau proporcionó una sensibilidad del 40% y una especificidad del 86%, mientras que la determinación aislada de bA42 dio unas cifras de 94% y 47% respectivamente. La determinación combinada de tau y bA42 proporcionaba unas cifras similares a la determinación aislada de tau (sensibilidad 40%, especificidad 90%). La especificidad alcanzaba cifras del 100% cuando se combinaba tau y *ratio* EA, pero la sensibilidad llegaba sólo al 26%. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se combinaba tau con el *índice* EA (Tau x *ratio*) con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83 %. Estos

resultados son prometedores, aunque han de ser confirmados por ulteriores estudios, y ponen de manifiesto que probablemente en el futuro será necesario la determinación de varios marcadores en el diagnóstico de la enfermedad. En este trabajo no se determinó el papel de la carga de e4, aunque en uno previo con un número reducido de pacientes se pudo comprobar la no influencia del genotipo APOE en el valor de bA42 (*Motter R y col., 1995*). El estudio longitudinal llevado a cabo en esta serie (*Kanai M y col., 1998*) con 32 de los pacientes con EA puso de manifiesto un significativo aumento de la ratio bA40/bA42 durante el seguimiento, y que se relaciona con una disminución de la concentración de Ab42 a lo largo de la evolución del proceso, dato este contradictorio en relación con estudios ulteriores (*Seubert P y col., 1998; Kanai M y col., 1998*) en los que se comprueba una estabilidad de las cifras de bA42 a lo largo de la enfermedad.

OBJETIVOS

2.OBJETIVOS

Se pretende analizar la utilidad de la determinación de proteína tau en líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer. Para ello estudiaremos una muestra de pacientes que cumplan los criterios clínicos de EA probable de acuerdo con las normas aceptadas a nivel internacional. Este grupo de enfermos se comparará con un amplio grupo control constituido por personas normales de similar edad y pacientes con diferentes procesos neurológicos con y sin demencias diferentes de la EA.

En los pacientes con EA analizaremos si existe relación entre los niveles de proteína tau y variables como edad de inicio de la enfermedad, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la prueba diagnóstica, grado de deterioro, presencia de signos extrapiramidales o alteraciones psicóticas, o existencia de alteraciones electroencefalográficas. También pretendemos establecer cuál es la distribución de los alelos APOE en la población de EA que estudiamos y su posible influencia en los niveles de tau.

Si existen diferencias significativas en los niveles de tau entre el grupo de pacientes con EA y el grupo control, estableceremos los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba, y el coeficiente de verosimilitud para conocer la

modificación postprueba que esta determinación puede aportar en la probabilidad preprueba. Una vez realizado el análisis estadístico, pretendemos conocer el valor discriminador de esta prueba frente a las personas normales sin demencia y frente a otras demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer.

Nos interesa sobre todo comparar nuestros resultados con las investigaciones llevadas a cabo en otros países con el objetivo de establecer a partir de nuestros datos su posible utilidad como medio diagnóstico de la enfermedad en nuestro medio hospitalario.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio ha sido llevado a cabo con 275 pacientes en los que se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo. El grupo con EA lo constituyen 83 pacientes; Controles normales (CN) sin demencia ni ningún otro proceso neurológico 37; Controles con patología neurológica (CP) 155 (82 sin demencia y 73 con demencias de tipo no EA). En la **tabla IX** se ofrece un desglose detallado de la muestra.

3.1. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El estudio se realizó en 83 pacientes con el diagnóstico de EA probable de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el grupo NINCDS-ADRDA (*McKhann G y col., 1984*). Cualquier paciente que, aún cumpliendo los criterios mencionados anteriormente, planteara alguna duda diagnóstica fué descartado. Así, no se incluyeron pacientes con comienzo o evolución atípica, o cuando los estudios de neuroimagen mostraban lesiones vasculares abundantes del tipo infarto lacunar o leucoaraiosis, atrofia focal o asimétrica. En todos los casos incluidos en el estudio se ha realizado un seguimiento periódico de 2.14 años de media (SD 1.67). El intervalo medio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de la punción lumbar fue de 2.96 años (SD 2.15), siendo en 21 casos igual o menor de un año. Todos los enfermos, con EA han sido evaluados, diagnosticados y seguidos periódicamente en la Unidad de Alzheimer y Trastornos de la Memoria del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla por el autor de esta tesis o por el jefe de la Unidad, Dr. Alberca. En todos los casos, tras la obtención del consentimiento

informado, se llevó a cabo idéntico protocolo de estudio, y que comprende los siguientes apartados:

1. Historia clínica, exámen neurológico y general

2. Batería de exámen neuropsicológico que comprende:

2.1. Exámen minimal de Folstein (MMSE) (*Folstein y col.,1975*)

2.2. Batería de exámen del CERAD (*Morris JC y col.,1989*) que comprende:

- Actividades de la vida diaria
- Test de denominación de Boston
- Valoración de memoria mediante lista de palabras
- Fluencia verbal semántica y literal
- Praxias ideomotoras y constructivas

2.3. Escala de Reisberg para valoración de alteraciones de conducta (*Reisberg B y col.,1984*).

2.4. Escala de Yesavage para la valoración de depresión en el paciente geriátrico (*Yesavage JA y col.,1983*)

2.5. Escala de Richards (*Richards M y col.,1991*) para valoración de signos extrapiramidales

2.6. Escala de demencia de Blessed, Tomlison y Roth (*Blessed G y col.,1968*).

2.7. Estadío funcional del deterioro mediante FAST (Functional assesment stages) (*Reisberg B y col.,1985*). Se establecen 7 estadios que van desde el 1 (sin alteraciones) al 7 (demencia severa). Los estadios 6 y 7 se subdividen en 6a, 6b, 6c,6d,6e,y 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f. La demencia incipiente corresponde a los estadios 3 y 4. La demencia moderada corresponde al 5. La moderada-severa al 6 y la severa al 7 .
(ver apendice)

3.Exámenes complementarios

Todos los pacientes fueron sometidos al mismo protocolo de analítica y pruebas de neuroimagen. Los estudios comprendían:

- Estudio bioquímico y hematológico general
- Determinación de niveles plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas. Serología luética. Examen bioquímico de LCR.
Genotipo APOE
- Rx de Tórax. Electrocardiograma
- Electroencefalograma en condiciones basales
- TAC o RM de cráneo
- SPECT cerebral

3.2.GRUPO CONTROL

3.2.1. CONTROLES NORMALES

Este grupo lo constituyen 37 personas de ambos sexos, en los que por la historia clínica, entrevista con el paciente y con los familiares y minimal se descartó la existencia de enfermedad neurológica o deterioro cognitivo. El lcr fué obtenido con ocasión de algún procedimiento quirúrgico llevado a cabo mediante anestesia espinal, retirándose 1 ml de líquido previo consentimiento del paciente. Los motivos de la actuación quirúrgica consistieron en fracturas traumáticas de extremidades inferiores, patología urológica del tipo hiperplasia prostática benigna y hernias de la pared abdominal. Se descartaron pacientes con algún tipo de neoplasia o afectación sistémica de cualquier clase.

3.2.2. CONTROLES PATOLÓGICOS

Lo forman 155 pacientes con patología neurológica y divididos en dos grupos:

3.2.2.1. *Pacientes con alteraciones cognitivas o demencia de tipo no Alzheimer.*

Constituido por 73 pacientes que fueron estudiados en nuestro Servicio en el período de recogida de datos de esta tesis por presentar alteraciones cognitivas, evaluados por el autor de este trabajo, y en los que se descartó una EA como causa del deterioro. Cuando como parte rutinaria del estudio diagnóstico del proceso neurológico concreto se realizó punción lumbar, se reservó una muestra de 1 ml para determinación de tau. Para la clasificación de estos pacientes en las diferentes categorías diagnósticas se tuvieron en cuenta

los criterios diagnósticos ya preestablecidos y ampliamente aceptados en la literatura: Criterios del NINCDS-AIREN para la demencia vascular (*López LO y col.,1994*), criterios para la demencia con cuerpos de "Lewy del DLB International Workshop for dementia with Lewy bodies" (*McKeith JG y col., 1996*) criterios de Steel para la parálisis supranuclear progresiva (*Steel JC y col.1964*), criterios de Rinne para el diagnóstico de degeneración corticobasal (*Rinne JO y col.,1994*), criterios del grupo de Lund y Manchester para el diagnóstico de demencia frontal (*The Lund and Manchester Groups,1994*), y criterios de Mesulam (*Mesulam MM,1982*) para la afasia progresiva. Se consideró pseudodemencia depresiva sólo aquellos casos de deterioro cognitivo reversible atribuibles a depresión en los que se hizo un seguimiento prolongado hasta confirmar el diagnóstico.

3.2.2.2. Pacientes con procesos neurológicos sin demencia

Este grupo lo forman 82 pacientes con diferentes patologías neurológicas sin demencia, a los que se les practicó punción lumbar por motivos diagnósticos. Todos ellos proceden de nuestro Servicio y han sido evaluados por algún neurólogo. En la **tabla IX** puede consultarse la distribución de las diferentes patologías

3.3.MÉTODOS

3.3.1.SPECT CEREBRAL

A todos los pacientes se le practicó un examen de tomografía cerebral mediante emisión de fotones simples (SPECT) siguiendo la misma técnica, utilizando como radiofármaco la hexametil-propileno-amino-oxima (HM-PAO)

marcada con tecnecio (Tc99m) por vía intravenosa. En todos los casos el estudio duró 30-35 minutos, con idénticas condiciones ambientales. Los resultados fueron valorados mediante comparación con un grupo control, de acuerdo con la experiencia previa del grupo de estudio (*Blanco A y col., 1998*).

3.3.2.GENOTIPO APOE

Se realizó de acuerdo con la técnica PCR modificada de Wenham (*Wenham PR y col., 1991*), que consiste en una simplificación de la técnica de Kontula (*Kontula y col., 1990*) en la que se utilizaban dos pasos de la reacción de polimerasa en cadena (PCR) con amplificación del ADN en la región del gen de la APOE seguido de digestión por una endonucleasa. Con la técnica de Wenham, utilizada en nuestro estudio, el procedimiento se reduce en tiempo y coste con idénticos resultados.

3.3.3.DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA TAU EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Se realizó una punción lumbar, extrayéndose aproximadamente 2 cc de líquido para estudio bioquímico rutinario (células, proteínas, glucosa) y determinación de proteína tau. El líquido destinado a determinación de proteína tau fue inmediatamente congelado a temperatura entre -50°C y -80°C para su ulterior utilización. Los niveles de tau en lcr se cuantificaron mediante una técnica de ELISA utilizando el procedimiento "Innotest hTAU-Antigen", siguiendo las instrucciones del fabricante (Innogenetics, Zwijndrecht, Bélgica) y basadas en el procedimiento de Vandermeeren (*Vandermeeren M y col., 1993*). Debido a que la proteína tau está presente en suero por debajo del límite de la prueba (60

pg/ml), la presencia de cifras elevadas en lcr nunca es consecuencia de una posible alteración de la barrera hematoencefálica. No obstante cualquier líquido artefactado durante la realización de la punción lumbar fue desechado para este estudio. En este método se utiliza un anticuerpo monoclonal (AT120) anti tau humana que permite identificar tau total independientemente de si está o no fosforilada. Las muestras de soluciones estandar se incuban con un par de anticuerpos monoclonales tau-específicos marcados con biotina (HT7 y BT2), y los resultados se expresan en picogramos por mililitro (pg/ml).

3.3.4.SOPORTE INFORMÁTICO

Se utilizó el paquete informático Office 97, con el procesamiento de textos Word, una base de datos diseñada específicamente para este estudio en Acces, y para el diseño de gráficos se utilizó Power Point.

3.3.4.ESTUDIO ESTADÍSTICO

Tras el análisis descriptivo de la muestra, se estudió la validez de las pruebas mediante la sensibilidad, especificidad, y cocientes de probabilidad positivo y negativo, calculando los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student y el ANOVA, comprobando previamente la normalidad de la distribución con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher si los valores esperados eran inferiores a 5 en algunas casillas. Se consideraron significativos los valores $p < 0.05$. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 8.0.

	n	Sexo (H/M)	Edad (Media \pm SD)	Rango	MMSE (media \pm SD)	FAST
EA	83	26/57	69.57 \pm 7.87	49-91	13.64 \pm 6.09	5.63
CN	37	23/14	70.14 \pm 9.25	50-90	28.70 \pm 1.05	

C. PATOLOGICOS	n	Sexo (H/M)	Edad (Media \pm SD)	Rango	Minimental (media \pm SD)
TODOS	155	92/64	57.63 \pm 17.68	13-85	
SIN DEMENCIA (*)	82	40/42	49.10 \pm 18.82	13-84	
CON DEMENCIA	73	52/22	67.21 \pm 9.72	38-85	13.65 \pm 11.51
1.D.Vascular	27	22/5	67.11 \pm 10.33	38-79	23.33 \pm 15.95
2.Depresión	9	4/5	64.22 \pm 9.5	47-74	20.89 \pm 5.64
3.D.Cognitivo	6	6/1	67.17 \pm 7.03	57-75	25.17 \pm 4.67
4.Otros (**)	30	20/11	67.9 \pm 9.97	41-87	16.10 \pm 7.36

EA: enfermedad de Alzheimer CN: controles normales sin demencia ni enfermedad neurológica H. hombre, M: mujer, SD: desviación estandar MMSE: minimental FAST: functional assesment stages

Tabla IX. Distribución de los casos

(*) AVC (n:9), Esclerosis múltiple (n:10), Neuropatías (n:12), ELA (n:1), Meningitis y meningoencefalitis (n:10), Migrañas (n:3), Mielopatía necrotizante (n:1), Hipertensión intracraneal benigna (n:5), Catatonía (n:1), Etilismo (n:1), Encefalopatía hipertensiva (n:1), Papilitis (n:3), Oftalmoplejía dolorosa (n:6), Trombosis senos duros (n:4), Vasculitis (n:3), Ataxia (n:1), Epilepsia (n:3), Hidrocefalia crónica (n:1), Carcinomatosis meníngea (n:2), Herpes Zoster (n:1), Mielitis (n:2), Malformación vascular (n:1), Encefalomielitis aguda diseminada (n:1).

(**) Demencia con cuerpos de Lewy (n:8), Afasia progresiva (n: 4), Demencias frontales (n:4), Hidrocéfalo de Presión Normal (n: 4), Parálisis Supranuclear Progresiva (n:4), Demencia Cortical Posterior (n:1), Neurolúes (n:1), C-Jacob (n:1), Degeneración Corticobasal (n:1), Parkinson Plus (n:1), Degeneración cerebelosa paraneó (n:1).

RESULTADOS

4.RESULTADOS

4.1.Niveles de tau en el grupo de EA versus controles normales (CN).

El grupo de pacientes con EA presentaba unos niveles de tau de 687.23 ± 563.93 pg/ml (media \pm sd) significativamente superiores ($p < 0.05$) al de los CN con una cifra de 219.86 ± 148.50 pg/ml. Las edades en ambos grupos no presentaban diferencias significativas (Tabla X). En el grupo CN había diferencias significativas entre sexos con nivel de tau superior en mujeres. Mediante un análisis de varianza comparando tau en los pacientes con EA y Controles Normales ajustado para edad y sexo se observa únicamente una diferencia significativa ($p < 0.05$) en los niveles de tau en EA con respecto a CN independientemente del sexo y edad (Tabla XI).

Para un valor de corte de la tau de 517 pg/ml (media de tau en CN + 2SD) se obtiene una sensibilidad de 54.2% y una especificidad de 97.3%. El Cociente de Probabilidad Positiva de la Prueba (cp+) es de 20, y el Cociente de Probabilidad Negativo de la Prueba (cp -) es 0.47. El valor predictivo positivo de la prueba es de 97.8 y la prevalencia de 69.2. El valor predictivo negativo es 51.4.

4.2.Niveles de tau en el grupo de EA versus controles patológicos (CP).

Los niveles de tau en este grupo considerado globalmente (n:155) presentaban valores de tau de 320.42 ± 432.41 pg/ml. Los valores obtenidos en

los diferentes subgrupos fueron: CP sin demencia: 323 ± 542.62 pg/ml; CP con demencias no EA: 317.26 ± 262.04 pg/ml (demencias vasculares 386.11 ± 321.01 pg/ml; otras demencias 292.33 ± 231.03 pg/ml; deterioro cognitivo asociado a la edad 276.67 ± 179.85 pg/ml; depresión con alteraciones cognitivas 183.89 ± 126.31 pg/ml) (**Tabla XII**). En todos estos grupos los valores de tau eran significativamente menores que en el grupo de pacientes con EA ($p < 0.05$) (**Tablas XIII-XVII**). Cuando se compararon EA y CP con diferentes tipos de demencias se obtuvo una sensibilidad de 54.2% y una especificidad del 87.7%, con un cp+ de 4.4 y un cp- de 0.52.

4.3. Niveles de tau en el grupo Controles Patológicos con Demencia versus Controles Normales.

El grupo de pacientes con demencias no EA considerado globalmente presentaba unos niveles de tau de 317.25 ± 262.04 pg/ml frente a un valor de tau para los controles normales de 219.86 ± 148.50 . Los niveles de tau en el subgrupo con demencias vasculares (n:27) fueron de 386.11 ± 321.01 pg/ml. En ambos casos, demencias no EA consideradas globalmente y demencias vasculares, no había diferencias significativas con respecto al grupo de controles normales (**Tabla XVIII**).

4.4. Niveles de tau en EA en relación con otros parámetros.

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, los niveles de tau no guardan relación con el sexo, edad, edad de inicio del deterioro, o tiempo

transcurrido hasta la punción lumbar. Tampoco guardan relación con el grado de deterioro (MMSE, Blessed, FAST), la presencia de alteraciones psicóticas (Reisberg), signos extrapiramidales (Escala de Richards), o alteraciones en el EEG. Cuando se consideraron dos grupos de pacientes en función de las edades de inicio (<65 años y >65 años) los valores de tau obtenidos no mostraban diferencias significativas (tau en EA<65=800.67 ± 690.36; EA>65=623.02 ± 473.35).

4.5. Genotipo APOE y niveles de tau.

El genotipo APOE se determinó en 77 pacientes con EA. Como puede apreciarse en la **tabla XIX**, el 57.2% de los pacientes presentaban uno o dos alelos e4, lo cual corresponde a lo esperado en los pacientes con EA. Cuando se analizó la influencia del genotipo e4 en relación a los niveles de tau u otros parámetros en los pacientes con EA no se encontraron diferencias significativas en niveles de tau, edad, edad de inicio de la demencia, intervalo transcurrido desde el inicio a la realización de la punción lumbar, MMSE, FAST, Blessed, presencia de signos extrapiramidales o alteraciones electroencefalográficas. Únicamente había diferencias significativas en relación a la presencia de manifestaciones psicóticas (Reisberg): los pacientes con uno o dos alelos e4 presentaban una puntuación mayor en la escala de Reisberg con respecto a aquellos sin ningún alelo e4 ($p<0.05$) (**Tabla XX**).

En 48 pacientes con demencias no EA se determinó igualmente el genotipo APOE , cuya distribución se detalla en la **Tabla XXI**. En este grupo por tratarse de una muestra heterogénea con un reducido número de casos no es posible extraer conclusiones estadísticas válidas acerca de la influencia del genotipo en los niveles de tau en los diferentes grupos.

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	CN	37	219.86	148.50	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	CN	37	70.14	9.25	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	p<0.05
	CN	37	28.70	1.05	

EA:enfermedad de Alzheimer; CN:controles normales;MMSE:minimental;
N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo

Tabla X. Valores de tau en EA y controles normales

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: TAU

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	6306187,8 ^a	4	1576546,9	6,932	,000
Intersección	900329,736	1	900329,736	3,959	,049
EDAD	153170,172	1	153170,172	,673	,414
SEXO	478533,683	1	478533,683	2,104	,150
ALZHEIME	3948701,8	1	3948701,8	17,362	,000
SEXO * ALZHEIME	1412,849	1	1412,849	,006	,937
Error	26154765	115	227432,742		
Total	67859125	120			
Total corregido	32460953	119			

a. R cuadrado = ,194 (R cuadrado corregido = ,166)

Tabla XI. Análisis de Varianza univariado de Controles Normales y Alzheimer para el valor de tau ajustado por edad y sexo.

	N	Tau (Media \pm SD)
Alzheimer	83	687.23 \pm 563.93
Controles Normales	37	219.86 \pm 148.50
Controles Patológicos		
Todos	155	320.42 \pm 432.41
Sin Demencia	82	323.23 \pm 542.62
Con Demencia	73	317.26 \pm 262.04
Vasculares	27	386.11 \pm 321.01
Otras Demencias	30	292.33 \pm 231.03
DCAE	6	276.67 \pm 179.85
Depresión	9	183.89 \pm 126.31

N:número; SD:desviación estandar;DCAE:deterioro cognitivo asociado a la edad.
Tabla XII: Valores de tau en todos los grupos

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	CPD	73	317.26	262.04	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	CPD	73	67.21	9.72	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	p<0.05
	CPD	73	20.05	11.51	

EA:enfermedad de Alzheimer; CPD:controles patológicos con demencia MMSE:minimental;
N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo

Tabla XIII. Valores de tau en EA y Controles Patológicos con Demencia no EA.

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	DV	27	386.11	321.01	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	DV	27	67.11	10.33	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	p<0.05
	DV	27	23.33	15.95	

EA:enfermedad de Alzheimer; DV:demencia vascular; MMSE:minimental;
N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo

Tabla XIV. Valores de tau en EA y pacientes con Demencia Vascular

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	DP	9	183.89	126.31	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	DP	9	64.22	9.50	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	p<0.05
	DP	9	20.89	5.64	

EA:enfermedad de Alzheimer; DP: depresión; MMSE:minimental;
N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo

Tabla XV.Valores de tau en EA y Depresión con alteraciones cognitivas.

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	DCAE	6	276.67	179.85	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	DCAE	6	67.17	7.03	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	p<0.05
	DCAE	6	25.17	4.67	

EA:enfermedad de Alzheimer; DCAE: deterioro cognitivo asociado a la edad; MMSE:minimental;N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo

Tabla XVI. Valores de tau en EA y Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad.

		N	MEDIA	SD	
TAU	EA	83	687.23	563.93	p<0.05
	OD (*)	30	292.33	231.03	
EDAD	EA	83	69.57	7.87	n.s.
	OD	30	67.90	9.97	
MMSE	EA	83	13.65	6.09	n.s.
	OD	30	16.10	7.36	

EA:enfermedad de Alzheimer; OD: otras demencias no EA; MMSE:minimental;N:número casos; SD:desviación estandar; n.s.:no significativo
 (*) Demencia con cuerpos de Lewy (n:8); Afasia progresiva (n:4); Demencias frontales (n:4); Hidrocéfalo de presión normal (n:4); Parálisis supranuclear progresiva (n:4); Demencia cortical posterior (n:1); Neurolúes (n:1); C-Jacob (n:1); Degeneración corticobasal (n:1); Parkinson plus (n:1); degeneración cerebelosa paraneo (n:1)

Tabla XVII.Valores de tau en EA y en otras demencias no EA

	N	TAU (Media \pm SD)	
CN	37	219.86 \pm 148.50	
CPD	73	317.26 \pm 262.04	n.s.
DV	27	386.11 \pm 321.01	n.s.

CN: controles normales. CPD: controles patológicos con demencia no EA. DV: demencia vascular

Tabla XVIII. Tau en CP versus CN

Genotipo APOE	n (77)	%
e4/e4	9	11.7
e4/e3	35	45.5
e3/e3	31	40.25
e3/e2	2	2.6
e2/e4	0	0
		Total e4=57.2%

Tabla XIX. Distribución de alelos APOE en 77 casos de enfermedad de Alzheimer.

	APOE	N	Media	SD	S.Estadística
TAU	1,2e4	44	656.36	459.54	n.s.
	0e4	33	765.76	704.45	
EDAD	1,2e4	44	71.07	7.2	n.s.
	0e4	33	68.85	8.16	
EDAD INICIO	1,2e4	44	67.68	6.96	n.s.
	0e4	33	65.58	8.89	
INTERVALO P.LUMBAR	1,2e4	44	2.86	2.14	n.s.
	0e4	33	2.94	2.19	
MMSE	1,2e4	44	14.48	5.76	n.s.
	0e4	33	13.70	5.87	

Tabla XX. Tau y otros parámetros en pacientes con EA (n:77), en relación a la existencia de uno o dos alelos e4(1,2e4) o ninguno (0e4).

	APOE	N	Media	SD	S.Estadiatica
FAST	1,2e4	44	5.73	2.3	n.s
	0e4	33	5.30	1.85	
REISBERG	1,2e4	44	1.11	1.98	p<0.05.
	0e4	33	0.27	1.01	
BLESSED	1,2e4	44	12.18	5.54	n.s.
	0e4	33	11.27	5.12	
EXTRAPI- RAMIDAL	1,2e4	44	1.05	3.77	n.s.
	0e4	33	0.06	0.35	

Tabla XX. (Continuación). Tau y otros parámetros en pacientes con EA (n:77), en relación a la existencia de uno o dos alelos e4(1,2e4) o ninguno (0e4).

	e4/e4	e4/e3	e3/e3	e3/e2	total e4
D. VASCULAR	0 0%	3 17.6%	13 76.5%	1 5.9%	3 17.6%
DEPRESION	1 16.6%	2 33.3%	2 33.3%	1 16.6%	3 49.9%
DCAE	1 16.6%	1 16.6%	2 33.3%	2 33.3%	2 33.3%
OTRAS	0 0%	7 36.8%	12 63.15%	0 0%	7 36.8%
DEMECIAS					
TODOS	2	13	29	4	15
N=48					
%	4.16	27	60.4	8.3	31.16

Tabla XXI. Distribución alelos APOE en 48 pacientes con Demencia no EA

DISCUSIÓN

5.DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer los niveles de tau en líquido cefalorraquídeo están significativamente elevados con respecto a los personas normales de similar sexo y edad. Cuando se compararon estas cifras con pacientes con diferentes procesos neurológicos con o sin demencia, el grupo con EA mantenía igualmente cifras más elevadas con respecto a este conjunto de pacientes considerado globalmente o fraccionado según diferentes patologías.

En este trabajo no se hemos encontrado relación entre los niveles de tau en EA y sexo, edad de inicio de los síntomas, intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio a la punción lumbar, grado de deterioro (MMSE, escala Blessed, FAST), presencia o no de síntomas psicóticos (escala Reisberg), presencia de signos extrapiramidales (escala de Richards) o la existencia de alteraciones electroencefalográficas.

En la mayoría de los estudios llevados a cabo en pacientes con EA, no hay una correlación entre las cifras de tau y edad, sexo, tiempo de evolución o grado de demencia (*Arai H y col.,1995; Blennow K y col.,1995; Munroe WA y col.,1995; Vigo-Pelfrey y col.,1995; Galasko D y col.,1997; Skoog I y col.,1995; Blomberg M y col.,1996*). Ocasionalmente se ha comunicado una correlación entre los niveles de tau y el grado de deterioro (*Tato RE y col.,1995; Rosler N y col.,1996; Skoog I y col.,1995*). Tato (*Tato RE y col.,1995*) encuentra una correlación negativa entre el nivel de tau y el valor del minimental, pero no con otras variables de deterioro. Rosler (*Rosler N y col.,1996*) aporta datos

similares al estudio de Tato (*Tato RE y col., 1995*) cuando analiza globalmente el grupo de pacientes con EA, pero esta correlación desaparece cuando se excluyen aquellos pacientes muy demenciados y con un minimalista menor de 10. Skoog (*Skoog I y col., 1995*) relaciona la elevación de tau con la severidad de la demencia y con el grado de atrofia cerebral determinada mediante mediciones en la TAC. Estos hallazgos (correlación positiva entre niveles de tau y grado de deterioro), que discrepan de la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha y también de nuestros resultados, y que contabilizan un reducido número de casos (*Tato RE y col., 1995; Rosler N y col., 1996; Skoog I y col., 1995*), plantean los interrogantes de si la proteína tau se eleva precozmente en la enfermedad de Alzheimer, si permanece estable o se incrementa a lo largo del proceso, y si la cantidad de tau en lcr guarda relación con la cantidad de degeneración neurofibrilar presente en el cerebro de estos pacientes. Es difícil obtener una respuesta definitiva a estas cuestiones. Por razones obvias, fundamentalmente de tipo ético, no es fácil practicar estudios longitudinales del nivel de tau en lcr ya que para ello sería necesario realizar punciones lumbares de repetición en el curso de la enfermedad. Por otra parte, todas las investigaciones en relación con la proteína tau en lcr están basadas en EA probable, sin confirmación definitiva histopatológica, y por ello no se ha llevado a cabo hasta ahora ningún análisis que permita correlacionar niveles de tau con los hallazgos morfológicos y más concretamente con la cantidad y distribución de la DNF. No obstante hay algunos estudios longitudinales disponibles llevados a cabo en un reducido número de pacientes que permiten abordar estas cuestiones de sumo interés para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

La mayoría de los estudios no encuentran diferencias entre EA en estadios iniciales y avanzados (*Arai H y col., 1995; Blennow K y col., 1995; Munroe WA y col., 1995; Vigo-Pelfrey y col., 1995; Galasko D y col., 1997; Tapiola*

T y col.,1998; Blomberg M y col.,1996) y cuando se han estudiado exclusivamente pacientes en estadios iniciales de la enfermedad también se encontraron valores significativamente elevados con respecto al grupo control (Galasko D y col.,1997). En los escasos estudios longitudinales disponibles, con un reducido número de casos, sobre la evolución de la proteína tau en lcr en EA se obtuvieron resultados contrapuestos (Isoe K y col.,1996; Blomberg M y col.,1996). Para Isoe (Isoe K y col.,1996) la elevación de proteína tau tiene lugar precozmente y luego permanece estable a lo largo de la enfermedad. En cambio Blomberg (Blomberg M y col.,1996) encuentra una elevación de tau en 12 pacientes mientras que en 6 ocurre lo contrario, es decir una disminución. El examen longitudinal llevado a cabo en el trabajo de Kanai (Kanai M y col.,1998) pone de manifiesto que aquellos pacientes con un valor de tau inferior al valor de corte en la primera punción lumbar presentaban unas cifras significativamente mayores en la segunda punción lumbar realizada meses después, y estos cambios se correlacionaban con el minimal, mientras que cuando en el primer estudio la tau estaba elevada ésta se mantenía estable en el segundo examen. Sin embargo en otro estudio similar no se han confirmado este tipo de hallazgos (Seubert P y col.,1998).

Estos datos contradictorios hacen que en el momento actual nuestro conocimiento sobre la dinámica de la proteína tau en la EA sea bastante deficiente. Parece lógico que si la liberación de tau en lcr es una consecuencia de la fosforilización anómala de esta proteína que conduce a una malfunción de los neurotúbulos y como consecuencia a la aparición de la degeneración neurofibrilar, a mayor cantidad de DNF debería encontrarse una mayor cantidad de tau en lcr. No hay datos hasta ahora que confirmen esta hipótesis, por la ausencia de estudios morfológicos. De forma anecdótica sí ha podido establecerse en dos de los casos de la serie de Vigo-Pelfrey (Vigo-Pelfrey C y

col.,1995) en los que se llevó cabo un exámen postmortem. Estos dos pacientes con EA presentaban cifras de tau muy elevadas, demostrándose en el estudio necrópsico una gran cantidad de degeneración neurofibrilar. Estos hallazgos aislados y en tan reducido número de casos, apuntan en la dirección señalada anteriormente, pero no permiten sacar ninguna conclusión válida hasta que no se extienda a series más amplias y se pueda analizar qué sucede en casos similares y en otros en los que los niveles de tau están en el rango inferior.

En nuestra serie había 5 pacientes con EA y cifras muy elevadas de tau, superiores a 1800 pg/ml. Cuatro pacientes con cifras de tau de 1820, 1840, 2680 y 2920 pg/ml respectivamente tenían únicamente 1-2 años de evolución de la demencia y ésta era moderada con MMSE entre 17 y 20 y un FAST de 4-6. Estos 4 pacientes eran mujeres, si bien en el grupo global de pacientes con EA no se encontraron diferencias en el valor de tau entre hombres y mujeres, aunque sí las había en el grupo de controles normales con cifras de tau significativamente mayores en mujeres. El otro caso con 3080 pg/ml de tau correspondía a un varón con un deterioro de larga evolución (7 años) con MMSE de 4 y FAST de 5. Sin embargo otros pacientes con grado superior de deterioro y tiempo de evolución similar presentaban cifras de tau en el rango inferior.

Por otra parte, tanto en las series publicadas (*Vandermeeren M y col.,1993; Ingelson M y col.,1998; Arai H y col.,1995; Hock C y col.,1995; Blennow K y col.,1995; Jensen M y col.,1995; Mori y col.,1995; Munroe WA y col.,1995; Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Tato RE y col.,1995; Rosler N y col.,1996; Galasko D y col.,1997; Tapiola T y col.,1998; Skoog I y col.,1995; Boissier-Molina L y col.,1996; Riemenschneider M y col.,1996; Isoe K y col.,1996; Arai H y col.,1997; Golombowski S y col.,1997; Blomberg M y col.,1996*) como en nuestra investigación existe un número de pacientes con EA y niveles de tau bajos que se superponen a los valores de personas normales de edad similar y sin

demencia. En nuestra serie un total de 36 pacientes con EA (43%) presentaban valores de tau menores de 500 pg/ml, y de estos en 23 casos la cifra era menor de 400, en 19 era menor de 300, y en 5 menor de 200 pg/ml. Tanto estos casos con valores bajos como los mencionados anteriormente con cifras anormalmente altas plantean una serie de interrogantes. Cabría la posibilidad de que aquellos pacientes con cifras bajas de tau no fueran realmente EA sino otros tipos de demencias. Aunque la ausencia de confirmación histopatológica no permite una respuesta definitiva a esta cuestión, parece improbable que cuando se realiza una inclusión rigurosa de los casos con exclusión de pacientes con rasgos atípicos y con unos criterios diagnósticos uniformes y exigentes, y después de un seguimiento adecuado, esta elevada cifra de pacientes represente en realidad falsos diagnósticos, sobre todo si se tiene en cuenta que la cifra de diagnósticos falsamente positivos ronda el 10% en las series de validación de los criterios clínicos con confirmación morfológica (*Kukull WA y col., 1990*). Estos resultados conducen a considerar que algunos pacientes con EA definida mediante criterios clínicos presentan cifras de tau dentro del rango de lo que cabe esperar en personas normales sin demencia, sin que este grupo se distinga por ninguna característica especial con respecto a los pacientes que presentan cifras elevadas. En ambos casos, con valores de tau altos y bajos, existen personas con poco o mucho deterioro y con breve o dilatado tiempo de evolución. Una posible explicación a esta gran dispersión en los valores de tau en la enfermedad de Alzheimer podría sustentarse en la teoría de la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer (*Joanette y col., 1992; Price BH y col., 1993; Almkvist O, 1996*). Otro aspecto a tener en cuenta es el método de estudio. Tanto en nuestra investigación como en los estudios precedentes se ha realizado una determinación de tau total en lcr. Es posible que si en estos estudios se separaran las distintas isoformas de la tau, se podrían establecer subgrupos dentro de la enfermedad en base a patologías concretas de las distintas

isoformas. Por otra parte no debe olvidarse que los pacientes considerados controles normales estan en el rango de edad en el que la prevalencia de la enfermedad es alta. Aunque para la selección de los controles normales se tiene en cuenta su estado cognitivo que debe ser normal y la ausencia de otros procesos neurológicos, sobre todo de aquellos que pueden cursar con elevación de tau, es sabido que el proceso degenerativo en la EA se inicia mucho antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes (Braak H y Braak E,1996; Almkvist O,1996) y no se puede descartar que personas de edad avanzada aparentemente normales se encuentren en realidad en un estadio preclínico del desarrollo de la enfermedad. Si en el estadio preclínico del proceso se produce ya una elevación de tau, y es algo para lo que no tenemos actualmente respuesta, estaríamos comparando en algunos casos valores de tau de pacientes afectados de EA con personas que están desarrollando la enfermedad y cuyos niveles de tau son utilizados como valores de referencia. Hasta ahora no se conoce de ningún grupo que haya realizado un seguimiento de estos controles para ver si desarrollan o no una demencia, ni tampoco por razones obvias se ha podido conocer la evolución a lo largo del tiempo de los valores de tau.

5.1.Sensibilidad y Especificidad de la prueba

La sensibilidad de una prueba diagnóstica indica la proporción de pacientes con la enfermedad en los que la nueva prueba diagnóstica resulta positiva, y expresa el número de verdaderos positivos. En términos de probabilidad, la sensibilidad de una prueba es indicativa de la probabilidad condicional de obtener un resultado positivo si la enfermedad está presente. La sensibilidad es el resultado del cociente entre los pacientes con la enfermedad en

los que la prueba es positiva y todos los pacientes enfermos con resultado positivo o negativo de la prueba.

La especificidad de una prueba diagnóstica se basa en la identificación de la proporción de pacientes sin la enfermedad en los que la prueba diagnóstica es negativa, y refleja la proporción de los casos verdaderamente negativos.

En nuestra serie se utilizó un valor de corte de 517 pg/ml y que corresponde a la media +2SD del valor de tau en los controles normales sin ningún proceso neurológico ni demencia. Con esta cifra se obtuvieron unos valores de sensibilidad de 54.2% y una especificidad de 97.3%. Esto significa que solo el 54.2% de los pacientes con EA tenían cifras de tau por encima del valor de corte, y que el 97.3% de los controles normales tenían una prueba negativa, es decir valores inferiores a 517 pg/ml. En las series publicadas las cifras van desde valores de sensibilidad del 40% y especificidad del 86 % (Kanai M y col., 1998) a valores de 98.7% y 100% respectivamente en la serie de Arai (Arai H y col., 1995). Obviamente estas cifras de sensibilidad y especificidad están en función del valor de corte establecido en cada trabajo, y en bastantes series ni siquiera se establece la sensibilidad ni la especificidad de la prueba.

En nuestro trabajo se establecieron además los cocientes de probabilidad, o verosimilitud. El cociente de probabilidad positivo de la prueba (cp+) es el resultado del cociente sensibilidad/(1-especificidad). Este cociente indica hasta qué punto un resultado determinado de una prueba diagnóstica aumentará o disminuirá la probabilidad pre-examen de un trastorno objetivo. Así si el cp+ es 1 indicará que la probabilidad post-examen es igual a la pre-examen, es decir que la prueba en cuestión no aporta nada. Cuanto mayor sea el cp+, mayor será la probabilidad post-examen o post-prueba. El cálculo de la probabilidad post-examen o post-prueba a partir de la probabilidad pre-examen o pre-prueba y del

cp+ es sumamente complicado y requiere una serie de cálculos matemáticos, pero afortunadamente utilizando el normograma ideado por Fagan (Fagan TJ, 1975) este cálculo se simplifica considerablemente.

En nuestro estudio se obtuvo un cp+ para el valor de tau en los pacientes con EA frente a los controles normales, de 20. Esto quiere decir que si una persona en edad de riesgo tiene alteraciones de memoria y la estimación clínica (con su grado de incertidumbre) estableciera que el riesgo pre-prueba de padecer la enfermedad de Alzheimer es del 50%, llevando los datos al normograma de Fagan, para un cp+ de 20 obtenido en nuestro estudio, la probabilidad post-prueba (determinación de tau, con valor >517 pg/ml) sería del 95%. Teniendo en cuenta que cuando se cumplen los criterios clínicos de EA establecidos (McKhann y col., 1984), el 90% de los casos se confirman en los estudios morfológicos (Kukull WA y col., 1990), y si tomamos esta cifra como probabilidad pre-prueba con un cp+ de 20, la probabilidad post-prueba obtenida sería del 99%. Esto viene a significar que casi en el 100% de los casos de EA probable con tau >517 pg/ml, y de acuerdo con nuestra metodología de trabajo el diagnóstico de EA sería seguro. El cálculo del cociente de probabilidad negativo de la prueba (cp-) proporcionó un valor de 0.42. Esto significa que si un paciente con alteraciones cognitivas presenta una probabilidad pre-prueba del 90% y el valor obtenido de la tau es bajo (<517 pg/ml), la probabilidad post-prueba, cuando se aplica el normograma de Fagan, baja al 80%.

Obviamente si el valor de corte es modificado también cambiarán las cifras de sensibilidad y especificidad. Así por ejemplo cuando se utilizó la cifra de 450 como punto de corte (el 91.8% de los controles normales se sitúan por debajo de esta cifra) se obtuvieron una sensibilidad del 61.4% y una especificidad del 91.9% (sensibilidad algo mayor que la obtenida con el punto de corte previo pero a costa de un descenso de la especificidad). Para este punto de corte el

cp+ fué del 7.6, sensiblemente inferior a la cifra previa que era de 20, y un cp- de 0.4.

Creemos que la utilización del valor de corte mencionado, en concordancia con otros estudios (media +2SD), proporciona un cp+ elevado que induce una significativa modificación de la probabilidad pre-prueba, que es de gran utilidad diagnóstica.

El valor predictivo positivo de la prueba en nuestra serie, y para una prevalencia del 69.2%, proporciona un valor de 97.8% muy similar a la probabilidad post-prueba. Teniendo en cuenta que este test diagnóstico (determinación de tau) se pretende aplicar en un futuro a pacientes diferentes de los recogidos en esta muestra y cuya prevalencia desconocemos, nos parece más eficaz la utilización de la probabilidad preprueba y el cp+ que nos permitirán conocer (aplicando el normograma de Fagan), la probabilidad post-prueba. En este sentido y siguiendo las directrices actuales del método de la medicina basada en la evidencia, creemos que más que el valor aislado de sensibilidad y especificidad son los cocientes de verosimilitud o probabilidad (dependientes a su vez de sensibilidad y especificidad) los que definen la utilidad de una prueba diagnóstica, en nuestro caso la determinación de tau.

Sin embargo este planteamiento teórico debería ser confirmado mediante nuevas series con confirmación morfológica, algo no realizado hasta ahora y sumamente difícil de llevar a cabo.

5.2. Niveles de tau y genotipo APOE en la enfermedad de Alzheimer

La presencia del alelo e4 de la APOE se asocia a una mayor cantidad de degeneración neurofibrilar (*Nagy Z y col., 1995*). Por otra parte en estudios in vitro se ha demostrado el papel relevante de las apolipoproteínas APOE3 y APOE4 en la formación y metabolismo de la proteína tau (*Strittmatter WJ y col., 1994*), actuando la APOE3 como un factor protector frente a la formación de tau anormalmente fosforilada. Por ello la presencia de APOE4 actuaría como estímulo (ante la ausencia de APOE3) para la formación de tau fosforilada y consecuente aumento de la degeneración neurofibrilar (*Hansen L y col., 1994; Ohm T y col., 1995; Nagy Z y col., 1995*). Todo ello conduciría en teoría a una mayor cantidad de tau en lcr en los pacientes con EA y uno o dos alelos e4, frente a aquellos sin ningún alelo e4 (y por consiguiente presencia más probable de uno o dos alelos e3, con acción protectora). Los estudios de tau en EA representan una oportunidad ideal para valorar esta hipótesis, y sin embargo dado el escaso tiempo transcurrido desde las primeras series llevadas a cabo en 1993, los trabajos que combinan determinación de genotipo APOE y tau son muy escasos y hasta la fecha hay publicados sólo 8 trabajos que tengan en cuenta el tipo de alelo APOE presente y su influencia en el valor de tau obtenido en lcr (*Motter R y col., 1995; Nitsch RM y col., 1995; Arai H y col., 1995; Tapiola T y col., 1998; Skoog I y col., 1995; Arai H y col., 1997; Golombowski S y col., 1997; Blomberg M y col., 1996*) y con resultados dispares. En tres de los trabajos referidos se encuentra una relación significativa entre la presencia del alelo e4 y las cifras de tau (*Tapiola T y col., 1998; Golombowski S y col., 1997; Blomberg M y col., 1996*), de tal manera que los pacientes con uno o dos alelos e4 presentan cifras más elevadas de tau que los pacientes con EA sin ningún alelo e4, e incluso la cifra de tau es dosis dependiente y es mayor si tienen dos alelos e4 en lugar de uno (*Tapiola T y col., 1998*). En el otro grupo de trabajos, las

Conclusiones son justo lo opuesto a lo anterior. Los resultados en este segundo grupo (*Motter R y col., 1995; Nitsch RM y col., 1995; Arai H y col., 1995; Skoog I y col., 1995; Arai H y col., 1997*) muestran unos valores de tau similares en los pacientes con EA independientemente del alelo APOE presente. Es difícil encontrar una explicación para estos resultados tan contradictorios. En alguno de estos trabajos el número de casos es reducido (*Skoog I y col., 1995; Golombowski S y col., 1997; Blomberg M y col., 1996*), e incluso sucede que en una serie el total de pacientes con EA (n:18) eran todos e4 (*Blomberg M y col., 1996*),. Sin embargo hay dos series comparables (*Tapiola T y col., 1998; Arai H y col., 1997*) con un número elevado de pacientes con EA, con 81 y 91 casos respectivamente, y con resultados dispares que no pueden atribuirse a diferencias en el tamaño de las muestras. En ninguna de estas series, en las que los mayores niveles de tau se relacionan con la presencia del alelo e4, se ha analizado si la influencia del alelo e4 en los niveles de tau guarda relación con otras variables. En este sentido cabe preguntarse si la presencia de algún alelo e4 en realidad condiciona una mayor cantidad de tau por su posible influencia en un inicio más precoz de la enfermedad y como consecuencia de ello una mayor cantidad de degeneración neurofibrilar que condicione mayor liberación al Icr.

En nuestra investigación se tuvo en cuenta la posible influencia del genotipo APOE en los niveles de tau en los pacientes con EA. El análisis de la distribución de los diferentes alelos APOE en el grupo de 77 pacientes con EA en los que se hizo esta prueba muestra una distribución acorde con lo esperado, con un predominio del alelo e4 (57.2%). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de tau entre el grupo de pacientes con uno o dos e4 con respecto al grupo de pacientes sin ningún e4. La presencia de uno o dos alelos e4 tampoco tiene influencia en la edad, edad de inicio, MMSE, FAST, Blessed, presencia o no de signos extrapiramidales o la existencia de alteraciones

electroencefalográficas. Únicamente se encontró una puntuación mayor, con significación estadística ($p < 0.05$), en la escala de Reisberg (manifestaciones psicóticas) en los pacientes con uno o dos alelos e4 frente a aquellos pacientes sin ningún alelo e4.

5.3. Tau en EA en relación con los controles patológicos sin y con otras demencias.

Los pacientes controles con demencias no EA presentaban unos valores de tau algo mayores que los controles normales sin demencia, pero estas diferencias no eran significativas estadísticamente. Tampoco se observaron diferencias significativas cuando este grupo se desglosó en demencias vasculares y en demencias no EA y no vasculares. Estos datos indican que los niveles de tau no sirven para discriminar una demencia no EA de los controles normales, dato reseñado anteriormente por algunos autores (*Tapiola T y col., 1998*). Sin embargo, y como veremos más adelante, algunos de estos pacientes presentan de forma aislada cifras de tau elevadas.

En cambio cuando se compararon los niveles de tau en el grupo de pacientes con EA con los controles patológicos con o sin demencias no EA, se encontraron valores significativamente mayores en el grupo de EA. Estas diferencias se mantienen cuando se considera el grupo globalmente (n:155) y cuando se establecen subgrupos de controles sin demencia (n:82), demencias vasculares (n:27), depresión con alteraciones cognitivas (n:9), DCAE (n:6), y un grupo de 20 pacientes con diferentes demencias no EA ni vasculares. La sensibilidad y especificidad de los niveles de tau en EA con respecto a los controles con otras demencias (n:73) fue de 54.2% y 87.1%. La sensibilidad fue similar a la obtenida para EA versus controles normales, con una especificidad

algo menor. Estos datos presentan un gran interés ya que en estudios previos el número de pacientes control con demencias no EA es muy inferior y no ha permitido extraer otras conclusiones que la existencia de una pobre discriminación entre estos dos grupos (*Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Tapiola T y col.,1998*). Sin embargo estos datos deben ser tomados con cierta cautela. En nuestro estudio con 155 pacientes controles con diferentes procesos neurológicos hemos de destacar algunos datos importantes:

En el grupo de pacientes afectados de diferentes procesos neurológicos sin alteraciones cognitivas (n:82) hay 6 pacientes con valores de tau mayores de 500 pg/ml : 1 meningitis (590 pg/ml), 1 infiltración meníngea neoplásica (600 pg/ml), 3 AVC (930, 1160 y 4800 pg/ml), y una vasculitis lúpica con cuadro confusional (1200 pg/ml). En el grupo de demencias vasculares (n:27) en 5 casos los niveles de tau eran igualmente superiores a 500 pg/ml (540, 660,860,1280 y 1320 pg/ml). En el grupo de 30 pacientes con demencias no EA y excluidas las demencias vasculares (ver tabla VIII para características del grupo), un paciente con demencia con cuerpos de Lewy difusos presentaba un valor de tau de 510 pg/ml (en otros 7 pacientes con este tipo de demencia los valores de tau estaban por debajo de 400 pg/ml y en 6 de ellos la cifra era inferior a 200 pg/ml). En este grupo, de un total de 4 pacientes con demencia frontal, uno presentaba una cifra de tau de 650 pg/ml, mientras que los demás tenían cifras inferiores a 400 pg/ml. Y en dos casos de cuatro de afasia progresiva, las cifras de tau eran 890 pg/ml y 1120 pg/ml respectivamente.

En otras series también se han comunicado casos aislados de diferentes patologías y cifras de tau elevadas (*Vigo-Pelfrey C y col.,1995; Galasco D y col.,1997; Tapiola T y col.,1998*). No obstante la experiencia con tau en demencias no EA es escasa y los trabajos hacen referencia a un reducido número de casos. Así en el estudio de Arai (*Arai H y col.,1997*) se analiza un

reducido número de pacientes con demencia frontal (n:6), parálisis supranuclear progresiva (n:6), degeneración corticobasal (n:3), y demencia con cuerpos de Lewy (n:6). Estos autores encuentran cifras elevadas de tau en los casos de demencia con cuerpos de Lewy y demencias frontales, y cifras normales en parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal. Otto (*Otto M y col., 1997*) en un grupo de 53 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jacob encuentra cifras de tau significativamente mayores con respecto a los grupos control constituídos por pacientes con otras demencias y pacientes con procesos neurológicos sin demencia.

El hecho de que la proteína tau pueda estar elevada en procesos tales como una meningitis o un AVC en fase aguda, no debe plantear problemas acerca de su utilidad como marcador diagnóstico de la EA. Algo diferente es el caso de otros procesos neurológicos que cursan con demencia, como algunos casos de demencias vasculares, demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales o afasia progresiva.

En la práctica clínica puede resultar difícil diferenciar una demencia vascular de una EA y en ocasiones ambas pueden coexistir en un mismo sujeto. En nuestra serie hemos encontrado diferencias significativas entre los niveles de tau en EA y demencias vasculares. Sin embargo, el hecho de que algunos pacientes con demencia vascular presenten cifras elevadas de tau hace que este test tenga poca capacidad discriminadora en estos casos. Hay que tener en cuenta que un episodio isquémico reciente puede aumentar el valor de tau, y que este episodio puede no dar lugar a manifestaciones clínicas. No siendo objetivo de esta tesis el estudio de tau en la demencia vascular, la metodología utilizada no puede responder a estas cuestiones. El estudio de tau en pacientes con

demencia vascular está por hacer, y será necesario aclarar el tipo y distribución de las lesiones en los diferentes grupos con esta patología. Por otra parte, sólo los estudios morfológicos podrán aclarar si la elevación de tau en algunos de estos casos está relacionada con el tipo de lesión vascular o depende de la existencia de patología tipo Alzheimer en estos casos.

Quizás de mayor trascendencia es el hecho de la dificultad de diferenciar una demencia con cuerpos de Lewy o un proceso degenerativo de inicio focal de la EA. En el trabajo de Arai (*Arai H y col., 1997*) los 6 pacientes estudiados con demencia con cuerpos de Lewy, presentaban cifras de tau significativamente mayores que los controles. En nuestra serie de 8 casos de demencia con cuerpos de Lewy, sólo uno presentaba un valor alto de tau, mientras que en los otros 7 no había diferencias significativas con respecto a los controles normales, y en 6 de ellos los valores eran inferiores a 200 pg/ml. Es difícil sacar conclusiones de resultados tan contradictorios, si se tiene en cuenta que los criterios clínicos de diagnóstico son similares. Hasta no disponer de series más amplias y sobre todo de estudios morfológicos es problemático conceder valor a la determinación de tau como discriminador entre EA y demencia con cuerpos de Lewy.

De gran interés sería el poder diferenciar dentro de las demencias de comienzo focal o asimétrico aquellos casos que corresponden a EA. Como es sabido algunas de estas entidades pueden ser indistinguibles de la EA, ya que como expresión de la heterogeneidad de la enfermedad, ésta puede iniciarse como un afasia progresiva primaria (*Mesulam MM y Weintraub S, 1987; Benson DF y Zaias B, 1991*), como una apraxia progresiva (*Crystal HA y col., 1982*) o como una atrofia cortical posterior (*Levine DN y col., 1993; Victoroff J y col., 1994*). Por otra parte dentro del grupo de demencias frontales la morfolopatología es variable, y en algunos casos puede corresponder a cambios propios de la EA

(*The Lund and Manchester Groups, 1994*). La escasa prevalencia de este tipo de patología y los escasos estudios morfológicos hacen sumamente difícil disponer de datos de tau en este grupo. En casos aislados se ha comunicado una elevación de tau (*Vigo-Pelfrey C y col., 1995; Arai H y col., 1997*), en demencias frontales, y no se disponen datos de tau respecto a casos de afasia progresiva, aprasia progresiva o atrofia cortical posterior. En nuestra serie en 4 casos de afasia progresiva de más de dos años de evolución sin demencia, los valores de tau eran altos en dos casos. Otros pacientes con afasia progresiva con aparición ulterior de demencia no fueron analizados y se excluyeron del estudio. Si los casos con afasia progresiva y tau elevada corresponden en realidad a EA es algo que no podemos contestar ante la ausencia de estudios morfológicos. En el momento actual, y ante lo reducido del número de pacientes no es posible atribuir a la determinación de tau un papel discriminador entre EA de comienzo focal y demencias focales o asimétricas sin patología de EA.

CONCLUSIONES

6.CONCLUSIONES

1. Los niveles de proteína tau en lcr en los pacientes con enfermedad de Alzheimer están significativamente elevados con respecto a las personas normales de sexo y edad similares.
2. Los valores de tau en lcr en los pacientes con EA no guardan relación con el sexo, edad, edad de inicio de los síntomas o grado de deterioro cognitivo. Tampoco tienen relación con la presencia o no de síntomas psicóticos, signos extrapiramidales o alteraciones electroencefalográficas.
3. Los valores de tau en los pacientes con EA no están relacionados con el genotipo APOE.
4. Aunque existen diferencias significativas en los niveles de tau entre los pacientes con EA y los controles con demencias no EA, el valor discriminador de esta determinación para diferenciar EA de otras demencias es cuestionable ya que en casos concretos de demencias no EA el valor de tau puede ser elevado.

5. Los resultados obtenidos y la fiabilidad de la técnica en nuestro medio hospitalario hacen factible la aplicación de este método diagnóstico al estudio rutinario de la enfermedad de Alzheimer.

GRÁFICOS

Gráfico 1. *Histograma de edades en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.*

Gráfico 2. *Histograma de edades en los Controles Normales.*

Gráfico 3. *Edad media de los diferentes grupos de pacientes.*

Gráfico 4. *Diagrama de dispersión valores de tau en EA.*

Gráfico 5. *Diagrama de dispersión valores de tau en Controles Normales.*

Gráfico 6. *Diagrama de dispersión valores tau en todos los Controles patológicos.*

Gráfico 7. *Diagrama de dispersión valores tau en demencias no EA.*

Gráfico 8. *Diagrama de dispersión valores tau en Controles Patológicos sin demencia.*

Gráfico 9. *Histograma valores tau en pacientes con EA.*

Gráfico 10. *Distribución alelos APOE en demencias no EA.*

Gráfico 11. *Distribución alelos APOE en EA.*

Gráfico 12. *Valores de tau en EA según genotipo APOE.*

Gráfico 13. *Valores medios de tau en todos los grupos.*

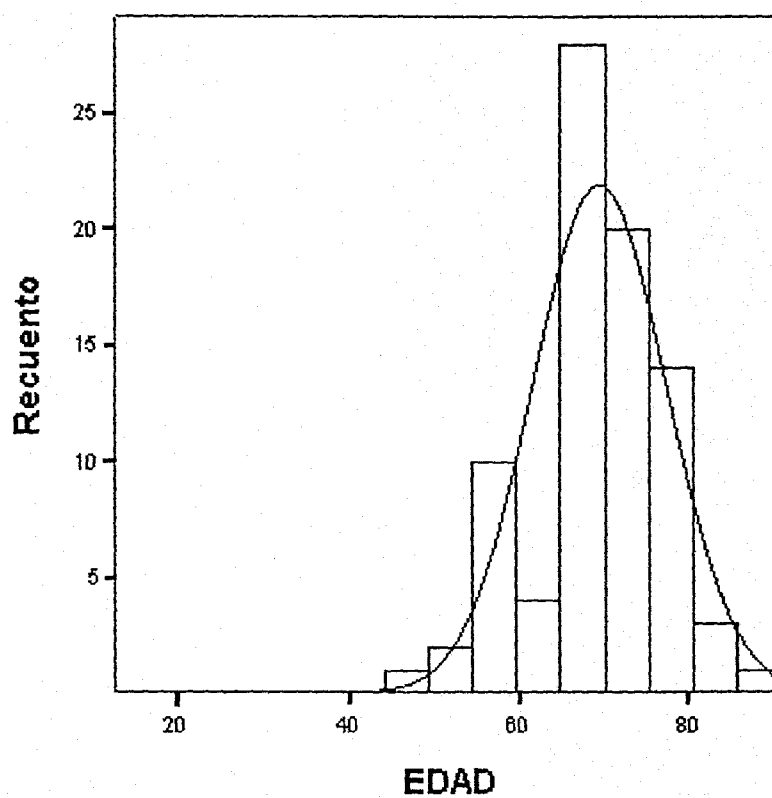


Gráfico 1. Histograma de edades en los pacientes con enfermedad de Alzheimer

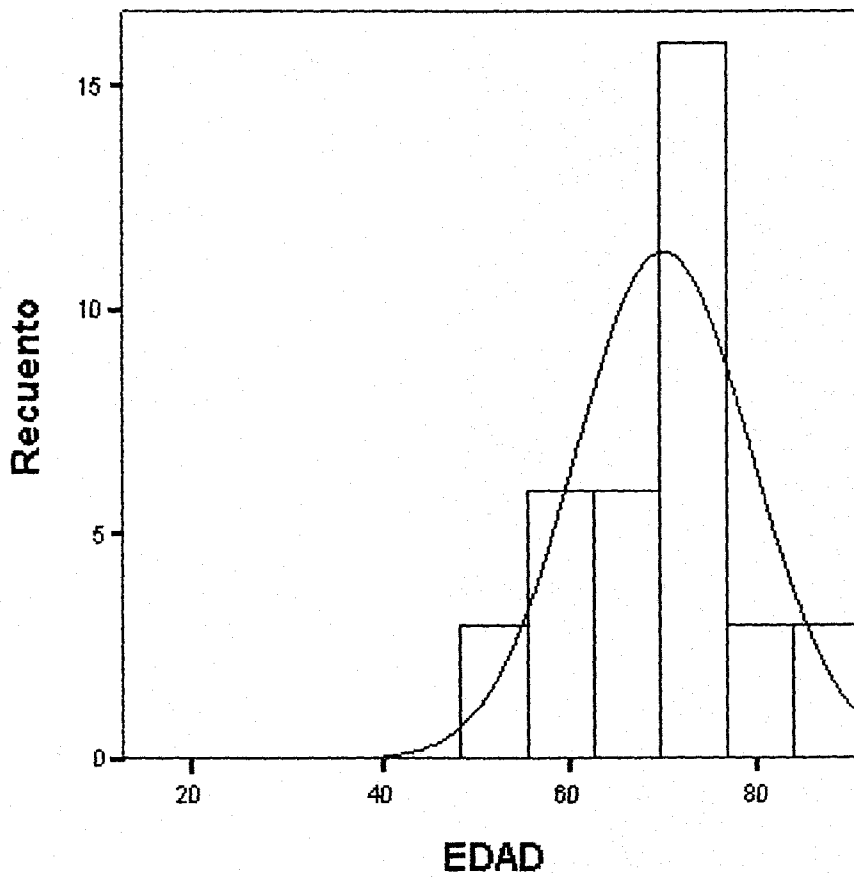


Gráfico 2. Histograma de edades en los Controles Normales

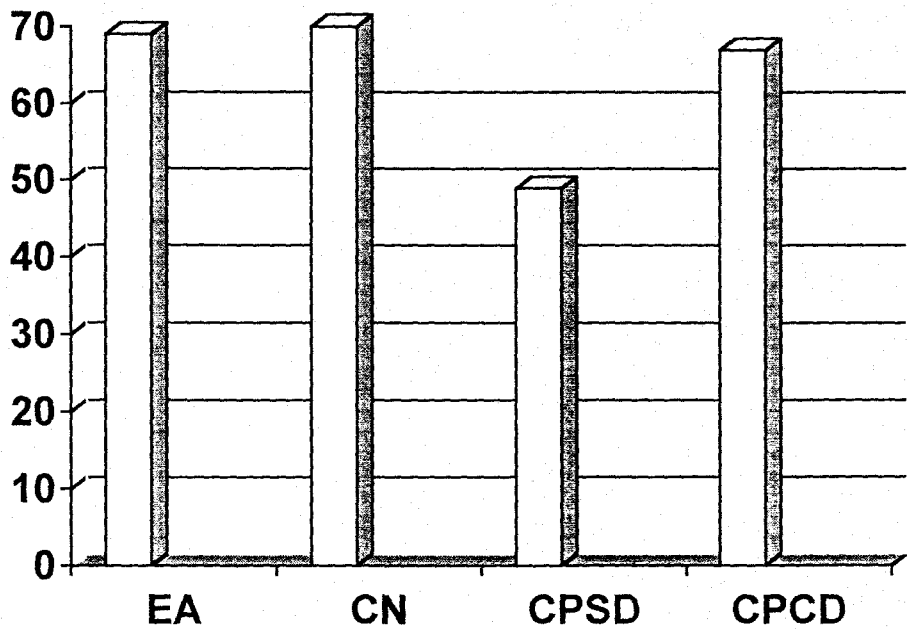


Gráfico 3. Edad media de los diferentes grupos de pacientes

(EA:Alzheimer; CN:Controles Normales; CPSD:Controles Patológicos sin Demencia; CPCD:Controles Patológicos con Demencia)

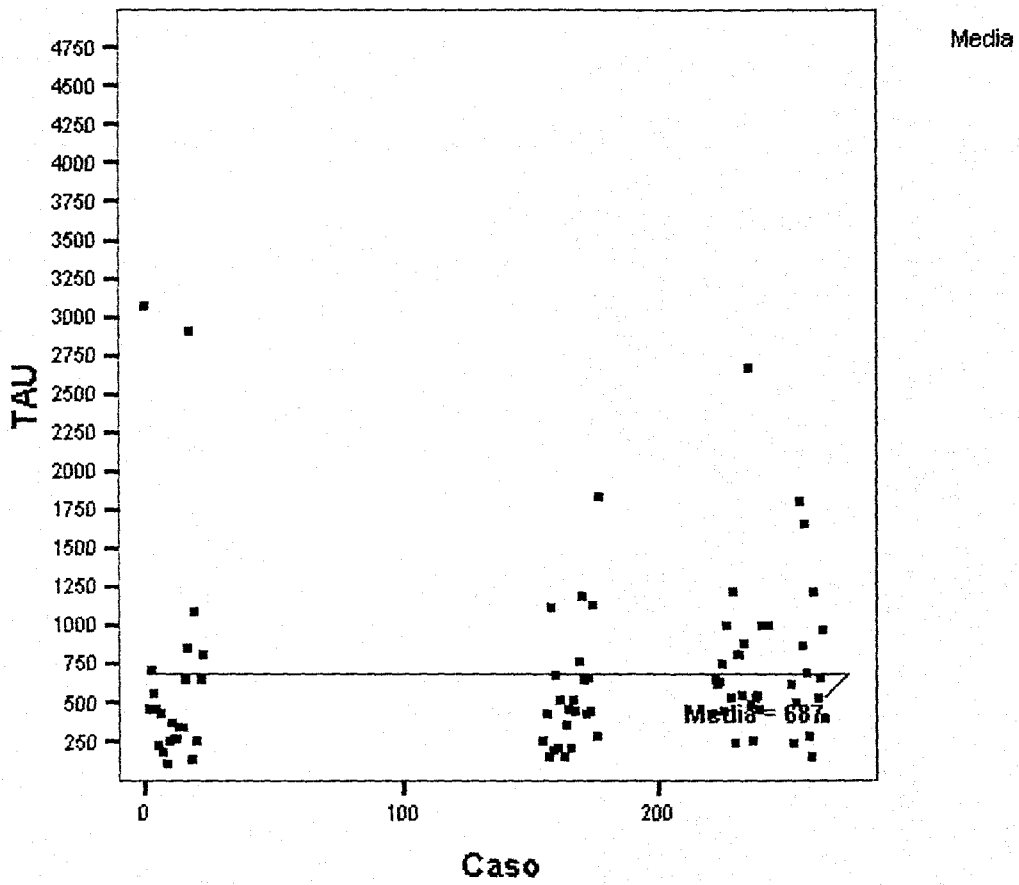


Gráfico 4. Diagrama de dispersión valores de tau en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

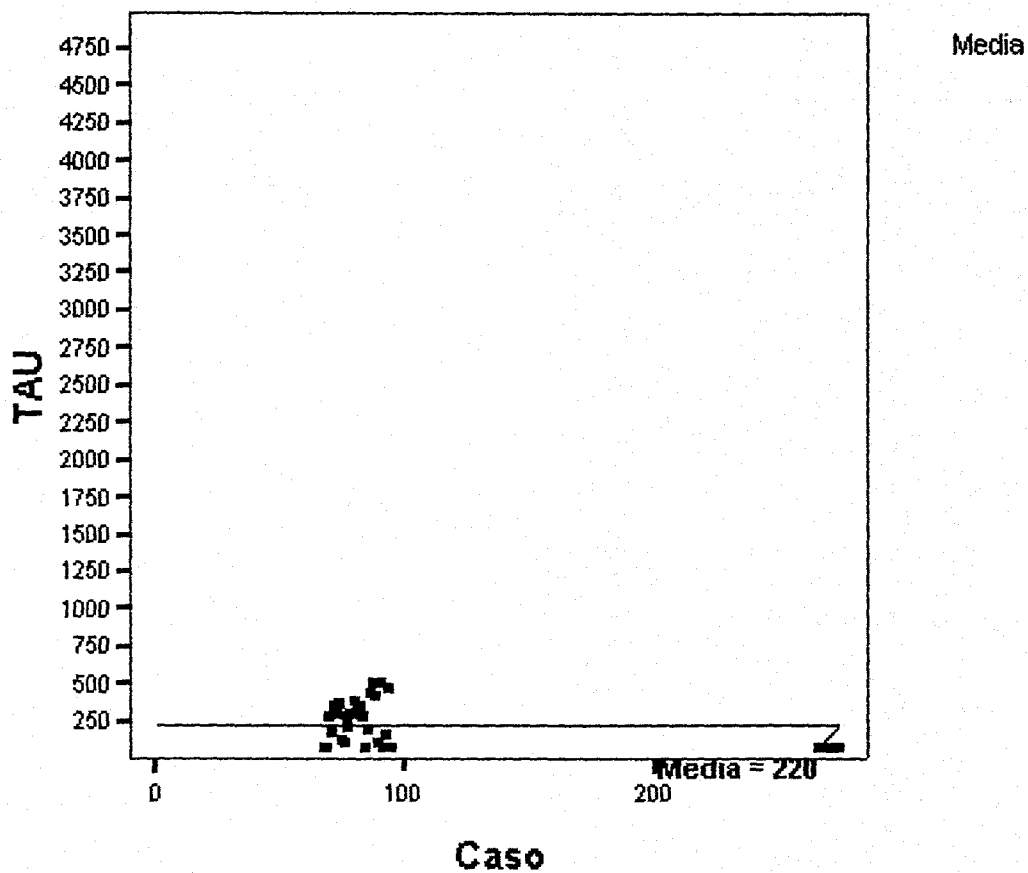


Gráfico 5. Diagrama de dispersión valores de tau en los Controles Normales.

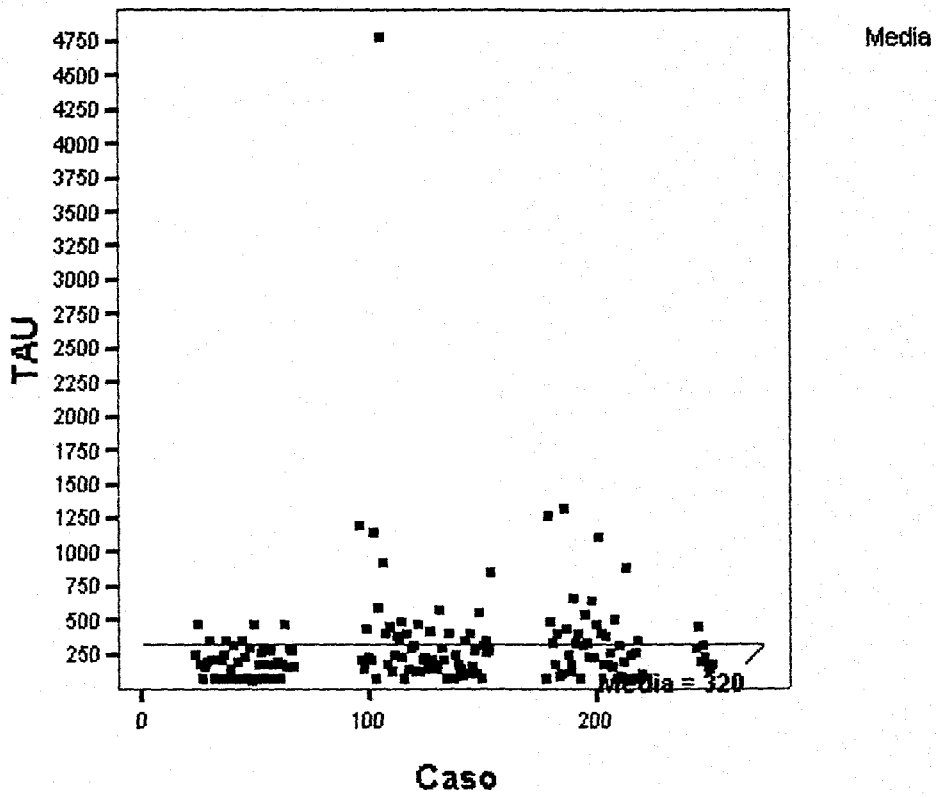


Gráfico 6. Diagrama de dispersión valores tau en todos los Controles Patológicos.

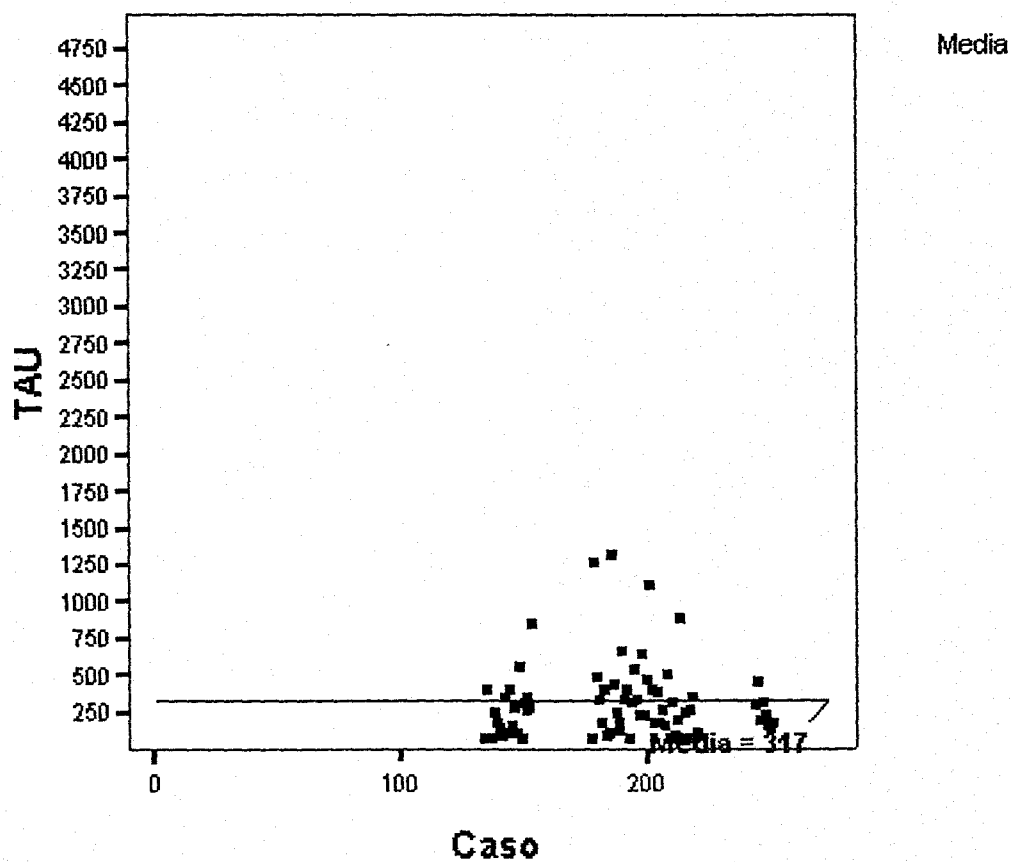


Gráfico 7. Diagrama de dispersión valores tau en Demencias no EA.

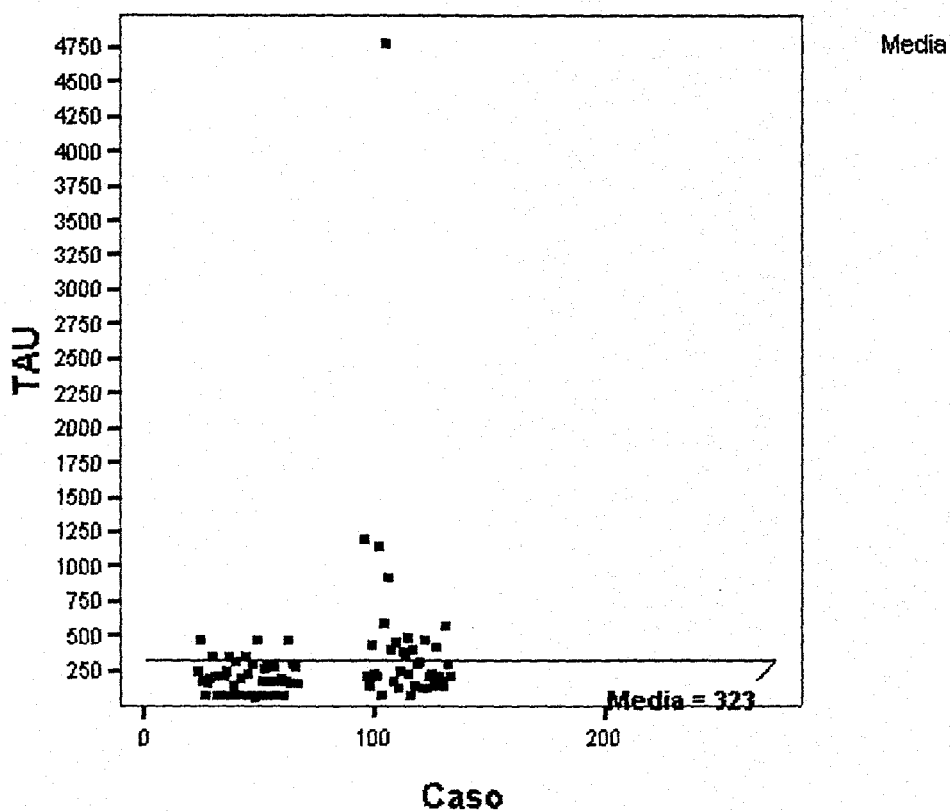


Gráfico 8. Diagrama de dispersión tau en Controles Patológicos sin demencia.

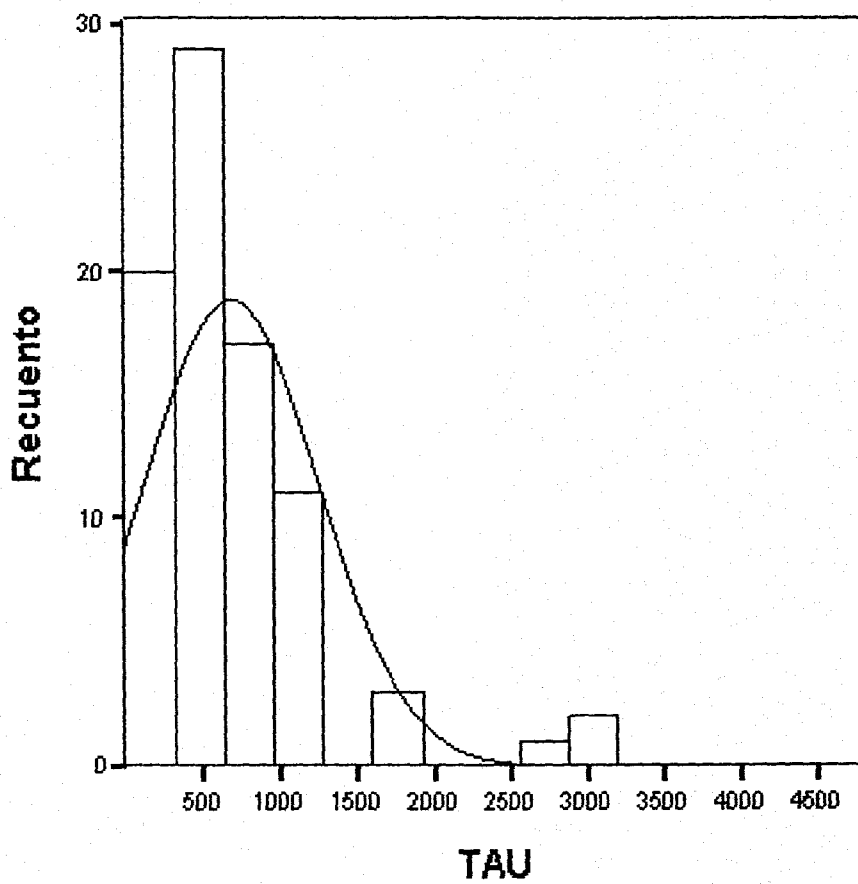


Gráfico 9. Histograma valores tau en pacientes con EA.

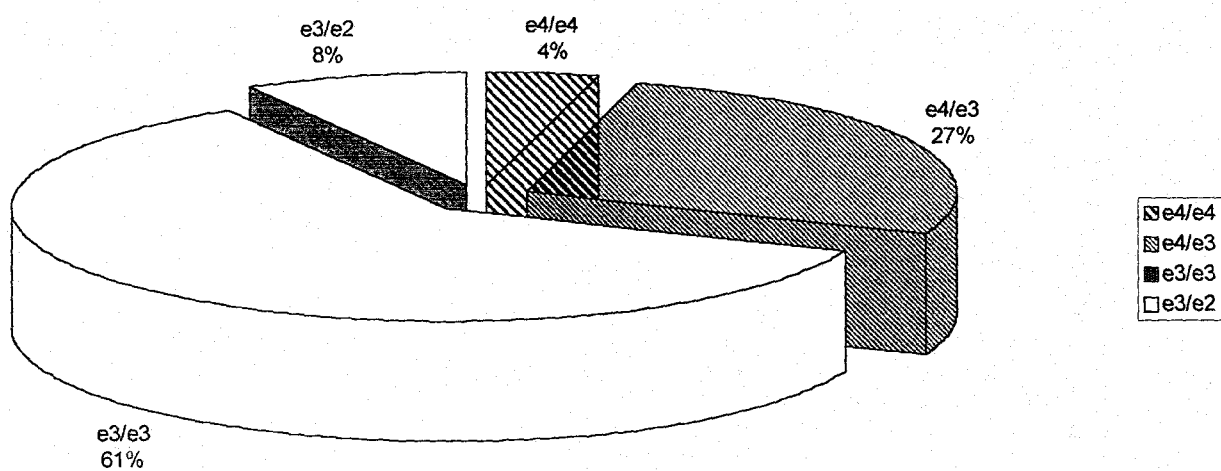


Gráfico 10. Distribución alelos APOE en Demencias no EA

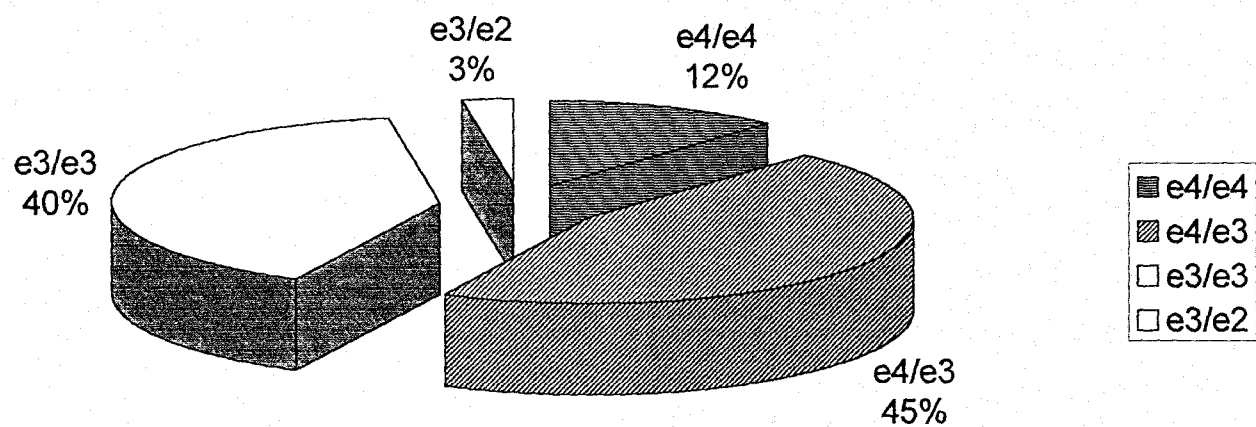


Gráfico 11. Distribución alelos APOE en pacientes con EA

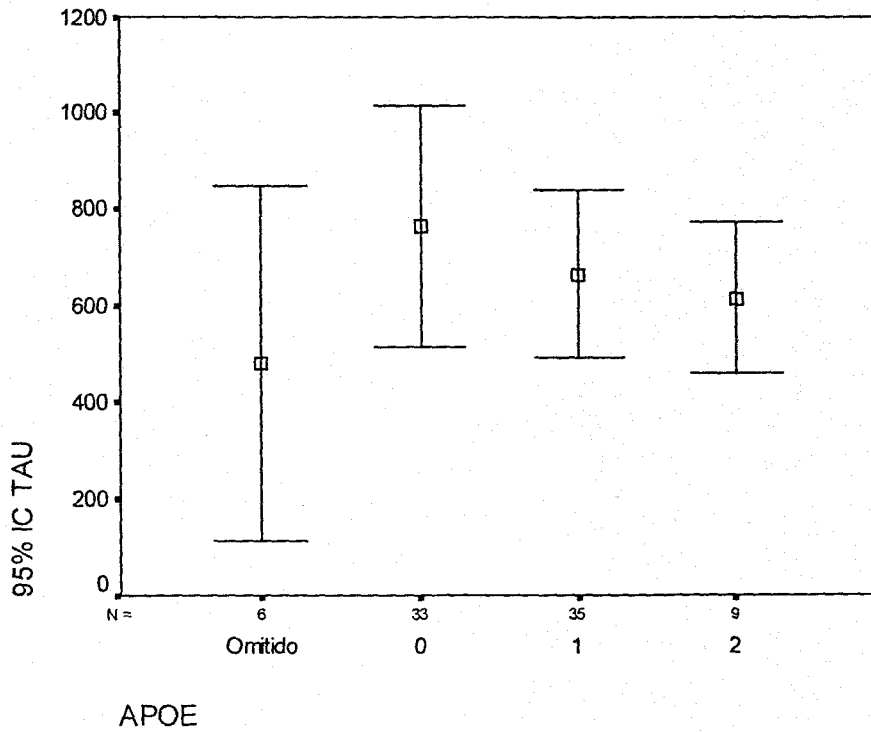


Gráfico 12. Diagrama de cajas de los valores de tau en los pacientes con EA, en relación al genotipo APOE (0= ningún e4;1=1e4;2=2e4).

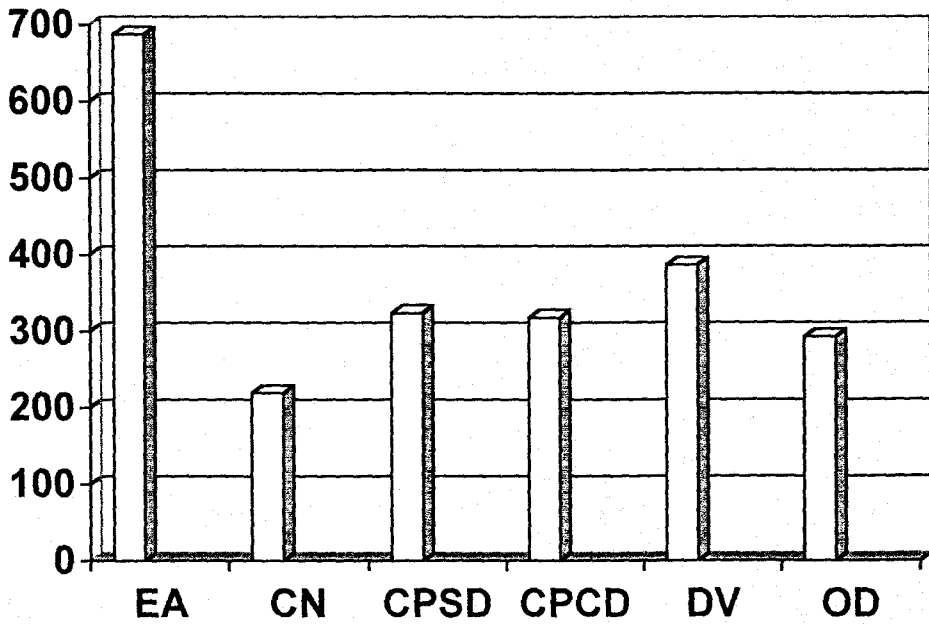


Gráfico 13. Valores medios de tau en todos los grupos

(EA:Alzheimer; CN:Controles Normales; CPSD:Controles Patológicos sin Demencia; CPCD:Controles Patológicos con Demencia; DV:Demencias Vasculares; OD:Otras Demencias)

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

ALAFUZOFF I, IQBAL K, FRIDEN H, ADOLFSSON R, WINBLAD B. Histopathological criteria for progressive dementing disorders: clinical-pathological correlation and classification by multivariate data analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;74:209-225.

ALMKVIST O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996;suppl 165:63-71.

ALBERCA R. Demencias degenerativas de predominio cortical: enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R (Ed): *Demencias: Diagnóstico y Tratamiento*. Masson, S.A. Barcelona 1998;pp.:121-158.

ALBERCA R. Signos neurológicos convencionales en la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Interamericana. Madrid 1998;pp.:269-279.

ALBERCA R. Demencias degenerativas de comienzo focal. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Interamericana. Madrid 1998;pp.:377-382.

ALBERCA R, SALAS D, PÉREZ-GIL JA, LOZANO P, GIL NÉCIGA E. Fluencia verbal y enfermedad de Alzheimer. *Neurología (Barcelona)* 1999 (en prensa).

ALMKVIST O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996 (suppl 165):63-71.

ALZHEIMER A. Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurol Cbl* 1906;25:1134.

ALZHEIMER A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1907;64:146-148.

ALZHEIMER A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zentralbl G Neurol Psychiat* 1911;4:356-385.

AMADUCCI L. Alzheimer's original patient. *Science* 1996;274(5286):328.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders*, 4^a ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

ANDERTON BH. Expression and processing of pathological proteins in Alzheimer's disease. *Hippocampus* 1993;3:227-238.

ANTOINE JC, MICHEL D, GARNIER P et al. Síndrome de Sneddon: 9 cas. *Rev Neurol* 1994; 150:435-443.

ARAI H, TERAJIMA M, MIURA M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:649-652.

ARAI H, MORIKAWA YI, HIGUCHI M, et al. Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative diseases with distinct tau-related pathology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:262-264.

ARAI H, HIGUCHI S, SASAKI H. Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 1997;43(suppl);1:2-10.

ARNOLD SE, HYMAN BT, FLORY J, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in

cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991;1:103-116.

ARRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTE ET, HYMAN BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631-639.

BEAL MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illness?. *Ann Neurol* 1992;31:119-130.

BEAL MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995;38:357-366.

BEHL C, DAVIS JB, LESLEY R, SCHUBERT D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell* 1994;77:817-827.

BENESH CG, MCDANIEL KD, COX C, HAMILL RW. End-stage Alzheimer's disease. Glasgow coma scale and the neurologic examination. *Arch Neurol* 1993;50:1309-1315.

BENNETT DA, COCHRAN EJ, SAPER CB, LEVERENZ JB, GILLEY DW, WILSON RS. Pathological changes in frontal cortex from biopsy to autopsy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1993;14:589-596.

BENSON DF, DAVIS RJ, SNYDER BD. Posterior cortical atrophy. *Arch neurol* 1988; 45:789-793.

BENSON DF, ZAIAS B. Progressive aphasia; a case with postmortem correlation. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1991;4:215-223.

BERG L, MAKEEL DW, MILLER JP, et al. Neuropathological indexes of Alzheimer's disease in demented and nondemented persons aged 80 and older. *Arch Neurol* 1993;50:349-358.

BLANCO A, ALBERCA A, MARQUÉS E, LÓPEZ DOMINGUEZ JM, GIL NÉCIGA E, CARRIZOSA E. Utilidad del SPECT en el estudio de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 1998;13:63-68.

BLENNOW K, WALLIN A, AGREN H, SPENGER C, SIEGFRIED J, VANMECHELEN E. Tau protein in cerebrospinal fluid. A biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer's disease?. *Molec Chem Neuropathol* 1995;26:231-245.

BLESSED G, TOMLINSON BE, ROTH M. The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J psychiatr* 1968;114:797-811.

BLOMBERG M, JENSEN M, BASUN H, LANNFELT L, WAHLUND LO. Increased cerebrospinal fluid tau levels in a subgroup of Alzheimer patients with apolipoprotein E allele epsilon 4 during 14 months follow-up. *Neurosc Lett* 1996; 214:163-166.

BOISSIER-MOLINA L, TOUCHON J, PAU B, MOURTON-GILLES C. Detection des proteines tau dans le liquide cephalo-rachidien de patients atteints de demence de type Alzheimer. *Immuno Anal Biol Spec* 1996;11(3):191-195.

BOWEN DM, SMITH CB, WHITE P, DAVIDSON AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976;99:459-496.

BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239-259.

CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING WORKING GROUP. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150(6): 899-913.

CAPLAN LR. Binswanger's disease revisited. *Neurology* 1995;45:626-638.

CASELLI RJ, CLIFFORD RJ. Asymmetric cortical degeneration syndromes . A proposed clinical classification. *Arch Neurol* 1992;49:770-780.

CHEN JY, STERN Y, SANO M, MAYEUX R. Cumulative risk of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48:1141-1143.

CHIN, SS-M, GOLDMAN JE. Glial inclusions in CNS Degenerative Diseases. *J Neuropath Exper Neurol* 1996;55:499-508.

CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. 10ª Revisión de la Clasificación Internacional de las enfermedades. Organización Mundial de la Salud,1993.Edición española: López Ibor JJ. Madrid:Meditor,1993.

CLARFIELD AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988; 109:476-486.

CONFAVREUX CH, CROISILE B, GARASSUS P, AIMARD G, TRILLET M. Progressive amusia and aprosody. *Arch Neurol* 1992;49:971-976.

CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITTMATTER et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.

CORIA F. Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Interamericana. Madrid 1998; pp.:2-21.

CRYSTAL HA, HOROUPIAN DS, KATZMAN R, JOTROWITZ S. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol* 1982;12:186-188.

CUMMINGS JL, BENSON DF, LO VERNE S JR. Reversible dementia. *JAMA* 1980;243:2434-2439.

CUMMINGS JL, BENSON F, HILL MA, READ S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985;35(3):394-397.

CUMMINGS BJ, COTMAN CW: Image analysis of beta-amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *Lancet* 1995;346:1524-1528.

CUMMINGS JL, MEGA M. Alzheimer's disease: etiologies and pathogenesis. *Consult Pharmacist* 1996;11(suppl E):8-15.

CUMMINGS JL, VINTERS HV, COLE GM, KHACHATURIAN ZS. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998; 51(Suppl 1);S2-S17.

DAL FORNO G, RASMUSSEN X, BRANT J, et al. Apolipoprotein E genotype and rate of decline in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996;53:345-350.

DAVIES P, MALONEY AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;ii:1403.

DEKOSKY ST, SCHEFF SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-464.

DE RENZI DE. Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *cortex* 1986;22:171-180.

ELLIS RJ, OLICHNEY JM, THAL LJ, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XV. *Neurology* 1996;46:1592-1596.

ESQUIROL JE. De la demence. Des maladies mentales considerées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. Paris, 1838; Vol II, XIII:44-75.

EVANS JJ, HEGGS AJ, ANTOUN N, HODGES JR. Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. A new syndrome? *Brain* 1995;118:1-13.

FAGAN TJ. Nomogram for Bayes's theorem (C). *N Engl J Med* 1975;293:257.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

FÖRSTL H, HOWARD R. Recent studies on dementia senilis and brain disorders caused by atheromatous vascular disease: by A. Alzheimer, 1898. *Alzheimer Dis Assc Disord* 1991;5(4):257-264.

FRISONI GB, CALABRESI L, GEROLDI et al. Gene dose of the e4 allele of apolipoprotein E and gender in sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:240-242.

GALASKO D, CLARK C, CHANG L, et al. Assesment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48:632-635.

GALASKO D, HANSEN LA, KATZMAN R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888-895.

GALASKO D. Cerebrospinal fluid Abeta42 and tau in the diagnosis and treatment of AD. In: *Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology*. *Neurobiol of Aging* 1998; 19(4S):S150(abstract 624).

GEARING M, MIRRA SS, HEDREEN JC, SUMI SM, HANSEN LA, HEYMAN A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), X. *Neurology* 1995;45:461-466.

GIACCONE G, PEDROTTI B, MIGHELI A, et al. beta-PP and tau interaction: a possible link between amyloid and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996;148:79-87.

GIL NÉCIGA E, ALBERCA R, MORENO A, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease. XVI World Congress of Neurology. *J Neurol Sciences* 1997, Vol 150 (suppl), S21.

GIL NÉCIGA E, ALBERCA R. Consideraciones acerca de la atención a los pacientes con demencia en Andalucía. En: Serra Mestres J, López Pousa S, Boada Rovira M, Alberca Serrano R (Ed). *Modelos de asistencia socioeconómica para enfermos con demencia*. J R Prous S.A. Barcelona1997;pp.:34-38.

GIL NÉCIGA E. Demencia. Introducción. En:Alberca R (Ed): *Demencias: Diagnóstico y Tratamiento*. Masson, S.A. Barcelona1998;pp.:3-20.

GIL NÉCIGA E. Prosopagnosia primaria progresiva. . En: Alberca R, López-Pousa S (Ed):Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Interamericana.Madrid 1998;pp.:431-435.

GLENNER CG, WONG CW. Alzheimer's disease: initial report of purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 1984;122:885-890.

GOATE A, CHARTIER-HARLIN MC, MULLAN M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991;349:704-706.

GOLOMBOWSKI S, MULLER-SPAHN F, ROMIG H, MENDLA K, HOCK C. Dependence of cerebrospinal fluid tau protein levels on apolipoprotein E4 allele frequency in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1997;225(3):213-215.

GOMEZ-ISLA T, WEST H, REBECK G, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E e4 in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1996;39:62-70.

GÓMEZ-ISLA T, HOLLISTER R, WEST H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1997;41:17-24.

GROWDON JH, DAVIES P, GILMAN, et al. Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease. In: Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. Neurobiol of Aging 1998; 19(4S):S78 (abstract).

HACHINSKI VC, ILIFF LD, ZILKHA E et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975;32:632-637.

HANSEN L, GALASKO D, SAMUEL W, et al. Apolipoprotein E e4 is associated with increased neurofibrillary tangles in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1994;182:63-65.

HARDY JA, HIGGINS GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-185.

HAUSER WA, MORRIS ML, HESTON LL, ANDERSON VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:1226-1230.

HESDORFFER DC, HAUSER WA, ANNEGERS JF, KOMEN E, ROCCA WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizure. *Neurology* 1996;46:727-730.

HESSE C, MINTHON L, WALLIN A, et al. Tau protein and beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and controls. In: *Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. Neurobiol of Aging* 1998; 19(4S):S163 (abstract 687).

HOCK C, GOLOMBOWSKI S, NASER W, MUELLER-SPAHN F. Increased levels of tau in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Correlation with degree of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1995;37:414-415.

HODGES RJ. I. Distributed cognitive functions. Delirium. En: *Cognitive assesment for clinicians*. Oxford University Press, 1994;pag:25.

HOYER S, NITSCH R. Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early onset dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm* 1989;75:227-232.

HUNTER RA, MCALPINE I. Three hundred years of psychiatry, 1535-1860. Oxford University Press. London 1963.

HYMAN BT, MARZLOFF K, ARRIAGADA PV. The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:594-600.

INGELSON M, BLOMBERG M, BENEDIKZ E, KARLSSON E, VANMECHELEN E, LANFELT L. Evidence for the presence of tau-like proteins in human plasma. In: *Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. Neurobiol of Aging* 1998;S58(abstract 241).

ISOE K, URAKAMI K, SHIMOURA T, WAKUTANI Y, JI Y, ADACHI Y, TAKAHASHI K. Tau proteins in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease: a longitudinal study. *dementia* 1996;7(3):175-176.

JARRET JT, LANDSBURY PT Jr. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie?. *Cell* 1993;73:1055-11058.

JENSEN M, BASUM H, LANNFELT L. Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995;186:189-191.

JOANETTE Y, SKA B, POISSANT A, BÉLANT R. Neuropsychological aspects of Alzheimer's disease: evidence for inter-and intra-function heterogeneity. En: Boller F et al (Ed). *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag. Berlin, Heilderberg 1992, pp.:33-41.

KACHATOURIAN ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch neurol* 1985;42:1097-1105

KACHATURIAN ZS. An overview of scientific issues associated with the heterogeneity of Alzheimer's disease. En: Boller F et al (Ed). Heterogeneity of Alzheimer's disease. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1992, pp.:1-3

KANAI M, MATSUBARA E, IGETA Y, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, Abeta1-40 and Abeta1-42(43) in Alzheimer's disease. In: Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. Neurobiol of Aging 1998; 19(4S):S161 (abstract 161).

KANAI M, MATSUBARA E, ISOE K, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, Abeta1-40, and Abeta1-42(43) in Alzheimer's disease. a study in Japan. Ann Neurol 1998;44:17-26.

KANG J, LAMAIRE HG et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 1987;325:733-737.

KATZMAN R, FISHMAN R, GOLDENSHON E. Glutamic-oxalacetic transaminase activity in spinal fluid. Neurology 1957;8:853-855.

KIDD M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. Nature 1963;197:192-193.

KLATKA LA, SCHIFFER RB, POWERS JM, KAZEE AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathological study. Arch Neurol 1996;53:35-42.

KONTULA K, AALTO-SETÄLÄ K, KUUSI T, HÄMÄLÄLNEN L, SÛNEN A-C. Apolipoprotein e polymorphism determined by restriction enzyme analysis of DNA amplified by polymerase chain reaction: convenient alternative to phenotyping by isoelectric focusing. Clin Chem 1990;36:2087-2092.

KUKULL WA, LARSON EB, REIFLER BV, LAMPE TH, YERBY MS, HUGHES JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-1369.

LEVINE DN, LEE JM, FISHER CM. The visual variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:305-313.

LEVY R. Working party of International Psychogeriatric Association. Report: Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriat* 1994;6:63-68.

LEVY-LAHAD E, WIJSMAN EM, NEMENS E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995;269:970-973.

LEVY-LAHAD E, BIRD TD. Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Annals of Neurology* 1996;40:829-840.

LEWIS D, CAMPBELL M, TERRY R, MORRISON J. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* 1987;7:1799-1808.

LISHMAN WA. The history of research into dementia and its relationship to current concepts. En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (Ed). *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press, Cambridge 1994;pp.:41-56.

LLINÁS REGLÁ J. Epidemiología descriptiva. En: López Pousa S, Vilalta Franch J, Llinás Reglá J (Ed). *Manual de demencias*. Prous Science. Barcelona 1996: pp.:56-74.

LÓPEZ LO, LARUMBE MR, BECKER JT et al. Reliability of NINCDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994;44:1240-1245.

LÓPEZ-POUSA S, LLINÁS REGLA J, VILALTA FRANCH J, FERNANDEZ DE PINEDO R. The prevalence of dementia in Girona. *Neurología* 1995;10:189-193.

LÓPEZ-POUSA S. Epidemiología analítica de las demencias. En: López Pousa S, Vilalta Franch J, Llinás Reglá J (Ed). *Manual de demencias*. Prous Science. Barcelona 1996:pp.:75-80.

MAAT-SCHIEMAN MLC, VAN DUINEN SG, BORNEBROEK M, HAAN J, ROOS RAC. hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D): II- A review of histopathological aspects. *Brain Pathol* 1996;6:115-120.

MANN DM, ESIRI MM. The site of the earliest lesions of Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 1988;318:789-90.

MANN DM, MARCYNIUK B, YATES PO, NEARY D, SNOWDEN JS. The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;4:177-195.

MANN DVA. The pathological lesions of Alzheimer's disease: Form and formation. En: *Research advances in Alzheimer's disease and related disorders*. Edit: Iqbal K,

MARTÍNEZ LAGE JM. Demencias: historia y concepto. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Interamericana. Madrid 1998;pp.:23-34.

MARTÍNEZ-LAGE ALVAREZ P. Demencias vasculares de etiología especial. . En: *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Interamericana. Madrid 1998;pp.:593-604.

MATTSON MP. Calcium and neuronal injury in Alzheimer's disease: contributions of beta-amyloid precursor protein mistreatment, free radicals, and metabolic compromise. *Ann NY Acad Scie* 1994;15:50-76.

MAYEUX R, STERN Y, SANO M. A comparison of clinical outcome and survival in various forms of Alzheimer's disease. En: Boller F, Forette F, Khachaturian Z, Poncet M, Christen Y. (Ed). *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag. Berlin 1992:pp.:4-11.

MAYEUX R, SAUNDERS AM, SHEA S, et al. Utility of the Apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-511.

MCGEER PL, ROGERS L, MCGEER EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:149-158.

MCKEITH JG, GALASKO D, KOSAKA K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1240-1124.

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. Clinical diagnosis of alzheimer's disease:report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

MCMENEMEY WH. Alzheimer's disease: problems concerning its concept and nature. *Acta Neurol Scand* 1963;39:369.

MCMENEMEY WH. The dementias and progressive diseases of the basal ganglia. En: Blackwood W et al. *Greenfield's Neuropathology*, ed 2. The Williams and Wilkins Co. Baltimore 1963.

MECOCCI P, MACGARVEY U, BEAL MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36:747-751.

MENDEZ MF, MARTIN R, SMYTH KA, et al. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:28-33.

MÉNDEZ MF, MÉNDEZ MA, MARTÍN R, SMYTH KA, WHITEHOUSE PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:439-443.

MESULAM MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-598.

MESULAM MM, WEINTRAUB S. Primary progressive aphasia: sharpening the focus on a clinical syndrome. En: Boller F et al. *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag. Berlin 1987;pp.:43-66.

MILLER TP, TIKLENBERG JR, BROOKS JO, YESAVAGE JA. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: differences in patients with and without extrapyramidal signs. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991;5:251-256.

MÖLSÄ PK, MARTTILA RJ, RINNE UK. Extrapyrarnidal signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:1114-116.

MORI H, HOSODA K, MATSUBARA E, et al. Tau in cerebrospinal fluids: establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. *Neurosci Lett* 1995;186:181-183.

MORRIS JC, MAKEEL DW, FULLING K, TORACK RM, BERG L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17-22.

MORRIS JC, HEYMAN A, MOHS RC et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.

MOTTER R, VIGO-PELFREY C, KHOLODENKO D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38:643-648.

MRAK RE, SHENG JG, GRIFFIN WS. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995;26:816-823.

MUNROE WA, SOUTHWICK PC, CHANG L, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:207-217.

NAGY Z, ESIRI MM, JOBST KA, et al. Influence of the apolipoprotein E genotype on amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1995;69:757-761.

NAGY Z, ESIRI M, JOBST K, et al. Relative roles of plaques and tangles in dementia of Alzheimer's disease: correlation using three sets of neuropathological criteria. *Dementia* 1995;6:21-31.

NAKAMURA T, SHOJI M, HARIGAYA Y, et al. Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36:903-911.

NITSCH RM, REBECK GW, DENG M, et al. Cerebrospinal fluid levels of amiloid beta-protein in Alzheimer's disease: inverde correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 1995;37:512-518.

OHM T, KIRCA M, BOHL J, et al. Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. *Neuroscience* 1995;66:583-587.

OTTO M, WILTFANG J, TUMANI H, et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurosci Lett* 1997;225:210-212.

PÉREZ-TRULLÉN JM, LAFUENTE JV. La reunión neurológica de 1906 en Tübingen y el primer caso de enfermedad de Alzheimer. Estudio crítico. *Rev Neurol (Barc)* 1996;24(134):1283-1289.

PERUSINI G. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische erkrankungen des späteren lebensalters. En: Nissl, Alzheimer A, (Ed). *Histologische und histopathologische arbeiten über die grosshirnrinde*. Jena 1910;3:297-358.

POIRIER J, DAVIGNON J, BOUTHILLIER D et al. Apolipoprotein E phenotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:697-699.

POIRIER J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1994;17:525-530.

PRICE DL, WHITEHOUSE PJ, STRUBLE RG, et al. Basal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease and related dementia. *Neurosci Comment* 1982;1:84-92.

PRICE BH, GURVIT H, WEINTRAUB S, GEULA C, LEIMKUEHLER E, MESULAM M. Neuropsychological pattern and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:931-937.

QUERFURTH HW, WIJSMAN EM, ST GEORGE-HYSLOP PH, SELKOE DJ. betaAPP mRNA transcription is increased in cultured fibroblasts from the familial Alzheimer's disease-1 family. *Mol Brain Res* 1995;28:319-337.

REBECK GW, REITER JS, STRICKLAND DK, HYMAN BT. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993;11:575-580.

REBOLLO M, VAL JF, GARIJO F, et al. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Snnedon's syndrome). Clinical, radiological, and pathological features in 8 cases. *Brain* 1983;106:965-979.

REDING M, HAYCOX J, BLASS J. Depression in patients referred to a dementia clinic: a three year prospective study. *Arch Neurol* 1985;42:894-896.

REISBERG B, FERRIS SH, ANAND R et al: Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Annals of the New York Academy of Science* 1984;435:481-483.

REISBERG B, FERRIS SH, FRANSEN E. An ordinal functional assesment tool for Alzheimer's-type dementia. *Hosp Community Pschiatry* 1985;36:593-595.

RICHARDS M, MARDER K, BELL K, DOONIEF G, MAYEUX R, STERN Y. Interrater reliability of extrapyramidal signs in a group assessed for dementia. *Arch Neurol* 1991;48:1147-1149.

RIEMENSCHNEIDER M, BUCH K, SCHMOLKE M, KURZ A, GUDER WG. Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1996;212(3): 209-211.

RIEMENSCHNEIDER M, BUCH K, SCHMOLKE M, KURZ A, GUDER WG. Diagnosis of Alzheimer's disease with cerebrospinal fluid tau protein and aspartate aminotransferase. *Lancet* 1997;350:784.

RIEMENSCHNEIDER M, KURZ A, BERTRAM L, LAUTENSCHLAGER N, FÖRSTL H. Diagnosis of Alzheimer's disease using biological markers. In: Research on age-related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. Neurobiol of Aging 1998;S160(abstract 674).

RINNE JO, LEE MS, THOMPSON PD, MARSDEN CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. Brain 1994;117:1183-1196.

ROMÁN GC, TATEMACHI TK, ERINJUNTI T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993;43:250-260.

ROSLER N, WICHART I, JELLINGER K. Total tau immunoreactivity in lumbar cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiat 1996;60:237-238.

ROTH M. The natural history of mental disorders in old age. J Mental Sci 1955;101:281-301.

SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL D et al. Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993;43:1467-1472.

SAUNDERS AM, HULETTE C, WELSH-BOHMER KA, et al. Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:90-3.

SEUBERT P, MORIEARTY P, KERTILES L, GALASKO D. CSF levels of tau and Abeta42 in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. In: Research on age-

related phenomena, neurodegeneration and neuropathology. *Neurobiol of Aging* 1998; 19(4S):S161 (abstract 161).

SHERRINGTON R, ROGAEV E, LIANG Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutation in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-760.

SKOOG I, VANMECHELEN E, ANDREASSON LA, et al. A population-based study of tau protein and ubiquitin in cerebrospinal fluid in 85-year-olds: relation to severity of dementia and cerebral atrophy, but not to the Apolipoprotein E4 allele. *Neurodegeneration* 1995;4:433-442.

SLOOTER AJC, BRETELER MB, OTT A, VAN BROECKHOVEN C, VAN DUIJN CM. APOE genotyping in differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:334.

SNOWDON DA, GREINER LH, MORTIMER JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997;277:813-817.

STEEL JC, RICHARDSON JC, OLSZEWSKI J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964;10:333-359.

STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D. Apolipoprotein E: High affinity binding to beta amyloid and increased frequency of type 4 allele in familial Alzheimer's. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-1981.

STRITTMATTER WJ, WEISGRABER KH, GOEDERT M, et al. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to Apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994;125:163-171.

TAPIOLA T, LEHTOVIRTA M, RAMBERG J, et al. CSF tau is related to apolipoprotein E genotype in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:169-174.

TATO RE, FRANK A, HERRANZ A. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer's type. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;59:280-283.

TERRY RD, MASLIAH E, SALMON DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-580.

TERRY RD, PECK A, DE TERESA R, SCHECHTER R, HOROUPIAN DS. Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1981;10:184-192.

THE LUND AND MANCHESTER GROUPS. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-418.

TOMLINSON BE, BLESSED G, ROTH M. Observations on the brains of old demented people. *J neurol Sci* 1970;11:205-242.

TORACK R. The early history of senile dementia. En: Reisberg B (Ed) *Alzheimer's disease*. The Free Press. New York. 1983;2:pp.:23-28.

TROJANOWSKI JQ, LEE VMY. Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *FASEB J* 1995;9:1570-1576.

TSUANG D, KUKULL W, SHEPPARD L, et al. Impact of sample selection on ApoE e-4 allele frequency: a comparison of two Alzheimer's disease samples. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:704-707.

- TYRRELL PJ, WARRINGTON EK, FRACKOWIAK RSJ, ROSSOR MN. Progressive degeneration of the right temporal lobe studies with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1046-1050.
- VAN GOOL WA, HIJDRA A. Diagnosis of Alzheimer's disease by apolipoprotein E genotyping. *Lancet* 1994;344.
- VANDERMEEREN M, MERCKEN M, VANMECHELEN E, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993;61:1828-1834.
- VARELA DE SEIJAS E. Diagnóstico diferencial de la demencia. En: *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Interamericana. Madrid 1998;pp.:87-112.
- VICTOROFF J, ROSS GW, BENSON F, VERITY A, VINTERS HV. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1994;51:269-274.
- VIGO-PELFREY C, SEUBERT P, BARBOUR R, et al. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:788-793.
- VINTERS HV, WANG ZZ, SECOR DL. Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1996;6:179-195.
- VINTERS HV. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease: two entities or one? (editorial). *J Neurol Sci* 1992;112:1-3.
- WENHAM PR, PRICE WH, BLUNDELL G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 1991;337:1158-59.

WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, CLARK AW, COYLE JT, DELONG MR. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122.

WISNIEWSKI HM, NARAG HK, TERRY RD. Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1976;27:173-181.

XU M, SHIBAYAMA H, KOBAYASHI H, et al. Granulovacuolar degeneration in the hippocampal cortex of aging and demented patients; a quantitative study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;85:1-9.

YESAVAGE JA, BRINK TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.

APÉNDICE

Estadio	Capacidad funcional	Grado
1	Sin alteraciones	Sujeto normal
2	Dificultad subjetiva para encontrar las palabras	Sujeto de edad, normal
3	Dificultad para desarrollar su actividad laboral	<i>Demencia incipiente</i>
4	Precisa ayuda para tareas como finanzas domésticas, planificar comidas, compra.	<i>Demencia leve</i>
5	Precisa ayuda para seleccionar la ropa de vestir adecuada	<i>Demencia moderada</i>
6 ^a	Ayuda para vestirse	<i>Demencia modera-severa</i>
6b	Ayuda para bañarse adecuadamente	
6c	Ayuda para secarse, etc.	
6d	Incontinencia urinaria	
6e	Incontinencia fecal	
7 ^a	Lenguaje con escasas palabras inteligibles	<i>Demencia severa</i>
7b	Lenguaje con una única palabra inteligible	
7c	Incapaz de deambular	
7d	Incapaz de sentarse	
7e	Incapaz de sonreír	
7f	Permanece inconsciente	

Functional Assesment Stages (FAST)

I. Demencia Vascular Probable

1. Demencia definida por
 - a. Deterioro cognitivo con afectación de memoria y dos o más de los siguientes: orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis.
 - b. Capaz de interferir con las actividades de la vida diaria, no exclusivamente en base a las secuelas de AVC.
 - c. Exclusión de delirio, alteración del nivel de conciencia, psicosis, afasia severa o déficit sensitivomotor que interieran con el exámen neuropsicológico.
2. Enfermedad vascular cerebral definida por
 - a. Presencia de signos focales en el exámen neurológico
 - b. Evidencia de lesiones isquémicas:
 - Infartos múltiples de grandes vasos o infarto único en situación estratégica.
 - Infartos lacunares múltiples de ganglios basales y sustancia blanca o lesiones extensas de sustancia blanca periventricular, o combinaciones de ambas.
3. Relación entre 1 y 2 en base a :
 - a. Comienzo de la demencia dentro de los tres meses siguientes al AVC
 - b. Comienzo brusco del deterioro o fluctuación y/o progresión en escalones del deterioro.

II. Demencia Vascular Posible

1. Presencia de demencia de acuerdo con los criterios anteriores
2. Presencia de signos focales
3. Los estudios de neuroimagen no confirman de forma clara enfermedad cerebrovascular o no existe una clara relación temporal entre demencia y AVC o en pacientes sin un curso característico.

III. Demencia Vascular Definitiva

1. Criterios de probable demencia vascular
 2. Evidencia morfológica mediante biopsia o necropsia de enfermedad vascular cerebral.
 3. Placas seniles y degeneración neurofibrilar ausentes o en proporción adecuada a la edad.
 4. Ausencia de otras alteraciones clínicopatológicas que puedan causar demencia.
-

Criterios NINCDS-AIREN de Demencia Vascular

CRITERIOS CLÍNICOS

1. Demencia diagnosticada mediante
 - Exámen clínico
 - Documentada mediante estudio neuropsicológico
 - Empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones
 - Ausencia de trastorno de la conciencia
2. Comienzo entre los 40 y 90 años
3. Ausencia de otras enfermedades que expliquen la demencia

El diagnóstico es apoyado por:

- Existencia de alteraciones específicas: afasia, apraxia, agnosia
- Incapacidad para las actividades de la vida diaria
- Historia familiar, sobre todo si se confirma enfermedad de Alzheimer
- Normalidad de LCR
- EEG normal o con cambios inespecíficos
- TAC con atrofia

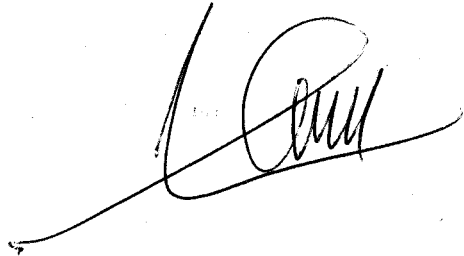
Datos que crean incertidumbre:

- Comienzo súbito
- Signos neurológicos precoces (cuadro extrapiramidal, paresias) o crisis precoces

Criterios (resumidos) del NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de EA probable

EULOGIO GIL MECIGA

Determinación de proteína TAV en
líquido cefaloraquídeo. Utilidad como marcador
disponible en la enfermedad de Alzheimer
sobresaliente cum laude



J.M. Proum

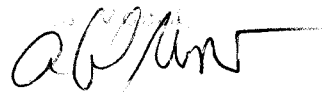
D.S.

Diciembre



C. U. Carr

99



En Dominica

