Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer
PROYECTO EDITORIAL
BIBLIOTECA DE NEUROPSICOLOGÍA

Serie
CAMPOS DE INTERVENCION NEUROPSICOLÓGICA

Coordinadores:
Fernando Maestú Unturbe
Nuria Paúl Lapedriza

OTRAS SERIES DE LA MISMA COLECCIÓN:

Neuropsicología de los procesos cognitivos y psicológicos
Neuropsicología aplicada
Guías prácticas de evaluación neuropsicológica
Guías prácticas de intervención neuropsicológica
Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer

Joan Deus Yela
Josep Deví Bastida
María del Pilar Sáinz Pelayo
Figura 11.1.a realizada por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo
Índice

Prólogo ............................................................................................................................................................ 13

1. **Deterioro cognitivo leve** ..................................................................................................................... 17
   1.1. Concepto y evolución del término ................................................................................................. 17
   1.2. Criterios diagnósticos y etiología ............................................................................................... 19
   1.3. Subtipos de deterioro cognitivo leve ............................................................................................ 24
   1.4. Epidemiología y curso evolutivo ................................................................................................. 26
   1.5. Predictores de progresión ............................................................................................................. 27
      1.5.1. Biomarcadores ........................................................................................................................... 27
      1.5.2. Marcadores neuropsicológicos ............................................................................................... 29
   1.6. Exploración ....................................................................................................................................... 30
      1.6.1. Evaluación neurológica ............................................................................................................ 30
      1.6.2. Evaluación neuropsicológica ................................................................................................. 31
   1.7. Prevención y tratamiento ............................................................................................................ 34
      1.7.1. Tratamiento neurológico ........................................................................................................ 34
      1.7.2. Tratamiento neuropsicológico y neurofuncional .................................................................... 36

2. **Concepto y criterios diagnósticos de demencia** .................................................................................. 39
   2.1. Concepto y evolución histórica del término .................................................................................. 39
   2.2. Criterios diagnósticos y su evolución ............................................................................................ 43
      2.2.1. Criterios de la clasificación internacional de enfermedades (CIE) ......................................... 46
      2.2.2. Criterios del manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales (DSM) ......................... 47
      2.2.3. Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer’s Association (NIA-AA) ......................... 48
2.3. Tipos básicos y clasificación de las demencias .......................................................... 49
   2.3.1. Criterio clínicoanatómico o topográfico ........................................................... 51
   2.3.2. Criterio etiológico .......................................................................................... 52
   2.3.3. Criterio bioquímico ....................................................................................... 53
   2.3.4. Criterio evolutivo y terapéutico ................................................................. 53
2.4. Epidemiología de las demencias ............................................................................. 54
2.5. Predictores de progresión .................................................................................... 56

3. Neurología de la enfermedad de Alzheimer .................................................................. 59
   3.1. Concepto y criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer ................. 60
      3.1.1. Criterios del National Institute of Neurological and Communicative
             Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders
         Association (NINCDS-ADRDA) ....................................................................... 63
      3.1.2. Criterios de Dubois y colaboradores ......................................................... 64
      3.1.3. Criterios del National Institute on Aging and the Alzheimer's
             Association (NIA-AA) ................................................................................. 65
      3.1.4. Clasificaciones del CIE-10 y DSM-5 ....................................................... 67
   3.2. Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer ............... 67
      3.2.1. Prevalencia e incidencia ........................................................................... 67
      3.2.2. Factores de riesgo ..................................................................................... 69
   3.3. Patogenia y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer ................................. 72
   3.4. Signos neurológicos clásicos en la enfermedad de Alzheimer ....................... 72
   3.5. Evaluación de los signos neurológicos de la enfermedad de Alzheimer ......... 74
   3.6. Diagnóstico diferencial ..................................................................................... 75

4. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer .......................................................... 77
   4.1. Hallazgos macroscópicos .................................................................................. 77
   4.2. Hallazgos microscópicos ................................................................................. 78
   4.3. Mecanismo patogénico de la enfermedad de Alzheimer ................................... 80
      4.3.1. Mecanismos implicados en la formación de la β-amiloide ..................... 81
      4.3.2. Degradación del amiloide ....................................................................... 82
      4.3.3. Agregación del β-amiloide ..................................................................... 82
   4.4. Mecanismos implicados en el depósito de la proteína tau ............................... 83
   4.5. Neuroinflamación ............................................................................................ 83
   4.6. Desórdenes metabólicos ................................................................................ 84
   4.7. Relación clinicopatológica .............................................................................. 84
5. **Genética de la enfermedad de Alzheimer** ................................................................. 87
   5.1. Cascada amiloide y mutaciones en el gen de la APP .............................................. 88
   5.2. Mutaciones de la presenilina 1 y 2............................................................... 89
   5.3. La proteína tau........................................................................................................ 90
   5.4. La Apo6 como factor genético para desarrollar la enfermedad de Alzheimer.... 91
   5.5. Reelina y genética de la enfermedad de Alzheimer ........................................ 93
   5.6. Otros genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer............................. 93
   5.7. Consejo genético............................................................................................... 94

6. **Biomarcadores y neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer** ......................... 97
   6.1. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo................................................. 98
   6.2. Biomarcadores en plasma.................................................................................. 102
   6.3. Biomarcadores genéticos.................................................................................... 102
   6.4. Neuroimagen estructural.................................................................................... 104
      6.4.1. Tomografía computarizada........................................................................ 106
      6.4.2. Resonancia magnética estructural y con volumetría................................... 106
      6.4.3. Resonancia magnética con difusión.......................................................... 108
   6.5. Neuroimagen funcional....................................................................................... 109
      6.5.1. Resonancia magnética funcional.................................................................. 109
      6.5.2. Tomografía computarizada por emisión de fotones simples...................... 111
      6.5.3. Tomografía por emisión de positrones...................................................... 111
   6.6. Neuroimagen molecular...................................................................................... 112
   6.7. Uso concomitante de múltiples biomarcadores................................................ 113

7. **Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer** ................................................ 115
   7.1. Perfil neuropsicológico....................................................................................... 116
      7.1.1. La memoria.................................................................................................. 119
      7.1.2. El lenguaje................................................................................................... 120
      7.1.3. Las capacidades práxicas............................................................................ 121
      7.1.4. Las capacidades gnósicas.......................................................................... 122
      7.1.5. Las funciones ejecutivas............................................................................. 123
   7.2. Subtipos cognitivos de la enfermedad de Alzheimer......................................... 124
      7.2.1. Formas presenil y senil............................................................................... 124
      7.2.2. Déficit mnésico y no amnésico................................................................. 125
      7.2.3. Formas neocorticales.................................................................................. 126
   7.3. Curso clínico neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer...................... 128
Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer

7.4. La exploración neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer........................................ 131
  7.4.1. Objetivos de la evaluación neuropsicológica en las demencias ........................................ 132
  7.4.2. Fases o aproximaciones de la evaluación neuropsicológica............................................ 133
  7.4.3. Procedimiento y proceso de la evaluación neuropsicológica.......................................... 136
  7.4.4. Protocolo de evaluación neuropsicológica....................................................................... 138

8. Síntomas psiquiátricos y conductuales de la enfermedad de Alzheimer ................................... 141
  8.1. Concepto, clínica y diagnóstico de los trastornos psiquiátricos y conductuales en la demencia.......................................................... 141
  8.2. La evaluación formal de los síntomas psiquiátricos y conductuales de la demencia. Epidemiología y factores clínicos.............................................. 142
  8.3. La entrevista clínica del anciano........................................................................................... 144
    8.3.1. Apariencia y comportamiento....................................................................................... 145
    8.3.2. Trastornos específicos del comportamiento................................................................. 146
    8.3.3. Estado afectivo............................................................................................................. 146
    8.3.4. Curso y contenido del pensamiento................................................................................. 146
    8.3.5. Alteraciones de la sensopercepción.............................................................................. 146
    8.3.6. Introspección................................................................................................................ 147
    8.3.7. Valoración cognitiva..................................................................................................... 147
  8.4. Alteraciones del estado de ánimo.......................................................................................... 147
  8.5. Síntomas psicóticos en la demencia....................................................................................... 148
    8.5.1. Alteraciones del contenido del pensamiento, Ideación delirante................................. 148
    8.5.2. Trastornos de la sensopercepción.................................................................................. 149
  8.6. Otras alteraciones psiquiátricas en la demencia...................................................................... 150
    8.6.1. Trastornos somatomorfos............................................................................................... 151
    8.6.2. Cambios de la personalidad.......................................................................................... 151
  8.7. Alteraciones conductuales.................................................................................................... 151
  8.8. Instrumentos y escalas de evaluación psicopatológica y psicogeriátrica.............................. 152
    8.8.1. Instrumentos generales de evaluación psicopatológica y conductual............................ 152
    8.8.2. Instrumentos de evaluación de la personalidad............................................................. 158
    8.8.3. Instrumentos de evaluación de los trastornos del humor............................................. 159
    8.8.4. Otros instrumentos de evaluación psicopatológica...................................................... 161
    8.8.5. Instrumentos de evaluación de la calidad de vida........................................................ 161

9. Valoración funcional de la enfermedad de Alzheimer.............................................................. 167
  9.1. La valoración funcional: generalidades y conceptos.......................................................... 167
    9.1.1. Capacidad funcional...................................................................................................... 169
Índice

9.1.2. Situación funcional ................................................................. 170
9.1.3. Deterioro funcional ................................................................. 171
9.1.4. Actividades de la vida diaria (AVD) ............................................. 172
9.1.5. Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) ............................... 172
9.1.6. Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) ....................... 173
9.1.7. Actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD) .......................... 173
9.2. Cambios funcionales más importantes en la enfermedad de Alzheimer 174
  9.2.1. Estadio I: demencia leve ......................................................... 174
  9.2.2. Estadio II: demencia moderada .............................................. 175
  9.2.3. Estadio III: demencia grave ................................................... 176
9.3. Escalas de valoración funcional en geriatría y demencias ................. 176
  9.3.1. Escalas de actividades de la vida diaria (básicas, instrumentales y avanzadas) ................................................................. 178
  9.3.2. Escalas jerárquicas de valoración funcional ............................. 181
  9.3.3. Escalas de observación directa ............................................... 182
  9.3.4. Escalas conductuales o multidimensionales .............................. 182

10. Enfermedad de Alzheimer asociada a deterioro cognitivo de causa vascular ................................................................. 185
  10.1. Demencia vascular ................................................................. 186
    10.1.1. Conceptualización de la demencia vascular ....................... 186
    10.1.2. Leucoaraiosis .................................................................... 188
    10.1.3. Manifestaciones clínicas de la demencia vascular. Demencia vascular cortical y subcortical ............................................. 188
    10.1.4. Diagnóstico de la demencia vascular .................................. 190
  10.2. Neuropsicología de la demencia vascular .................................. 193
  10.3. Exploración neuropsicológica en las demencias vasculares .......... 195
  10.4. Tratamiento ............................................................................ 199

11. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down ................................ 201
  11.1. Conceptualización del síndrome de Down .................................. 202
  11.2. Prevalencia de demencia tipo enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down ................................................................. 206
  11.3. Diagnóstico de demencia tipo enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down ................................................................. 208
  11.4. Mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down ................................................................. 210
    11.4.1. Envejecimiento precoz ....................................................... 210
11.4.2. Neuropatogenia de la enfermedad de Alzheimer en el sindrome de Down .................................................. 211
11.4.3. Reserva cognitiva reducida en el sindrome de Down .......................................................... 212
11.5. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en el sindrome de Down .................................................. 213
11.5.1. Biomarcadores en sangre ............................................................................................................. 213
11.5.2. Biomarcadores en el liquido cefalorraquideo ............................................................................. 214
11.5.3. Biomarcadores de neuroimagen .............................................................................................. 215
11.6. Perfil neuropsicologico del sindrome de Down en la etapa senil con sospecha de enfermedad de Alzheimer ............................................................................................................. 217
11.7. Tratamiento en el sindrome de Down con enfermedad de Alzheimer .................................................. 219
11.7.1. Intervencion farmacologica ............................................................................................................. 219
11.7.2. Calidad y estilo de vida del paciente .......................................................................................... 220
11.7.3. Intervencion neuropsicologica del paciente con sindrome de Down .................................................. 222
12. Tratamiento farmacologico de la enfermedad de Alzheimer ............................................................... 225
12.1. Tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas del glutamato .................................................. 226
12.1.1. Donepezilo ............................................................................................................................................. 227
12.1.2. Rivastigmina ............................................................................................................................................. 227
12.1.3. Galantamina ............................................................................................................................................. 228
12.2. Tratamiento con antagonistas del glutamato .......................................................................................... 228
12.3. Tratamientos antiamiloideos ............................................................................................................. 229
12.3.1. Produccion de la proteina \( \beta \)-amiloide ............................................................................................................. 229
12.3.2. Aclaramiento de la proteina \( \beta \)-amiloide ............................................................................................................. 230
12.3.3. Actuacion a nivel de la agregacion de la proteina \( \beta \)-amiloide .................................................. 232
12.4. Tratamientos que actuan sobre la proteina tau .................................................................................. 232
12.5. Dianas terapeuticas de la neuroinflamacion ...................................................................................... 233
12.6. Dianas terapeuticas de los desordenes metabolicos ............................................................................. 233
12.7. Terapias con nutrientes ..................................................................................................................... 234
12.8. Terapias basadas en la accion de neurotransmisores ............................................................................. 235
13. Tratamiento no farmacologico de la enfermedad de Alzheimer .......................................................... 237
13.1. Principios neurobiologicos y neuropsicologicos de la intervencion no farmacologica en la enfermedad de Alzheimer ............................................................................................................. 238
13.2. Concepto y objetivos de la intervencion no farmacologica en la enfermedad de Alzheimer .................................................. 240
Índice

13.3. Técnicas de estimulación cognitiva o de intervención cognitivoconductual en la enfermedad de Alzheimer................................. 245
   13.3.1. Ámbito neurocognitivo................................................................. 246
   13.3.2. Ámbito emocional................................................................. 248
   13.3.3. Ámbito psicosocial................................................................. 250
   13.3.4. Ámbito funcional................................................................. 251
   13.3.5. Ámbito motor....................................................................... 252
   13.3.6. Programas de intervención para familiares............................... 253

13.4. Programa de estimulación cognitiva integral en la enfermedad de Alzheimer ................................................................. 254

13.5. Intervención no farmacológica cognitiva informatizada en la enfermedad de Alzheimer .................................................. 257

13.6. Otras técnicas de intervención no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer ................................................................. 259

13.7. Eficacia de la estimulación cognitiva en la enfermedad de Alzheimer............. 261

14. La familia y los cuidadores en la enfermedad de Alzheimer .................. 265

   14.1. Generalidades sobre la atención a la familia........................................ 265
   14.2. Cambios en la familia........................................................................ 267
   14.3. Repartición de responsabilidades en la familia. Cómo surge el cuidador principal.......................................................... 269
   14.4. Motivaciones para la asistencia y tipo de asistencia que ofrece el cuidador................................................................. 271
      14.4.1. Déficits que necesitan asistencia.................................................. 271
      14.4.2. Tareas que realiza el cuidador........................................................ 272
      14.4.3. Tipos más difíciles de asistencia...................................................... 272
   14.5. Cambios en la vida del cuidador principal.......................................................... 273
   14.6. La valoración del cuidador................................................................. 274
   14.7. Modelos de estrés y afrontamiento en la sobrecarga del cuidador........ 275
      14.7.1. Primer elemento del modelo: el estresor......................................... 276
      14.7.2. Segundo elemento del modelo: percepciones y evaluaciones........ 276
      14.7.3. Tercer elemento del modelo: recursos y estrategias de afrontamiento ................................................................. 276
      14.7.4. Cuarto elemento del modelo: resultados para el cuidador.............. 276
   14.8. Los componentes conceptuales del estrés............................................ 277
   14.9. Estresores primarios y secundarios................................................. 278
      14.9.1. Estresores primarios.................................................................. 278
      14.9.2. Estresores secundarios: tensiones del rol y tensiones intrapsíquicas ........................................................................ 279

11
14.10. Condiciones de mediación .................................................. 281
14.11. Uso de estrategias de afrontamiento ........................................ 282
14.12. Procesos de duelo. Grupos de duelo ........................................ 286

15. Aspectos legales que considerar en la enfermedad de Alzheimer .......... 289
15.1. La representación del incapacitado ............................................. 290
  15.1.1. La tutela ........................................................................ 290
  15.1.2. La curatela .................................................................... 296
  15.1.3. El defensor judicial .......................................................... 297
15.2. El proceso de incapacitación ..................................................... 298
  15.2.1. Partes .......................................................................... 298
  15.2.2. Objeto ......................................................................... 299
  15.2.3. Procedimiento ................................................................. 299
  15.2.4. Competencia ................................................................ 299
  15.2.5. Legitimación ................................................................ 300
  15.2.6. Pruebas ....................................................................... 300
  15.2.7. Sentencia ..................................................................... 300
  15.2.8. Reintegración de la capacidad .......................................... 301
  15.2.9. Medidas cautelares .......................................................... 301
  15.2.10. Internamiento voluntario por razón de trastorno psiquiátrico ... 301
15.3. El documento de las voluntades anticipadas (o testamento vital) ....... 302

Bibliografía .................................................................................... 303
7
Neuropsicología
de la enfermedad de Alzheimer

En 1901 Alois Alzheimer, psiquiatra y anatomopatólogo alemán y por entonces residente en Fráncfort, exploró a la paciente Auguste Deter, de 51 años de edad (figura 7.1), que presentaba un cuadro clínico de delirio celotípico, déficit progresivo mnésico y finalmente desarrolló un síndrome de demencia con desorientación, parafasias, reducido nivel de comprensión del lenguaje, dificultades prácticas, agnosia e incapacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria. La exploración neurológica no evidenció signos neurológicos prominentes, si bien el deterioro neuropsicológico fue agravándose paulatinamente y falleció a los 55 años, después de cuatro años de evolución, en un estado de demencia avanzada. En 1906 Alois Alzheimer describió las características clínicas y anatomopatológicas de la paciente en un congreso en Tubinga y posteriormente fueron publicadas en 1907 (Cipriani, Dolciotti, Picchi & Bonuccelli, 2011).

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer (EA) se define como un trastorno multisistémico degenerativo del sistema nervioso central (SNC), clínicamente caracterizado por un inicio insidioso con un deterioro neurocognitivo neocortical difuso y funcional progresivo, con la aparición, en el transcurso de la enfermedad, de alteraciones de la conducta, del estado de ánimo y alteraciones psicóticas (véase el capítulo 8 para el desarrollo de los síntomas psicológicos y conductuales de la EA). La localización de las alteraciones neuropaatológicas se sitúa fundamentalmente en la corteza cerebral, sobre todo en las áreas temporoparietales, donde se observan, histológicamente, depósitos cerebrales de β-amiloide, degeneración neurofibrilar, pérdida neuronal y atrofia cerebral que dan lugar a una alteración de la neurotransmisión colinérgica, principalmente, y no colinérgica (Amirrad et al., 2017; Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017). Si bien la EA es una enfermedad heterogénea, tanto en su presentación como en su expresividad clínica y evolución, el déficit neurocognitivo de la EA habitualmente se inicia con una afectación de la memoria a corto plazo o reciente y de la capacidad de aprendizaje, seguido de la alteración de otros dominios cognitivos como el lenguaje (afasia), el pensamiento abstracto o juicio crítico (síndrome disexecutivo) y el reconocimiento de lugares o personas. En estadios avanzados de la enfermedad, el paciente evoluciona...
a un estado de mutismo casi absoluto, con un deterioro progresivo de sus funciones motoras: ralentización progresiva de los movimientos, rigidez muscular, mioclonias y pérdida progresiva del patrón de la marcha, y una incapacidad para controlar sus funciones fisiológicas más simples. En fase terminales, el paciente permanece encamado, sin capacidad de comunicación verbal o emocional, y en posturas de hipertonía en flexión (Amirrad et al., 2017).

Figura 7.1. Izquierda: retrato de Alois Alzheimer (1864-1915). Derecha: retrato de Auguste Deter (1850-1906). Centro: dibujo original de Alois Alzheimer donde reflejaba los cambios histopatológicos del cerebro de la paciente. Según describió el propio Alois Alzheimer, el estudio macroscópico cerebral objetivó una atrofia cortical, y el estudio microscópico permitió descubrir en el interior de las células nerviosas la existencia de unas lesiones en forma de conglomerados, que el propio Alzheimer denominó degeneración neurofibrilar, que coexistían con las placas seniles como parte de la neuropatología del envejecimiento normal.

7.1. Perfil neuropsicológico

El déficit cognitivo de la EA tiene un inicio insidioso y lentamente progresivo, de meses o años de evolución, con un perfil neuropsicológico que queda definido con la clásica tríada o síndrome afasapraxoagnósico, conjuntamente con una alteración de la memoria declarativa, de las funciones ejecutivas (cuadro 7.1) y cambios psicopatológicos que definen un patrón de afectación neocortical difusa, de predominio inicial en ambas encrucijadas temporoparietales, y límbica (Amirrad et al., 2017; Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017; Scheltens et al., 2017).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Dominio cognitivo</th>
<th>Función cognitiva alterada</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Memoria</td>
<td>– Desorientación temporal.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Amplitud mnésica reducida.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit memoria verbal y visual a corto plazo.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit memoria verbal y visual de trabajo.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit memoria declarativa episódica retrógrada espontánea.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit memoria declarativa semántica retrógrada espontánea.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit memoria declarativa anterógrada verbal y visual espontánea.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit de la capacidad de fijación verbal y visual espontánea.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit de la capacidad de recuerdo verbal y visual a largo plazo.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit de la capacidad de reconocimiento visual y verbal.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Presencia de numerosos falsos reconocimientos.</td>
</tr>
<tr>
<td>Lenguaje</td>
<td>– Déficit de la capacidad de denominación (anomia).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Pérdida de fluidez verbal en el lenguaje espontáneo.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Circunloquios o perífrasis y alteración de la sintaxis.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Parafasias semánticas.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Reducción de la fluencia verbal con consigna semántica.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit de la comprensión verbal y escrita (alexia).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Déficit de la expresión escrita (agrafia) con disortografía.</td>
</tr>
<tr>
<td>Praxis</td>
<td>– Apraxia ideomotora a la orden y por imitación.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Apraxia ideacional.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Apraxia constructiva.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Apraxia del vestirse.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Apraxia de la marcha.</td>
</tr>
<tr>
<td>Gnosis</td>
<td>– Desorientación espacial.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Desorientación personal.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Trastornos de la atención espacial.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Agnosia visual.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Anosognosia o desconocimiento de sus deficiencias.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Asimbolia o reducción de la reacción a estímulos nociceptivos.</td>
</tr>
<tr>
<td>Funciones</td>
<td>– Reducción de la fluencia verbal con consigna fonética.</td>
</tr>
<tr>
<td>ejecutivas</td>
<td>– Dificultades de la abstracción o razonamiento verbal y visual.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Dificultades de planificación.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Capacidad de inhibición disminuida.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Las lesiones histopatológicas propias de la EA se van acumulando muy lentamente durante el curso evolutivo de la enfermedad en fase predemencial asintomática o preclínica. En dicha fase se puede constatar la presencia de amiloidosis cerebral positiva, y adicionalmente puede o no observarse patología de la proteína T-τ en el LCR como indicador de inicio de neurodegeneración o pérdida neuronal. En un reciente metaanálisis se informa de que los sujetos seniles con amiloidosis cerebral positiva, respecto a la amiloidosis cerebral negativa, muestran un menor rendimiento no patológico en test de memoria, de fluencia semántica, de habilidades visoespaciales, en la velocidad de procesamiento de la información, de la memoria verbal de trabajo y en las funciones ejecutivas. Adicionalmente, los sujetos seniles con amiloidosis cerebral y patología de la proteína T-τ positiva muestran menor rendimiento en la función mnésica. Estos datos sugieren que las medidas de rendimiento neuropsicológico pueden ser sensibles para diferenciar la fase preclínica de la EA entre adultos seniles cognitivamente preservados, y, de todos los marcadores neuropsicológicos, se considera que la función mnésica declarativa episódica y semántica retrógrada y anterógrada es la más sensible en la fase preclínica (Duke Han, Nguyen, Stricker & Nation, 2017).

La fase preclínica es seguida de la etapa predemencial sintomática o prodrómica, en la que acontecen sutiles cambios clínicos. Finalmente se instaura la fase demencial, donde se pone de manifiesto la propia EA con su clásico síndrome neuropsicológico (cuadro 7.1) y deterioro funcional que definen clínicamente a dicho trastorno. Habitualmente, y de forma consensuada, se asume que durante los años que preceden al diagnóstico de la EA se van alterando la memoria declarativa semántica y episódica, para ir añadiéndose con posterioridad los otros déficits cognitivos que la definen. No obstante, debido a la heterogeneidad en su expresividad clínica, algunos autores defienden que los pacientes no inician su trastorno con un clásico déficit mnésico, sino que pueden comenzar con un deterioro progresivo de la capacidad espacial, a veces referido como síndrome cortical posterior, mientras otros pacientes lo hacen con déficits progresivos en el lenguaje, etiquetados como una demencia frontotemporal tipo afasia progresiva primaria logopénica. En ambos casos, se observan cambios macroscópicos y microscópicos propios de la EA, como tautopatías, pero en áreas de asociación visual y en el lóbulo temporal, respectivamente (Amirrad et al., 2017; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013; Scheltens et al., 2017).

Clinicamente, es importante poder diagnosticar la EA en la fase prodrómica, en la que en algunos pacientes se pone de manifiesto a través del deterioro cognitivo leve (DCL) amnésico o no amnésico (véase capítulo 1), para así iniciar cuanto antes el tratamiento cognitivo y/o farmacológico o no cognitivo. Dicha fase se inicia, por lo general, con un déficit de la memoria declarativa episódica de evocación espontánea, aunque en otros pacientes se manifiesta con otro déficit neocortical de lenta evolución clínica y siempre sin un deterioro funcional o con una leve dificultad en las actividades avanzadas de la vida diaria. Además de los síntomas neuropsicológicos prodrómicos, no hay que
olvidar que también se pueden poner de manifiesto ciertas alteraciones neuroconductuales, en especial la apatía, la depresión o la irritabilidad. Precisamente, en la fase prodromática es muy importante el diagnóstico diferencial, descartando otras enfermedades médicas o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos que podrían cursar con un déficit mnésico o con alteración neuroconductual (véase capítulo 3). En la fase demencial el paciente acude a consulta clínica acompañado de un familiar, quien refiere, por lo general como queja principal, la presencia de un déficit mnésico de varios meses de evolución o incluso de dos a tres años. Dichos déficits suelen ser negados o minimizados por el propio paciente, en función de su nivel educativo. Es en dicha fase cuando se empieza a desarrollar el síndrome propio de la EA, con o sin alteración neuroconductual, y con afectación funcional de las actividades de la vida diaria (Alberca & López-Pousa, 2011; Amirrad et al., 2017).

7.1.1. La memoria

El déficit mnésico observado en la EA es muy extenso, en la medida que afecta tanto a la capacidad de evocar como a la de recuperar información plenamente consolidada, verbal y más asociada con la pérdida de volumen de sustancia gris, o visual y más asociada con la pérdida de volumen de la sustancia blanca. El déficit de la memoria reciente es tan característico de la EA que se la ha denominado demencia amnésica, como indicador de la intensa y precoz afectación del lóbulo temporal medial. Así, precozmente, se ven afectadas las memorias episódica y semántica, con una severa alteración en la capacidad para recordar hechos recientes y remotos (memoria retrógrada o remota), como subtipos de la memoria declarativa y con preservación de la memoria implícita o no declarativa, e incluso un mejor rendimiento de la memoria autobiográfica a largo plazo. El uso de pistas semánticas para recuperar información correctamente almacenada no es útil en los pacientes con EA, respecto a otras demencias, para recordar eficientemente los datos. Así mismo, y en la misma dirección, la capacidad de recuerdo o evocación espontánea y la de reconocimiento —esta última implica pistas semánticas— están ambas afectadas de forma similar en la EA (Alberca & López-Pousa, 2011; Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

La rapidez del olvido parece relacionarse con la alteración de la transferencia de información, o la consolidación, en un almacenamiento a largo plazo, con mayor impacto en los dos primeros minutos de la retención. La mayoría de los pacientes presentan un claro déficit en la capacidad de aprendizaje y de retención de nueva información. Así, la afectación de la memoria abarca desde el déficit de fijación o memoria anterógrada, el de recuerdo o memoria retrógrada, así como la consolidación del material expuesto. Ello da lugar a falsos reconocimientos y confabulaciones. Dicho déficit mnésico parece correlacionarse con la atrofia cerebral. Justamente, en el test del aprendizaje de 15 pala-
Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer

bras de Rey se ha constatado que el grado de recuerdo inmediato de los primeros ensayos se relaciona con el volumen del polo temporal, de la circunvolución frontal media y del lóbulo parietal inferior, mientras que el rendimiento en el quinto o último ensayo se ha asociado con el grado de atrofia de las regiones mediales del lóbulo temporal y polo temporal, además de las regiones previamente mencionadas. Finalmente, el recuerdo demorado, la recuperación espontánea de la información después de 20 a 30 minutos de su aprendizaje, se ha relacionado con el volumen del hipocampo y la capacidad de reconocimiento demorado con la corteza perirrinal y entorrinal del hipocampo (Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

Los pacientes con la EA muestran, además, una desorientación temporal, lo que contribuye a sus dificultades de la vida cotidiana. El paciente se olvida con mayor facilidad de la fecha del mes que del día de la semana, y el mes que el año o la estación del año. El nivel de desorientación temporal puede indicarnos el grado de evolución de la EA. En las fases avanzadas de la enfermedad, la afectación de la memoria es muy extensa, afectando tanto a la capacidad en el registro de nueva información como a la capacidad para recuperar espontáneamente, o reconocer información plenamente consolidada. De lo descrito, se puede concluir que es una auténtica amnesia, en la medida que el paciente ni aprende ni recuerda, por falta de almacenamiento o consolidación de la nueva información y recuperación de la información memorizada, debido a la afectación de distintos sustratos cerebrales como la atrofia bitemporal, del hipocampo y del cerebro basal anterior. No obstante, algunas funciones mnésicas como la memoria procedural o la memoria incidental, como subtipos de memoria implícita o no declarativa, pueden preservarse hasta estadios tardíos de la EA (Alberca & López-Pousa, 2011; Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017).

7.1.2. El lenguaje

Alois Alzheimer, en su descripción de 1907, ya puso especial atención en el hecho de que la alteración del lenguaje coexistía con los déficits mnésicos característicos. Es frecuente que el trastorno del lenguaje se manifieste de entrada como una pérdida de fluidez verbal o de contenidos, a veces difíciles de diferenciar de la gradual disminución del lenguaje voluntario asociado a un cuadro de apatía. El déficit lingüístico es precoz, aunque muy heterogéneo, siendo la anomia o incapacidad de encontrar nombres el signo neuropsicológico más evidente, relacionado con el déficit de memoria semántica. La anomia, que afecta tanto a los nombres propios como a los comunes, es la forma de presentación clínica más importante (hasta el 10% de los pacientes) y se acaba encontrado en todos los casos avanzados. Así mismo, la fluencia verbal con consigna semántica también se altera precoz e intensamente. El déficit lingüístico que progresa puede etiquetarse como de tipo afásico y sigue un patrón de deterioro
cognitivo que se relaciona con una pérdida gradual de los circuitos neuronales implicados en la función lingüística. Inicialmente se manifiesta como una afasia nominal (por afectación del lóbulo temporal izquierdo), luego con características de afasia sensorial transcortical (por afectación de la encrucijada temporoparietal), y en las fases finales se puede caracterizar como una afasia global (por afectación de la cisura de Silvio en toda su longitud anteroposterior) (Alberca & López-Pousa, 2011; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

En primer lugar, suele afectar al componente semántico, lo que sugiere una afectación de la corteza temporal inferior de predominio izquierdo. Posteriormente, se altera lo sintáctico y morfológico, siendo tardía la alteración del aspecto fonológico, que afecta a la capacidad de producción verbal. De hecho, la capacidad de articulación y la prosodia se conservan hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Ello sugiere una mayor afectación perisilviana izquierda de predominio posterior, inicialmente, que luego se extiende anteriormente. Debido a la evolución clínica, el lenguaje se vuelve elíptico, con abundantes perífrasis o circunloquios (uso de frases en lugar de una palabra) y de parafasias semánticas (sustitución de una palabra por otra de la misma categoría semántica). La alexia y la agrafia (por afectación de la circunvolución angular o área 39 de Brodmann, y supramarginal o área 40 de Brodmann) son relativamente tardías y son sutiles al inicio de la enfermedad, manifestándose, inicialmente, una alteración de la escritura con disortografía que puede estar, en ocasiones, más afectada que la capacidad de producción oral. En la lectura, en fases iniciales, se constatan dificultades en la comprensión del lenguaje escrito complejo, y más adelante, omisiones, sustituciones y errores espaciales que afectan a la mecánica y comprensión lectora (Alberca & López-Pousa, 2011; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

La alteración del lenguaje numérico o matemático es frecuente y precoz, ocasionando dificultades en la vida diaria, con afectación en todas sus modalidades. Los números pierden su valor simbólico, y el paciente es incapaz de hacer un uso correcto del dinero. Adicionalmente, el paciente pierde progresivamente su capacidad de razonamiento matemático. Dicha afectación cognitiva se relaciona con una disfunción del lóbulo parietal inferior y circunvolución temporal inferior izquierda, y posteriormente se implica el lóbulo prefrontal dorsolateral en las funciones de razonamiento y cálculo mental (Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

7.1.3. Las capacidades práxicas

La apraxia, definida como la vertiente neuropatológica de la capacidad gestual, ya aparece en la demencia leve y se correlaciona con el trastorno del lenguaje tipo afásico, empeorando a lo largo del curso de la enfermedad. Este déficit cognitivo puede manifestarse de diferentes formas. Los primeros déficits se evidencian en forma de dificul-
tad en la reproducción o copia de un modelo sencillo (apraxia constructiva), en el espa-
cio bidimensional o tridimensional, y suelen acompañarse de la dificultad de ponerse
la ropa, quitársela o, en fases más avanzadas, recordar el orden de colocación de las
prendas de vestir (apraxia del vestirse). Posteriormente, aparecen dificultades en la re-
producción o imitación de movimientos unimanuales o bimanuales (apraxia ideomotriz
o ideomotora por imitación) seguidas por la alteración en la ejecución de movimientos
manuales simbólicos a la orden (apraxia ideomotriz o ideomotora simbólica) y en la
capacidad para manipular objetos (apraxia ideatoria o ideacional), que afectan al uso
de objetos cotidianos y a las tareas manuales de la vida diaria como comer, cocinar o
coser. En estadios avanzados de la enfermedad el paciente tampoco sabe cómo andar,
dando lugar a la llamada apraxia de la marcha. La precocidad, frecuencia e intensidad
de la apraxia ideomotora es mayor que la de la apraxia ideatoria, si bien ambas están
presentes en el 35% de pacientes con EA leve, en el 58% de los pacientes con EA mo-
derada, y en el 98% de los casos de demencia severa. La presencia de apraxia se ha
relacionado con la reducción o pérdida de volumen de la sustancia gris de la corteza
parietal derecha, para la apraxia constructiva y del vestirse; e izquierda, para la apra-
xia ideomotora e ideacional. La apraxia de la marcha se relaciona con una afectación
del área motora suplementaria bilateralmente (Alberca & López-Pousa, 2011; Jurado,
Mataró & Pueyo, 2013).

7.1.4. Las capacidades gnósicas

Las alteraciones de las capacidades visuales y visoespaciales se manifiestan en el recono-
cimiento de los objetos e integración de las percepciones, así como en la capacidad para
entender y manipular las relaciones de los objetos en el espacio. Estos déficits pueden
aparecer de forma precoz en el curso de la enfermedad. Son las más típicas, conjunta-
mente con los déficits mnésicos, y afectan marcadamente la capacidad del paciente para
las actividades de la vida diaria. Inicialmente, el paciente puede perderse en espacios
poco frecuentes y su desorientación espacial irá progresando paulatinamente a medida
que la EA avanza, hasta perderse en su propia casa. Durante el curso evolutivo de la en-
fermedad el paciente ni reconocerá las caras –al principio, de personas poco habituales, y
progresivamente de los propios familiares– ni los objetos, ni los colores, ni las relaciones
espaciales entre los objetos. Este conjunto de alteraciones gnósicas visuales se relaciona
con las lesiones en la corteza visual asociativa ubicada en los lóbulos occipitales y en
zonas colindantes de los lóbulos parietales. Sin embargo, las agnosias no afectan sola-
mente a la esfera visual. El paciente, en estadios avanzados, puede no reconocer su propio
esquema corporal, con una clara dificultad en la expresión consciente del dolor, mediante
Por afectación frontoparietal, el paciente también puede mostrar una ignorancia o falta de conciencia del déficit (anosognosia) o de *insight*. Esto le lleva a minimizar sus alteraciones cognitivas, y sus quejas se reducen solamente a pequeños problemas mnésicos. Dicha alteración gnósica es frecuente, como lo demuestra el hecho de que no sea el paciente, sino sus familiares, quienes habitualmente busquen ayuda médica cuando el síndrome empieza a ser incompatible con el desarrollo normal de las actividades de la vida diaria, o cuando el propio paciente niega, minimiza o trata de justificar sus síntomas. Los pacientes no suelen expresar reacciones catastróficas cuando se verifican sus déficits cognitivos. Podría decirse que ha olvidado sus olvidos, y a menudo busca, sin expresar angustia alguna, la ayuda de sus propios familiares. Es conocido el signo del giro, en que, al plantearle una pregunta durante la entrevista clínica, el paciente gira la cabeza hacia la persona que lo acompaña, en demanda de ayuda para responder. En otras ocasiones, el relato de lo que le sucede, por parte del familiar, provoca su enfado, negación y defensa encendida de la integridad de sus capacidades, pudiendo incluso llegar a fabular abiertamente si está siendo interrogado sobre sus actividades (Alberca & López-Pousa, 2011; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).

7.1.5. **Las funciones ejecutivas**

Las capacidades ejecutivas son las encargadas del razonamiento, la planificación y la flexibilidad para regular y verificar los patrones de conducta que permiten al sujeto adaptarse al medio y cumplir las normas sociales. El déficit de las capacidades ejecutivas o disfunción ejecutiva se manifiesta en los trastornos de la memoria de trabajo, la búsqueda de semejanzas o diferencias entre dos elementos, la planificación y organización de tareas o proyectos de futuro, en la capacidad de juicio social, la fluidez, la conciencia de enfermedad y en la presencia de apatía, cambios de conducta o de personalidad. Algunos autores señalan que las funciones ejecutivas podrían preceder, en algunos perfiles cognitivos de la EA, a los trastornos del lenguaje y visoespaciales. No obstante, el predominio de una disfunción ejecutiva respecto a un déficit de la memoria declarativa episódica es más característico de una demencia frontotemporal y demencia vascular que de una EA. Por lo general, la afectación frontal no es precoz. La disfunción ejecutiva se relaciona con las lesiones del lóbulo frontal o de los circuitos frontocorticales y frontosubcorticales. Más específicamente, el déficit del razonamiento conceptual se relaciona con la circunvolución frontal superior bilateral, y la reducción de la fluidez verbal con consigna fonética con la circunvolución frontal inferior izquierda o áreas 9 y 46 de Brodmann (Alberca & López-Pousa, 2011; Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017; Jurado, Mataró & Pueyo, 2013).
7.2. Subtipos cognitivos de la enfermedad de Alzheimer

Como se ha descrito previamente, la EA es un síndrome neurodegenerativo tipo demencia caracterizado por un déficit cognitivo difuso neocortical y límbico de inicio insidioso y progresivo, típicamente caracterizado por una pérdida de memoria prominente y precoz. No obstante, la EA es clínicamente muy heterogénea en su semiología y curso evolutivo, con una variabilidad intraindividual e interindividual o entre pacientes no mensurable. Dicha heterogeneidad clínica se dice que está condicionada por numerosas variables biológicas, como la edad, factores genéticos, alteraciones morfológicas e histológicas o alteraciones metabólicas y funcionales cerebrales propias de las EA que definen a cada paciente. Ello ha llevado a que los clínicos se planteen la posible existencia de subtipos de EA con características neurobiológicas y neuropsicológicas propias (Scheltens et al., 2017).

7.2.1. Formas presenil y senil

La primera variable biológica a considerar es la edad de manifestación del déficit neuropsicológico, pudiéndose definir la forma presenil (EAP), cuya clínica aparece antes de los 65 años de edad, y la forma senil (EAS), cuya sintomatología se manifiesta a partir de los 65 años como punto de corte de edad para el inicio de la senectud o la vejez. Sin embargo, algunos autores consideran y defienden que esta primera clasificación es arbitraria y desfasada, debiéndose considerar, adicionalmente a la edad, otras características neurológicas para definir mejor dos subtipos. En el tipo 1, o EAP, la sintomatología se manifiesta antes de los 65 años edad con un marcado déficit de la memoria declarativa o límbica y una tríada neocortical afasoapraxoagnósica prominente, si bien un tercio de los pacientes parecen poder iniciar su semiología por tales signos neocorticales, en lugar del déficit mnésico. Los pacientes muestran un curso evolutivo más rápido con un fallecimiento en relación con su enfermedad neurodegenerativa tipo demencia y una marcada influencia de los factores genéticos. Además, en dicho subtipo de EA se objetiva una más severa o marcada pérdida neuronal, con una destacada atrofia en áreas temporales mediales y una marcada alteración metabólica de la corteza temporoparietal bilateral. En el tipo 2, o EAS, se incluyen los pacientes que inician su clínica a partir de los 65 años. Clínicamente, se caracterizan por una marcada afectación de la memoria declarativa retrógrada, episódica y semántica, y anterógrada con signos neocorticales afasoapraxoagnósicos que pueden ser menos frecuentes o marcados, y con un curso evolutivo de más lenta evolución. Neurológicamente, se constata una atrofia neuronal límbica y neocortical bilateral de la encrucijada parietotemporal, y se observan importantes lesiones vasculares, asociadas estas últimas a la edad. Adicional y proporcionalmente, hay