



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de fin de grado

Revisión sistemática: Diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Alzheimer y LATE en pacientes con deterioro cognitivo.

Revisión sistemática: Diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Alzheimer e LATE en pacientes con deterioro cognitivo.

Systematic review: Differential diagnosis between Alzheimer's disease and LATE in patients with cognitive impairment.

Autor: Héctor Martínez Valdés

Tutor: Rogelio Leira Muíño

Cotutor: José Manuel Aldrey Vázquez

Departamento: Neurología CHUS

Junio, 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

RESUMEN	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
ABREVIATURAS	7
1.INTRODUCCIÓN.....	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	9
2.1.1. Epidemiología	9
2.1.2. Fisiopatología.....	9
2.1.2.1 Hipótesis de la "cascada amiloide"	10
2.1.3. Historia natural de la EA.....	11
2.1.4. Clínica	13
2.1.5. Diagnóstico	13
2.1.6. Cambio de paradigma en la EA	15
2.1.7. Biomarcadores.....	16
2.1.7.1. Sistema AT(N)/AT(N)(C)	17
2.1.8. Fenotipos clínicos de EA	17
2.1.8.1. NIA-AA.....	17
2.1.8.2. IWG-2.....	19
2.2. SNAP (SUSPECTED NON-ALZHEIMER PATHOPHYSIOLOGY)	21
2.2.1. Concepto	21
2.2.2. Etiología	22
2.3. LIMBIC-PREDOMINANT AGE-RELATED TDP43 ENCEPHALOPATHY	22
2.3.1. Epidemiología	22
2.3.2. Fisiopatología.....	22
2.3.2.1. Proteinopatía TDP43	23
2.3.2.2. Esclerosis del hipocampo (HS)	23
2.3.2.3. Genética.....	23
2.3.3. Clínica	23
2.3.3.1. Síntomas cognitivos.....	24
2.3.3.2. Comportamiento	24

2.3.3.3. Síntomas motores	24
2.3.4. Diagnóstico	24
2.3.4.1. Histopatología.....	24
2.3.4.2. Neuroimagen	25
2.3.5. Biomarcadores.....	25
3.FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS A ESTUDIO	26
3.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA	26
3.1.1. Pacientes a estudio	26
3.1.2. Diagnóstico diferencial entre EA y LATE.....	26
3.1.3. Factores clínicos y paraclínicos de ambas enfermedades	26
3.1.4. Diagnóstico precoz de LATE.....	26
3.2. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN Y OBJETIVOS.....	27
4. MATERIAL Y MÉTODOS	28
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	28
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	28
4.3. PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN.....	29
4.4. VARIABLES	29
4.5. FINANCIACIÓN	29
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSIÓN.....	33
6.1. EDAD	33
6.2. SEXO.....	33
6.3. RAZA	33
6.4. CLÍNICA	33
6.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	37
6.5.1. Líquido cefalorraquídeo (LCR).....	37
6.5.2. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	37
6.5.3. Resonancia magnética.....	39
6.5.4. Estudio genético	40
7. CONCLUSIÓN	42
8. BIBLIOGRAFÍA.....	43

RESUMEN

Introducción y marco teórico. La enfermedad de Alzheimer (EA), descrita en 1906, es actualmente la causa más frecuente de deterioro cognitivo en el mundo. Se han desarrollado recientemente criterios operativos basados en biomarcadores que permiten su diagnóstico en vida con elevado grado de precisión. Precisamente, en el contexto de estos criterios, se ha definido el concepto de SNAP para referirnos a aquellos casos que simulan un fenotipo de EA pero en los que se sospecha que la fisiopatología base de la enfermedad no se corresponde con la de la misma. Una de estas entidades es Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE), enfermedad recientemente descrita causada por el acúmulo anómalo de proteína TDP43 en regiones límbicas y que afecta principalmente a sujetos de edad muy avanzada.

Objetivos. Se propone una revisión del concepto LATE y el análisis y comparación de sus criterios clínicos y paraclínicos con los de la EA con el ánimo de intentar detectar diferencias que permitan un diagnóstico más precoz y preciso.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos obtenidos tras la consulta de la base de datos PubMed. Se ha llevado a cabo una búsqueda amplia de todo lo publicado sobre el concepto LATE desde 01/01/2019, en español e inglés y en pacientes mayores de 65 años. En la revisión de cada artículo se han considerado resúmenes, textos completos y bibliografía, con el objetivo de evaluar la calidad del material y la posibilidad de incluir nuevos artículos.

Resultados y discusión. Se han seleccionado 9 artículos para realizar la revisión sistemática tras la evaluación de todos los obtenidos en la búsqueda. Con el objetivo de crear un perfil de LATE que nos permita establecer diferencias con la EA, se ha realizado un análisis de los artículos en cuanto a parámetros clínicos y paraclínicos como edad, sexo, raza, clínica y pruebas complementarias.

Conclusión: En esta revisión se describe un perfil para el diagnóstico de LATE a partir de su epidemiología, clínica y pruebas complementarias. La ausencia actual de biomarcadores específicos para la enfermedad no permite realizar un diagnóstico diferencial de certeza con la EA. Se requiere una mayor investigación en este campo, basada en el desarrollo de biomarcadores y el estudio del fenotipo del paciente con deterioro cognitivo.

Palabras clave: Alzheimer, beta-amiloide, biomarcador, deterioro cognitivo, edad avanzada, IWG-2, LATE, NIA-AA, TDP43.

RESUMO

Introdución e marco teórico. A enfermidade de Alzheimer (EA), descrita en 1906, é na actualidade a causa máis frecuente de deterioro cognitivo no mundo. Recentemente desenvolvéronse criterios operativos baseados en biomarcadores que permiten o seu diagnóstico en vida con alto grao de precisión. Precisamente, no contexto destes criterios, definiuse o concepto SNAP para referirnos a aqueles casos que simulan un fenotipo de EA pero nos que se sospeita que a fisiopatoloxía base da enfermidade non se corresponde coa da mesma. Unha destas entidades é Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE), enfermidade recentemente descrita causada polo acúmulo anormal de proteína TDP43 en rexións límbicas e que afecta principalmente a suxeitos de idade moi avanzada.

Obxectivos: Proponse unha revisión do concepto LATE e a análise e comparación dos criterios clínicos e paraclínicos coa Enfermidade de Alzheimer para tentar encontrar diferenzas que permitan un diagnóstico máis preciso e precoz.

Material e métodos: Revisión sistemática de artigos científicos consultando a base de datos PubMed. Lévese a cabo unha búsqueda ampla de todo o publicado sobre o concepto LATE dende 01/01/2019, en castelán e inglés e pacientes maiores de 65 anos. Révisanse os artigos tendo en conta os resumos, escritos completos e bibliografía, co obxectivo de avaliar a calidade do material e a posibilidade de engadir novos artigos.

Resultados e discusión: Seleccionamos 9 artigos para realizar a súa revisión sistemática e procedeuse á análise dos mesmos en canto a parámetros clínicos e paraclínicos co obxectivo de crear un perfil de LATE que nos permita establecer diferenzas coa EA respecto a idade, sexo, clínica e probas complementarias.

Conclusión: Nesta revisión describimos un perfil diagnóstico de LATE baseándonos na súa epidemioloxía, clínica e probas complementarias. A ausencia actual de biomarcadores específicos para a enfermidade non permite realizar un diagnóstico diferencial preciso coa EA. Requírese unha maior investigación neste campo, baseada no desenvolvemento de biomarcadores e no estudo do fenotipo do paciente con deterioro cognitivo.

Palabras chave: Alzheimer, beta-amiloide, biomarcador, deterioro cognitivo, idade avanzada, IWG-2, LATE, NIA-AA, TDP43.

ABSTRACT

Introduction and theory: Alzheimer's disease, described in 1906, is nowadays the world's most frequent cause of cognitive impairment. Recently, biomarker-based operational criteria has been developed and allows us to make its diagnosis during lifetime with high precision. In this context, SNAP concept has been defined in order to refer to those cases who mimic an EA phenotype but in whom it is suspected that the physiopathology does not correspond with disease's one. Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE) is one of these recently described entities, it is caused by TDP43 protein abnormal accumulation in limbic regions and it mostly affects to the oldest old.

Objective: A LATE concept review has been proposed with an analysis and comparison of the clinical and paraclinical criteria with Alzheimer's disease in order to try to detect differences between them, that allow us a more precise and early diagnosis.

Material and methods: Systematic review of scientific articles found in PubMed database. It has been done a wide research of all that have been published about LATE concept since 01/01/2019, in Spanish and English and patients over 65 years old. Articles' summary, full texts and bibliography have been checked with the objective of evaluating material's quality and the possibility of including some new articles.

Results and discussion: Once having checked those from the research, we have selected 9 articles that will be used in the systematic review. An articles' analysis about clinical and paraclinical criteria has been done in order to create a LATE profile that allow us to stablish differences with Alzheimer's disease in terms of age, sex, race, clinic and complementary tests.

Conclusions: We have described a diagnostic profile of LATE in this review, it is based on its epidemiology, clinic and complementary tests. The current absence of LATE specific biomarkers does not allow us to make a certain differential diagnosis with AD. It is necessary more investigation in this field, based on biomarker's development and the study of cognitive impaired patients.

Key words: Alzheimer, amyloid-beta, biomarker, cognitive impairment, IWG-2, LATE, NIA-AA, oldest old, TDP43

ABREVIATURAS

- ABVD: Actividades básicas de la vida diaria
- ADNC: Alzheimer's Disease Neuropathological Changes (cambios neuropatológicos tipo EA)
- APP: Amyloid Precursor Protein
- CDR: Clinical Dementia Rating
- Cr: Cromosoma
- DCL: Deterioro cognitivo ligero
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- FDG-PET: PET con fluorodesoxiglucosa
- Fig.: Figura
- HS: Hippocampal Sclerosis (esclerosis del hipocampo)
- IWG-2: International Working Group (grupo internacional de trabajo)
- LATE: Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy
- LATE-NC: LATE-Neuropathological Changes
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association (Instituto Nacional del envejecimiento y asociación de Alzheimer)
- PET: Positron Emission Tomography (tomografía por emisión de positrones)
- PSEN1: Presenilina 1
- PSEN2: Presenilina 2
- RM: Resonancia magnética
- SNAP: Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology (entidad fisiopatológica sin sospecha de Alzheimer)
- TC: Tomografía computerizada
- TDP43: Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa

1.INTRODUCCIÓN

El envejecimiento experimentado por la población mundial en las últimas décadas supone un serio problema en cuanto a la demanda social y sanitaria, especialmente desde el punto de vista de la salud pública. El aumento de la esperanza de vida ha provocado un aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas y de forma particular, de las que cursan con deterioro cognitivo. De acuerdo con las previsiones, el número de personas con demencia en el mundo pasará de 47 millones en 2015 a 130 millones en el año 2050¹.

La demencia es un síndrome clínico frecuente en personas mayores de 65 años. Se caracteriza por el deterioro persistente y progresivo de las funciones mentales superiores y el compromiso de la capacidad para desenvolverse con autonomía en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es causa del 50-75% de las demencias, doblando su prevalencia cada 5 años después de los 65 años². Recientemente se ha descrito una nueva enfermedad neurodegenerativa que se ha denominado Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE), cuyo fenotipo clínico puede ser indistinguible del de la forma típica de la EA. El aumento de la prevalencia de estas enfermedades y su creciente impacto en la salud pública impone la necesidad de diferenciar estas dos entidades por las implicaciones que esta distinción tendrá sobre el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes.

En este contexto, se propone una revisión del concepto de LATE y el análisis y comparación de criterios clínicos y paraclínicos de ambas enfermedades (LATE y EA) para intentar detectar diferencias que permitan un diagnóstico más precoz y preciso.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA cursa con deterioro cognitivo e incluye pérdida de memoria, dificultad para el lenguaje y alteración de la función ejecutiva. Asimismo, produce alteraciones en dominios no cognitivos con síntomas psiquiátricos como depresión y síntomas psicóticos que condicionan trastornos conductuales.

2.1.1. Epidemiología

Es la principal causa de demencia en el mundo (50-75%)². Su prevalencia es superior en la población mayor de 65 años, pero no aumenta su frecuencia en los pacientes de edad muy avanzada. En cuanto a sexo, la enfermedad es más prevalente en el sexo femenino aun teniendo en cuenta su mayor expectativa de vida³.

2.1.2. Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EA se define por la presencia de acúmulos de beta-amiloide 42 extracelulares (placas seniles) y de proteína tau intracelulares (ovillos neurofibrilares o degeneración neurofibrilar). Estos acúmulos se depositan de forma dispersa en el córtex cerebral, provocan estrés y disfunción celular, y conducen finalmente a la muerte neuronal.

Es una enfermedad compleja originada por la confluencia e interacción de procesos ambientales, genéticos y epigenéticos⁴. La edad es el principal factor de riesgo asociado a su desarrollo.

En cuanto a **factores ambientales** establecidos, podemos destacar factores modificables como el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus y la inactividad física y mental. Otros factores con menor evidencia incluyen la depresión, la dieta o el bajo nivel educacional⁵.

Podemos clasificar los **factores genéticos** que participan en el desarrollo de la enfermedad según su asociación con formas familiares (menos del 5% de todos los casos de EA) o con formas esporádicas, y su relación con una manifestación temprana o tardía de los síntomas.

Los genes cuya mutación se relaciona con **formas familiares y tempranas** y se transmiten con herencia autosómica dominante son el gen de la APP (Cr. 21), que afecta al 15-23% de los casos, el gen de la PSEN1 (Cr. 14), presente en el 50-60%, y el gen PSEN2 (Cr. 1), el menos frecuente. Estas tres mutaciones darán lugar a la sobreproducción de beta-amiloide (aumento de la ratio beta-amiloide 42/ beta-amiloide 40)⁵.

La trisomía 21 (Síndrome de Down) constituye una forma de EA genéticamente determinada. La copia extra del cromosoma 21 incluye el gen APP, en estos pacientes existe

una sobreproducción de beta-amiloide por lo que desarrollan cambios neuropatológicos típicos de EA alrededor de los 30 años, aunque solo un 50% desarrollan EA sintomática⁶.

La alteración genética relacionada con **formas tardías** de la enfermedad reside en el genotipo del gen que codifica la proteína APOE (Cr. 19). Este gen presenta tres alelos posibles (ApoE2, ApoE3 y ApoE4). Las personas con genotipo ApoE4 en homo o heterocigosis tienen un mayor riesgo de desarrollar una EA esporádica. Aunque ApoE4 es el principal factor de riesgo genético de la EA de comienzo tardío (esporádica), su presencia no es ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de la enfermedad⁶.

2.1.2.1 Hipótesis de la "cascada amiloide"

Formulada ya en 1992 (Hardy), la hipótesis fisiopatológica de la EA más aceptada actualmente es la de la "cascada amiloide" (Figura 1). Esta hipótesis mantiene que la degeneración propia de la EA se inicia a partir del acúmulo anormal de beta-amiloide 42 originado a partir de la escisión inadecuada de la proteína precursora de amiloide intramembrana neuronal, que forma inicialmente oligómeros insolubles con capacidad tóxica demostrada y que acaban concentrándose finalmente en placas seniles.

La formación de estas placas conduce a un aumento de calcio intraneuronal, a un aumento de neurotoxicidad mediada por glutamato y a una alteración del funcionamiento mitocondrial. En esta situación, se desencadenan alteraciones en la proteína tau, que en condiciones normales forma parte de la estructura proteica de los microtúbulos neuronales a los que estabiliza, permitiendo de esta forma el transporte axonal, vital para la supervivencia neuronal. La disfunción neuronal inducida por el acúmulo de placas seniles induce la hiperfosforilación enzimática de tau. Se altera así su conformación estructural (que pasa a adoptar la forma de filamentos helicoidales insolubles), se reduce su afinidad por los microtúbulos y se produce su polimerización en ovillos neurofibrilares intraneuronales. Paralelamente, el proceso descrito provoca cambios neuroinflamatorios con activación de micro y astrogliá que inducen un daño neuronal adicional. Esta es la cascada de eventos que conduce finalmente a la muerte neuronal⁴.

Puesto que la localización cerebral de los ovillos neurofibrilares es predominante en áreas de afectación preferente en la EA (hipocampo, córtex temporal y parietal), y su número se correlaciona con la intensidad de la clínica, se atribuye a éstos la degeneración neuronal típica de la enfermedad.

En el análisis patológico de tejido cerebral de pacientes afectados de EA se ha demostrado una actividad reducida de la acetiltransferasa de la acetilcolina y una disminución de la síntesis, absorción y liberación de este neurotransmisor⁴. Esta disfunción colinérgica deriva de la degeneración de las neuronas colinérgicas y de la pérdida de la transmisión colinérgica, hecho que explica algunos de los síntomas de la enfermedad y que contribuye significativamente al deterioro cognitivo que se observa en la EA.

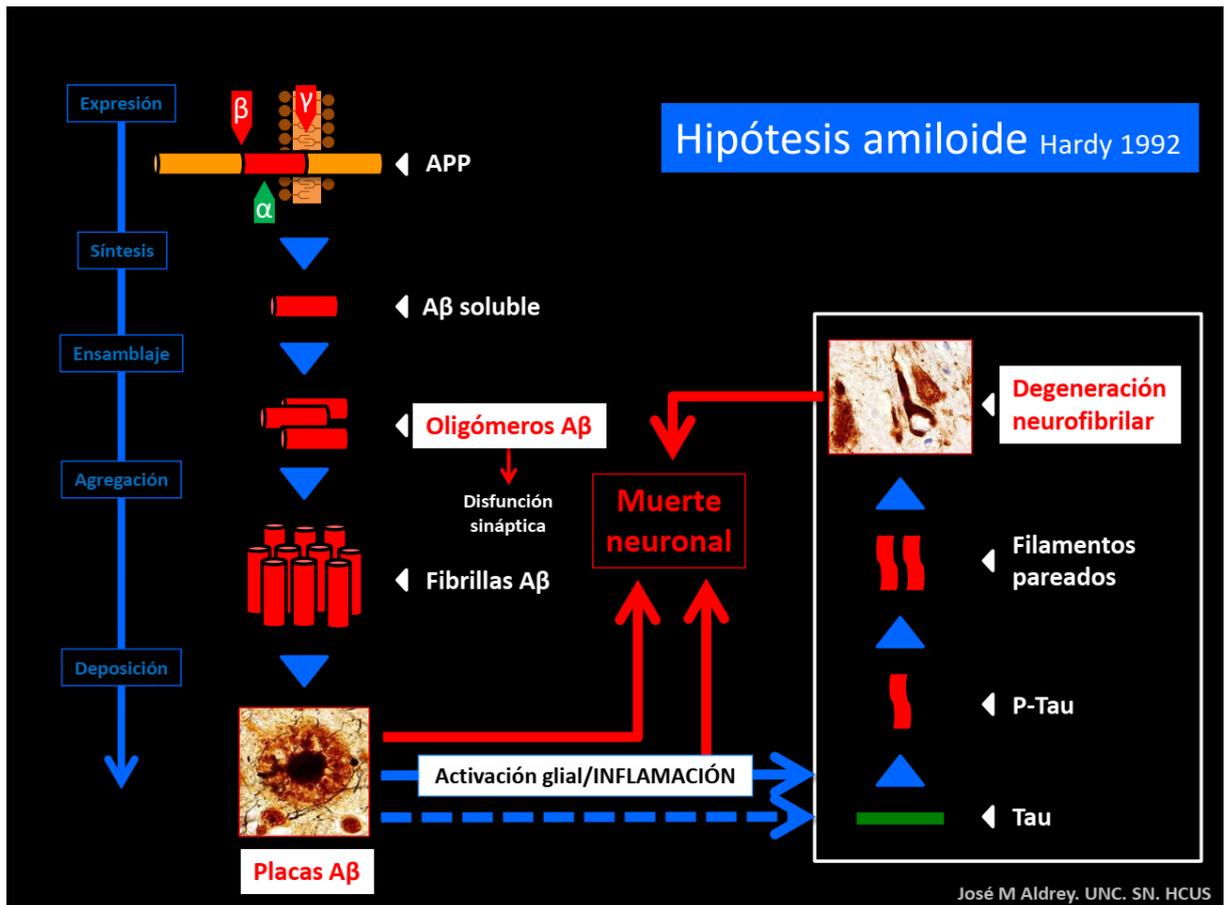


Fig. 1. Hipótesis amiloide

2.1.3. Historia natural de la EA

La evolución de la enfermedad de Alzheimer se enmarca en un *continuum* desde una fase pre-sintomática a una fase sintomática de deterioro cognitivo ligero o demencia clínica.

El National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) establece diferentes estadios de la EA a partir de la presencia o ausencia de marcadores biológicos de la enfermedad, sin tener en cuenta la presencia de síntomas o no⁷. Por otro lado, el International Working Group (IWG-2) diferencia entre estadios preclínicos y estadios clínicos, usando como método de clasificación la presencia o no de síntomas asociada a los biomarcadores⁸. Para establecer la historia natural de la enfermedad nos centraremos en esta última.

El hecho que diferencia los estadios preclínicos y clínicos es la presencia de síntomas. Un paciente se halla en un **estadio preclínico** si NO presenta manifestaciones clínicas de un síndrome amnésico hipocámpico (EA típica), ni de formas atípicas definidas de la enfermedad (variante frontal, posterior, logopénica o asociada a síndrome de Down). En el grupo de estos pacientes asintomáticos, IWG-2 diferencia entre pacientes en riesgo de padecer EA y pacientes presintomáticos⁸.

- Pacientes en riesgo: son aquellos que no presentan síntomas pero muestran la presencia de al menos un biomarcador: descenso de beta-amiloide 42 y aumento de proteína tau total/fosforilada en LCR y/o aumento de retención en PET amiloide.
- Pacientes presintomáticos: son pacientes sin síntomas en los que se demuestra una mutación típica determinista de las formas familiares de EA (APP, PSEN1 o PSEN2) o presentan trisomía 21.

Los pacientes en este estadio pueden evolucionar o no hacia una fase más avanzada y sintomática de la enfermedad, y pueden presentarse clínicamente de forma típica o atípica.

Desde el punto de vista fisiopatológico se acepta que los primeros cambios en la enfermedad, que pueden anteceder incluso en 20 años a la aparición de los primeros síntomas, consisten en un descenso de los valores de beta-amiloide en LCR (con incremento paralelo de su depósito en el parénquima cerebral). A este cambio le sigue un aumento de tau en LCR. Estos cambios delimitan la fase preclínica de la enfermedad. Poco después de detectarse la elevación de tau, comienzan a desarrollarse los primeros cambios clínicos (correlación tau-clínica). En su evolución natural, los pacientes que siguen progresando lo hacen inicialmente a una fase de deterioro cognitivo ligero, sin compromiso funcional (EA prodrómica). Posteriormente desarrollarán demencia de grado ligero y finalmente grados más avanzados de demencia (EA demencia) (Figura 2).

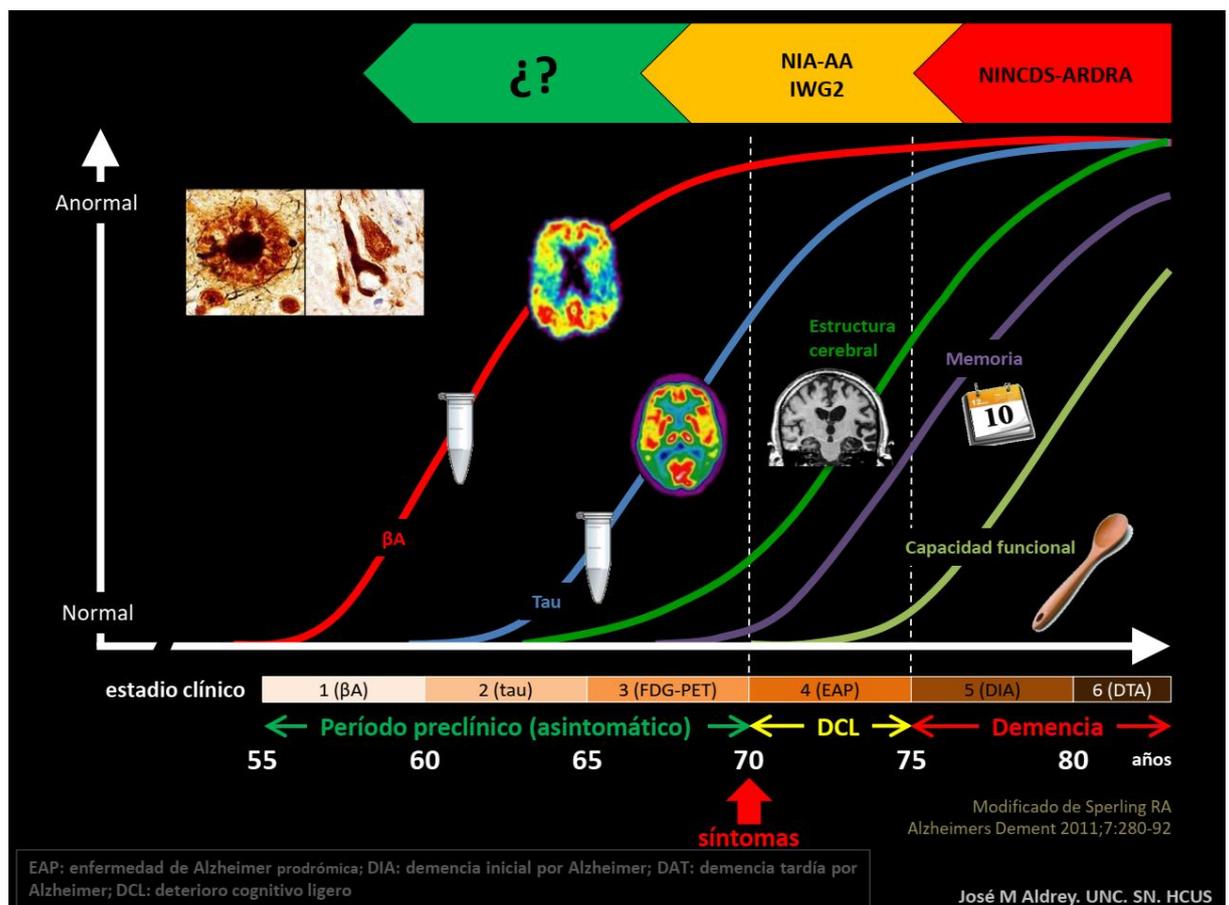


Fig. 2. Historia natural EA

2.1.4. Clínica

Desde el punto de vista clínico, la EA se caracteriza por la afectación de uno (inicialmente) o varios dominios cognitivos (progresión). IGW-2 define en sus criterios el fenotipo clínico típico de la EA como el deterioro precoz y significativo de la memoria episódica (autobiográfica) aislado o asociado a la afectación de otros dominios cognitivos o conductuales, que constituye un síndrome de deterioro cognitivo o demencia. De forma característica, este deterioro debe ser gradual y progresivo durante al menos los 6 últimos meses y el síndrome amnésico debe ser de tipo hipocámpico (evaluado mediante una prueba adecuada que ponga de manifiesto la no mejoría del recuerdo con facilitación mediante claves semánticas).

Además, durante el curso de la enfermedad pueden desarrollarse síntomas que afectan a otros dominios cognitivos, como problemas de orientación temporal y espacial, trastornos de lenguaje, apraxia, disfunción ejecutiva, prosopagnosia (dificultad para reconocimiento de caras) u otros. En cualquier momento de la evolución pueden aparecer manifestaciones neuropsiquiátricas como depresión, ansiedad, delirios, trastornos del sueño y trastornos del comportamiento (conducta alimentaria, sexual, agitación, etc.).

Estos síntomas condicionan un compromiso de la autonomía y capacidad funcional del paciente que afecta inicialmente a actividades complejas, pero acaba afectando también a actividades básicas de la vida diaria. Con la evolución se compromete también la movilidad y se alteran funciones fisiológicas básicas como la capacidad para alimentarse o el control de esfínteres.

2.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico, por lo que la realización de una **anamnesis** lo más completa posible es el punto de partida ineludible. Es necesario establecer con claridad el nivel funcional, la capacidad ejecutiva y el nivel de instrucción previos, para poder caracterizar correctamente los cambios que pueda sugerir la enfermedad. Deben recogerse fundamentalmente:

- Antecedentes personales y familiares relevantes.
- Tratamientos previos, con especial atención a psicofármacos, analgésicos, opiáceos y medicamentos anticolinérgicos.
- Hábitos tóxicos como tabaquismo, consumo de alcohol o sustancias adictivas.
- Inicio y progresión de la sintomatología.
- Fluctuación del deterioro cognitivo, del nivel de consciencia y capacidad de movimiento.
- Alteraciones en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y en la vida social.
- Trastornos conductuales, del sueño o síntomas psicóticos (ideación delirante, alucinaciones, entre otros).

Los datos obtenidos mediante la anamnesis, deben complementarse con una **exploración general y neurológica específica**. Esta última nos permitirá detectar datos semiológicos que nos permitan sospechar la causa del deterioro cognitivo. Es especialmente importante

determinar si existe parkinsonismo, alteración de movimientos oculares o trastorno de la marcha.

El **examen del estado mental** es de vital importancia, pues nos permitirá deducir qué dominios cognitivos se encuentran afectados. Pueden emplearse baterías estructuradas de tests neuropsicológicos (Test Barcelona, CAMCOG y otras), pero desde el punto de vista práctico a menudo se realiza una aproximación inicial mediante tests de cribado como el Minimental test (MMSE, Folstein), el Montreal Cognitive assesment (MoCA) o el test del reloj.

La evaluación diagnóstica debe completarse mediante la **cuantificación del grado de deterioro cognitivo** y la determinación de la **capacidad funcional** del paciente. La escala más utilizada con este fin es la Clinical Dementia Rating (CDR) (Tabla 1). Se basa en la exploración de diferentes dominios cognitivos y de la capacidad de llevar a cabo actividades básicas, sociales y de cuidado personal. Clasifica la cognición en deterioro cognitivo leve, demencia leve, moderada o grave.

Tabla 1. Clinical Dementia Rating (CDR)

Tabla e26.2 Cuantificación global de la demencia. Clinical Dementia Rating (CDR)					
Valoración clínica de la demencia	Grado de deterioro				
	Nada: 0	Demencia dudosa o deterioro cognitivo leve: 0.5	Demencia leve: 1	Demencia moderada: 2	Demencia grave: 3
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves descuidos irregulares	Olvidos leves irregulares, recuerdo parcial de eventos, olvidos «benignos»	Pérdida moderada de memoria, más marcada para hechos recientes; el defecto interfiere en las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; solo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se olvidan con rapidez	Pérdida grave de memoria; solo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado solo a su persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y las finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa	Parece demasiado enfermo como para realizar funciones fuera de su casa
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Solo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo		Necesita consejo	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente

La anamnesis y exploración clínica general y neurológica deben completarse con **estudios complementarios** que permitan descartar otras causas de deterioro cognitivo y un diagnóstico etiológico más preciso.

En todos los pacientes deben realizarse:

- Análisis clínicos: hematimetría, bioquímica, función tiroidea, vitamina B12 y ácido fólico séricos.
- Neuroimagen estructural, mediante TC o RM cerebrales.

En casos seleccionados en los que se den condiciones particulares o sea necesario profundizar en el estudio pueden realizarse además:

- Serología de Lúes y VIH.
- Estudio neuropsicológico extenso mediante pruebas de neuroimagen funcional (FDG-PET) y determinación de biomarcadores fisiopatológicos (LCR y PET con ligando amiloide/tau).

Ante un paciente con sospecha de deterioro cognitivo, es muy importante descartar una etiología no degenerativa y potencialmente reversible, principalmente causas metabólicas o estructurales (Tabla 2).

Tabla 2. Causas potencialmente reversibles de demencia.

VASCULARES	INFECCIOSAS	AUTOINMUNES	TÓXICO-METABÓLICAS	OTRAS
Accidente isquémico	Meningitis	Lupus eritematoso sistémico	Hipotiroidismo	Traumatismos
Encefalitis de Binswanger	Neurosífilis	Enfermedad de Sjögren	Déficit de B12	Trastornos psiquiátricos
Hemorragia intracraneal	SIDA	Esclerosis múltiple	Fallo renal o hepático	Hidrocefalia normotensiva
CADASIL	Enfermedad de Lyme	Encefalitis autoinmune	Enfermedad paratiroidea	Tumores primarios de SNC
Vasculitis	Enfermedad de Whipple	Enfermedad de Hashimoto	Trastornos hidroelectrolíticos	Tumores metastásicos
Angiopatía amiloidea	Leucoencefalopatía multifocal progresiva		Intoxicación por metales pesados	Síndromes paraneoplásicos
	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob		Intoxicación por alcohol, drogas o CO.	

2.1.6. Cambio de paradigma en la EA

En 1984 se establecieron los primeros criterios operativos para el diagnóstico de EA. Eminentemente clínicos, estos criterios permitían el diagnóstico de la enfermedad exclusivamente en fase de demencia y con una baja precisión. Sólo se podía tener un grado de certeza razonable tras el estudio necrópsico al no existir biomarcadores de la enfermedad que

permitiesen anticipar en diagnóstico en vida del paciente. En estas circunstancias, el diagnóstico de EA se apoyaba en un **concepto clínico-patológico**⁹.

En la primera década de este siglo surgieron nuevos estudios sobre la fisiopatología de la enfermedad y se desarrollaron nuevas técnicas diagnósticas, lo que permitió que en 2011 se publicasen los criterios diagnósticos de la NIA-AA que incorporan biomarcadores y permiten incrementar la certeza del diagnóstico en vida y además posibilitan el diagnóstico en fases más precoces de la enfermedad, incluso en estadios presintomáticos. Esto favorece el planteamiento de estrategias terapéuticas nuevas y permite aplicarlas en fases en las que su eficacia puede ser mayor. Desde ese momento el paradigma de la enfermedad cambia de un concepto clínico-patológico a un **concepto clínico-biológico**^{7,8}.

2.1.7. Biomarcadores

La consideración de la EA como un proceso clínico-biológico ha sido posible gracias al desarrollo de biomarcadores. Para la obtención de marcadores biológicos nos centramos principalmente en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), de la estructura y morfología cerebral mediante resonancia magnética (RM) y del metabolismo cerebral mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

Unos biomarcadores aportan certeza sobre el proceso fisiopatológico (beta-amiloide y tau fosforilada en LCR, PET amiloide, PET tau) y son específicos de la EA. Otros reflejan la existencia de disfunción o lesión (neurodegeneración) cerebrales (tau total en LCR, RM, TC, FDG-PET) y son inespecíficos. La combinación de ambos tipos de biomarcadores aporta información sobre el origen de la enfermedad y el estadio evolutivo de la misma. Son de aplicación en estadios preclínicos y clínicos.

Biomarcadores fisiopatológicos:

- Disminución de péptido beta-amiloide 42 en LCR. Este es el marcador más sensible. Se puede detectar 10-15 años antes del debut de la enfermedad.
- Elevación de tau fosforilada en LCR.
- PET con ligando amiloide o tau. El PET-amiloide puede ser positivo hasta 10 años antes del debut de la enfermedad.

Biomarcadores de neurodegeneración:

- Elevación de tau total en LCR. No es específica de EA ya que puede elevarse en otras enfermedades relacionadas con tau.
- Hipometabolismo témporo-parietal observable mediante FDG-PET.
- Atrofia basal-medial temporal (hipocampo) y/o temporo-parietal en RM. Además, la neuroimagen estructural permite detectar causas reversibles de demencia como la hidrocefalia normotensiva.

En 2018, la NIA-AA desarrolló un sistema de clasificación denominado AT(N), que integra la información aportada por biomarcadores y permite establecer distintos perfiles propios de la Enfermedad de Alzheimer y los diferencia de los pertenecientes a otras etiologías (Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology, SNAP). A pesar de que NIA-AA no se centra en la

sintomatología de la enfermedad, se podría añadir (C) al sistema AT(N) para referirse a la presencia o no de síntomas cognitivos⁷.

2.1.7.1. Sistema AT(N)/AT(N)(C)

Este sistema recoge con siglas la situación en que un paciente se encuentra respecto a los biomarcadores. Así, A o estatus amiloide y T o estatus tau hacen referencia a cambios fisiopatológicos específicos que definen la EA. Por otro lado (N) o neurodegeneración y (C) o cognición no son condiciones específicas y por ello van entre paréntesis. Cada letra puede tomar un valor positivo (+) o negativo (-) acorde con los resultados en las pruebas complementarias ya mencionadas. A continuación, se especifican en qué casos cada uno de estos parámetros se considera positivo.

A: Agregados de beta- amiloide.

- Existe un descenso de beta-amiloide 42 en LCR, o un descenso de la ratio beta-amiloide 42/ beta amiloide 40.
- La PET con ligando amiloide es positiva.

T: Agregados de Tau (ovillos neurofibrilares).

- Existe elevación de tau fosforilada en LCR.
- La PET con ligando tau es positiva.

(N): Neurodegeneración o daño neuronal.

- Hay evidencia de daño neuronal en RM.
- Se observa hipometabolismo en FDG-PET.
- Existe elevación de tau total en LCR.

(C): Síntomas cognitivos presentes.

2.1.8. Fenotipos clínicos de EA

Para hablar de los fenotipos clínicos de la enfermedad debemos diferenciar, de nuevo, entre las dos corrientes de clasificación, NIA-AA y IWG-2. Ambas utilizan los biomarcadores como método de clasificación, aunque estos cobran mucha más importancia en la clasificación de NIA-AA.

2.1.8.1. NIA-AA

NIA-AA establece una clasificación clínico-biológica sin tener en cuenta la presencia o ausencia de síntomas en el paciente, basándose principalmente en los perfiles de biomarcadores mediante el sistema AT(N) (Tabla 3). Estos perfiles no aparecen de forma secuencial en los pacientes⁷.

Según la cascada de amiloide, para poder hablar de EA el perfil AT(N) tiene que presentar agregado de beta-amiloide positivo (A+). De no ser así, se puede descartar esta entidad como causa del deterioro y los cambios neuropatológicos.

Tabla 3. Perfiles AT(N). Adaptado de [7].

PERFIL			DEFINICIÓN	
A	T	(N)		
-	-	-	Fenotipo normal	
+	-	-	Cambio neuropatológico típico de EA	Continuum de la EA
+	+	-	EA	
+	+	+	EA	
+	-	+	EA más enfermedad concomitante no EA	
-	+	-	Cambio neuropatológico no EA	
-	-	+		
-	+	+		

Por otra parte, NIA-AA también ha desarrollado un sistema de clasificación numérico basado en la clínica (deterioro de dominios cognitivos) y que sería solo aplicable a los pacientes que pertenezcan al continuum de la Enfermedad de Alzheimer, es decir, aquellos con A+. Este sistema establece una clasificación en seis estadios que podemos combinar con los perfiles AT(N): a) A+T-(N)-, b) A+T+(N)-, c) A+T+(N)+ y d) A+T-(N)+⁷. De esta forma puede establecerse un estadio personalizado para cada paciente (p.e. Estadio 1b, 2c, etc.).

- **Estadio 1.** Individuos asintomáticos. No impacto en la vida diaria.
- **Estadio 2.** Inicio del deterioro cognitivo, se pueden afectar dominios diferentes a la memoria. Puede haber ligero deterioro en el comportamiento. No impacto en la vida diaria.
- **Estadio 3.** Mayor deterioro cognitivo, con evidencia de empeoramiento. Impacto ligero en la vida diaria, sobre todo para actividades complejas.
- **Estadio 4.** Demencia ligera. Impacto en la vida diaria con dificultad para las actividades instrumentales de la vida diaria. Requieren asistencia de forma ocasional.
- **Estadio 5.** Demencia moderada. Impacto en la vida diaria con dificultad para las actividades básicas de la vida diaria. Requieren asistencia de forma diaria para estas actividades.
- **Estadio 6.** Demencia severa. Impacto en la vida diaria con incapacidad para llevar a cabo el cuidado propio. Totalmente dependientes para la vida diaria.

NIA-AA también nos ofrece la posibilidad de combinar los perfiles de forma independiente e indiferente (no solo los pertenecientes al continuum) con tres estadios cognitivos: sin deterioro cognitivo, deterioro cognitivo ligero y demencia clínica⁷ (Tabla 4).

- Sin deterioro cognitivo: **Enfermedad de Alzheimer preclínica**. Paciente sin afectación de dominios cognitivos. Totalmente independiente para la vida diaria.
- Deterioro cognitivo ligero (DCL): **Enfermedad de Alzheimer prodrómica**. El paciente presenta afectación objetiva de uno o varios dominios cognitivos, no tiene por qué estar afectado por síndrome amnésico como debut. No hay repercusión para las actividades de la vida diaria, profesional o social. El paciente es independiente.
- Demencia: **Enfermedad de Alzheimer con demencia**. El paciente presenta afectación objetiva de dos o más dominios cognitivos, no tiene por qué estar afectado por síndrome amnésico como debut. Repercusión en la vida diaria. El paciente ya no es totalmente independiente.

Tabla 4. NIA-AA. Perfiles combinados. Adaptado de [7].

PERFIL AT(N)	ESTADIOS COGNITIVOS		
	Sin deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo ligero	Demencia
A+T-(N)-	Cambio neuropatológico de Alzheimer preclínico	Cambio neuropatológico de Alzheimer con DCL	Cambio neuropatológico de Alzheimer con demencia.
A+T+(N)-	EA preclínica	EA prodrómica	EA con demencia
A+T+(N)+			
A+T-(N)+	EA con enfermedad concomitante sin deterioro cognitivo	EA con enfermedad concomitante y DCL	EA con enfermedad concomitante y demencia

2.1.8.2. IWG-2

IWG-2 establece una clasificación fenotípica basada en dos puntos principales: la presencia o no de síntomas clínicos típicos o atípicos de la Enfermedad de Alzheimer y la positividad o no de marcadores biológicos o genéticos⁸.

Así IWG-2, respecto a la presencia de síntomas divide entre fenotipos preclínicos y fenotipos clínicos.

Fenotipos preclínicos (asintomático y presintomático):

- **Paciente asintomático en riesgo de padecer EA**
 - Clínica: No síndrome amnésico hipocampal ni deterioro de la memoria episódica. No fenotipo clínico de EA atípica.
 - Biomarcadores (al menos uno). Descenso de beta-amiloide 42 y aumento de de tau total/fosforilada en LCR y/o PET con ligando amiloide positivo.

- **Enfermedad de Alzheimer presintomática**

- Clínica: No síndrome amnésico hipocampal ni deterioro de la memoria episódica. No fenotipo clínico de EA atípica.
- Genética: Presencia de mutación en APP, PSEN1 o PSEN2, o evidencia de Trisomía 21 (Síndrome de Down).

Fenotipos clínicos (típico y atípico):

- **Enfermedad de Alzheimer típica**

- Clínica: Deterioro gradual y progresivo de la memoria episódica durante al menos seis meses, de forma aislada o en combinación con deterioro de otros dominios cognitivos. Evidencia de síndrome amnésico hipocampal con afectación de la memoria episódica, comprobado mediante test específicos.
- Biomarcadores (al menos uno): Descenso de beta-amiloide 42 y aumento de tau total/fosforilada en LCR. y/o PET con ligando de amiloide positiva y/o presencia de mutación en APP, PSEN1 o PSEN2.

- **Enfermedad de Alzheimer atípica**

- Clínica (al menos uno):
 - Variante posterior:
 - Occipitotemporal: deterioro de la percepción visual y/o de la capacidad de reconocer objetos, símbolos o caras.
 - Biparietal: deterioro de las funciones visuoespaciales.
 - Variante logopéica. Deterioro de la capacidad lingüística.
 - Variante frontal de la EA. Cambios en el comportamiento como apatía o desinhibición. Deterioro de la capacidad ejecutiva.
 - EA asociada a Síndrome de Down.
- Biomarcadores (al menos uno). Descenso de beta-amiloide 42 y aumento de tau total/fosforilada en LCR y/o PET con ligando de amiloide positiva y/o presencia de mutación en APP, PSEN1 o PSEN2.

- **Enfermedad de Alzheimer mixta**

- Clínica (al menos uno): Fenotipo clínico de EA típica o atípica.
- Biomarcadores (al menos uno). Descenso de beta-amiloide 42 y aumento de tau total/fosforilada en LCR y/o PET con ligando de amiloide positiva.
- Enfermedad concomitante:
 - Enfermedad cerebrovascular:
 - Historia de accidente cerebrovascular y/o afectación cerebral focal.

- RM con evidencia de lesiones vasculares, enfermedad de pequeño vaso, infartos lacunares o hemorragia cerebral.
- Demencia con cuerpos de Lewy:
 - Síntomas extrapiramidales, alucinaciones o fluctuación de la consciencia.
 - PET con ligando de dopamina o DATSCAN anormales.

2.2. SNAP (SUSPECTED NON-ALZHEIMER PATHOPHYSIOLOGY)

La clasificación de la NIA-AA (2011) permitió desarrollar el concepto clinico-biológico de la EA y, gracias al desarrollo de los biomarcadores de la enfermedad y el sistema AT(N), establecer una serie de perfiles compatibles con el continuum de la enfermedad. Pero hemos visto ya, al describir el sistema AT(N), que surgen perfiles no compatibles con EA. Puesto que en estos casos el proceso fisiopatológico de base no es la EA, estos perfiles se engloban dentro del concepto genérico de SNAP (Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology).

2.2.1. Concepto

Según Jack (2016), el concepto de SNAP está basado en biomarcadores y engloba aquellos perfiles que presentan niveles normales de beta-amiloide y marcadores anormales de neurodegeneración¹⁰ (Tabla 5).

Tabla 5. Perfiles AT(N) que conforman el concepto SNAP.

PERFIL AT(N)	DEFINICIÓN
A-T+(N)-	Cambios neuropatológicos no EA
A-T-(N)+	
A-T+(N)+	

Típicamente se ha utilizado el término SNAP para referirse a sujetos clínicamente normales y sujetos con deterioro cognitivo ligero, pero puede ser aplicado a cualquier caso en el que los perfiles de beta-amiloide sean negativos (A-) y haya evidencia de cambios neurodegenerativos [(N)+], independientemente de la clínica.

SNAP está presente en aproximadamente el 23% de los sujetos clínicamente normales por encima de los 65 años y en el 25% de los sujetos con deterioro cognitivo ligero. Suele afectar a pacientes de edad avanzada y se presenta con un fenotipo similar a la EA.

2.2.2. Etiología

En el término SNAP se incluyen una serie de entidades que se van a mimetizar clínicamente con la EA y que abren un campo nuevo en el diagnóstico diferencial. Algunas de estas entidades son:

- Lesiones cerebrales anoxo-axónicas.
- Enfermedad por gránulos argirófilos.
- Taupatía asociada a la edad (PART).
- Alfasinucleinopatías.
- Taupatías primarias.
- Esclerosis del hipocampo sin TDP43.
- Limbic-predominant age-related TDP43 Encephalopathy (LATE).

2.3. LIMBIC-PREDOMINANT AGE-RELATED TDP43 ENCEPHALOPATHY

Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE) es una nueva entidad descrita en 2019 por Nelson que mimetiza clínicamente a la Enfermedad de Alzheimer, lo que dificulta ampliamente el diagnóstico diferencial entre ambas.

LATE engloba anteriores conceptos como esclerosis del hipocampo, esclerosis del hipocampo asociada a la edad, demencia con esclerosis del hipocampo, enfermedad por TDP43 en el anciano y enfermedad por TDP43 con esclerosis¹¹.

Por definición, LATE es una proteinopatía por TDP43 con o sin esclerosis del hipocampo asociada a un síndrome amnésico¹¹.

2.3.1. Epidemiología

LATE afecta principalmente a pacientes mayores de 80 años, siendo este un criterio importante para la diferencia con otras entidades causantes de demencia¹¹. En cuanto a sexo y etnia, ajustando por edad y nivel educacional, no hay evidencia de que estos estén relacionados con la susceptibilidad a LATE¹².

Se estima que un 15-20% de los pacientes diagnosticados de demencia tipo EA en edad avanzada corresponderían realmente a casos de LATE¹⁰. Por otra parte, LATE se presenta de forma más frecuente asociada a EA que como una entidad aislada¹¹⁻¹²⁻¹³.

2.3.2. Fisiopatología

Como ya se ha mencionado, LATE es una proteinopatía por TDP43 con o sin esclerosis del hipocampo (TDP43+ y HS +/-)¹¹.

TAR DNA-binding protein (TDP43, transactive response DNA binding protein 43 kDa, 414 aminoácidos) es una proteína codificada en el ser humano por el gen TARDBP que participa en la regulación de la expresión genética (transcripción y traducción) uniéndose al ADN/ARN y ejerciendo funciones en la represión transcripcional, el empalme de ARNm y en

la regulación traslacional¹⁴. Se expresa en la mayoría de las células y tejidos. TDP43 es principalmente una proteína nuclear y menos frecuentemente se halla en el citoplasma celular (5-20%)¹⁰. Puede aparecer en cerebros de pacientes mayores de 80 años con degeneración frontotemporal o esclerosis lateral amiotrófica, asociadas con frecuencia a esclerosis de hipocampo o a EA.

2.3.2.1. Proteinopatía TDP43

La proteinopatía TDP43 se origina por la disregulación de la actividad de TDP43 y la aparición de esta en citoplasma neuronal en forma de cuerpos de inclusión y como acúmulos en el núcleo neuronal (fosforilada), neuritas, oligodendroglía y astrocitos.

El acúmulo es casi siempre bilateral y afecta a estructuras límbicas (amígdala, hipocampo y/o giro frontal medio). También ha sido descrito en bulbo olfatorio, neocórtex, ganglios basales y tronco¹¹⁻¹⁴.

2.3.2.2. Esclerosis del hipocampo (HS)

La HS consiste en la pérdida de células neuronales y astrocitosis en la formación hipocampal¹⁵. Aparece hasta en el 40% de los casos de LATE, pero su presencia no es suficiente ni necesaria para el diagnóstico. Es unilateral en 40-50% de los casos. La HS está relacionada con epilepsia, hipoxia, hipoglucemia, infecciones y neurodegeneración¹¹.

2.3.2.3. Genética

Nelson establece cinco genes que podrían actuar como factores de riesgo para el desarrollo patológico de LATE. Los dos primeros genes que fueron relacionados con la entidad son el gen GRN (granulin, Cr. 17q) y el gen TMEM106B (transmembrane protein 106B, Cr. 7p). Más tarde se establecería su relación con ABCC9 (ATP-binding cassette sub-family member 9, Cr. 12p) y con KCNMB2 (potassium channel subfamily member 9, Cr. 3q)¹¹.

La asociación genética más llamativa es la de LATE con el alelo APOE4. APOE4 es el principal factor de riesgo genético para el desarrollo de EA esporádica⁶, por lo que su asociación con LATE sugiere un mecanismo común en ambas patologías. Al igual que en EA, APOE4 no es una condición ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de LATE. Además, APOE4 no parece ser frecuente en estos individuos. Según Jack, la proporción de portadores del alelo APOE4 entre los pacientes con perfil clínico-biológico SNAP es de un 13%, mucho menor que la que presentan los pacientes con EA preclínica (40%)¹⁰.

2.3.3. Clínica

LATE se caracteriza por provocar un síndrome amnésico de evolución gradual que puede incorporar múltiples dominios cognitivos, y que acaba condicionando dificultad para realizar las ABVD. Suele comenzar más allá de los 80 años.

De acuerdo con Besser, podemos considerar la clínica de LATE en tres aspectos: síntomas cognitivos, alteraciones del comportamiento y síntomas motores¹⁶.

2.3.3.1. Síntomas cognitivos

Casi todos los pacientes con LATE debutan con síntomas cognitivos (97%) como fallos en la memoria o función ejecutiva, de forma similar a otras demencias.

En cuanto a la memoria, según Wilson, la asociación de LATE con el deterioro de la memoria episódica y la memoria de trabajo es evidente hasta 9 y 16 años respectivamente antes de la muerte del paciente. Sin embargo, la memoria semántica (significados) y la capacidad de percepción parecen mantenerse en buen estado hasta pocos años antes de la muerte¹⁷.

La fluencia del lenguaje suele estar conservada en LATE, mientras que en pruebas de memoria diferida (lista de palabras) suelen observarse alteraciones. Esto se entiende si consideramos que la fluencia verbal se relaciona con la función neocortical mientras que la memoria diferida se asocia con el hipocampo¹⁵.

Estos pacientes, en estadios avanzados de la enfermedad, presentan frecuentemente problemas de orientación (97.8%)¹⁶.

2.3.3.2. Comportamiento

En estadios de deterioro cognitivo ligero, los pacientes con LATE presentan más a menudo ánimo depresivo (44%). Cuando la enfermedad es más avanzada, en fase de demencia, observamos en estos pacientes una disminución de la prevalencia de alucinaciones tanto visuales como auditivas respecto a otras entidades (9.7% y 1.4% respectivamente)¹⁶.

2.3.3.3. Síntomas motores

Los síntomas motores no son frecuentes como debut de la enfermedad (<1%), hecho que constituye una diferencia con otras demencias. En estadios avanzados, observamos que trastornos motores como la alteración de la marcha, caídas o temblor aparecen con menos frecuencia que en otras entidades¹⁶.

2.3.4. Diagnóstico

No se ha descrito hasta el momento ningún marcador, ni en LCR, ni mediante PET que cumpla las exigencias para establecer criterios diagnósticos. Por este motivo el diagnóstico de certeza es únicamente posible mediante estudio necrópsico en aquellos pacientes en los que exista sospecha de la entidad¹¹.

2.3.4.1. Histopatología

Para establecer el diagnóstico se recomienda el estudio inmunohistoquímico de TDP43 simplificado en tres áreas cerebrales: amígdala (estadio 1, temprano), hipocampo (estadio 2, intermedio) y giro frontal medio (estadio 3, avanzado)¹¹. Para el diagnóstico histológico es suficiente determinar la afectación de una región anatómica, es decir, podemos determinar un estadio 2 con detección de TDP43 en hipocampo sin necesidad de afectación amigdalár.

El acúmulo de TDP43 es una característica necesaria para hablar de LATE, y puede estar acompañada o no de esclerosis del hipocampo. Cerebros con esclerosis del hipocampo pero sin TDP43 (TDP43-/HS+) no representarían LATE. TDP43+/HS- (5-40%) representan una fase temprana en el continuum LATE hacia TDP43+/HS+.

La detección de TDP43 no es exclusiva de esta entidad, sino que puede aparecer en otras como la EA, la enfermedad por gránulos argirófilos, la taupatía glial o la demencia con cuerpos de Lewy. Por ello, se recomienda el estudio de presencia/ausencia de LATE como una entidad independiente, aun cuando existan acúmulos de beta-amiloide, tau o alfa-sinucleína.

2.3.4.2. Neuroimagen

En cuanto a pruebas de imagen se ha descrito un patrón específico de LATE en resonancia magnética: atrofia (interna y externa) del lóbulo temporal medial, junto con hallazgos de atrofia también en lóbulo frontal inferior, lóbulo temporal anterior y córtex insular.

El volumen del hipocampo se encuentra disminuido, pero no podemos afirmar que sea una característica específica de esta patología puesto que podemos encontrar una disminución del volumen del hipocampo también en otras entidades¹⁸. En aquellos casos en los que aparece esclerosis del hipocampo, esta suele ser asimétrica.

En estudios mediante FDG-PET, se ha propuesto un patrón de hipometabolismo en el lóbulo temporal medial como marcador diagnóstico antemortem¹⁸.

2.3.5. Biomarcadores

Siguiendo las recomendaciones de la NIA-AA, podemos asociar con LATE los siguientes perfiles AT(N):

- **Perfil A-T-(N)+.** Se asume que (N)+ se debe a una patología diferente de EA y, como se ha mencionado antes, si demostramos un hipometabolismo en el lóbulo temporal medial, podemos suponer que LATE está implicada y es la causa de neurodegeneración.
- **Perfil A+T-(N)+.** Tiene una interpretación similar a la del anterior, pero debido a que el amiloide beta es positivo, podemos sospechar que existe una EA con LATE como enfermedad concomitante¹¹.

3.FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS A ESTUDIO

3.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA

La pregunta formulada para esta revisión es la siguiente: **¿Es posible realizar un diagnóstico diferencial precoz entre EA y LATE en pacientes con deterioro cognitivo?**

Para formular la pregunta a estudio utilizaremos el sistema PICO, acrónimo que se define como P (pacientes a estudio), I (intervención), C (comparación) y O (Resultados). Así la pregunta PICO que definimos para este trabajo es la siguiente:

- P: Pacientes con deterioro cognitivo.
- I: Diagnóstico diferencial entre EA y LATE.
- C: Factores clínicos y paraclínicos de ambas enfermedades.
- O: Diagnóstico precoz de LATE.

3.1.1. Pacientes a estudio

Para tratar de establecer un diagnóstico diferencial precoz entre EA y LATE nos centraremos en los pacientes de edad más avanzada con deterioro cognitivo. Por encima de los 80 años la prevalencia de LATE es mayor, por lo que tiene mayor probabilidad de ser la etiología causante de demencia.

3.1.2. Diagnóstico diferencial entre EA y LATE

En 2019 Nelson define el concepto de LATE, una entidad patológica cuya clínica se mimetiza con la de la Enfermedad de Alzheimer¹¹.

Debido al progresivo envejecimiento de la población, las enfermedades que cursan con deterioro cognitivo están aumentando su prevalencia, por lo que surge la necesidad de incorporar estas nuevas entidades al diagnóstico diferencial de los casos con demencia.

3.1.3. Factores clínicos y paraclínicos de ambas enfermedades

Para intentar establecer un diagnóstico diferencial precoz de LATE en relación con la EA, vamos a analizar una serie de parámetros clínicos y paraclínicos.

- Epidemiología: edad, sexo, raza
- Clínica
- Pruebas complementarias: estudio de LCR, PET, RM y estudio genético.

3.1.4. Diagnóstico precoz de LATE

En base al análisis de factores clínicos y paraclínicos, se tratará de establecer diferencias entre ambas entidades que puedan ayudar al diagnóstico precoz de LATE. Esto puede ayudar a

establecer un perfil fenotípico de la entidad y a avanzar en el desarrollo de biomarcadores y tratamientos para esta entidad.

3.2. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN Y OBJETIVOS

Ante la reciente descripción de una nueva enfermedad neurodegenerativa que se ha denominado Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy (LATE), cuyo fenotipo clínico puede ser indistinguible del típico de la Enfermedad de Alzheimer (EA), surge la necesidad de diferenciar estas dos entidades por las implicaciones sobre el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes.

Con ese objetivo, se propone una revisión del concepto de LATE y el análisis y comparación de criterios clínicos y paraclínicos de ambas enfermedades (LATE y EA) para intentar detectar diferencias que permitan un diagnóstico más precoz y preciso.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En este estudio se ha llevado a cabo una revisión sistemática de artículos científicos utilizando la base de datos PubMed, con limitación de fecha (artículos publicados desde el año 2019), en los idiomas inglés y español.

Ante la escasez de publicaciones sobre Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy no se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y en la mayoría de los casos el texto completo, además de las referencias bibliográficas. Después de la revisión se eliminaron seis artículos por mostrar escasa utilidad para la revisión y se añadieron otros tres por las referencias de la bibliografía.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se ha llevado a cabo una búsqueda en Pubmed de artículos y revistas científicas publicados por autores, sociedades y asociaciones profesionales a nivel internacional sobre la recientemente descrita entidad Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy, su contexto clínico y las posibles herramientas diagnósticas.

Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés. Se puso como límite de publicación artículos publicados desde el año 2019, y un límite de edad en mayores de 65 años. Se analizaron además referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

Por tanto, los criterios de búsqueda empleados fueron los siguientes:

- Tipo de documentos: Todos los artículos publicados tanto en inglés como en español, desde 2019 y en pacientes de 65 años o más. No se establecieron filtros por país.
- Temática: Todos los artículos que tratasen sobre Limbic-predominant Age-related TDP43 Encephalopathy.

Se obtuvieron así 12 artículos (Tabla 6).

Tabla 6. Estrategia de búsqueda

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
PubMed (Medline)	<p>Search: limbic-predominant age-related tdp43 encephalopathy Filters: English, Spanish, Aged: 65+ years, from 2019/1/1 - 3000/12/12</p> <p>("limbic-predominant"[All Fields] AND "age-related"[All Fields] AND "tdp43"[All Fields] AND ("brain diseases"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "brain diseases"[All Fields] OR</p>	12

	"encephalopathies"[All Fields] OR "encephalopathy"[All Fields]) AND ((english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (aged[Filter]))	
--	--	--

4.3. PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN.

En una primera fase de selección, los artículos obtenidos fueron revisados en cuanto a títulos y lectura de su resumen.

Tras esta primera fase, se procedió a la lectura completa de los artículos. Se excluyeron dos artículos por no ser útiles conceptualmente para la revisión. Se añadieron tres artículos tras evaluación de las referencias bibliográficas.

En un segundo tiempo, empleando los mismos parámetros de búsqueda, se obtuvieron cinco artículos nuevos. Una vez revisados, cuatro de ellos fueron desechados por no ajustarse al objetivo de la revisión, mientras que uno de ellos fue incluido en el trabajo.

Finalmente, junto el marco teórico expuesto, se procede a la revisión sistemática de los 9 artículos seleccionados.

4.4. VARIABLES

Con el objetivo de establecer un diagnóstico diferencial EA y LATE, se establecen una serie de variables clínicas y paraclínicas que serán evaluadas de forma cualitativa en la bibliografía escogida anteriormente.

- Epidemiología: edad, sexo, raza.
- Clínica.
- Pruebas complementarias: biomarcadores en LCR, Tomografía por emisión de positrones, RM y estudio genético.

4.5. FINANCIACIÓN

El estudio no contó con financiación externa de ningún tipo.

5. RESULTADOS

Tras el proceso de selección de artículos de forma sistemática, se realiza el siguiente diagrama de flujo PRISMA con el objetivo de ilustrar los resultados obtenidos de la búsqueda (Figura 3).

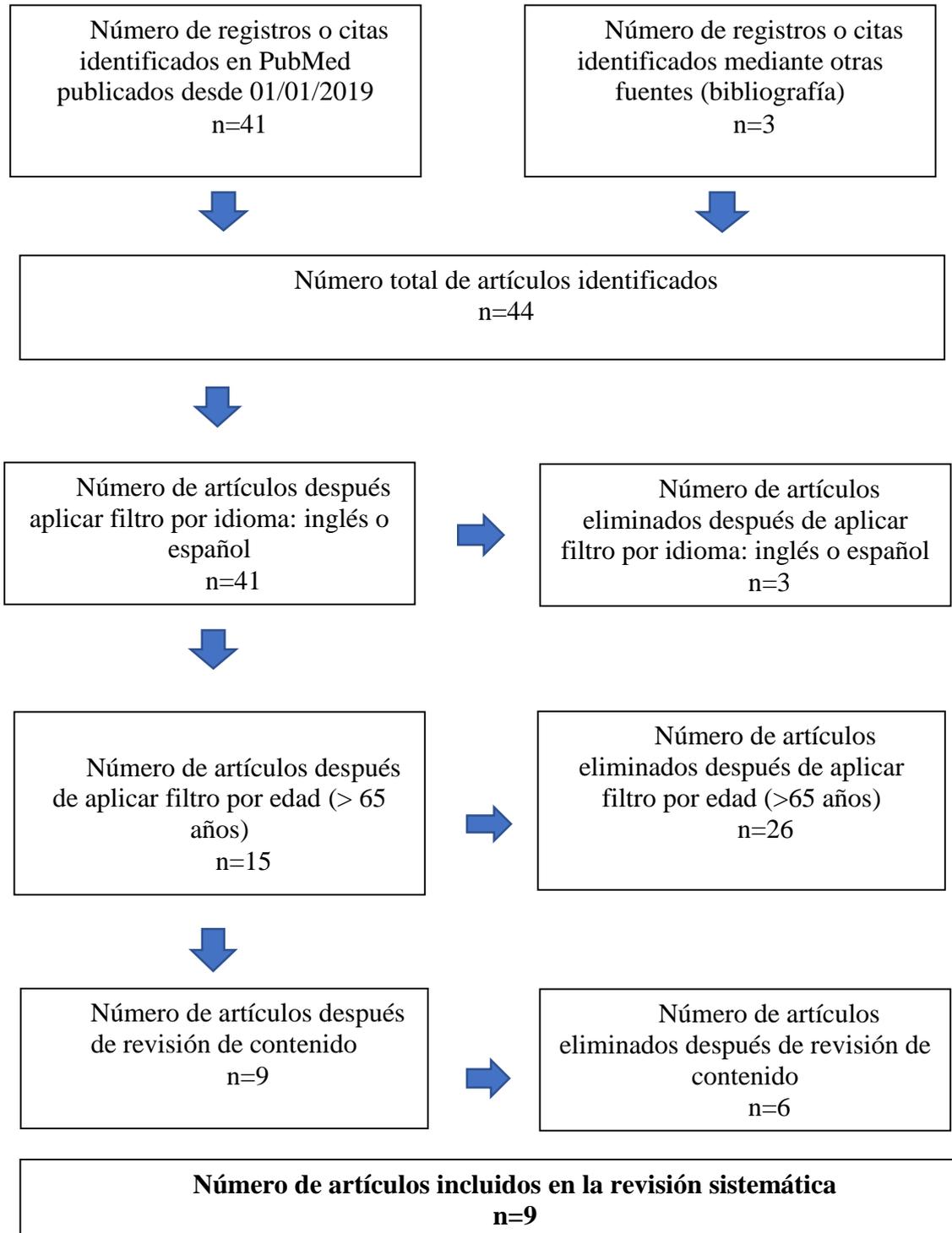


Fig.3. Diagrama de flujo PRISMA

A continuación, se recogen los artículos seleccionados para la revisión (Tabla 7).

Tabla 7: Artículos seleccionados para la revisión.

*Artículo obtenido de la revisión bibliográfica

TITULO	AUTORES	PUBLICACIÓN
Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report.	Nelson PT et al	2019, Junio
Limbic-predominant age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological Associations	Besser LM et al	2020, Marzo
Limbic-predominant age-related TDP-43 Encephalopathy, ADNC pathology, and cognitive decline in ageing.	Kapasi A et al	2020, Octubre
Limbic-predominant age-related TDP-43 Encephalopathy in Black and White decedents.	Nag S et al	2020, Octubre
Resistance and resilience to Alzheimer's disease pathology are associated with reduced cortical pTau and absence of Limbic-predominant age-related TDP-43 Encephalopathy in a community-based cohort.	Latimer CS et al	2019, Junio
Putative risk alleles for LATE-NC with hippocampal sclerosis in population-representative autopsy cohorts.	Hokkanen SRK et al.	2020, Marzo
Postmortem neurodegenerative markers and trajectories of decline in cognitive systems.*	Wilson RS et al	2019, Febrero
Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features.*	Nelson PT et al	2011, Mayo
FDG-PET in tau-negative amnesic dementia resembles that of autopsy-proven hippocampal sclerosis.*	Botha H et al	2018, Abril

Siete artículos han sido publicados entre 2019 y 2020, y otros dos publicados en 2011 y 2018. A excepción de Wilson (2019), todos los artículos publicados entre 2019 y 2020 tienen como tema central Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE), siendo Nelson (2019) el primer artículo en el que se define la entidad.

Wilson (2019) trata la evolución del deterioro cognitivo en diferentes entidades. Nelson (2011) describe clínica y patológicamente la esclerosis del hipocampo asociada a la edad, si bien esta es una condición que ha englobado en el término LATE desde su definición. Botha (2018) realizan un estudio con FDG-PET en el que establecen perfiles de captación diferentes al típico asociado a EA, y que pueden ser útiles para la caracterización de LATE.

Una vez realizada la selección de artículos para la revisión sistemática, cada uno de ellos fue analizado siguiendo la pregunta PICO anteriormente formulada: ¿Es posible realizar un diagnóstico diferencial precoz entre EA y LATE en pacientes con deterioro cognitivo?

En la tabla 8 se exponen los artículos anteriormente seleccionados en función de las variables a revisión fijadas: edad, sexo, raza, clínica y pruebas complementarias (LCR, PET, RM y estudio genético). Los parámetros más tratados son la clínica y el estudio genético, con 6 y 5 artículos, seguidos de la edad, con 4 artículos. El resto de parámetros se trataron en 3 o menos artículos.

Tabla 8. Artículos revisados según las variables a estudio

EDAD	SEXO	RAZA	CLÍNICA	LCR	PET	RM	GENÉTICA
Nelson PT ¹⁵	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹	Nelson PT ¹¹
Besser LM ¹⁶		Nag S ¹²	Besser LM ¹⁶		Botha H ¹⁸	Latimer CS ¹⁹	Hokkanen SRK ²⁰
Kapasi A ¹³			Kapasi A ¹³			Botha H ¹⁸	Nelson PT ¹⁵
Nelson PT ¹¹			Latimer CS ¹⁹				Botha H ¹⁸
			Wilson RS ¹⁷				Nag S ¹²
			Nelson PT ¹⁵				

6. DISCUSIÓN

6.1. EDAD

En 2011, Nelson ya establece que la esclerosis de hipocampo asociada a la edad se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes por encima de los 85 años, y que en estos pacientes es frecuente el acúmulo de proteína TDP43¹⁵. Hoy en día, esta entidad ha sido englobada por el término LATE.

LATE parece afectar principalmente a los más ancianos. Nelson mantiene que su frecuencia aumenta por encima de los 85 años y que hasta en un 15-20% de los pacientes de edad avanzada diagnosticados de demencia tipo EA, estos síntomas podrían ser atribuidos a LATE¹¹.

Besser establece en 80 años la edad en la que comienza a aumentar la frecuencia de LATE, en contraposición a lo que ocurre en EA, que disminuye su prevalencia en edades muy avanzadas¹⁶. Similar afirmación establece Kapasi, que determina que la aparición de LATE es más frecuente por encima de los 90 años, mientras que con la edad avanzada la aparición de EA empieza a frenarse (*plateau*)¹³.

En el resto de artículos no se hace referencia a edad de aparición de forma específica por lo que no han sido incluidos en este punto.

6.2. SEXO

No existe evidencia suficiente para determinar diferencias entre sexos en la probabilidad de padecer LATE¹¹.

6.3. RAZA

Nelson mantiene que no existe evidencia suficiente para establecer que existen diferencias étnicas o raciales en cuanto a susceptibilidad para padecer LATE¹¹.

En 2020, Nag estudia una muestra con 76 sujetos de raza negra y 152 sujetos de raza blanca con el objetivo específico de establecer la existencia o no de diferencias raciales en la frecuencia de LATE. El estudio concluye que no existen diferencias significativas ni en clínica ni en distribución patológica en diferentes razas y que, además, estas se ven afectadas por igual en los diferentes dominios cognitivos, incluida la memoria¹².

6.4. CLÍNICA

Nelson define LATE como una entidad causante de un síndrome amnésico con deterioro

marcado de la memoria episódica, que puede presentar afectación de múltiples dominios cognitivos y de la capacidad de desarrollo de las actividades de la vida diaria¹¹. Esta descripción clínica coincide con la que caracteriza a la EA, ya que LATE es una entidad que se mimetiza clínicamente a la EA.

Como rasgos definitorios de la entidad, Nelson describe un deterioro cognitivo más gradual respecto al de la EA mientras que, si ambas entidades coexisten en un sujeto, el deterioro será mayor y más rápido que en cualquiera de ellas por separado. Además, se ha descrito que los pacientes en riesgo de padecer LATE tienen una fluencia verbal (asociada al córtex cerebral) prácticamente conservada, mientras que presentan dificultad para repetir una lista de palabras de forma diferida (capacidad asociada al hipocampo). En cuanto al comportamiento parece que estos pacientes tienen una mayor tendencia a la agitación y a conductas agresivas¹¹.

Besser estudia una muestra de 616 pacientes (253 con cambios neuropatológicos típicos de LATE) y divide la clínica de LATE en síntomas cognitivos, síntomas conductuales y síntomas motores, y los contrapone a los observados en entidades no LATE, entre ellas la EA. Establece que, al igual que en entidades no LATE, estos pacientes debutan con síntomas cognitivos como el deterioro de la memoria episódica¹⁶.

Como puntos definitorios de lo que puede ser el fenotipo clínico típico de LATE, Besser destaca el ánimo depresivo como propio de estadios de deterioro cognitivo ligero (CDR 0.5)¹⁵. En estadios de demencia clínica (CDR 1, 2 o 3), destaca un mayor deterioro en la capacidad de orientación. En cuanto al comportamiento en estos estadios avanzados, es destacable la inferior prevalencia de alucinaciones visuales o auditivas¹⁶. Los trastornos de la marcha, las caídas y los temblores son los tres síntomas motores más prevalentes en sujetos que presentan entidades no LATE en estadios avanzados. Lo contrario ocurre en los pacientes afectados por LATE, por lo que podemos afirmar que los síntomas motores no son frecuentes en estos pacientes¹⁶.

Kapasi desarrolla un estudio con 1356 sujetos de edad avanzada en el cual se realiza un seguimiento a pacientes con deterioro cognitivo y posteriormente se establecen tres grupos en cuanto a lesiones anatomopatológicas (necropsia): pacientes con cambios neuropatológicos típicos de LATE (LATE-NC), pacientes con cambios neuropatológicos típicos de EA (ADNC) y pacientes con cambios neuropatológicos combinados. En su serie es más frecuente la aparición de LATE de forma combinada con EA, que LATE como una entidad aislada^{10,12,13}.

Al igual que Nelson, Kapasi afirma que los pacientes con cambios típicos de LATE parecen tener un deterioro cognitivo progresivo más lento que aquellos con cambios típicos de EA. En aquellos en los que están presentes ambas enfermedades el deterioro avanza de manera mucho más rápida (incluso el doble) y más profunda que en cualquiera de los anteriores grupos. En los casos en los que LATE se manifiesta con esclerosis de hipocampo el deterioro parece ser mayor que cuando éste no está presente¹³.

En los test neuropsicológicos (Tabla 9), destaca un menor deterioro de funciones globales, memoria episódica, memoria de trabajo, memoria semántica, velocidad de percepción y habilidad visuoespacial en los pacientes con cambios neuropatológicos LATE,

que en aquellos con cambios típicos de EA. En los pacientes con patología combinada el deterioro es mayor que en cada entidad por separado en todos los dominios anteriores.

Tabla 9. Resultados test neuropsicológicos. Adaptada de [13]
Valores: media (desviación estándar).

CLÍNICA	NORMAL n=378	LATE n=91	EA n=535	LATE+AD n=352	p-valor
DETERIORO GLOBAL	-0.25 (0.87)	-0.71 (1.09)	-1.03 (1.18)	-1.75 (1.18)	<0.001
MEMORIA EPISÓDICA	-0.07 (1.02)	-0.72 (1.33)	-0.99 (1.36)	-1.91 (1.28)	<0.001
MEMORIA SEMÁNTICA	-0.44 (1.10)	-0.94 (1.39)	-1.33 (1.61)	-2.25 (1.91)	<0.001
MEMORIA DE TRABAJO	-0.26 (0.90)	-0.51 (1.00)	-0.77 (1.13)	-1.12 (1.14)	<0.001
VELOCIDAD PERCEPCIÓN	-0.68 (1.10)	-0.95 (1.10)	-1.26 (1.17)	-1.79 (1.10)	<0.001
HABILIDAD VISUOESPACIAL	-0.25 (0.97)	-0.30 (0.92)	-0.59 (1.09)	-0.96 (1.10)	<0.001

En un estudio sobre los sujetos resilientes y resistentes a EA, Latimer describe la asociación de LATE con estos pacientes. Los pacientes resilientes y resistentes a EA son aquellos sujetos de edad avanzada que no muestran demencia clínica, teniendo los primeros los cambios neuropatológicos típicos de la enfermedad. Este trabajo establece que los cambios neuropatológicos típicos de LATE aparecen más frecuentemente en el contexto de demencia tipo EA que en aquellos resilientes o resistentes a la enfermedad. Por ello se sugiere que la presencia de acúmulos de TDP43 juega un papel relevante en el desarrollo de clínica en pacientes con EA¹⁹.

Wilson estudió la memoria episódica, semántica, de trabajo y la velocidad de percepción en una muestra de 915 sujetos que posteriormente a su fallecimiento se sometieron a estudio histopatológico para determinar el tipo de patología que presentaban. En aquellos que mostraron patología tipo EA, el deterioro de la memoria episódica y de la velocidad de percepción apareció de media 16 años antes del fallecimiento, la alteración de la memoria semántica hasta 12 años antes de la muerte y la memoria de trabajo se mostró estable hasta 4 años antes de fallecer¹⁷.

En los sujetos con cambios neuropatológicos tipo LATE, la memoria episódica y de trabajo se vieron afectadas hasta 9 y 16 años antes de la muerte, respectivamente. La memoria semántica y la velocidad de percepción se mantuvieron estables hasta pocos años antes del fallecimiento¹⁷. (Figura 4)

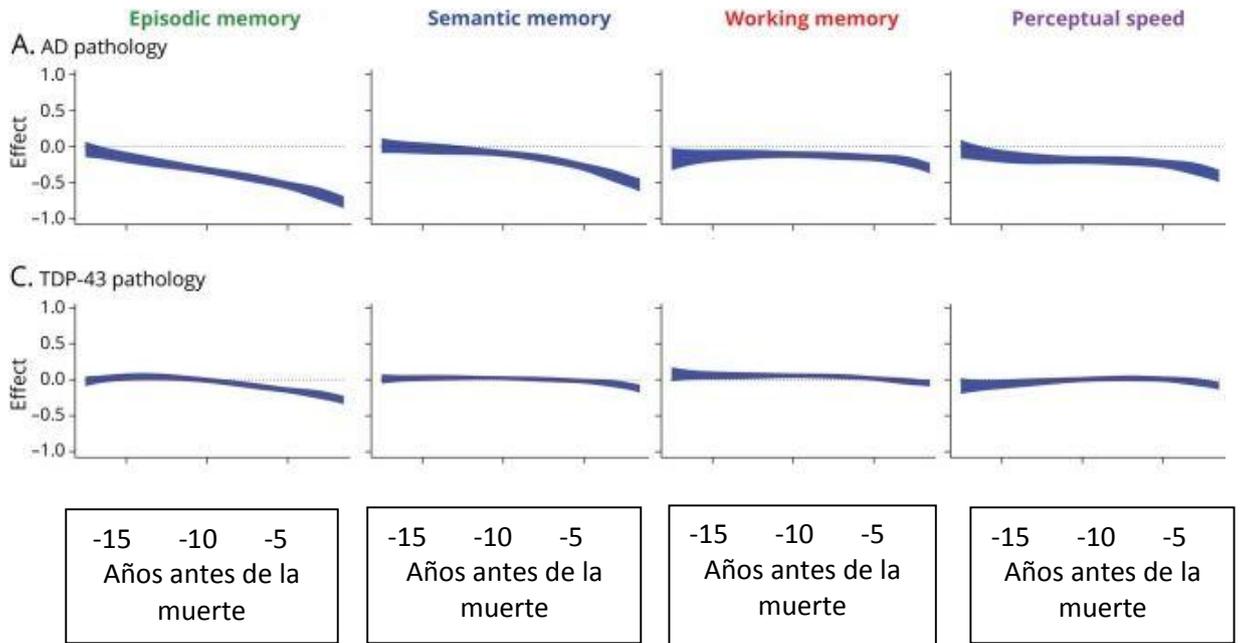


Fig.4. Deterioro en los diferentes dominios. Adaptado de [17].

En 2011, Nelson estudia una muestra de 1110 individuos con el objetivo de establecer un fenotipo clínico que ayudase a distinguir la Esclerosis del hipocampo asociada a la edad (hoy LATE) de otras entidades como la EA. Los sujetos con LATE alcanzaron mejores puntuaciones en test de fluencia verbal y peores puntuaciones en test de repetición diferida que los pacientes con EA. Por ello, establecen como hallazgo de sospecha de LATE la presencia de fluencia verbal conservada con deterioro de la repetición diferida, en pacientes añosos con deterioro cognitivo incipiente¹⁵.

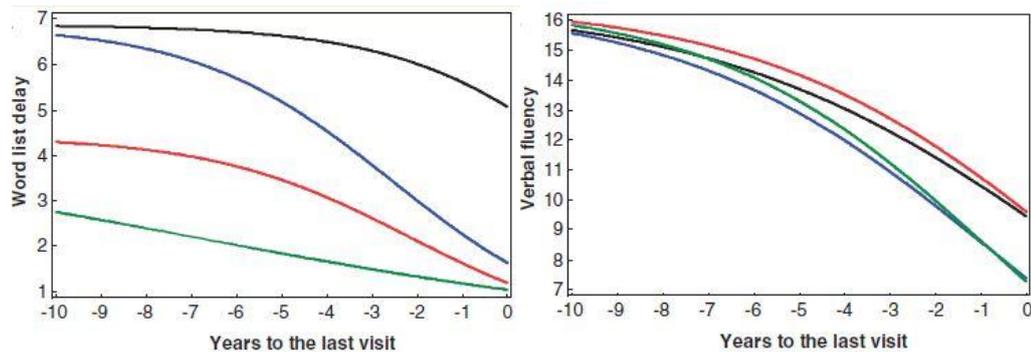


Fig. 5. Test de repetición diferida y fluencia verbal. Adaptado de [15].
Línea negra: no EA, no LATE; Línea azul: EA; Línea roja: LATE; Línea verde: EA+LATE

La figura 5 muestra los resultados de test de repetición diferida (izquierda) y test de fluencia verbal (derecha) y su evolución en los años previos a la muerte. En ellos podemos observar como la fluencia verbal se mantiene preservada en sujetos con LATE, incluso con

mejores puntuaciones que los sujetos normales. Sin embargo, la repetición diferida muestra un deterioro marcado. También es destacable señalar que las peores puntuaciones en ambos test aparecen en los pacientes que presentan enfermedad concomitante LATE y EA.

6.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

6.5.1. Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El estudio de LCR en pacientes con inicio de deterioro cognitivo nos sirve de ayuda para poder establecer un diagnóstico precoz de la entidad causante. Para ello, es útil establecer un perfil AT(N) con los hallazgos en LCR y neuroimagen. Nelson, en 2019, establece dos perfiles que nos pueden hacer sospechar de LATE como causa de síndrome amnésico: A-T-(N)+ para LATE como entidad aislada, y A+T-(N)+ para EA con LATE como entidades concomitantes¹¹.

En cuanto a LCR, apoyan un perfil de LATE como entidad única hallazgos de niveles no descendidos (normales) de beta-amiloide 42 (A-) y la no elevación (valores normales) de tau fosforilada (T-).

A día de hoy no existe ningún biomarcador en LCR que nos permita establecer un diagnóstico definitivo de LATE.

6.5.2. Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET con ligandos de amiloide y de tau contribuyen a la categorización del perfil AT(N). Cuando ambas PET son negativas (Figura 6), y hay evidencia de cambios morfológicos en RM, podemos establecer una sospecha de LATE como entidad única¹¹.

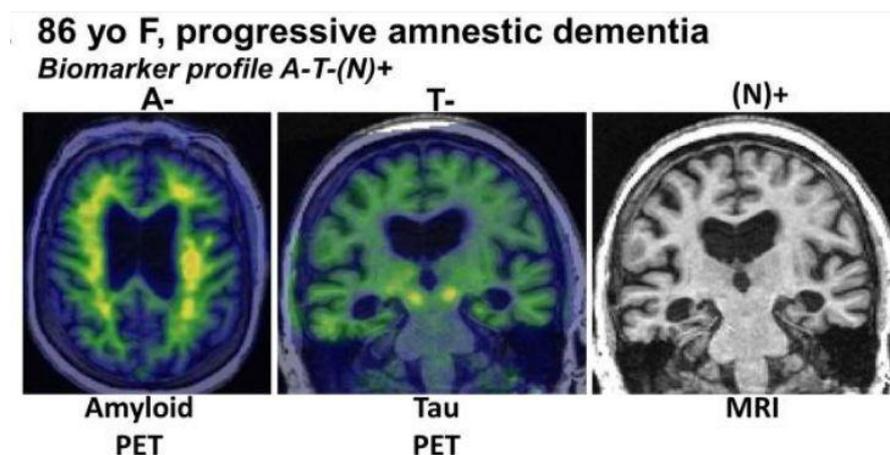


Fig. 6. Pruebas de imagen. Adaptado de [11].

Cuando la PET con ligando amiloide es positiva y la PET con ligando tau es negativa (Figura 7), y existen cambios morfológicos en RM, puede establecerse la sospecha de posible

enfermedad de Alzheimer con LATE concomitante¹¹.

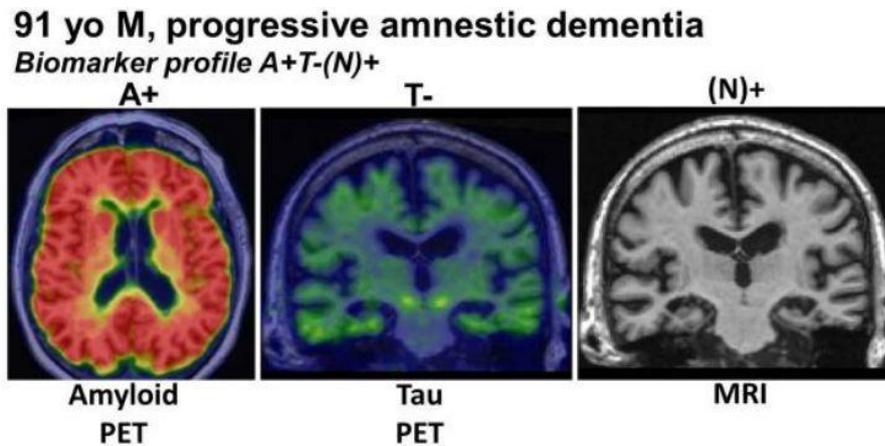


Fig. 7. Pruebas de imagen. Adaptado de [11].

Actualmente no existen ligandos para PET específicos de LATE que nos permitan establecer un diagnóstico de seguridad.

Botha realiza un estudio en el que participan 24 sujetos con síndrome amnésico que cumplen criterios de deterioro cognitivo ligero (8) y de Enfermedad de Alzheimer (16). Los pacientes disponían de informes previos de PET con ligando amiloide y tau, de ellos 9 eran negativos para tau (5, amiloide positivo; 4, amiloide negativo) y el resto eran positivos para ambos ligandos. Posteriormente, estos sujetos fueron sometidos a FDG-PET. El principal hallazgo fue que, en los individuos con deterioro cognitivo ligero o demencia y PET tau negativa, se halló un patrón de hipometabolismo (FDG) en lóbulo temporal medial y córtex cingulado posterior. Este patrón de hipometabolismo se asemeja al encontrado en pacientes con LATE confirmado mediante autopsia¹⁸. En pacientes con PET tau positiva, el patrón de hipometabolismo tiende a afectar, además, al lóbulo temporal inferior y parietal lateral. En la figura 8 se ilustra la ratio de metabolismo entre el lóbulo temporal inferior y medial. Puede observarse como la ratio de metabolismo inferior/medial es mayor en los pacientes afectados de LATE, ya que en ellos no hay hipometabolismo en el lóbulo temporal inferior.

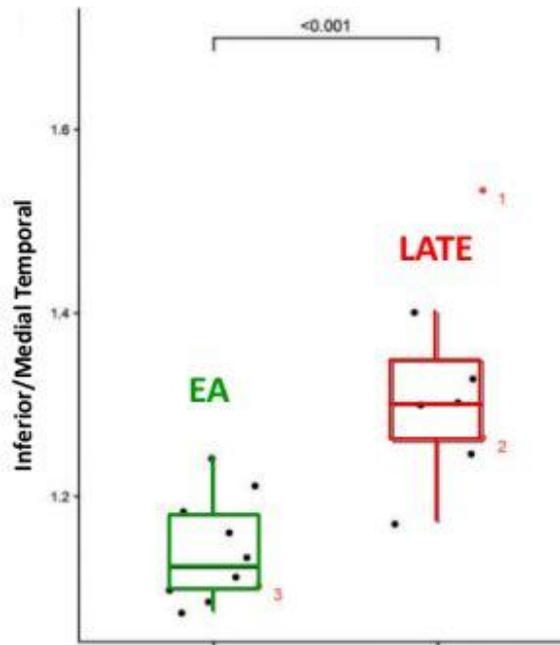


Fig.8. Ratio de metabolismo. Adaptado de [18].

Como conclusión Botha propone que un patrón de hipometabolismo en lóbulo temporal medial puede ser utilizado como marcador antemortem de LATE¹⁸.

6.5.3. Resonancia magnética

Individuos con LATE demostrada mediante autopsia presentaron RM con atrofia de lóbulo temporal medial y anterior, frontal inferior y corteza insular¹¹. Este patrón de atrofia se correlaciona con la disposición de los acúmulos de TDP43 en la histología, por lo que este hallazgo podría ser utilizado como herramienta diagnóstica de LATE. En los casos en los que la atrofia se acompaña de esclerosis de hipocampo, la atrofia hipocampal suele ser asimétrica y progresar en sentido rostro-caudal. La atrofia de hipocampo en LATE tiende a ser mayor que en pacientes con cambio neuropatológico tipo EA.

Latimer suscribe esta idea al resaltar que existe una correlación demostrada entre LATE y una mayor atrofia de hipocampo en RM premortem¹⁹.

En cuanto a hallazgos morfológicos, Botha describe que, tanto en pacientes tau-negativos (LATE) como pacientes Tau-positivos (EA), el volumen del hipocampo está disminuido, siendo mayor esta disminución en los primeros. A pesar de esto, establece que no existen diferencias significativas entre ambos grupos. Respecto a la atrofia temporal medial, mantiene también que el grado de atrofia es similar en los dos grupos¹⁸.

6.5.4. Estudio genético

LATE se ha puesto en relación con cinco genes que podrían estar implicados en el desarrollo de sus lesiones características¹¹.

- Granulin (GRN) en cromosoma 17q
- Transmembrane protein 106B (TMEM106B) en cromosoma 7p
- ATP-binding cassette sub-family member 9 (ABCC9) en cromosoma 12p
- Potassium channel subfamily member 9 (KCNMB2) en cromosoma 3q
- Gen codificador de APOE4 en cromosoma 19

En 2020, Hokkanen, a partir de un total de 744 donantes cerebrales provenientes de tres poblaciones europeas, estudia las asociaciones de los cambios neuropatológicos tipo LATE con la presencia de polimorfismos SNP en GRN, TMEM106B y ABCC9.

Como resultado de la anterior investigación, fueron confirmadas la asociación del polimorfismo rs5848 C/T y T/T en el gen GRN y el polimorfismo rs1990622 A/A en el gen TMEM106B con la presencia de cambios típicos de LATE con esclerosis de hipocampo. Por el contrario, no se pudo determinar dicha asociación con el polimorfismo rs704178 del gen ABCC9²⁰.

Por otro lado, en la EA está demostrada la asociación con genes considerados como factores de riesgo, tres de ellos relacionados estrechamente con las formas familiares y tempranas (APP, PSEN1 y PSEN2). El gen que codifica para APOE4 es el que tiene mayor relación con el desarrollo de la enfermedad en sus formas tardías¹⁵.

La relación de ambas enfermedades con APOE4 nos hace pensar en un mecanismo patológico común y afianza la existencia de EA y LATE de forma concomitante.

Nag relaciona APOE4 con los cambios neuropatológicos tipo LATE. Esta asociación no es diferente entre las diferentes razas, aunque encuentra que la presencia de APOE4 es mayor en sujetos de raza negra¹².

Los pacientes con PET Tau positiva (sugestiva de EA) tienden a expresar más frecuentemente APOE4 que aquellos Tau negativos¹⁸.

La tabla 10 recoge de forma esquemática un resumen de la discusión.

Tabla 10. Resumen de la discusión

VARIABLE	LATE	EA
INCIDENCIA EN >85 AÑOS	Aumenta	Disminuye
SEXO	No diferencia	Mujeres
RAZA	No diferencia	No diferencia
COGNICIÓN (DETERIORO)	Fluencia verbal, memoria semántica y velocidad de percepción conservadas (Más lento)	Memoria de trabajo parcialmente conservada (Más rápido)
COMPORTAMIENTO	Predominio de ánimo depresivo	Predominio de alucinaciones
SÍNTOMAS MOTORES	No frecuente	Frecuente
LCR	NO alteración en niveles LCR de beta-amiloide 42 ni tau	Descenso de niveles LCR de beta-amiloide 42 y aumento de tau
PET AMILOIDE	Negativo (positivo)	Positivo
PET TAU	Negativo	Positivo/negativo
FDG-PET	Hipometabolismo temporal medial	Hipometabolismo temporal medial, temporal inferior y parietal lateral
RM	Mayor atrofia del hipocampo	Menor atrofia del hipocampo
ESTUDIO GENÉTICO	<ul style="list-style-type: none"> GRN rs5848 C/T y T/T TMEM106B rs1990622 A/A ABCC9 KCNMB2 APOE4 (poco frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> APP PSEN1 PSEN2 APOE4 (frecuente)
PERFIL AT(N)	A-T-(N)+ A+T-(N)+	A+T-(N)- A+T+(N)- A+T+(N)+ A+T-(N)+

7. CONCLUSIÓN

A pesar de que LATE es una entidad recientemente descrita, en esta revisión hemos estudiado una serie de parámetros clínicos y paraclínicos que pueden resultar de ayuda para el diagnóstico diferencial con la EA y, así, contribuir al diagnóstico precoz de la misma.

Los parámetros en los que se han encontrado diferencias son la edad de presentación, la clínica, en referencia a aspectos cognitivos, motores y de comportamiento, y las pruebas complementarias como el análisis de LCR, la RM y la PET. A partir de estas últimas, podemos definir un perfil AT(N) que es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial.

En referencia a los parámetros anteriores, la EA debuta frecuentemente antes de la octava década de vida y su incidencia disminuye por encima de los 85 años. En cuanto a la clínica cognitiva, debuta con síntomas amnésicos de rápida progresión. La fluencia verbal está deteriorada, muestra una alteración temprana de las memorias episódica y semántica y de la velocidad de percepción, pero la memoria de trabajo parece estar respetada. Otras manifestaciones descritas en la EA son alucinaciones, y síntomas motores como temblor, caídas y la alteración de la marcha, que aparecen de forma frecuente en la evolución de la enfermedad. Las pruebas complementarias nos permiten establecer perfiles AT(N) propios de la entidad (A+T-(N)-, A+T+(N)-, A+T+(N)+, A+T-(N)+). Además, es destacable que en FDG-PET los pacientes con EA muestran un patrón típico de hipometabolismo de localización temporal medial e inferior y parietal lateral.

Teniendo esto en cuenta, puede realizarse un diagnóstico de sospecha de **LATE** ante un *paciente mayor de 80-85 años, que presente un síndrome amnésico de progresión gradual lenta, con fluencia verbal, memoria semántica y velocidad de percepción conservadas, alteración de la memoria episódica y de trabajo, sin alteraciones motoras y frecuentemente con ánimo depresivo*. Las pruebas complementarias nos permiten establecer *perfiles AT(N) característicos* de la entidad como: **A-T-(N)+ o A+T-(N)+**. La técnica con mayor rentabilidad para el diagnóstico premortem es la **FDG-PET**, con un patrón característico de **hipometabolismo temporal medial**. Aunque la RM muestra una mayor atrofia de hipocampo en los casos de LATE, no existe la suficiente evidencia para considerarla un biomarcador útil premortem.

Finalmente, aunque puede definirse un fenotipo típico de LATE en cuanto a su epidemiología, clínica y pruebas complementarias, no contamos aún con las herramientas adecuadas para establecer un diagnóstico precoz de certeza de la enfermedad en vida. Es necesario realizar nuevos estudios en pacientes con deterioro cognitivo para poder establecer perfiles clínicos y paraclínicos de mayor especificidad y potenciar la investigación para el desarrollo de nuevos biomarcadores. Mejorar el diagnóstico de LATE conllevará un mejor entendimiento de los síndromes que cursan con deterioro cognitivo y de las eventuales dianas terapéuticas para un grupo de enfermedades que, ante el imparable crecimiento de la esperanza de vida, serán en pocas décadas mucho más prevalentes de lo que ya son.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018 Jun; 66 (11): 377-386.
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 59-70.
3. Oveisgharan S, Arvanitakis Z, Yu L, Farfel J, Schneider JA, Bennett DA. Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging. *Acta Neuropathol*. 2018 Jan; 136 (6): 887-900.
4. Barage HS, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015 Aug; 52: 1-18.
5. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimer Dis*. 2017 Mar; 57 (2): 317-330.
6. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018 Aug; 26 (4): 347-357.
7. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr; 14 (4): 535-562.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun; 13 (6): 614-29.
9. 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 Jul; 34 (7): 939-44.
10. Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, Jagust W, Mormino EC, Petersen RC, Sperling RA, van der Flier WM, Villemagne VL, Visser PJ, Vos SJ. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb; 12 (2): 117-24.

11. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019 Jun; 142 (6): 1503–1527.
12. Nag S, Barnes LL, Yu L, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in Black and White decedents. *Neurology*. 2020 Oct; 95 (15): 2056-2064.
13. Kapasi A, Yu L, Boyle PA, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, ADNC pathology, and cognitive decline in aging. *Neurology*. 2020 Oct; 95 (14): 1951-1962.
14. Zhang L, Chen Y, Liu M, Wang Y, Peng G. TDP-43 and Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan; 11: 376.
15. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, Jicha GA, Patel E. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain*. 2011 May; 134: 1506-1518.
16. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological Associations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Mar; 79 (3): 305-313.
17. Wilson RS, Yang J, Yu L, Leurgans SE, Capuano AW, Schneider JA. Postmortem neurodegenerative markers and trajectories of decline in cognitive systems. *Neurology*. 2019 Feb; 92 (8): 831-840.
18. Botha H, Mantyh WG, Murray ME, Knopman DS, Przybelski SA, Wiste HJ, Graff-Radford J, Josephs KA, Schwarz CG, Kremers WK, Boeve BF, Petersen RC, Machulda MM, Parisi JE, Dickson DW, Lowe V, Jack CR Jr, Jones DT. FDG-PET in tau-negative amnesic dementia resembles that of autopsy-proven hippocampal sclerosis. *Brain*. 2018 Apr; 141(4): 1201-1217.
19. Latimer CS, Burke BT, Liachko NF, Currey HN, Kilgore MD, Gibbons LE, Henriksen J, Darvas M, Domoto-Reilly K, Jayadev S, Grabowski TJ, Crane PK, Larson EB, Kraemer BC, Bird TD, Keene CD. Resistance and resilience to Alzheimer's disease pathology are associated with reduced cortical pTau and absence of limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in a community-based cohort. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Jun; 7 (1): 91.
20. Hokkanen SRK, Kero M, Kaivola K, Hunter S, Keage HAD, Kiviharju A, Raunio A, Tienari PJ, Paetau A, Matthews FE, Fleming J, Graff C, Polvikoski TM, Myllykangas L, Brayne C. Putative risk alleles for LATE-NC with hippocampal sclerosis in population-representative autopsy cohorts. *Brain Pathol*. 2020 Mar; 30(2): 364-372.