

Artículo de Revisión

Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer

Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia Baldivieso Hurtado, Itzel Valeria Maple Álvarez, María Antonia López-Moraila, Luis Manuel Murillo-Bonilla.

31 de Mayo del 2018

Resumen

*Demencia se define como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias. Realizamos una revisión que pretende establecer las pautas para el diagnóstico de demencia. Específicamente se analizará la Enfermedad de Alzheimer, ya que es la principal causa de demencia, en especial en personas mayores de 65 años, representando el 60 % de los casos. Se revisan los criterios diagnósticos del DSM V y CIE-10, así como los criterios más recientemente establecidos (Dubois y NIA-AA), y el diagnóstico de imagen anatómico y funcional con TC, RM, PET y SPECT cerebrales. Finalmente realizamos una revisión de los biomarcadores más utilizados en LCR y plasma para el diagnóstico precoz de esta enfermedad. **Rev Med Clin** 2018;2(2)57-73.*

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, proteína tau, beta-amiloide

Autores:

El Dr. Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia Baldivieso Hurtado e Itzel Valeria Maple Álvarez son estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; La Dra. María Antonia López Moraila es coordinadora académica del departamento de neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; el Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es jefe del servicio de neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla, Tarascos # 3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670. luismurillo@ipao.com.mx

Abstract

Current Diagnosis of Alzheimer's Disease

Dementia is defined as the acquired impairment of cognitive abilities that hinder the satisfactory performance of daily activities. We perform this paper in order to establish a guide for dementia diagnosis. Specifically, we analyzed Alzheimer's disease the main cause of dementia, especially in people over 65 years of age, representing 60% of cases. We review the diagnostic criteria of the DSM V and ICD-10, as well as the most recently criteria (Dubois and NIA-AA), and the anatomical and functional image diagnosis with CT, MRI, PET and brain SPECT. Finally, we conducted a review of the most used biomarkers in CSF and plasma for the early diagnosis of this disease.

Keywords: Dementia, Alzheimer disease, tau protein, b-amyloid

I. INTRODUCCIÓN

Las demencias se definen como el deterioro adquirido y sostenido de las capacidades cognitivas en un paciente alerta, que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias, por lo que debe ser distinguido del retraso mental y del delirio. Las demencias pueden ser tan severas que afectan de manera significativa las esferas sociales, familiares y laborales de los pacientes.^{1,2} Por otro lado, debe hacerse el diagnóstico diferencial con el deterioro cognitivo leve (DCL), que puede ser un estado normal que incrementa el riesgo de demencia, pudiéndose manifestar con trastornos de memoria y de otras funciones corticales sin reunir criterios de demencia. En algunas series el DCL está asociado con un incremento en el riesgo de demencia en 12-15% por año, comparado con el 2% de riesgo poblacional.³

Un problema importante con las demencias es que estas tienen múltiples diagnósticos haciendo necesario el establecimiento de criterios clínicos y paraclínicos. Las demencias pueden ser degenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Pick (EP), la Enfermedad de Parkinson (EPi), la Enfermedad de Huntington (EH) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) entre muchas otras; adquiridas como la demencia vascular (DVasc), esclerosis múltiple (EM), neoplasias intracraneales, traumatismo, hidrocefalia, priones, entre otros; y potencialmente reversibles como trastornos tóxico/metabólicos (hipotiroidismo, diálisis renal, deficiencia de vitamina B12, alcoholismo, desnutrición, etc.), infecciosas (VIH/SIDA, neurosífilis, tuberculosis, criptococosis, encefalitis viral, etc.) y depresión mayor.²

La principal causa de demencia degenerativa es la EA en un 60%, seguida de la DVasc que representa el 12.5-27% de los casos. Otras demencias degenerativas frecuentes son la demencia fronto-temporal presente en sujetos jóvenes, y la demencia por cuerpos de Lewy en sujetos mayores de 65 años.⁴

Algo que se debe tomar en cuenta es que muy pocas personas están familiarizadas con el cuidado y tratamiento de una persona con demencia, ya que esta hasta la fecha no tiene cura alguna, por lo que genera una gran discapacidad y dependencia hacia los cuidadores,

afectando la calidad de vida de estos. El costo estimado de las demencia en 2010 fue de \$604,000 millones de dólares estadounidenses.⁵

II. ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS DEMENCIAS

II.1 Epidemiología

Para 2011 existían 35.6 millones de personas con demencia, número que está en aumento. La prevalencia es 2-3% entre los 70 y 75 años y aumenta drásticamente al 20-25% en personas de 85 años o más,⁶ siendo discretamente superior en mujeres por arriba de los 85 años para EA.⁷ Para el 2020 se estima que habrá 42 millones de pacientes con demencia y para el 2040, 81 millones.^{8,9} Para el 2050, diversos estudios epidemiológicos mencionan que 2000 millones de personas serán mayores de 60 años a nivel mundial,⁵ por lo cual se espera un incremento drástico en el número de pacientes con demencias (Figura 1).

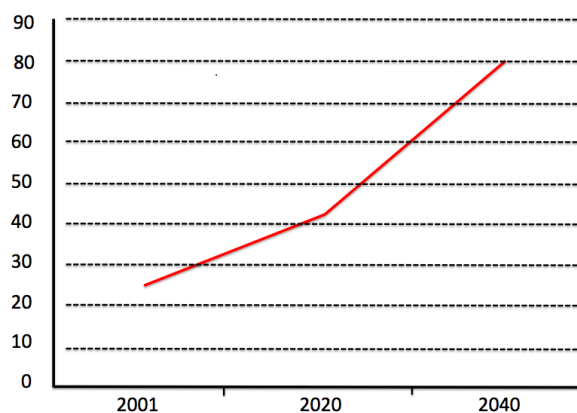


Figura 1. Número estimado de personas que viven con demencia a nivel mundial. Modificado de Ferri et al., 2015.⁸ Los datos se muestran en millones.

Si bien las demencias tienen distribución mundial, existe una mayor prevalencia en países en vías de desarrollo, posiblemente asociado a un incremento en los factores de riesgo vascular: hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipidemia y diabetes. En 2001, 60% de los pacientes con demencia vivían en países en vía de desarrollo y se estima que en 2040, el 70% de los

pacientes vivan en países en vías de desarrollo, especialmente China, India y Latinoamérica (Tabla 1).¹⁰

Latino América (LatAm) es la región del

mundo con más alta prevalencia de demencia (8.4%) después de África/Medio oriente (8.7%) en personas > 60 años, y se estima que esta prevalencia incrementará hasta 4 veces para 2050.

	Número absoluto de personas mayores de 60 años con diagnóstico de demencia (millones)		
	2001	2020	2040
Europa del Oeste	4.9	6.9	9.9
Europa del Este baja mortalidad adultos	1.0	1.6	2.8
Europa del Este alta mortalidad adultos	1.8	2.3	3.2
Norte América	3.4	5.1	9.2
Latino América	1.8	4.1	9.1
África del Norte y Este Medio	1.0	1.9	4.7
Pacífico Occidental Desarrollado	1.5	2.9	4.3
China y países en vía de desarrollo del Pacífico Occidental	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Tailandia y Sri Lanka	0.6	1.3	2.7
India y el Sur de Asia	1.8	3.6	7.5
África	0.5	0.9	1.6
Total	24.3	42.3	81.1

Tabla 1. Estimado mundial del número absoluto de casos con demencia de acuerdo al estudio del Consenso Delphi. Modificado de Ferri, et al.,2005.⁸

El impacto será mayor en países de LatAm con ingresos medios/altos como: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. La menor prevalencia se reporta en Brasil con el 2% y la más elevada en Venezuela con el 13.7%.^{11,12}

II.2 Clasificación de las Demencias

Las demencias deben ser vistas como un síndrome progresivo y multifactorial producido por varias enfermedades más que una sola enfermedad. El concepto tradicional de demencia considera 2 categorías fundamentales: a) Las demencias neurodegenerativas llamadas irrever-

sibles y b) las demencias no neurodegenerativas o potencialmente reversibles (Tabla 2).¹³ Esta clasificación es útil pero simplista, ya que los pacientes frecuentemente tienen más de una enfermedad que dificulta la clasificación de las demencias, teniendo muchas veces que clasificar al paciente como portador de demencia mixta, esto es, el paciente puede presentar cierto grado de neurodegeneración, y tener componente vascular que dificulte el diagnóstico preciso.

También se ha clasificado a las demencias dependiendo su presentación clínica, entre las que tienen afección de predominio cortical y las que tienen afección subcortical con diferente grado de involucramiento de vías largas, núcleos de la base, tallo cerebral o cerebelo:¹⁴

Ejemplos de trastornos cognitivos y síndromes demenciales, dividido en 2 categorías: Neurodegenerativos y No Neurodegenerativos

Neurodegenerativos	No Neurodegenerativos
Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular (demencia multi-infarto, enfermedad de pequeño vaso, hematomas subdurales subagudos/crónicos, encefalopatía hipóxica/isquémica)
Demencia con cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson/Demencia	Hidrocefalia de presión normal
Degeneración lobar Frontotemporal	Causas metabólicas (encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto, encefalopatía por canales de potasio dependientes de voltaje)
Trastornos del movimiento no parkinosianos (Enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, atrofia Dentadorubral-palidoluisiana)	Depresión, trastorno bipolar
Trastorno cognitivo/Demencia por alcohol	Causas neoplásicas/paraneoplásicas (encefalopatía anti-NMDA y CRMP-5, tumor cerebral)
Encefalopatía traumática crónica	Causas infecciosas (sífilis, trastorno neurocognitivo asociado a VIH)
Enfermedad por Priones (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal)	Causas tóxicas (plomo, arsénico, pesticidas organofosforados)
Demencia relacionada con Esclerosis Múltiple	Vasculitis (vasculitis primaria del sistema nervioso central, enfermedad de Becet, relacionada con Lupus Eritematoso Sistémico)
Enfermedad de Neurona Motora (Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Lateral Primaria)	Deficiencia de vitaminas (B12, tiamina, ácido fólico)

Tabla 2. Concepto tradicional en la clasificación de las demencias. Modificado de Chrem Méndez P.⁸

II.2.1 Predominio Cortical

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia frontotemporal: enfermedad de pick, afectación cuerpo estriado, degeneración lóbulo frontal, afectación de neurona motora.
- Degeneraciones focales: demencia semántica, atrofia cortical posterior, afasia primaria progresiva, prosopognosia progresiva, amusia.

II.2.2 Predominio Subcortical

- Degeneración corticobasal
- Demencias por cuerpos de Lewy
- Parálisis Supranuclear progresiva
- Enfermedad de Parkinson-Demencia
- Enfermedad de Huntington
- Atrofia de Sistemas Múltiples

II.3 Diagnóstico de las Demencias

El diagnóstico preciso de las demencias es complejo, pero debe incluir 4 elementos para un correcto diagnóstico: a) historia clínica, b) exploración física con énfasis en el estado mental mediante pruebas diagnósticas como el “Estado Mental Mínimo de Folsntein” y la “prueba MOCA”, c) estudios de laboratorios encaminados a descartar problemas sistémicos o metabólicos como química sanguínea, niveles de vitamina B12, perfil tiroideo, niveles de vitamina D, en-

tre otros, y d) estudios de imagen estructural o funcional como tomografía o resonancia magnética. En la tabla 3 se muestran algunos datos clínicos útiles en la sospecha diagnóstica de los diferentes tipos de demencia.^{13,14}

El abordaje clínico debe hacer hincapié en el patrón de inicio, así como la evolución de la enfermedad, además, la sospecha clínica debe ser enfocada a buscar una causa reversible o no reversible, para enfocar los estudios a la posible causa etiológica de la enfermedad.

Perlas en el Diagnóstico de Demencias Frecuentes

Signos/síntomas Clínicos Comunes	Sugerencia de Diagnóstico
Alteración progresiva de la memoria	Enfermedad de Alzheimer
Alteración cognitiva escalonada, signos sensitivos o motores, factores de riesgo vascular	Demencia Vascular
Alucinaciones, fluctuaciones del estado mental, parkinsonismo	Demencia con cuerpos de Lewy
Deshinibición del comportamiento, pérdida de empatía, hiperfagia/hiperoralidad, afasia	Demencia frontotemporal variedad del comportamiento
Múltiples caídas, rigidez axial, parálisis vertical de la mirada, falta de respuesta a levodopa	Parálisis supranuclear progresiva
Asimetría motora en la exploración, apraxia, síndrome de miembro extraño	Síndrome corticobasal
Caídas recientes o aceleración/desaceleración de la cabeza, lentitud psicomotora	Hematoma subdural
Incontinencia urinaria, marcha apráxica o imantada, alteración cognitiva	Hidrocefalia de presión normal
Cefalea, malestar general, cambios del comportamiento	Vasculitis (lupus eritematoso sistémico, vasculitis primaria del sistema nervioso central)
Episodios psicóticos, corea, cambios de personalidad	Enfermedad de Huntington
Polifarmacia (antidepresivos tricíclicos, oxibutina, topiramato, famotidina, metronidazol, entre otros)	Demencia tóxica por polifarmacia

Tabla 3. Datos clínicos cardinales “perlas” para sospechar el diagnóstico clínico de las demencias, modificado de Chrem Méndez P.¹

II.3.1 Valoración Clínica

La valoración clínica debe incluir el examen de las funciones mentales que incluya la exploración de múltiples dominios incluyendo: estado de alerta, atención, concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, aptitudes de comportamiento social,

personalidad, juicio, entre otras.

La valoración de las funciones mentales es compleja, y más su cuantificación, para lo cual, existen algunas escalas que nos facilitan su exploración. La más utilizada es el inventario del “Estado Mental Mínimo de Folsntein” (MMSE, de sus siglas en inglés “Mini Mental State Examination”) (Figura 2).¹⁵

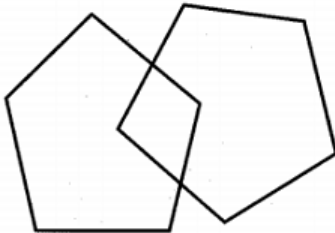
ESTADO MENTAL MÍNIMO DE FOSTEIN		TOTAL	
ORIENTACIÓN TEMPORAL	¿En qué día de la semana estamos?	1	0 - 5
	¿En qué día del mes estamos?	1	
	¿En qué mes estamos?	1	
	¿En qué año estamos?	1	
	¿En qué estación estamos?	1	
ORIENTACIÓN ESPACIAL	¿En qué lugar estamos?	1	0 - 5
	¿En qué piso estamos?	1	
	¿En qué ciudad estamos?	1	
	¿En qué estado estamos?	1	
	¿En qué país estamos?	1	
FIJACIÓN/RECUERDO <i>Nombre 3 palabras y pida al paciente que las repita</i>	Peso	1	0 - 3
	Caballo	1	
	Manzana	1	
ATENCIÓN/CÁLCULO	100-7	1	0 - 5
	93-7	1	
	86-7	1	
	79-7	1	
	72-7	1	
RECUERDO <i>Pida al paciente que repita las palabras en FIJACIÓN/RECUERDO</i>	Peso	1	0 - 3
	Caballo	1	
	Manzana	1	
DENOMINACIÓN <i>Muestre el objeto y pida que indique ¿qué es? Y ¿para qué sirve?</i>	Pluma	1	0 - 2
	Reloj	1	
REPETICIÓN <i>Pida al paciente que repita las frases</i>	Ni sí, ni no, ni pero	1	0 - 1
ÓRDENES	Tome un papel con la mano derecha, dóblelo a la mitad, y póngalo en el suelo	1	0 - 1
LECTURA <i>Pida al paciente que lea la frase y que realice el comando</i>	CIERRE LOS OJOS	1	0 - 1
ESCRITURA <i>Pida al paciente que realice la actividad</i>	Escribir una frase con sujeto y predicado	1	0 - 1
COPIA <i>Pida al paciente que copie los pentágonos</i>		1	0 - 1
TOTAL			0 - 30

Figura 2. Estado Mental Mínimo de Folstein: se considera normal un resultado entre 27 y 30 puntos, deterioro cognitivo leve entre 27 a 24 puntos, y deterioro severo por debajo de 24 puntos.

El MMSE fue diseñado para identificar alteraciones cognitivas en la EA y califica varios dominios (orientación, aprendizaje, atención, cálculo, lenguaje y memoria diferida y de construcción) asignando puntaje entre 0 y 30 puntos, siendo considerado francamente anormal cuando el paciente obtiene un puntaje menor a 24 puntos.^{16,17} El MMSE tiene una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 46 % para síndrome demencial, pero, está sujeto a nivel educativo, ya que personas con nivel básico o analfabeta, se

deben hacer adecuaciones a la prueba. Otro problema es que el MMSE fue creado para detectar deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de demencia, esto es, no fue creado para detectar DCL, aunque se ha establecido que niveles entre 24 y 27 puntos sugieren la presencia de DCL.

Para estos fines, el examen de "Evaluación Cognitiva de Montreal" (MoCA, de sus siglas en inglés "Montreal Cognitive Assessment") (Figura 3) fue diseñado para detectar DCL. MoCA

es un inventario que se realiza en menos de 10 minutos, y se ha considerado un nivel de corte de 26/30 puntos para detectar DCL. Para estos fines, la sensibilidad de MoCA es de 90 % en tanto que para MMSE es de 18 %, y la especificidad

es del 100 % en MoCA y del 87 % en MMSE.¹⁸ MoCA, al igual de MMSE evalúa atención, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación.^{16,19}

[]	[]	[] [] []
___/5		
[]	[]	[]
___/3		
[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2		
___/2		
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		
___/1		
[] 93	[] 86	[] 79 [] 72 [] 65
___/3		
[] []		
___/2		
[] []		
___/1		
[] []		
___/2		
[] [] [] [] []		
___/5		
[] [] [] [] [] []		
___/6		
___/30		

Figura 3. Montreal Cognitive Assessment (Valoración Cognitiva de Montreal) MoCA. Es una escala que se realiza en 10 minutos y califica 0/30 puntos, indicando deterioro cognitivo leve cuanto el puntaje es de 26 o menor.

Otra prueba útil para valorar funciones cognitivas es la “Prueba de Reloj” la cual valora praxia constructiva, ejecución motora, atención,

comprensión y cálculo, mediante la orden de dibujar un reloj con manecillas que indique la hora “11:10”. Cacho, et al.²⁰ establecieron una

escala de puntuación otorgando 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 puntos por los números y 4 puntos por la manecillas. Se deben aplicar dos fases sucesivas de Test del reloj a la orden (TRO) y Test del Reloj a la Copia (TRC). En la prueba TRO la sensibilidad es del 84% y la especificidad del 92.5% comparado con 79.3% y 82.5% de MMSE respectivamente.²¹ El punto de corte para esta prueba de 6 puntos.

III. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La importancia del diagnóstico precoz de la EA queda de manifiesto debido a que las intervenciones terapéuticas si tienen oportunidad de beneficiar a los pacientes, será en etapas tempranas o preclínicas de la enfermedad, en la

cual la pérdida sináptica y la muerte neuronal apenas han iniciado.²² Por lo anterior, el Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA, de sus siglas en inglés “National Institute on Aging”) y la Asociación de Alzheimer (AA, de sus siglas en inglés “Alzheimer’s Association”) de 2011 introdujeron el concepto de EA preclínica, etapa que se presenta antes de hacerse evidente el DCL y las etapas avanzadas de la EA. Las guías clínicas propuestas por la NIA-AA dividen la progresión de la EA en distintas fases tomando en cuenta la fisiopatología de la EA y los síntomas clínicos: a) fase preclínica, b) fase asintomática previa a la demencia, c) fase sintomática previa a la demencia y d) demencia de EA (Figura 4).⁴

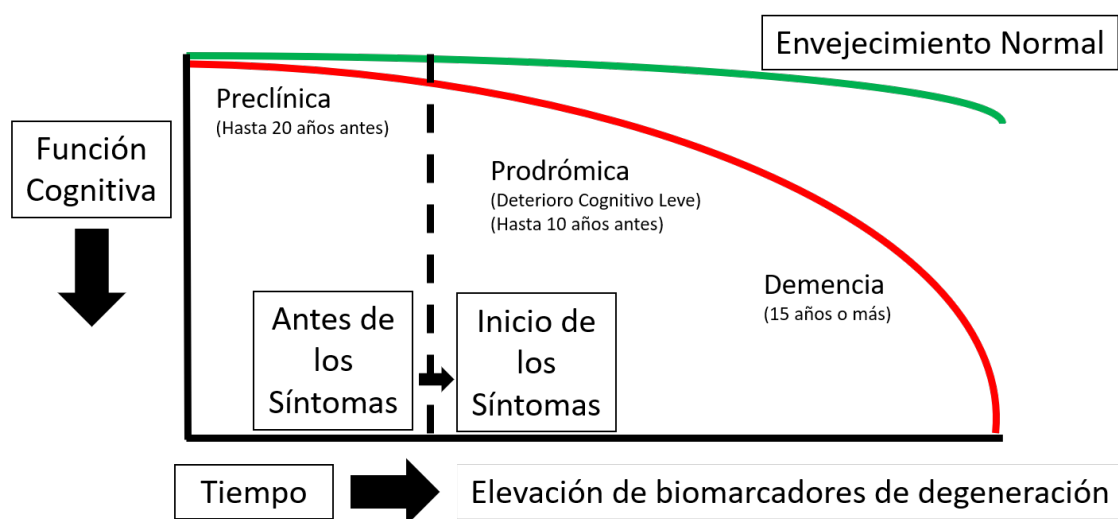


Figura 4. Horizonte clínico de la enfermedad de Alzheimer. Se muestra que la etapa preclínica puede presentarse hasta 20 años antes del inicio de los síntomas de la enfermedad.

La definición más apropiada de la fase preclínica fue dada por la NIA-AA en conjunto con el Grupo de Trabajo Internacional (GTI) en 2015, y se refiere al día de aparición de las lesiones patológicas de la EA sin evidencia de síntomas clínicos. Los marcadores biológicos de esta etapa son: etapa 1) amiloidosis en tomografía por emisión de positrones (PET) y disminución de la proteína -amiloides 42 (A42) en líquido cefalorraquídeo (LCR); y etapa 2) neurodegeneración por

PET y elevación de la proteína tau fosforilada (Tau-p) en LCR.^{23,24}

III.1 Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

III.1.1 Fase Preclínica

Se define como el periodo asintomático con individuos aparentemente sanos que posteriormente desarrollarán síntomas de EA.²⁵ En esta fase

se han descrito 2 etapas:

- (a) Fase preclínica presintomática - Son individuos con antecedente familiar de EA que desarrollarán síntomas de la enfermedad. Estos sujetos no tienen síntomas, pero tienen presente al menos una mutación en los genes de la EA familiar (proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2)).
- (b) Fase preclínica asintomática - Son individuos asintomáticos, pero con marcadores biológicos presentes (PET positivo, A42, Tau-p).

Estas fases se pueden ver como un evento continuo dividido en 3 etapas: disminución de A42 sin demencia ni neurodegeneración; disminución de A42 con elevación de Tau-p como marcador de neurodegeneración; e individuos con trastorno de memoria con marcadores biológicos en LCR o neuroimagen, pero sin evidencia de DCL.²⁶

III.1.2 Fase Prodrómica

Fase sintomática que precede a la EA, generalmente llamada deterioro cognitivo leve (DCL), ya que se manifiestan síntomas que no son suficientemente severos para cumplir los criterios de EA. Esta designación se usa en personas con riesgo para el desarrollo de demencia.²⁵

III.1.3 Enfermedad de Alzheimer en fase temprana

Se experimentan lapsos de memoria y problemas para encontrar palabras adecuadas, cambios de humor y pérdida de confianza, afecta las actividades diarias de la persona.²⁷ Por la sintomatología inespecífica este subtipo también se ha denominado presentación clínica atípica.²⁸

III.1.4 Enfermedad de Alzheimer en fase tardía

También llamada esporádica, inicia alrededor de los 65 años, y es la forma más común de la enfermedad. Al ser esta entidad la forma habitual de presentación de la EA, se la ha denominado como presentación clínica típica.²⁸

III.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA es multifactorial, teniendo bases genéticas y ambientales. Hasta la fecha se han identificado 4 genes involucrados en la fisiopatología de la EA: el gen de la PPA localizado en el cromosoma 21, y dos genes de presenilina (PSEN1 y PSEN2) en los cromosomas 14 y 1. Las personas portadoras de estas mutaciones tienen mayor riesgo de presentar EA antes de los 20-40 años, presentando frecuentemente la forma juvenil, en especial los que tienen antecedentes heredo-familiares de la enfermedad.²⁷⁻²⁹ La mutación de un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (ApoE) está asociado a la forma tardía de la EA, la cual es la más común en presentación.²⁷

Placas Neuríticas Son depósitos amiloides extracelulares con daño axonal y neurítico asociado. Se encuentran en la corteza límbica y contienen -amiloides. Las placas neuríticas distróficas están marcadas por anomalías ultraestructurales como lisosomas alargados y mitocondrias numerosas. Estas placas se encuentran en la microglía dentro del núcleo amiloideo central.²⁹

Ovillos Neurofibrilares Son formaciones de proteína Tau hiperfosforiladas, que contienen además proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP2), ubiquitina y péptidos -amiloides. La hiperfosforilación provoca su precipitación y auto-agregación formando filamentos helicoidales pareados que entorpecen el transporte axonal con neurodegeneración por posible apoptosis.^{27,29}

III.3 Criterios Diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

Una vez descartada una causa reversible de demencia se debe hacer el diagnóstico específico de la EA a través de criterios diagnósticos clínicos mediante los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su V edición (DSM V, de sus siglas en inglés "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders") o de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10); o más específico mediante los criterios de Dubois o los criterios del NIA y la AA (NIA-AA).

Trastorno neurocognitivo mayor	Trastorno neurocognitivo leve	Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer
<p>A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p>Enfermedad de Alzheimer (págs. 337, 341–342)</p> <p>Degeneración del lóbulo frontotemporal (págs. 342–344)</p> <p>Enfermedad por cuerpos de Lewy (págs. 344–345)</p> <p>Enfermedad vascular (págs. 345–346)</p> <p>Traumatismo cerebral (págs. 347–348)</p> <p>Consumo de sustancia o medicamento (págs. 348–352)</p> <p>Infección por VIH (págs. 352–353)</p> <p>Enfermedad por priones (págs. 353–354)</p> <p>Enfermedad de Parkinson (págs. 354–355)</p> <p>Enfermedad de Huntington (págs. 355–356)</p> <p>Otra afección médica (pág. 356)</p> <p>Etiologías múltiples (págs. 357–358)</p> <p>No especificado (pág. 358)</p>	<p>A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. <p>B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p>Enfermedad de Alzheimer (págs. 337, 341–342)</p> <p>Degeneración del lóbulo frontotemporal (págs. 342–344)</p> <p>Enfermedad por cuerpos de Lewy (págs. 344–345)</p> <p>Enfermedad vascular (págs. 345–346)</p> <p>Traumatismo cerebral (págs. 347–348)</p> <p>Consumo de sustancia o medicamento (págs. 348–352)</p> <p>Infección por VIH (págs. 352–353)</p> <p>Enfermedad por priones (págs. 353–354)</p> <p>Enfermedad de Parkinson (págs. 354–355)</p> <p>Enfermedad de Huntington (págs. 355–356)</p> <p>Otra afección médica (pág. 356)</p> <p>Etiologías múltiples (págs. 357–358)</p> <p>No especificado (pág. 358)</p>	<p>A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.</p> <p>B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).</p> <p>C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:</p> <p>Para el trastorno neurocognitivo mayor:</p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas. 2. Aparecen los tres siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas). b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo). <p>Para un trastorno neurocognitivo leve:</p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje. 2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. 3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo). <p>D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.</p>

Figura 5. Criterios diagnósticos de demencia y enfermedad de Alzheimer del DSM-V.

III.3.1 Criterios del DSM V

El DSM-IV hacía referencia a la demencia como un déficit múltiple cognitivo manifestado por deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución, y que este déficit podía tener un deterioro en la actividad laboral o social, y que fuera de inicio gradual y continuo, además de haber descartado patología del Sistema Nervioso Central (SNC).¹⁷

Actualmente el DSM-V ha modificado drásticamente sus criterios, introduciendo ahora el concepto de Trastorno Neurocognitivo Mayor y Leve (Tabla 3).³⁰ Estos trastornos se diferencian entre sí en la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.³¹ El Trastorno Neurocognitivo Mayor (TNM) se caracteriza por un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento

to en un o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad conceptual motora o cognición social) basada en evidencia propia o de familiares y cuidadores, o documentada por alguna prueba neuropsicológica. En el Trastorno Neurocognitivo Leve (TNL) el declive es moderado en comparación con el rendimiento previo del paciente. Además de cumplir con los criterios de TNM o TNL, la EA debe tener un inicio insidioso y una progresión gradual, y contar con los criterios de EA probable (como mutación genética asociada) o posible.

III.3.2 Criterios de Dubois

Los criterios de Dubois fueron creados para ser específicos de la EA. Como eje clínico central debe haber un trastorno de la memoria episódica inicial y que esta sea progresiva y gradual, siempre demostrándose por medio de pruebas neuropsicológicas, y que estas pruebas puedan estar acompañadas de otras alteraciones cognitivas además de la alteración de la memoria. También debe haber por los menos uno o más de los siguientes criterios: a) atrofia temporal medial por RM, b) perfil de biomarcadores en LCR, c) alteraciones características de neuroimagen funcional con PET o d) evidencia de mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado.³² También se deben cumplir los criterios de exclusión para EA.

Una clara ventaja de estos criterios es la inclusión de estudios de biomarcadores y de imagen específicos para la EA, como la PET.

III.3.3 Criterios NIA-AA

En el 2011 se actualizaron los criterios NINCDS-ARDRA de 1984,⁴ dando origen a los criterios del NIA-AA.¹⁴ La NIA-AA incluye criterios nucleares para cualquier tipo de demencia cuando: se presentan síntomas cognitivos o conductuales que interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales; se supone un deterioro con respecto al rendimiento o las funciones previas; los síntomas no se explican por la presencia de delirio o trastorno psiquiátrico mayor; los síntomas se corroboran con la historia clínica y una valoración objetiva del estado mental y la alteración

cognitiva o conductual involucra al menos 2 de los siguientes aspectos:

- (a) capacidad alterada de adquirir o recordar nueva información
- (b) alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio
- (c) alteración en las capacidades perceptivas y visuoespaciales
- (d) alteración en las funciones del lenguaje
- (e) cambio de personalidad o en el comportamiento

Además, se deben cumplir los criterios de EA probable: a) inicio insidioso; b) historia de empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado; c) el déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico o no amnésico.

A diferencia de los criterios previos la EA se puede presentar a cualquier edad, y puede presentar evidencia opcional de biomarcadores de fisiopatología de EA, además se deben excluir otras causas de demencia.³¹

III.3.4 Diferencia entre los criterios de Dubois y NIA-AA

En los criterios NIA-AA se observa una mayor importancia clínica, ya que concede una gran importancia al examen neuropsicológico de diversos ámbitos cognitivos, a la exploración psicopatológica y a la valoración funcional, y no solo a la alteración de la memoria. Además, que en los criterios de Dubois se ocupan pruebas tecnológicas muy sofisticadas, que hasta cierto punto pueden llegar a ser inalcanzable desde el punto de vista económico para los pacientes. Se debe mencionar que para los criterios NIA-AA se utilizan los biomarcadores y que estos solo apoyan el diagnóstico, pero no es imprescindible su empleo.³¹

III.4 Métodos de Estudio Utilizados en la Enfermedad de Alzheimer

III.4.1 Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es un método inespecífico con baja sensibilidad y especifici-

dad para el diagnóstico de la EA, debido a que los patrones encontrados no son únicos de esta enfermedad. En las fases tempranas de la EA está caracterizado por un aumento de la actividad theta, acompañado de una disminución de la actividad beta, que es seguido por disminución de la actividad alfa. Dentro de los cambios encontrados, se ha considerado como signo neurofisiológico asociado a la EA un aumento relativo de la actividad de baja frecuencia.

Se considera un estudio de rutina para excluir otros trastornos como: trastornos tóxicos o metabólicos, crisis parciales complejas o enfermedad de Creutzfeldt Jakob.^{9,33,34}

III.4.2 Estudios de imagen en la enfermedad de Alzheimer

Los estudios tradicionales de tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) nos permitían descartar causas secundarias de demencia, y nos permitían inferir el tipo de demencia degenerativa del paciente. Recientemente los estudios de imagen nos han brindado la oportunidad de identificar pacientes en riesgo desde la etapa preclínica de la enfermedad. Estos cambios biológicos están relacionados con la identificación del depósito de amiloide en el cerebro (Tabla 4).

Biomarcadores en neuroimagen en la Enfermedad de Alzheimer

Biomarcador en Neuroimagen	Resultado del biomarcador en la EA
Resonancia magnética	Atrofia
RM-f	Red neural discontinua
C-PIB PET	Aumento de la unión de placas de amiloide al PIB
PET con unión del 18F-BA	Aumento del amiloide en cerebro
18FDG-PET	Disminución del metabolismo cerebral por menor captación deglucosa

Tabla 4. Resultado de la presencia de biomarcadores por imagen en la enfermedad de Alzheimer. RM-f es RM funcional; PIB es compuesto de Pittsburgh; BA es beta amiloide; y DG es desoxiglucosa.

Resonancia magética La imagen por RM de forma tradicional nos permite identificar atrofia cortical en especial en los lóbulos temporales, dato indicativo de probable inicio de la enfermedad, pero las técnicas nuevas como la RM funcional (RM-f) nos permite identificar cambios sutiles en el tejido neural a nivel microscópico, como: daño celular, pérdida de la integridad de los axones, desmielinización, desacoplamiento de los microtúbulos, y otros cambios sutiles en el metabolismo cerebral. Para estos fines se han desarrollado la RM-f de reposo, la RM por difusión (RM-d) y la RM arterial por marcado de giro (RM-amg).²²

La resonancia magnética estructural nos permite identificar cambio en el volumen en especial de la cara medial de los lóbulos temporales: hipocampo, circunvolución parahipocampal,

corteza entorrinal y amígdala. La anchura del asta anterior del ventrículo lateral es la medida más reproducible para evaluar la atrofia. La especificidad de la RM estructura en corte coronal es del 95 % y la sensibilidad de 74 % para EA leve y 82 % moderada.³⁵ La TC estructural no tiene utilidad en el diagnóstico de pacientes con demencia, motivo por el cual solo se utiliza en caso de sospecha clínica de lesión estructural, y en el caso que la RM esté contraindicada, como en el paciente con marcapaso.

La RM-f mide cambios paramagnéticos en la concentración de la oxihemoglobina/deoxihemoglobina (OHb/DOHb) en el flujo sanguíneo cerebral. En el cerebro en reposo se detectan cambios pequeños en la concentración de OHb/DOHb en diferentes áreas del cerebro medido por la técnica BOLD (blood

oxygen-dependent, de sus siglas en inglés). En los pacientes con EA estos cambios son comparados con controles sanos de la misma edad.³⁶ La RM-d mide el movimiento de moléculas de agua mediante movimiento isotrópico, debido a la naturaleza de las fibras neurales, el movimiento del agua es anisotrópico. Dos parámetros son de gran importancia: la anisotropía fraccional (AF) y coeficiente de difusión aparente (CD). El primero se encuentra disminuido en la sustancia blanca de pacientes con EA, y el segundo se encuentra elevado, por lo cual son medidas consideradas importantes en pacientes en estadios tempranos de la EA.³⁷ La RM-amg mide la cantidad de agua en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en diferentes áreas del cerebro permitiendo identificar componente vascular en los paciente con EA, debido a la disminución del FSC en áreas como la corteza prefrontal lateral, cíngulo posterior, precuña y área parietal inferior.³⁸

Tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés "Positron Emission Tomography) Debido a que el depósito de A juega en la descorteza un papel primordial en la EA, la PET con 2-(4-[11C]metilaminofenil)-6hidroxibenzotiazol o compuesto de Pittsburgh B (C-PIB) como agente trazador específico para A es un biomarcador para EA. Basando en un valor predictivo de la PET/C-PIB, 2/3 de los pacientes que presentan un DCL con un predominio amnésico acompañado de un C-PIB positivo, es muy probable que progresen a la EA en aproximadamente 3 años.³⁹

Otro compuesto con mayor especificidad para A42 es el F-fluorbetapir. Estos estudios son útiles en las etapas clínicas de la EA, y deben ser considerados junto con otros biomarcadores en etapas preclínicas de la enfermedad.^{40,41} La gran limitantes de la PET con estos marcadores es la poca disponibilidad en México.

Otro marcador que utiliza la PET es la [18F]-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (18FDG), la cual se encuentra más disponible en México. Si bien no específica de la EA, se ha encontrado hipometabolismo de la glucosa en regiones temporo-parietales del cerebro de pacientes con EA. Este patrón de afección por 18FDG-PET nos ayuda a diferenciar la EA en etapas clínicas de otras formas de demencia degenerativa.^{42,43}

Algunos estudios han mostrado que el incremento de Tau y Tau-p precede al depósito de A, por lo cual la PET con 2-(1-[6-(dimetilamino)-2-naftil]etilidene) malononitrilo (18FDDNP), marcador para esta proteína, muestra positividad en etapas previas a las etapas clínicas de la EA.⁴⁴

Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT, de sus siglas en inglés "Single photon emission computer tomography) La SPECT mide la perfusión cerebral mediante la aplicación de un radiofármaco, frecuentemente tecnecio 99 (Tc99). En pacientes con EA se muestra hipoperfusión en lóbulos temporales y parietales, así como en la región del cíngulo posterior, el problema es que los cambios importantes se muestran en pacientes ya con etapas avanzadas de la enfermedad. La sensibilidad ha sido reportada de 80 % y la especificidad de 93 % con una exactitud diagnóstica del 88 % para EA. Su utilidad principal es en el diagnóstico diferencial con demencias vasculares.⁴⁵

III.4.3 Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

Existen 3 biomarcadores que se pueden determinar en LCR, el amiloide 42 (A42), proteína Tau total (Tau-t) y proteína Tau fosforilada (Tau-p).³² En pacientes con EA se encuentra una disminución en la concentración de A42 y un aumento en la Tau-t y Tau-p.⁴⁶ La especificidad y sensibilidad para el diagnóstico varía si se utiliza de manera aislada o en conjunto, siendo de 94 %/84 % para Tau-t, 88 %/97 % para Tau-p y 94 %/100 % para A42.^{46,47}

Un marcador reciente encontrado en LRC es la neurogranina (Ng), la cual es una proteína sináptica específica, que se encuentra principalmente en neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, y la amígdala, regiones ampliamente afectadas en la EA. El aumento en la concentración de Ng se debe a la destrucción sináptica que ocurre en la EA, por lo cual en estos pacientes existe una elevación en los niveles de Ng en LCR, y de forma importante su concentración esta directamente relacionada con la progresión del deterioro cognitivo, así como la cantidad de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas.⁴⁸

Biomarcadores en sangre El gen de la Apo-lipoproteína E (ApoE) localizado en el brazo corto del cromosoma 19 codifica para las isoformas E2, E3 y E4, forma parte de los quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), implicadas en el transporte y regulación de lípidos.⁴⁹ La ApoE constituye la principal lipoproteína expresada en el tejido cerebral estando localizada principalmente en la glia.⁵⁰ De las isoformas, el alelo E4 se encuentra relacionado con la EA, en especial la EA de inicio tardío.⁴⁹ la presencia de ApoE4 está relacionada con disminución de A42 y aumento de Tau-t y Tau-p en LCR.⁵¹

IV. CONCLUSIONES

El abordaje del paciente con Trastorno Neurocognitivo Mayor de tipo demencia es un reto de

bido a las múltiples enfermedades relacionadas con estos padecimientos. Si bien la enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia, el abordaje es complejo debido a que se ha documentado el inicio de la enfermedad muchos años antes de la fase sintomática, y esto crea un reto diagnóstico a solucionar para favorecer el nacimiento de nuevas terapias médicas.

Aun así, el diagnóstico continúa siendo clínico soportado objetivamente por pruebas cognitivas como MMSE y MOCA, ya que además de diagnosticar demencia, nos permite diagnosticar pacientes con deterioro cognitivo leve. Los criterios diagnósticos han evolucionado de incluir indicadores clínicos, a permitir la inclusión de biomarcadores y estudios de imagen, lo cual ha encarecido, pero facilitado el diagnóstico en etapas tempranas de la EA.

REFERENCIAS

1. Chrem Méndez P, Cohen G, Russo MJ, et al. Utilidad de la neuroimagen amiloidea en Neurología asistencial. *Neurol Argentina*. 2014;6(2):68-76. doi:10.1016/j.neuarg.2014.02.003.
2. Morris JC. Classification of dementia and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(S165):41-50. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb05871.x.
3. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología*. 2014;29(8):473-481. doi:10.1016/j.nrl.2013.07.003.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939. doi:10.1212/WNL.34.7.939.
5. World Health Organization. Demencias: una prioridad de la salud pública. World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/98377/9789275318256_spa.pdf;jsessionid=472FD3824E325C8DBFFA024A5EE4F2AC?sequence=1. Published 2013. Accessed May 30, 2018.
6. Forette F, Boller F. Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *Am J Med*. 1991;90(3):S14-S19. doi:10.1016/0002-9343(91)90430-6.
7. World Health Organization. Reducing Risk, Promoting Health Life, World Healthy Report, WHO 2002. World Health Organization. http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1. Published 2002. Accessed May 30, 2018.
8. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9503):2112-2117. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
9. Flores-Río de la Loza LJ, Ramírez-Bermúdez J, Ramos-Peek J. [The value of quantitative electroencephalogram analysis in the study of dementias]. *Rev Neurol*. 41(1):22-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999325>.
10. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *Biomed Res Int*. 2014;2014(Figure 1):1-8. doi:10.1155/2014/908915.
11. Parra MA, Baez S, Allegri R, et al. Dementia in Latin America. *Neurology*. 2018;90(5):222-231. doi:10.1212/WNL.0000000000004897.

12. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(1):63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
13. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. @BULLET *Am J Med.* 2018. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
16. Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Univ Chile.* 2009;20:244-255.
17. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en SaluNacional. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en SaluNacional. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/393_IMSS_10_Alzheimer/GRR_IMSS_393_10.pdf. Accessed May 30, 2018.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
19. Pereira F, Reyes MF. Confiabilidad y Validez del Test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en población mayor de Bogotá, Colombia. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2013;13(2):39-61.
20. Cacho-Gutiérrez L, García-García R, Arcaya-Navarro J, Vicente-Villardón J, Lantada-Puebla L. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 1999;28:648-655.
21. López N, Allegri R, Marcio Soto-Añari M. Capacidad Diagnóstica y Validación Preliminar del Test del Reloj, Versión de Cacho a la Orden, para Enfermedad de Alzheimer de Grado Leve en Población Chilena. *Rev Ecuat Neurol.* 2014;23(1):18-23.
22. Khan TK. An Algorithm for Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:275. doi:10.3389/fnins.2018.00275.
23. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(3):292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002.
24. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
25. Vilorio A. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(Supl 1):47-54.
26. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
27. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. [Alzheimer's disease: immunity and diagnosis]. *Rev Neurol.* 2010;51(3):153-164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645266>.
28. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia.* 2018;33(4):244-253. doi:10.1016/j.nrl.2015.08.002.
29. Álvarez Sánchez M, Pedroso I, de la Fe A, Padron Sánchez A, Alvarez Sánchez M, Álvarez L. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neurociencia.* 2008;9(3):196-201.

30. Guía de consulta DSM-5 TM. <http://elcajondekrusty.com/wp-content/uploads/2016/06/Guía-criterios-diagnósticos-DSM-V.pdf>. Accessed June 7, 2018.
31. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3-14.
32. Fontán L. La enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*. 2012;7(1):34-43. <http://www.um.edu.uy/docs/alzheimer.pdf>.
33. Fernández A, Gil Gregorio P, Maestú F. Actividad espontánea electroencefalográfica y magnetoencefalográfica como marcador de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(1):27-32. doi:10.1016/j.regg.2011.06.012.
34. Snaedal J, Johannesson GH, Gudmundsson TE, Gudmundsson S, Pajdak TH, Johnsen K. The use of EEG in Alzheimer's disease, with and without scopolamine – A pilot study. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(6):836-841. doi:10.1016/j.clinph.2010.01.008.
35. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. *Radiología*. 2010;52(1):4-17. doi:10.1016/j.rx.2009.09.005.
36. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524021>. Accessed June 4, 2018.
37. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2322.e5-2322.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019.
38. Alsop DC, Dai W, Grossman M, Detre JA. Arterial spin labeling blood flow MRI: its role in the early characterization of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):871-880. doi:10.3233/JAD-2010-091699.
39. Jiménez Bonilla JF, Carril Carril JM. La neuroimagen molecular en las demencias degenerativas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(5):301-309. doi:10.1016/j.rem.2013.06.012.
40. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. - amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(11):2837-2844. doi:10.1093/brain/awm238.
41. Mattsson N, Insel PS, Landau S, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative a. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):534-543. doi:10.1002/acn3.81.
42. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, et al. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1394-1405. doi:10.1007/s00259-013-2458-z.
43. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 2009;73(15):1193-1199. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bc010c.
44. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2652-2663. doi:10.1056/NEJMoa054625.
45. Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, et al. La neuroimagen molecular en el estudio del deterioro cognitivo: contribución de la SPECT de perfusión cerebral con 99mTc-HMPAO y la 18F-FDG PET/TAC. *Rev Española Med Nucl*. 2011;30(5):301-306. doi:10.1016/j.rem.2011.03.010.
46. Molinuevo JL, Gispert JD, Pujol J, et al. Una nueva aproximación en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con biomarcadores: descripción del AD-CSF-Index. *Rev Neurol*. 2012;54(9):513-522.
47. Lanfranco G, Manríquez-Navarro P, Avello G, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med*

- Chil. 2012;140(9):1191-1200. doi:10.4067/S0034-98872012000900014.
48. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;86(9):829-835. doi:10.1212/WNL.0000000000002423.
49. Ruiz M, Arias I, Rolon G, Hernández E, Garavito P, Silvera-Redondo CA. Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia. *Biomédica*. 2015;36(1). doi:10.7705/biomedica.v36i1.2612.
50. Padrón Pérez N, Gra Menéndez S, Llibre Rodríguez J. Presenilinas, APO E y Enfermedad de Alzheimer. *Rev Cuba Invest Biomed*. 2002;21(4):262-269.
51. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. [Biomarkers in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 2014;58(7):308-317.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24677154>.