

# Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos

**Diana Oviedo<sup>1,\*</sup>, Gabrielle Britton<sup>2</sup> y Alcibiades Villareal<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Profesora e Investigadora asociada, Escuela de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad Católica Santa María la Antigua (USMA), Panamá, República de Panamá

<sup>2</sup> Centro de Neurociencias y Unidad de Investigación Clínica, Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología (INDICASAT AIP), Panamá, República de Panamá.

\* Autor para correspondencia. Email: [d.ovi@hotmail.com](mailto:d.ovi@hotmail.com)

Recibido: 27 de julio de 2016

Aceptado: 23 de agosto de 2016

---

## Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a neurological degenerative condition that affects over 46 million people around the world. It is the most common cause of dementia in the elderly and is characterized by a major memory impairment affecting a person's ability to perform everyday activities. AD impacts the person, their family/caregiver and society causing a great burden on health, social and economic systems. In recent years, early detection of AD has become the main focus in aging research. Diagnosing AD in its prodromal stage, where brain pathology is present but dementia still has not appeared, is key to improving intervention mechanisms and to delay the expression of symptoms. As a result, it is crucial to study Mild Cognitive Impairment (MCI), the symptomatic pre-dementia phase. Defining MCI's clinical manifestations, diagnostic criteria and its relation with AD is critical to the development of methods that aid in identifying individuals who are at risk of developing dementia. The study of cognitive impairment and biomarkers allows early and differential diagnosis of AD. Neuropsychological evaluation is essential to determine different cognitive profiles and to assess the progression of MCI to AD. Impairment in episodic memory, the first neuropsychological symptom of amnesic MCI, deteriorates severely if the person develops AD, affecting long term memory. Other cognitive functions such as attention, language, visuospatial abilities, reasoning and mental flexibility can be affected in MCI and deteriorate even further in AD interfering with the person's independence and functional integrity. Likewise, the study of biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF), neuroimaging and blood biomarkers has permitted the identification of neuropathological signs of the disease. Together with neuropsychological assessment, biomarkers constitute the most effective diagnostic approach for early detection of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Neuropsychological assessment; Neuropsychological manifestations; Biomarkers

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurológica degenerativa que afecta a más de 46 millones de personas alrededor del mundo. Representa el tipo de demencia más común en los adultos mayores y cursa con una alteración grave en la memoria y en la funcionalidad de la persona. La EA impacta al individuo, a su familia y/o cuidador y a la sociedad, generando grandes cargas para los sistemas sanitarios, sociales y económicos. La detección temprana de la EA se ha vuelto el foco de estudio en el área del envejecimiento en los últimos años. Diagnosticar la EA en etapas prodrómicas, cuando hay cambios cerebrales subyacentes a EA pero aún no se ha desarrollado la demencia pudiera incidir en mejorías en la intervención y en retrasar la aparición de los síntomas demenciales. Por ende es crucial estudiar el deterioro cognitivo leve (DCL), fase que precede a EA. Delimitar sus manifestaciones, criterios diagnósticos y su relación con EA es fundamental para identificar a aquellos sujetos que tienen mayor riesgo de progresar a EA. El estudio de las alteraciones cognitivas y biomarcadores de DCL y EA es la base para realizar diagnósticos diferenciales oportunos. La evaluación neuropsicológica es fundamental para determinar perfiles cognitivos y evaluar la progresión de la enfermedad. Una memoria episódica deficiente es la primera manifestación en DCL amnésico. Si la persona progresa a EA, este déficit se vuelve más severo inhabilitando la recuperación de la información. Otras funciones como la atención, el lenguaje, las capacidades visuoespaciales, razonamiento, y la flexibilidad mental pueden también estar afectadas en DCL, deteriorándose progresivamente en EA hasta deteriorar severamente la autonomía de la persona. El estudio de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios con neuroimagen y biomarcadores en sangre ha permitido establecer los procesos patológicos subyacentes en DCL y EA y junto con la evaluación neuropsicológica constituyen el enfoque más eficaz para el diagnóstico precoz.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Deterioro cognitivo leve; Evaluación neuropsicológica; Manifestaciones neuropsicológicas; Biomarcadores.

## 1 Introducción

Dentro de las enfermedades neurológicas degenerativas más estudiadas en la actualidad, la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica con su alta prevalencia genera retos importantes para los países debido a sus consecuencias devastadoras en los sistemas de salud. Según el Reporte Mundial de Alzheimer (World Alzheimer Report 2015), se estimó que 46.8 millones de personas en el mundo viven con demencia. Además se calcula que cada 20 años este número duplicará ocasionando que la cifra aumente a 131.5 millones para el año 2050.

La edad, como principal factor de riesgo de EA, marca un factor determinante en la prevalencia de la enfermedad, ya que el envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial. En el 2012, la población mundial de personas mayores de 60 años fue de 800 millones (11%); en el año 2030 habrá 1.4 billones (16%) y para el año 2050 más de 2 billones (22%). Hoy más de 2 de 3 personas envejecidas viven en las regiones de Latinoamérica y el Caribe y Asia; en el 2050 serán 4 de 5 (World Population Aging, 2001).

Por otro lado, la EA impacta la economía de los países a niveles exorbitantes. Los costos globales de la demencia han aumentado de 604 billones de dólares en 2010 a 818 billones de dólares en 2015 (World Alzheimer Report, 2015). Estas cifras resaltan la importancia de buscar métodos y herramientas para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad ya que esto permitiría desarrollar intervenciones terapéuticas apropiadas que pudieran retrasar el avance de la enfermedad. Una demora en la identificación de los síntomas supone un incremento en el deterioro del paciente, merma la eficacia de la intervención y a la vez genera grandes cargas para el cuidador, la familia y la sociedad (Terry et al., 2011).

Identificar a los sujetos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad se ha convertido en uno de los objetivos primordiales de la investigación orientada a EA. Como parte del diagnóstico temprano, es crucial definir las etapas previas a la enfermedad. Desde hace varios años atrás el enfoque de los estudios de EA se ha centrado en el deterioro cognitivo leve (DCL), un síndrome previo a la demencia. En los últimos años el DCL fue incluido en los nuevos criterios clínicos con el propósito de establecer un diagnóstico temprano y poder intervenir antes que la EA esté manifestada. Actualmente, la prevalencia de DCL en los sujetos mayores de 65 años es de 11-17% (Garolera et al., 2010). Para lograr un diagnóstico adecuado se busca utilizar técnicas costo-eficientes y no invasivas en las fases iniciales de la enfermedad para intervenir oportunamente. Esto se logrará con el desarrollo y estudio de distintos perfiles cognitivos y de biomarcadores que colaboren en el diagnóstico, la evaluación de la progresión de la enfermedad y su intervención (Sperling et al., 2011; Moretti, 2015).

En vida, el mejor indicador de la salud cognitiva del individuo es la función cognitiva. Por tanto, la mayor utilidad de la evaluación neuropsicológica se basa en que permite analizar el comportamiento y desempeño cognitivo en sujetos con DCL y EA en vida y con diversos grados de resolución. Numerosos estudios muestran la relevancia de este tipo de valoraciones. A través del estudio de la función cognitiva se obtienen datos acerca de las diferencias en las capacidades cognitivas en personas sanas, con deterioro o con una enfermedad neurodegenerativa. La evaluación neuropsicológica contribuye significativamente a la identificación temprana de una demencia o de un deterioro cognitivo (Salmon et al., 2009; Bondi et al., 2014). Una evaluación neuropsicológica permite hacer un diagnóstico diferencial entre DCL a causa de EA, o por causas distintas (i.e. depresión), como también permite distinguir entre diferentes tipos de demencia.

Métodos como la evaluación neuropsicológica, los estudios de neuroimagen, y la búsqueda de proteínas en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) son de gran valor diagnóstico en la identificación de los factores de riesgo de desarrollo de una demencia (Moretti, 2015). En la actualidad, la neuroimagen ha demostrado ser muy útil para determinar cambios cerebrales, sin embargo, las técnicas son muy costosas y poco accesibles en países de mediano y bajos ingresos. Por otro lado, el estudio de biomarcadores en LCR, aunque tiene alta especificidad y sensibilidad, supone las mismas limitaciones, y además es difícil de implementar a nivel de atención primaria y es un método invasivo. Por ende, en los últimos años, en Latinoamérica al igual que en otros países ha surgido un interés en la identificación de los

biomarcadores en sangre. Los marcadores en sangre son más prometedores en términos de obtención, costo y son más viables para ser aplicados en ambientes clínicos (Villareal et al., 2014).

Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión actualizada de EA y DCL incluyendo su clasificación, etiología, patogenia, manifestaciones neuropsicológicas y clínicas, y su utilidad en el diagnóstico oportuno de EA.

## **2 Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de tipo Alzheimer esporádica es la demencia más frecuente en la población. Es una enfermedad neurodegenerativa, incurable y altamente prevalente en la población geriátrica (Alzheimer's Association Report, 2016). La EA entra dentro del grupo de demencias corticales y se caracteriza por una pérdida severa de la memoria y un declive funcional.

### **2.1 Clasificación y criterios diagnósticos**

Desde la década de los 80, los criterios de diagnóstico de Alzheimer se han basado en el NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Éstos incluyen los diagnósticos de EA probable y EA posible (Mckhann et al., 2011). Para la EA probable, el inicio de los síntomas debe ser de forma progresiva e insidiosa sin alteración de nivel de conciencia y sin presencia de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo de la memoria y de las otras funciones cognitivas. Debe haber una demencia diagnosticada mediante examen clínico y confirmada con pruebas neuropsicológicas. La evaluación neuropsicológica contribuye a que se determinen las deficiencias cognitivas existentes. Por un lado debe existir empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas como las capacidades visoespaciales, el lenguaje, razonamiento, juicio y capacidades prácticas (movimientos voluntarios con un fin). Además alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales apoyan al diagnóstico. La EA posible se diagnostica en casos donde se presenta un síndrome de demencia de inicio atípico, y donde no existan otras condiciones clínicas que puedan explicar el deterioro cognitivo (Mckhann et al., 2011). La EA sólo se puede diagnosticar definitivamente post mortem mediante análisis neuropatológicos que confirmen el diagnóstico clínico realizado durante la vida del individuo.

Hace cinco años, el NIA-AA, (National Institute of Aging/Alzheimer's Association) y el International Working Group generaron nuevos criterios diagnósticos para EA incluyendo el estadio prodrómico de la enfermedad al igual que sus etapas preclínicas. Los criterios previos a 2011 no incluían una fase previa a EA. Ese año, se reevaluaron los criterios para incorporar el DCL, introducido por Petersen (1999). Esta revisión fue necesaria ya que cada vez con más ímpetu se busca la identificación de los sujetos con DCL que progresarán a EA. Además, se modificaron los criterios para incluir evidencia de biomarcadores (Chertkow et al., 2013; Hyman et al., 2012, Alzheimer's Association Report, 2016).

Actualmente los criterios de NIA-AA se basan en tres categorías: demencia tipo EA posible, probable, y con evidencia de biomarcadores. Estos nuevos criterios han dado lugar a nueva terminología: EA con procesos fisiopatológicos, (AD-P, Alzheimer's Disease- pathophysiological process, por sus siglas en inglés) y EA clínica (AD-C, Alzheimer's Disease-Clinical, por sus siglas en inglés) (Sperling et al., 2011). A continuación se señalan los criterios de NIA-AA basados en biomarcadores para establecer un diagnóstico de demencia AD-P (Chertkow et al., 2013; McKhann et al., 2011; Moretti, 2015; Sperling et al., 2011).

1. Biomarcadores del depósito de proteína beta amiloide ( $A\beta$  1-42): niveles bajos de proteína  $A\beta$  1-42 en LCR, y evidencia de agregación de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau elevada en líquido cefalorraquídeo (LCR), tanto la proteína total (T-tau) como la fosforilada (P-tau); la captación disminuida de metabolismo en la corteza temporoparietal en PET; y una atrofia evidente en la resonancia magnética en la corteza temporal medio, basal y lateral y del parietal medio.

## 2.2 Etiología y patogenia

Aunque la etiología es desconocida, se considera que EA es multicausal teniendo como factor de riesgo principal la edad. Las investigaciones actuales apuntan a que el perfil fisiológico de la persona, contribuye al desarrollo de la enfermedad (Stephan et al., 2012). La atrofia, neurodegeneración, inflamación y otros factores de riesgo como condiciones crónicas pueden contribuir a la aparición de la demencia. Los cambios anatomopatológicos en la EA se caracterizan por lesiones en las estructuras del lóbulo temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal. Estos cambios se deben a la presencia de placas de proteína beta amiloide afuera de las neuronas y ovillos neurofibrilares de la proteína tau dentro de las neuronas (Alzheimer's Association, 2016). Los ovillos neurofibrilares (de la proteína tau) y las placas de proteína beta amiloide generan cambios a nivel neuronal ocasionando una neurodegeneración, muerte neural, y disfunción sináptica (Hyman et al., 2012, Stephan et al., 2012).

La proteína tau en el cerebro está encargada de estabilizar los microtúbulos para el funcionamiento normal de las neuronas. Sin embargo existen modificaciones bioquímicas de tau que son tóxicas. Uno de estos cambios es que tau se adhiere a fibras ocasionando los ovillos los cuales ocasionan neurodegeneración y se esparcen por todo el cerebro (Hyman et al., 2012, Stephan et al., 2012). Tau se esparce primero en la región hipocampal y transentorrinal y después en la neocorteza (Mintun et al., 2013). Existe evidencia que los niveles altos de tau en LCR predicen el progreso a EA y están relacionados con una alteración de la memoria episódica (Mitchell et al., 2002; Guillozet et al., 2003). Por otro lado, la proteína beta amiloide es en parte responsable de que tau se propague por todo el cerebro. Esta proteína conduce a la cascada de agregación anormal de tau (Valls-Pedret et al., 2010), está presente en todos los cerebros humanos, se forma en placas con un crecimiento anormal y en combinación con tau es responsable de los síntomas en la enfermedad. La proteína beta amiloide se deposita al

inicio en la neocorteza basal esparciéndose al hipocampo y posteriormente al resto de la corteza (Braak et al., 1997). La presencia de estas dos proteínas ocasiona la atrofia cerebral evidente en varias estructuras (Arendt, 2009; Henneman et al., 2009). Inicialmente se observa en estructuras límbicas del lóbulo temporal medial luego va extendiéndose a áreas de asociación de la corteza parietal, temporal y frontal (Gómez et al. 2007). Además, el deterioro del prosencéfalo basal da lugar a un declive en los niveles del neurotransmisor acetilcolina a nivel cortical e hipocampal (Cagigas et al., 2009)

Además de la agregación de las proteínas beta amiloide y tau, diversos estudios apuntan a que la inflamación contribuye significativamente a la aparición de los síntomas y a la degeneración del tejido cerebral, lo que se denomina la hipótesis de la inflamación en la EA. Esta hipótesis consiste en que existen deficiencias en los procesos inmunológicos, ocasionando una liberación de neurotoxinas que provocan la patología cerebral propia de EA (Zotova et al., 2010).

Aunque la causa más prevalente está relacionada con la presencia de las proteínas beta amiloide y tau, las investigaciones actuales apuntan a que factores relacionados con distintas enfermedades crónicas interactúan con los mecanismos patológicos de la enfermedad (Scheltens et al., 2016). Factores de riesgo modificables como la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes están asociadas a un incremento en el riesgo de demencia (Tolppanen et al., 2014; Petrovitch et al., 2000; Roberts et al., 2008).

### 2.3 Biomarcadores

Los biomarcadores funcionan como parámetros fisiológicos, bioquímicos, y anatómicos que proveen información de procesos patológicos de la enfermedad (Humpel, 2011). En EA, los estudios se han enfocado en los marcadores bioquímicos, anatómicos, y genéticos, y en los últimos años en las proteínas en sangre.

#### 2.3.1 *Biomarcadores bioquímicos*

Se ha establecido que los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, proteína beta amiloide ( $A\beta_{1-42}$ ), tau total y tau fosforilada tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA (Marksteiner et al, 2007; Blennow et al., 2010). Niveles bajos de  $A\beta_{1-42}$  en el LCR corresponden a un diagnóstico de EA, pero no se puede tomar esta medida como única para diagnosticar EA ya que en otras demencias también está disminuida (Valls-Pedret et al., 2010; Siogren et al., 2003). Adicionalmente, la presencia en exceso de proteína T-tau en el LCR es un indicador de cambios patológicos y se ha asociado con pérdida neuronal y con el deterioro de la memoria (Valls-Pedret et al., 2010, Formichi et al., 2006). Sin embargo, al analizar T-tau como biomarcador se debe tomar en cuenta que también se puede encontrar elevada en otras enfermedades. La proteína tau fosforilada en LCR presenta niveles altos en pacientes con EA, sin presentarse en otras patologías a excepción de procesos isquémicos agudos. Esto señala que esta proteína tiene mayor especificidad para diferenciar entre distintos tipos de demencia (Vigo-Pelfrey et al., 1995). Sin embargo, estudios apuntan a que es el conjunto de las tres proteínas que proveen mayor certeza en cuanto al diagnóstico de la EA (Humpel et al., 2011).

### 2.3.2 *Biomarcadores genéticos*

Estudios de genética han puesto en evidencia que el mayor factor de riesgo genético asociado a la EA es la presencia de uno o más alelos del gen que decodifica la apolipoproteína E (APOE) (Roses et al., 1996). Numerosos estudios evidencian un riesgo de EA asociado a APOE. APOE es un gen que es responsable de codificar una proteína que ayuda a transportar colesterol y a eliminar A $\beta$  1-42 del cerebro (Martins et al., 2009). Tiene varios alelos, sin embargo es el alelo  $\epsilon$ 4 el que presenta el mayor factor de riesgo para EA (Michaelson et al., 2014). Tener una o dos copias incrementa la posibilidad de tener EA por 3-12 veces (Bu et al., 2009). La prevalencia de este alelo es aproximadamente del 15% en la población general y en las personas con EA es de un 40% (Bendlin et al., 2010). En Panamá, una investigación señaló que el 57% de los sujetos con EA esporádica y 50% de los sujetos con DCL tenían una o dos copias de ApoE $\epsilon$ 4 (Villareal et al., 2016). Este hallazgo sugiere que la genotipificación de APOE $\epsilon$ 4 puede complementar el diagnóstico de la EA en Panamá.

### 2.3.3 *Neuroimagen*

Estudios longitudinales con resonancia magnética muestran que esta técnica permite observar los cambios en la estructura del cerebro a través del tiempo. La resonancia magnética estructural brinda información sobre volumen y condición de la sustancia gris en las estructuras cerebrales. En EA diversas investigaciones señalan que las medidas de una estructura cerebral pueden estar relacionadas con el grado de deterioro mnésico (Killiany et al. 2000). Estudios que combinan la resonancia magnética estructural y pruebas de aprendizaje verbal han determinado que existe una relación positiva entre el desempeño en pruebas de memoria y atrofia en el hipocampo anterior, la corteza entorrinal, cíngulo anterior, el giro hipocampal y el giro temporal medial. Se encontró que a menor desempeño en la prueba de memoria, mayor era la atrofia en las regiones temporales mediales (Killiany et al., 2000; Laakso et al., 1995; Petersen et al., 2000). Otros estudios han analizado volumetría de amígdala con el desempeño mnésico en EA y han concluido que la atrofia de la amígdala estaba relacionada con peor desempeño mnésico (Poulin et al., 2011).

Por otro lado, estudios con resonancia magnética funcional contribuyen a determinar la activación cerebral durante el desempeño de una tarea. En estos estudios, se ha evidenciado una relación entre la neurodegeneración provocada por las proteínas beta amiloide y tau y la conectividad funcional (Jiang et al., 2016). Además mostraron una correlación entre la conectividad entre ambos lóbulos temporal medial anterior y A $\beta$  1-42 y la razón A $\beta$  1-42/pTau en reposo y al realizar una prueba de memoria. Se confirmó que tau fosforilada está asociada con alteración de distintos circuitos cerebrales independientemente de A $\beta$  1-42, lo cual indica que es mejor predictor de cambios en la cognición (Jiang et al., 2016).

Además de los cambios en sustancia gris, estudios que han utilizado tensor de difusión para analizar la sustancia blanca señalan lesiones en las regiones posteriores (Yoshita et al., 2006, Rabassa et al., 2011). Aunque previamente se consideraba que el daño en la sustancia blanca correspondía a la atrofia, algunos estudios han puesto en evidencia que ésta ocurre independiente de la pérdida de volumen en

el hipocampo (Xie et al., 2006; Salat et al., 2010). Estos resultados demuestran que el deterioro del área temporal medial está relacionado con el daño en las fibras que conectan distintas estructuras (Salat et al., 2010). Otros análisis muestran que las variaciones en la sustancia blanca guardan estrecha relación con déficits cognitivos específicos. Las alteraciones de la sustancia blanca en el lóbulo temporal corresponden a los déficits en la memoria episódica, los cambios parietales subyacen la disminución de la cognición general y los cambios frontales afectan a las funciones ejecutivas (Garolera et al., 2010).

Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) que permiten medir el metabolismo cerebral son de gran utilidad en el diagnóstico oportuno ya que los cambios en el metabolismo cerebral aparecen antes de los cambios estructurales (Scheltens et al., 2009). El patrón metabólico cerebral de un DCL es comparable con la EA en fases iniciales (Rabassa et al., 2011) y además permite determinar la progresión de EA (Anchisi et al., 2005; Chételat et al., 2005). Se ha determinado que 75%-100% de los sujetos con DCL que posteriormente progresaron a EA (Mitsuhama et al., 1997) tenían el mismo patrón metabólico que las personas con EA (Cerami et al., 2015). Además, ha servido para realizar diagnósticos diferenciales entre diferentes tipos de demencia como EA y demencia frontotemporal (Rabinovici et al. (2011), Otros estudios con PET y trazadores capaz de detectar los depósitos de beta amiloide, han demostrado que hay una correspondencia en los niveles de beta amiloide detectados en personas con DCL y EA (Mintun et al., 2006).

#### 2.3.4 *Biomarcadores en sangre*

La investigación reciente sobre los biomarcadores de la EA basados en sangre ha producido resultados alentadores que muestran que marcadores en sangre tienen una precisión diagnóstica de EA similar a los biomarcadores en LCR, lo cual sugiere que es un método viable (O'Bryant et al., 2011; Doecke et al., 2012; Laske et al., 2011). Conjuntamente, los resultados de estos estudios proporcionan evidencia de que un enfoque de detección basado en la sangre hará posible realizar un diagnóstico biológico y precoz de la EA antes de que aparezca el deterioro cognitivo y los cambios conductuales. En la actualidad diversos grupos de investigación han creado perfiles de biomarcadores en sangre con excelente precisión diagnóstica (Ray et al., 2007; O'Bryant et al., 2011; Doecke et al., 2012). A través de estos perfiles se determina la combinación de proteínas que están alteradas en EA y se desarrolla un perfil proteómico en base a los análisis.

#### 2.4 Manifestaciones neuropsicológicas

Las manifestaciones cognitivas de EA están estrechamente relacionadas con la patología cerebral (Morratti, 2015). La acumulación patológica de proteínas, la atrofia cerebral, afectación neural y sináptica y cambios anormales en el metabolismo del cerebro provocan en fases tempranas déficits severos en la memoria episódica anterógrada y posteriormente ocasionan alteraciones en otras esferas cognitivas, además de dificultades en las actividades diarias y cambios en el comportamiento y en el componente afectivo. Dada la naturaleza de los procesos patológicos en EA, el diagnóstico efectivo requiere de una evaluación multidisciplinaria (Abraham et al., 1994; Grand et al., 2011). Por tanto, se realiza un examen neurológico en el cual se exploran signos y síntomas neurológicos como movilidad, reflejos y



nervios craneales. Un examen psiquiátrico busca determinar el estado mental del paciente al igual que manifestaciones psiquiátricas. La evaluación neuropsicológica, eje fundamental del diagnóstico de EA, aporta información esencial en dominios cognitivos específicos afectados por desórdenes neurodegenerativos y es imprescindible para realizar diagnósticos oportunos y mejorar los mecanismos de abordaje (Bondi et al., 2014). Múltiples estudios han demostrado que las tareas y pruebas neuropsicológicas tienen una alta sensibilidad en la detección de los cambios en la cognición que se detectan en DCL o EA. Las puntuaciones en pruebas neuropsicológicas pueden disminuir hasta 15 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad y siete años antes del inicio de la demencia (Aisen et al., 2015). Estudios que han medido la función cognitiva en sujetos con DCL o EA han determinado perfiles cognitivos para cada una de estas condiciones. La evidencia señala que en EA existe una alteración en algunas o varias funciones como la memoria, las capacidades visuoespaciales, el lenguaje, las praxias, la atención y las funciones ejecutivas (Weintraub et al., 2012).

#### 2.4.1 *Memoria*

En la EA, el déficit cognitivo característico se encuentra en la memoria episódica. La memoria episódica se refiere al conocimiento consciente de eventos que han sido experimentados previamente y los contextos en los que han ocurrido (Tulving et al., 2002). En la EA, aparte de una alteración en la memoria episódica a corto y largo plazo, hay un déficit en la capacidad de aprendizaje y recuerdo de la información nueva (amnesia anterógrada) (Weintraub et al., 2012). Esta dificultad muchas veces se expresa en una curva de aprendizaje plana en las pruebas de memoria episódica, en un déficit importante en el recuerdo libre y en una pérdida de la información ya aprendida más rápida incluso que en otras demencias. Los fallos en la consolidación de la información nueva provocan una alteración en la recuperación de la información a largo plazo, por ende, el individuo no se beneficia de claves semánticas. Además, los déficits en la inhibición de la información ocasionan que la persona cometa errores de intrusión (recordando elementos que no se le presentaron) y perseveración (repetir elementos que ya había dicho antes) (Delis et al., 1991). Como resultado, comete fallos significativos en el reconocimiento de los estímulos. Estos fallos cognitivos están presentes tanto para la memoria verbal como para la visual (Cagigas et al., 2009; Molinuevo et al., 2010). A medida que avanza la enfermedad son aparentes los olvidos relacionados con la memoria episódica autobiográfica reciente. Otros sistemas de memoria, como la memoria procedimental (sistema implicado en las habilidades para realizar una tarea) se conservan hasta fases más avanzadas de la enfermedad (Perry et al., 2006). En cuanto a la memoria semántica (conocimiento general de conceptos, significados y hechos) hay una discrepancia en los estudios, algunos señalan que se evidencia un deterioro de la memoria semántica en la EA moderado y avanzado (Perry et al., 2006) y otros estudios mencionan que desde fases tempranas se puede ver un déficit leve en la memoria semántica (Rogers et al., 2008) que agrava a medida que la enfermedad avanza.

#### 2.4.2 *Capacidades visuoespaciales*

Las capacidades visuoespaciales, o el reconocimiento de los estímulos visuales en el espacio, incluyen la organización espacial e identificación de la información visual (percepción-gnosias). Además incluye

la habilidad para utilizar las referencias del entorno para poder desenvolverse en él (Blázquez-Alisente et al., 2004). Cuando existe un déficit en cualquiera de las esferas que son parte del procesamiento visuoespacial, por lo general va acompañado de otros déficits, por ejemplo en la atención o funciones ejecutivas (Blázquez-Alisente et al., 2004).

En estadios tempranos del Alzheimer, las dificultades visuoespaciales no siempre son pronunciadas. Las primeras dificultades se observan en la habilidad para rotar objetos en el espacio. Con el desarrollo de la enfermedad, la persona va disminuyendo su capacidad para reconocer objetos, organizarlos en el espacio y manipularlos. Los sujetos cometen errores en el conocimiento de las cualidades y características de los objetos. Estas alteraciones en la percepción visual compleja están relacionadas al daño en las vías occipitotemporales y occipitoparietales. Además sujetos con EA tienen un déficit en la orientación visual extrapersonal el cual se manifiesta en la copia de figuras complejas y parece estar relacionada con el daño progresivo en las cortezas de asociación. La neurodegeneración en estas áreas ocasiona la dificultad para identificar objetos, así como su organización en el espacio (Molinuevo et al., 2007).

### 2.4.3 *Lenguaje*

El lenguaje es un sistema compuesto por un conjunto de símbolos que permite a la persona comunicar sus ideas y comprender la información que recibe (Martinell et al., 2011). En cuanto al lenguaje, algunos autores resaltan que en la EA leve se observan ciertas dificultades en la comprensión y en la fluidez verbal (Aronoff et al., 2006). Además, es común una anomia leve (dificultad para encontrar las palabras y nombrar objetos) al igual que un declive en la organización del sistema semántico. Esto se evidencia en una ejecución pobre en tareas de fluidez semántica versus fluidez fonológica, es decir que son más propensos a generar más respuestas si se les presenta la letra con la que deben buscar palabras que si se les presenta la categoría semántica (Ferris et al., 2013; Cagigas et al., 2009)

La anomia, a medida que la enfermedad va avanzando, se vuelve más pronunciada. Se caracteriza por la pérdida de información respecto a objetos y sus nombres (Huff., et al, 1986). En el caso de la anomia, pacientes con EA cometen más errores de tipo semántico al nombrar cosas, por ejemplo, refiriéndose a una silla como “un mueble”. En etapas tempranas de la enfermedad los errores que cometen las personas con EA no son por una falla perceptual, sino por no ser capaces de acceder a la información adecuadamente. En la EA moderada, otras áreas del lenguaje como la expresión escrita y verbal estarán afectadas. En la EA avanzada, casi todas las esferas del lenguaje se ven deterioradas.

### 2.4.4 *Praxias*

Las praxias son consideradas movimientos voluntarios y se dividen en ideomotoras o la capacidad de realizar gestos simbólicos a la orden y por imitación, ideativas o la capacidad de manipular objetos, constructivas o la capacidad para construir y dibujar objetos y del vestir, la capacidad de vestirse siguiendo una secuencia coordinada de movimientos (Ardila et al., 2007). Las praxias están relacionadas con las capacidades visuoespaciales y las funciones ejecutivas (Serra et al., 2014). Por ende, en la

EA alteraciones en las praxias concuerdan con déficits en esas otras esferas. Estudios demuestran que incluso en estadios más leves de la EA, las habilidades motoras para realizar dibujos, es decir praxias constructivas, están alteradas (Trojano et al., 2016). Los déficits en el dibujo apoyan el diagnóstico diferencial entre EA y otro tipo de demencias. Las características del dibujo en los sujetos con EA se determinan por la superposición de líneas, además por una alteración en el manejo del espacio. Este tipo de apraxia correlaciona con medidas de neuroimagen estructural (Serra et al., 2014). Los sujetos con alteraciones en las praxias constructivas manifiestan atrofia en zonas parietales y posteriores. En un estudio que correlacionaba los errores con la atrofia cerebral, se encontró que los principales déficits de los sujetos con EA se referían al reconocimiento y localización de los objetos y al mantenimiento y orientación de la atención especial (Serra et al., 2014). A medida que la EA avanza, las habilidades motoras se ven disminuidas ocasionando principalmente apraxias constructivas, ideomotoras, ideativas y finalmente del vestir y de la marcha (Cagigas et al., 2009).

#### 2.4.5 *Atención y funciones ejecutivas*

La atención es un proceso por medio del cual el sujeto es capaz de focalizarse hacia un objeto determinado, además de concentrarse por largos periodos de tiempo, seleccionando la información relevante y desechando lo irrelevante (Roig et al., 2011). En el estadio temprano de la EA, los déficits en la atención no están claros. Diversas investigaciones señalan que la atención sostenida se mantiene y que incluso la persona es capaz de cambiar el foco atencional (Weintraub et al., 2012). Sin embargo, con el progreso de la enfermedad, estas tareas se vuelven más complejas dificultando el “desengancharse” del estímulo previo (Cagigas et al., 2009).

Por otro lado, las manifestaciones de la corteza frontal son cognitivas y comportamentales. Una de las primeras expresiones de alteración frontal de la enfermedad es la anosognosia. Ésta se define por una falta de conciencia de la enfermedad, es decir el sujeto pierde la capacidad de reconocer la enfermedad en él mismo (Molinuevo et al., 2007). Mientras la inflamación y el daño neural continúa avanzado por distintas partes del cerebro, se evidencia afectación de las funciones ejecutivas (Molinuevo et al., 2007; Gleichgerrcht et al., 2010; Reinvang et al., 2012). El síndrome disejecutivo presente en la EA va acompañado de inflexibilidad cognitiva necesaria para evaluar y modificar la conducta, impedimentos para la abstracción, planificación mental, generación de respuestas alternativas y memoria de trabajo o la capacidad para manipular la información en la memoria a corto plazo. En cuanto a la memoria de trabajo en la EA, existe cierta discrepancia entre los investigadores. Algunos estudios aluden a un déficit muy leve al principio de la enfermedad, otros indican que los déficits están presentes desde el inicio. Estos déficits correlacionan con dificultades en el lenguaje y las capacidades visoespaciales (Stopford et al., 2006). La afectación en la corteza de asociación prefrontal está relacionada también con cambios en la conducta social, ocasionando desinhibición, disminución en el control de impulsos y también baja tolerancia a la frustración (Molinuevo et al., 2007).

## 2.5 Manifestaciones clínicas

Las expresiones clínicas y neuropsicológicas en la EA cursan en etapas. En la EA leve, son evidentes los déficits cognitivos y afectación de la personalidad y conducta. Las actividades básicas, como el aseo personal y la deambulación están por lo general conservadas aunque hay una merma en las actividades instrumentales como manejo de asuntos económicos, independencia en la toma de medicamentos y planificación de actividades complejas. En la EA moderada la disminución de actividades instrumentales es más notoria y el sujeto requiere de mayor apoyo y supervisión. Finalmente, en la EA grave, las actividades básicas como la marcha, control de esfínteres, deglución también serán afectadas creando dependencia. Aunque la enfermedad avanza de síntomas leves a severos, la literatura señala que en todas las etapas se manifiestan dificultades en las esferas cognitivas ocasionando una incapacidad progresiva para realizar las actividades de la vida diaria (AVD). Esta dificultad es uno de los criterios clínicos que apoyan un diagnóstico de EA (Hesseberg et al., 2013).

Las AVD se dividen en básicas e instrumentales. Las básicas (ABVD) consisten en la realización de actividades como aseo personal, capacidad de usar el baño independientemente y autonomía en la movilidad. Las actividades instrumentales (AIVD) componen actividades más complejas como la toma de medicamentos, manejo del dinero y planificación de actividades (Gold et al., 2012). Los déficits en las AIVD correlacionan con cambios en la memoria episódica y la función ejecutiva (Snyder et al., 2014). Además los cambios en las actividades instrumentales, especialmente la capacidad de manejar las finanzas, es un predictor importante en la conversión de DCL a EA (Gold et al., 2012). Por ende se evidencia que el declive funcional es uno de los aspectos que predice el deterioro cognitivo (Bassett et al., 1991).

La EA cursa con un espectro de cambios en el estado de ánimo y el comportamiento bastante amplio, moviéndose desde la inhibición, irritabilidad, agitación, inquietud y/o agresividad a alteraciones en el estado de ánimo principalmente la aparición de síntomas depresivos y/o apatía afectiva y abulia o hipobulia (pérdida o disminución de la voluntad) (Drago et al., 2010; Gómez et al., 2007). En algunas investigaciones existe una leve discordancia en el porcentaje de casos de EA que presentan síntomas neuropsiquiátricos. El porcentaje de casos va de un 70% (Arteaga et al., 2003) hasta un 90% (Corcoran et al., 2006). Otros estudios señalan que 77% de los pacientes con EA leve y 85% con EA moderada expresan síntomas neuropsiquiátricos (Kattunen et al., 2011). Existe sin embargo, consenso sobre el hecho de que las enfermedades como la demencia suelen cursar con síntomas conductuales y psicológicos, que en algunas ocasiones dominan el cuadro clínico en determinadas fases de la enfermedad (Baquero et al., 2004). Muchos estudios mencionan la apatía como el síntoma neuropsiquiátrico más común en la EA seguido de depresión, irritabilidad y agitación. (Karttunen et al., 2011; Toledo Heras et al., 2004). Otras investigaciones indican que a la apatía le siguen los delirios, la irritabilidad, la disforia y ansiedad, siendo el menos común la euforia. (Baquero et al., 2004). Por otro lado, en otros estudios la depresión, la ansiedad y la irritabilidad aparecen como los síntomas más comunes (falseMonastero et al., 2009). Además de los previamente mencionados, también se observan obsesiones, delirios, ideas paranoides y fabulaciones que pueden formar parte de la sintomatología clínica presente en la EA.

Estos síntomas psicóticos correlacionan con un incremento en la cantidad de ovillos neurofibrilares en la corteza frontal media, el tercio anterior de la corteza temporal superior y la corteza parietal inferior (Farber et al., 2000). Esto justifica incluir en la evaluación neuropsicológica escalas y entrevistas que midan los síntomas psiquiátricos (Cagigas et al., 2009).

Aparte de los cambios en la conducta y en el estado de ánimo, existe una perturbación en los procesos fisiológicos como el sueño y el apetito. Puede ocurrir que el sueño aparezca interrumpido por agitación, insomnio o inversión del ritmo del sueño. Asimismo, es posible que el problema radique en la conciliación del sueño o que se manifieste hipersomnia (Vitiello et al., 2001; Kai et al., 2015).

Los cambios significativos en la cognición, estado de ánimo, personalidad, conducta y autonomía de la persona han mostrado ser buenos predictores de la conversión de DCL a EA (Gold, 2012; Monastero, 2009; Hesseberg, 2013).

### **3 Deterioro cognitivo leve**

Al igual que la EA, el DCL se define utilizando criterios clínicos, cognitivos y funcionales (Albert et al., 2011). Estos criterios lo conceptualizan como un síndrome que cursa con alteración de las funciones cognitivas, poca o ninguna afectación significativa en la autonomía funcional de las actividades de la vida diaria y sin síndrome demencial (Stephan et al., 2012). Anteriormente se consideraba a DCL como una condición entre envejecimiento normal y demencia (Monastero et al., 2009; Zihl et al., 2009). Sin embargo, el concepto se ha ampliado y se considera que el deterioro cognitivo asociado a la edad trata de una condición compleja de etiología y curso variable que indica que un sujeto tiene mayor riesgo de padecer una demencia (Rountree et al., 2007, Jessen et al., 2014). Aproximadamente entre el 10-15% de pacientes con DCL convertirán a EA y después de tres años esta cifra aumentará a un 50% (Albert et al., 2011). No obstante, otros pacientes revertirán a un estadio normal o convertirán a otra demencia (Winblad et al., 2004, Valls-Pedret et al., 2010). El alto riesgo de conversión a EA señala la importancia de detectar síntomas y factores de riesgo en etapas tempranas (Aggarwal et al., 2005, Molinuevo et al., 2010). Aunque los criterios diagnósticos no especifican las pruebas neuropsicológicas a utilizar ni la metodología, la clasificación de la condición ha servido para determinar los factores de riesgo de conversión a EA.

#### **3.1 Clasificación y criterios diagnósticos**

El concepto de deterioro cognitivo leve ha evolucionado a través de los años. Ya en los años 60, Kral (1962) había sugerido el término “olvidos benignos de la senectud” (*benign senescent forgetfulness*) para designar un déficit en la memoria propio de la edad. A partir de ese momento otros investigadores empezaron a utilizar distintos términos y criterios de clasificación para intentar explicar la entidad nosológica del DCL. No fue hasta el 1999, cuando el término fue implementado por el “New York University Group” (Petersen et al., 2005; Gordon et al., 2013) y luego retomado por Petersen (1999) para designar a un grupo de personas con un desempeño bajo en las tareas de memoria en comparación con individuos en su rango de edad y nivel educativo, además con un alto riesgo de conversión a

demencia (Petersen et al., 1999; Zihl et al., 2009; Bruscoli et al., 2004; Lucas et al., 2010). Posteriormente, fue Petersen (2004) nuevamente y su grupo de investigación quienes acuñaron el término deterioro cognitivo amnésico como un estadio intermedio entre las primeras manifestaciones clínicas y el desarrollo de la EA.

Aun con una creciente cantidad de definiciones y criterios, el término DCL se mantenía ambiguo y poco esclarecedor. En búsqueda de aclarar el concepto, la Clínica Mayo en 2004 tomó los conceptos introducidos por Petersen (Molinuevo et al., 2010) y estableció subtipos de DCL. Se constituyeron dos grupos o subtipos: el deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) y el no amnésico (DCLna). Estos a su vez se dividieron en otras dos categorías, multidominio y monodominio. Por ende, actualmente existen 4 subclasificaciones de DCL: amnésico un solo dominio, amnésico multidominio, no amnésico un solo dominio y no amnésico multidominio (Monastero et al., 2007). El DCLa monodominio se caracteriza por una reducción de las funciones mnésicas mientras que en el multidominio predominan los déficits en la memoria episódica y en otros dominios cognitivos. Por otro lado, el DCLna se identifica por una disminución de otras facultades cognitivas aparte de la memoria como la atención, lenguaje y funciones ejecutivas. Las investigaciones señalan que son las personas con DCLa los que tienen más probabilidad de desarrollar una demencia tipo Alzheimer (Aggarwal et al., 2005; Albert et al., 2011) mientras que el DCLna es una condición mucho más heterogénea en su etiología, manifestaciones clínicas y pronóstico, y por lo tanto se ha visto que los individuos con esta condición tienen un mayor riesgo de padecer otro tipo de demencia por ejemplo demencia fronto-temporal o demencia por cuerpos de Lewy (Roundtree et al., 2007).

### *3.1.1 Criterios diagnósticos revisados*

Los nuevos criterios para EA publicados el 2011 por el NIA-AA (Chertkow et al., 2013, Alzheimer's Association Report, 2016; Albert et al., 2011; Mckhann et al., 2011) están basados en los propuestos por el NINCDS-ADRDA e incluyen por primera vez el DCL como estadio prodrómico de EA (Dubois et al., 2010) una fase en la que no se ha manifestado la enfermedad, pero en la cual ya están presentes los marcadores biológicos asociados a EA (Albert et al., 2011). Los nuevos criterios del NIA-AA para DCL se definen por un criterio central, alteración en la memoria episódica e incorporan biomarcadores al diagnóstico como elementos que aumentan la probabilidad de convertir a una demencia (Chertkow et al., 2013).

En resumen, el NIA-AA caracteriza al DCL según cuatro procesos (Albert et al., 2011):

- a) El primer paso es establecer la presencia de DCL. Esto se obtiene por reporte del sujeto y/o informante. Con esta información se compara el nivel premórbido de funcionamiento con el actual.
- b) La segunda etapa es caracterizar a DCL como un síndrome utilizando medidas cognitivas y funcionales para poder establecer un diagnóstico. Los impedimentos cognitivos son críticos para determinar el límite entre DCL y EA. Se establece la severidad de los déficits cognitivos determinando si la dificultad radica en uno o más dominios cognitivos.

- c) En tercer lugar se determina la etiología del DCL para eliminar la posibilidad de que se trate de causas vasculares, traumas, etc.
- d) Por último se determina la presencia de biomarcadores. Estos pueden ser atrofia en el lóbulo temporal medial, valores anormales de proteínas como beta amiloide y tau en LCR o hipometabolismo en corteza temporoparietal (Chertkow et al., 2013).

### 3.2 Manifestaciones neuropsicológicas

En ocasiones resulta complicado distinguir entre un envejecimiento normal y deterioro cognitivo dado que pueden existir quejas subjetivas de memoria en ambos grupos, además ya que no hay gran afectación de las actividades de la vida diaria, los síntomas pueden pasar desapercibidos (Ahmadi et al., 2012). El estudio de Petersen (2000) señaló que el rendimiento general de los sujetos con DCL es similar al rendimiento de los sujetos control en pruebas de inteligencia. Sin embargo, la utilización de pruebas neuropsicológicas permite realizar un estudio profundo de dominios cognitivos específicos y por ende de las funciones mentales deterioradas. El desempeño en las pruebas neuropsicológicas se considera un marcador indispensable en las fases prodrómicas de la enfermedad (Sewell et al., 2013). A raíz de los estudios que se han hecho con individuos con DCL, se ha reportado que de todas las funciones cognitivas, la memoria episódica y la memoria semántica pueden tomarse en cuenta como factores de riesgo para la conversión de DCL a EA (Valls-Pedret et al., 2010).

Anteriormente, el concepto de DCL solo estaba enfocado en los déficits de memoria y el resto de las funciones cognitivas se obviaban. Sin embargo hace unos años los criterios diagnósticos se extendieron incluyendo quejas subjetivas en todas las áreas cognitivas (Albert et al., 2011). Estas incluyen funciones ejecutivas como planificación, razonamiento, comprensión, denominación, fluidez verbal, capacidades visuoespaciales y atención. Pruebas que se pueden utilizar para estas tareas son el Test del Trazo (Trail Making Test), pruebas que incluyen listas de palabras para medir la memoria episódica, pruebas que miden la denominación o fluencia verbal como el Test de Denominación de Boston y Fluencia Verbal, pruebas para medir las praxias constructivas como copia de figuras complejas y Span de Dígitos (Albert et al., 2011).

#### 3.2.1 *Memoria*

En el DCL las alteraciones mnésicas verbales se han observado subjetiva y objetivamente sin otros signos de afectación social o funcional (Van der Flier et al., 2005; Petersen et al., 2001). El desempeño en las tareas de memoria verbal episódica permite establecer algunos de los criterios diagnósticos de DCL (Petersen et al., 2001). En el DCL, la capacidad de consolidación de la información verbal se encuentra alterada y por ende el rendimiento de sujetos con DCL es menor en pruebas de memoria. Asimismo se evidencia que sujetos con DCL tienen dificultades en las estrategias de adquisición de la información verbal y no verbal. La pobre adquisición y consolidación conllevan una evocación deficiente (Grober et al., 2000).

Ciertos estudios postulan que en relación a los déficits mnésicos, existen indicadores predictivos de sujetos que tienen mayor riesgo de conversión de DCL a EA (Bellevile et al., 2008; Wolk, et al., 2008). Estos incluyen la dificultad para beneficiarse de claves semánticas, combinación de déficits de memoria episódica y de trabajo y fallas en el reconocimiento de la información previamente presentada. Por otro lado, otros estudios manifiestan que las tareas de memoria semántica sirven para predecir el deterioro cognitivo (Hantke et al., 2013).

### 3.2.2 *Capacidades visuoespaciales*

Diversos estudios han llegado a la conclusión que en las pruebas visuoespaciales más sencillas, los sujetos con DCL tienen un desempeño parecido a los controles, sin embargo, a medida que la prueba es más compleja, su ejecución empeora y se observan déficits visuoespaciales en más del 60% de los sujetos (Alegret et al., 2009). Se ha visto incluso que sujetos que se consideraban como DCLa monodominio fueron cambiados de grupo diagnóstico para incluirlos como DCLa multidominio (Alegret et al., 2009) utilizando como medida su ejecución en las pruebas visuoespaciales.

### 3.2.3 *Lenguaje*

Estudios sobre DCL han evidenciado rendimiento más bajo en pruebas de denominación y fluencia verbal en comparación con el grupo control (Petersen et al., 2000). Otros investigadores han encontrado que existe una merma en las habilidades lingüísticas incluyendo los subsistemas de fluencia verbal, comprensión auditiva, comprensión lectora y habilidades narrativas (Tsantali et al., 2013). Sin embargo, en el DCLa los déficits eran menos graves y se evidencia dificultades en la fluencia verbal y en la comprensión escrita. En el caso de la habilidad narrativa, no se hallaron dificultades en las personas con DCLa (Tsantali et al., 2013).

### 3.2.4 *Praxias*

Estudios con personas con DCL evidencian que las dificultades en las praxias ideomotoras o ideativas solo se manifiestan en un bajo porcentaje de estos individuos (Smits et al., 2014). Sin embargo, otros estudios señalan que el desempeño práxico en DCL es más bajo que en los sujetos control, siendo las praxias una buena medida para diferenciar entre sujetos control, sujetos con DCL o EA (Sá et al., 2012).

### 3.2.5 *Atención y funciones ejecutivas*

Existe evidencia de que los déficits de atención en el DCL aparecen antes que las alteraciones en otras funciones cognitivas. Incluso se ha reportado que la baja ejecución en las tareas de atención se observa en fases preclínicas de la EA (Bellevile et al., 2007; Rapp et al., 2005; Saunders et al., 2010). Según algunos estudios los déficits en la atención en DCL están relacionados con la capacidad de seleccionar estímulos (McLaughlin et al., 2013). Otros estudios señalan que existe también alteración en la atención sostenida (Saunders et al., 2010) e incluso en la velocidad de procesamiento (Reinvang et al., 2012). Los sistemas de atención en los sujetos con DCL se degeneran de manera selectiva, es decir que no todos los sistemas muestran el mismo deterioro, sino unos más que otros (Saunders et al.,



2010). Además los déficits de atención parecen estar relacionados con dificultades en las funciones ejecutivas. Algunos estudios manifiestan que en etapas muy iniciales de DCL, existe una mejor ejecución en tareas de manipulación y atención dividida. Por ende se observa una activación mayor en áreas frontales que en sujetos control. Esto cambia en los estadios más avanzados por lo que se puede considerar que al principio el cerebro está tratando de compensar los cambios. A medida que avanza el deterioro, los mecanismos de compensación ya no son tan efectivos. Siguiendo esa línea, varios estudios han manifestado que la disfunción ejecutiva es frecuente en DCL. Se han evidenciado dificultades en la flexibilidad cognitiva, la inhibición de la respuesta, la alternancia de la información y resolución de problemas (Petersen et al., 2000; Grundman et al., 2004; Reinvang et al., 2012).

Tabla 1.

*Comparación entre manifestaciones neuropsicológicas en el DCL y la EA*

<b>Manifestaciones neuropsicológicas</b>	<b>Deterioro Cognitivo Leve amnésico</b>	<b>Enfermedad de Alzheimer</b>
<b>Memoria</b>	Déficit en memoria episódica verbal y visual. Dificultades en estrategias de adquisición y consolidación de la información. Recuperación a largo plazo deficiente. Déficits de memoria episódica y semántica pueden ser predictores de conversión de DCL a EA.	Déficit evidente en la memoria episódica verbal y visual. Alteraciones graves en la capacidad de aprendizaje Dificultades severas en la consolidación, y recuperación de la información a largo plazo sin beneficio de claves. En EA moderada se manifiestan déficits en memoria semántica, procedimental y autobiográfica.
<b>Capacidades Visuoespaciales</b>	Déficits en la identificación, y organización de los objetos son evidentes en pruebas complejas en alrededor de 60% de sujetos	En fases tempranas, las dificultades no siempre son evidentes. Con el progreso de la EA son evidentes dificultades para rotar, reconocer y organizar objetos en el espacio. Errores en el conocimiento de las cualidades y características de los objetos.
<b>Lenguaje</b>	Rendimiento más bajo en pruebas de denominación y fluencia verbal que grupos control. Déficits leves en comprensión auditiva, lectora y habilidades narrativas.	En la etapa leve es común la anomia leve, la cual empeora con el progreso de la enfermedad. En la etapa moderada se observa una alteración importante en comprensión auditiva, lectora, fluencia verbal, habilidades narrativas. Alteraciones en organización del sistema semántico. En EA grave afectación en la repetición
<b>Praxias</b>	Bajo porcentaje de sujetos con DCL manifiestan dificultades en praxias ideomotoras o ideativas.	Alteración en praxias construccionales. En EA moderada alteración en praxias ideomotoras, ideativas y posteriormente del vestir y de la marcha.
<b>Atención y Funciones Ejecutivas</b>	Déficits en distintos sistemas atencionales: atención selectiva y dividida relacionada con funciones ejecutivas. Dificultades en funciones ejecutivas: flexibilidad cognitiva, inhibición de la respuesta, atención alternante y velocidad de procesamiento.	Dificultad progresiva en la atención selectiva y alternante. Disfunción ejecutiva evidente en etapas tardías: Inflexibilidad cognitiva, afectación en la planificación, pensamiento abstracto, razonamiento y generación de respuestas alternativas. Alteraciones en la memoria de trabajo que en algunos sujetos pueden estar presentes desde las fases tempranas.

### 3.3 DCL y biomarcadores

Los nuevos criterios de EA que incorporan el concepto de DCL buscan optimizar el diagnóstico de EA y establecer lineamientos de investigación que se enfoquen en la detección temprana (Albert., et al, 2011; Mckhann et al, 2011). La combinación de datos neuropsicológicos, clínicos y de biomarcadores permite que la etiología compleja del DCL se comprenda mejor y ayude a distinguir entre DCL y EA y prediga la progresión de una condición a otra (Duara et al., 2010).

El DCL comparte algunas características patológicas y neuropsicológicas con EA. Estudios han encontrado que el 71% de las personas con DCLa presentan patología cerebral relacionada con EA (Kvartsberg et al., 2015; Stephan et al., 2012). Esta patología ya puede estar presente en las fases previas a EA, sin embargo, las manifestaciones clínicas no aparecerán hasta años después. Los déficits cognitivos en DCL guardan relación directa con la acumulación patológica de placas y ocasionan daño neural y por ende pérdida de sinapsis. Diversos estudios muestran que la severidad de deterioro cognitivo correlaciona con la cantidad de ovillos neurofibrilares (Jiang et al., 2016). Otras investigaciones indican que la cantidad de la proteína tau en el LCR es un predictor de la conversión de DCL a EA. Investigaciones que comparan a sujetos con DCL sin manifestaciones anormales de proteínas en LCR con sujetos control concluyen que su desempeño en las pruebas cognitivas es similar y las diferencias son leves (Nordlund et al., 2008). Sin embargo, el desempeño en pruebas neuropsicológicas en los sujetos con DCL que presentan biomarcadores en LCR es muy bajo en comparación con los controles. Los sujetos con niveles alterados de proteínas manifiestan déficits en memoria episódica, denominación, atención y funciones ejecutivas (Nordlund et al., 2008).

Estudios con resonancia magnética estructural han puesto de manifiesto que en sujetos con DCL existe una disminución del volumen de la corteza entorrinal en un 11% y del hipocampo en un 13% en comparación con sujetos control (Garolera et al., 2010). Otros estudios (Jack et al., 1999) indican que el volumen total de hipocampo era más pequeño en los sujetos con DCLa que en los controles (Jack et., 1999). Sin embargo, la atrofia cerebral no solo se observó en el lóbulo temporal medial sino también en la corteza asociativa posterior, además de otras estructuras como el tálamo y el cíngulo (Rabassa et al., 2011). Por otro lado, al utilizar la resonancia magnética funcional, estudios señalan que en DCL se observa poca activación en la corteza prefrontal (Uemura et al., 2016). Esto está relacionado con una reducción de oxígeno en la corteza dorsolateral bilateral y provoca que la codificación de los elementos en las pruebas cognitivas se altere ocasionando que el aprendizaje se vea afectado y por ende la consolidación de la información.

Los estudios con tensor de difusión evidencian daños en la sustancia blanca en DCL. En algunos estudios, se ha observado que la patología y déficits cognitivos relacionados a las lesiones en sustancia blanca corresponden a la EA. En ambas condiciones se ha visto alteración de sustancia blanca en las cortezas parietal, frontal y temporal (De Medina et al., 2006; Shim et al., 2008; Stahl et al., 2007). Además estudios muestran que tanto en DCL como en EA el daño en la sustancia blanca está relacionado a déficits cognitivos específicos (Garolera et al., 2010) Existe evidencia que el daño en sustancia

blanca puede verse hasta 10 años antes de la aparición de los síntomas, indicando que esta patología puede ser un buen predictor de EA (Mortamais et al., 2013).

Aparte de los déficits cognitivos y sus correlatos neuropatológicos, diversas investigaciones señalan que las manifestaciones clínicas del DCL (i.e. síntomas de depresión, apatía, capacidad para realizar actividades de la vida diaria) correlacionan con deterioro cognitivo y son indicativos de la existencia de patología cerebral. Algunos estudios concluyen que incluso en estadios prodrómicos existe evidencia de una correlación entre deterioro cognitivo y depresión (Baquero et al., 2004; Abizanda et al., 2009; Reyes-Figueroa., 2010), además de otros trastornos neuropsiquiátricos como apatía y ansiedad (Monastero, et al., false2009). Por otra parte, estudios con sujetos con depresión y apatía concluyen que ambas condiciones predicen la conversión de DCL a EA (Geda et al., 2008). Otros estudios solo consideran la apatía en estadio predemencial, como buen indicador de progresión de DCL a EA (Landes et al., 2005).

Las alteraciones neuropsiquiátricas correlacionan además con otros factores de riesgo y con la capacidad del individuo de realizar actividades de las actividades complejas de la vida diaria (AVD). Ciertas investigaciones han evidenciado que la depresión está asociada con una dificultad en la realización de las AVD (Villareal et al., 2015) Anteriormente se conceptualizaba al DCL como una condición sin alteración en las actividades diarias; sin embargo, investigaciones actuales señalan que hay una mínima dificultad en los sujetos con DCL para realizar funciones complejas (Albert et al., 2011). Diferentes estudios expresan que las personas con DCL puntúan más bajo en los cuestionarios que tratan sobre AVD que los controles (Gordon et al., 2013; Pernecky et al., 2006). Jekel et al. (2015) publicaron una revisión exhaustiva de 497 artículos de deterioro cognitivo leve y AVD e incluyen en su revisión 37 de ellos. En todos a excepción de dos, se encontró déficits en las AVD en los participantes con DCL versus los controles, los cuales no manifestaron problemas. Al comparar DCL y EA, la diferencia se presentó nuevamente, puntuando los DCL más alto que los EA en AVD. Es decir, que aunque las limitaciones en AVD no son comparables con las de EA, sí existe una merma en la funcionalidad de los sujetos con DCL.

Existe una correspondencia entre la patología cerebral presente en DCL y EA. Las proteínas alteradas, la atrofia cerebral y alteración en fibras nerviosas correlacionan con el progreso de los déficits cognitivos, sintomatología psiquiátrica y afectación en las AVD presente en ambas condiciones.

#### **4 Conclusiones**

Informes de diversas organizaciones internacionales indican que los individuos mayores de 60 años de edad son el grupo de mayor crecimiento en la tierra. A medida que la población envejece, incrementan las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, en particular al deterioro cognitivo y las demencias asociadas a la edad. La escasez de investigación en EA y DCL en muchos países latinoamericanos, incluyendo Panamá, clama estudios de diversas índoles para el entendimiento de estas condiciones. Es necesario contar con información actualizada y objetiva para así darle la importancia

y consideración que requieren. A nivel de investigación y en el contexto clínico existe la necesidad de métodos con alta sensibilidad y especificidad para detectar DCL/EA en fases pre-clínicas que sean además costo-eficientes.

Una evaluación neuropsicológica es necesaria para confirmar el diagnóstico de DCL y EA, provee datos sobre funciones superiores en el individuo que pudieran estar alteradas y por ende afectan su funcionamiento, determina el perfil cognitivo en DCL y EA y establece los déficits que serán predictores del desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, las valoraciones neuropsicológicas no siempre son factibles en la atención primaria ya que no son costo ni tiempo eficiente y su disponibilidad es limitada. Por otro lado, aunque el estudio de los marcadores biológicos como la neuroimagen funcional y la determinación bioquímica de proteínas en LCR permite determinar la patología cerebral subyacente y contribuye al diagnóstico precoz de la EA, su uso en atención primaria tiene las mismas limitaciones que las evaluaciones neuropsicológicas. Por ende, la tendencia actual es de buscar métodos aptos para ser usados en la atención primaria que descarten la presencia de riesgo de EA y DCL.

Existen pruebas cognitivas que han mostrado mayor utilidad en la atención primaria. En el área de la neuropsicología las pruebas de rastreo colaboran a la detección objetiva del estado cognitivo global del individuo. Miden varias funciones cognitivas como la memoria, atención, orientación, lenguaje y praxias o se enfocan en la medición de una sola función. Con estas pruebas se determina que áreas pueden estar más afectadas y se busca establecer la existencia o no de deterioro y por ende identificar que sujetos deben ser evaluados con una batería más amplia (Rabassa et al., 2011). Algunas pruebas que miden la cognición global como el Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) han sido muy utilizadas en el ámbito clínico y de investigación. Por un lado son fáciles de aplicar y cortas. Además su estructura asegura la evaluación de múltiples funciones cognitivas y sus puntuaciones globales permiten la comparación entre sujetos (Carnero- Pardo, 2013). Sin embargo, en los últimos años su uso en la detección de DCL y EA ha sido cuestionado. Entre sus limitaciones se evidencia una falta de estandarización de la aplicación (Giménez-Roldán et al., 1997), una cantidad muy baja de ítems que evalúan la memoria y baja sensibilidad en personas con DCL (Rabassa et al., 2011). A raíz de las dificultades de pruebas como MMSE, se generaron otras como el Montreal Cognitive Assessment, (MoCA), la cual ha sido útil para discernir entre los pacientes que tienen sospecha de DCL pero que puntúan normal en MMSE. Pruebas como el MoCA, que también se encargan de medir la cognición global tienen una alta sensibilidad y han sido validadas en pacientes con DCL ya que incorporan ítems más difíciles y que evalúan otras funciones como praxias y funciones ejecutivas. Además de pruebas globales, existen pruebas que miden funciones específicas como la memoria). Son útiles en la atención primaria ya que son fáciles de aplicar y generan datos de varios sistemas de memoria (i.e. corto y largo plazo, semántica, episódica). No obstante, su validez para predecir DCL y la existencia de riesgo de progresión a la demencia están en estudio (Rabassa et al., 2011; Buschke et al., 1999).

Aunque existen pruebas que permiten valorar al individuo y determinar si tienen DCL o están en riesgo, aun se busca desarrollar métodos de evaluación breves con alta sensibilidad y especificidad,

fáciles de usar y útiles en fases prodrómicas de la EA (Rabassa et al., 2011). Métodos como los biomarcadores en sangre cumplen con el mismo propósito que las pruebas de cribado, descartar a aquellos sujetos que no tengan la enfermedad, es decir proveer un valor predictivo negativo alto (O´Bryant et al., 2016). Las pruebas de sangre para descartar EA en la actualidad están siendo validadas para poder determinar un aproximado de 85% de personas en la atención primaria que no necesita ser evaluado con métodos más costosos (O´Bryant et al., 2016).

La alta prevalencia de EA y DCL requiere de pruebas sensibles, específicas, eficientes y accesibles para valorar y diagnosticar de forma temprana a sujetos en riesgo de desarrollar una EA, permitiendo intervenir oportunamente y otorgándole al individuo autonomía e independencia por el mayor tiempo posible.

## 5 Referencias

1. Abizanda, P., López-Jiménez, E., López-Ramosa, B. (2009). Síntomas psicológicos y conductuales en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, 44 (05), 238-243. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3060273>.
2. Abraham, I.L., Holroyd, S., Snustad, DG., et al. (1994). Multidisciplinary assessment of patients with Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am*, 29(1), 113-28.
3. Ahmadi, M., Davis, K., Belden, C., et al. (2012). Informant-reported cognitive symptoms that predict amnesic mild cognitive impairment. *Biomed Central Geriatrics*. 12(3). <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-12-3>.
4. Aisen, P.S. (2015). Cognitive/Clinical Endpoints for Pre-Dementia AD Trials. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2(2), 82-84. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2015.62>.
5. Albert, M., DeKoskyb, S., Dickson, D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment 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 & Dementia*, 7, 270–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
6. Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., et al. (2009) Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 860–867. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390802595568>.
7. Alzheimer's Association Report. (2016). *Alzheimer's & Dementia*, 12, 370–371. Disponible en: [https://www.alz.org/documents\\_custom/2016-facts-and-figures.pdf](https://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf).
8. Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., et al. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62 (11), 1728–1733. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.62.11.172816286547>.

9. Ardila, A., Rosselli, M. *Neuropsicología clínica*. México: Manual Moderno, 2007. 127-137p. ISBN: 13:978-970-729-279-6.
10. Arendt, T. (2009). Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 118(1): 167-179. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0536-x>.
11. Aronoff, J.M., Gonnerman, L.M., Almor, A., et al. (2006). Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 21-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.014>.
12. Baquero, M., Blasco Olcina, R., Campos García, A, (2004). Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 38(4):323. Disponible en: <http://www.serviciodc.com/congreso/>.
13. Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.458>.
14. Bendlin, B.B., Carlsson, C.M., Gleason, C.E., et al. (2010). Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*, 65(2), 131-137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.014>.
15. Blázquez-Alisente, L., Paúl-Lapedriza, N., Muñoz-Céspedes, J.M. (2004). Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Revista Neurología*, 38 (5), 487-495. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/web/3805/q050487.pdf>.
16. Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., et al. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6, 131-144. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>.
17. Bondi, M., Smith, G. (2014). Mild Cognitive Impairment: A Concept and Diagnostic Entity in Need of Input from Neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 129-134. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617714000010>.
18. Braak, H., Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351-357.
19. Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*, 10(5), 333-44. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2620>.
20. Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., et al. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52(2), 231-8.
21. Cagigas, X., Salmon, D., Filoteo, V. La neuropsicología de la demencia. En: Pérez, M. *Manual de neuropsicología clínica*. Madrid: Ediciones Pirámide, 2009. 95-105 p. ISBN: 978-84-368-2215-1.
22. Carnero- Pardo, C. (2013). ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.003>.

23. Cerami, C., Della Rosa, P., Giuseppe, M., et al (2015). Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *NeuroImage: Clinical*, 7, 187–194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.004>.
24. Chertkow, H., Feldman, H., Jacova, C., et al (2013). Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(1), S2. <http://dx.doi.org/10.1186/alzrt198>.
25. Chételat, G., Eustache, F., Viader, F., et al. (2005). FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*, 11(1), 14–25. <http://dx.doi.org/10.1080/1355479049089693815804920>.
26. Corcoran, C., Tschanz, J., Steinberg, M., et al. (2011). Progression of Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric Symptom Domains in a Population Cohort With Alzheimer Dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 6. <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181faec23>.
27. Delis, D.C., Massman, P.J., Butters, N., et al. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assessment*, 3: 19–26. <http://dx.doi.org/10.1037/1040-3590.3.1.19>.
28. De Medina, D., DeToledo-Morrell, L., Urresta, F., et al. (2006). White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study, *Neurobiology of Aging*, 27, 663–672. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.026>.
29. Doecke, J., Simon, M., Laws, N. (2012). Blood-Based Protein Biomarkers for Diagnosis of Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 69(10), 1318-1325. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.1282>.
30. Drago, V., Foster, P.S., Chanai, L. (2010). Emotional Indifference in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(2): 236-242. <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.2010.22.2.236>.
31. Duara, R., Loewenstein, D., Greig, M., et al. (2011). Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, Clinical, and Imaging Features and Progression. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(11), 951–960. <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182107c69>.
32. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 2010, 9, 1118-1127. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4).
33. Ferris, S., Farlow, M (2013). Language impairment in Alzheimer's disease and benefits of acetylcholinesterase inhibitors. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1007–1014. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S39959>.

34. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). Mini-mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
35. Formichi, P., Battisti, C., Radi, E., et al. (2006). Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Cell Physiology*, 208(1), 39-46. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.20602>.
36. Garolera, M., Cerulla, N., Chico, G. Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer: utilidad de las pruebas neuropsicológicas. En: Rey, A., Lleó, A. *Enfermedad de Alzheimer: neurología caso a caso*. Madrid: Editorial Panamericana, 2010. 21-34 p. ISBN: 978-84-9835-263-4.
37. Geda, Y.E., Roberts, R.O., Knopman, D.S., et al. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Mild Cognitive Impairment and normal cognitive aging: Population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, 65(10), 1193-1198. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>.
38. Giménez-Roldán, S., Novillo, M.J., Navarro, E., et al. (1997). Examen del estado Mini-Mental: propuesta de una normativa para su aplicación. *Revista de Neurología*, 25, 576. Disponible en: <http://www.uca.edu.ar/uca/common/grupo11/files/psiquiatria-forense-2014/MMSEnormativa.pdf>.
39. Gleichgerrcht, E., Ibáñez, A., Roca, M., et al. (2010). Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nature Review Neurology*, 11, 611-623. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.148>.
40. Gómez, C., Corrales, M, Ortiz A. Demencias: concepto y diagnóstico diferencial. En: Peña-Casanova, J. *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007. 351-355 p. ISBN: 978-84-9835-035-7.
41. Gordon, C, Martin, D. (2013). Mild Cognitive Impairment. *Experts Review*, 13(11), 1247-1261. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2013.856265>.
42. Grand, J. H., Caspar, S., MacDonald, S. W. (2011). Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 4, 125-147. <http://doi.org/10.2147/JMDH.S17773>.
43. Grober, E., Lipton R.B., Hall C., et al (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54, 827-832. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.54.4.827>.
44. Grundman, M., Petersen R.C., Ferris, S.H, et al. (2004). Mild Cognitive Impairment Can be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials. *Archives of Neurology*, 61(1), 59-66. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>.
45. Guillozet, A., Weintraub, S., Mash, D., et al. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch neurol*, 60: 729-736. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.5.729>.



46. Henneman, W.J., Sluimer, J.D, Barnes, J., et al. (2009). Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures. *Neurology*, 72(11), 999-1007. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31>.
47. Huff, FJ., Corkin, S., Growdon, J.H. (1986). Semantic Impairment and anomia in Alzheimer's Disease. *Brain and Language*, 28, 235-249.
48. Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, 29(1), 26–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.007>.
49. Hyman, B.T. Phelps, C.H., Beach, T.G, et al. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 8(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>.
50. Jack, C.R., Petersen, R.C., O'brien, et al. (1999). Prediction of AD with MRI- based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*, 8, 15. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2016.00015>.
51. Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., et al. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 17. <http://doi.org/10.1186/s13195-015-0099-0>.
52. Jiang, Y., Huang, H., Abner, E., et al., (2016). Alzheimer's biomarkers are correlated with brain connectivity in older adults differentially during resting and task states. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 15. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00015>.
53. Kai, K., Hashimoto, M., Amano, K., et al. (2015) Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 10(8): e0133666. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133666>.
54. Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A. (2011), Neuropsychiatric symptoms and Quality of Life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 473–482. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2550>.
55. Killiany, R.J., Gomez-Isla, T., Moss, M., et al. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 47(4), 430-9.
56. Kvartsberg, H., Duits, F., Ingelsson, M., Andreasen, N., et al. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11, 1180-1190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.009>.
57. Laakso, M.P., Soininen, H., Partanen, K., et al. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 9(1), 73-86.

58. Landes, A., Sperry, S., Strauss, M. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria and depression in Relation to Dementia Severity in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 342-349. <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.17.3.342>.
59. Laske, C. et al. (2011). Identification of a blood-based biomarker panel for classification of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14, 1147-1155, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711000459>.
60. Leube, D.T., Weis, S., Freymann, K., et al. (2008). Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease--a VBM study. *Int Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1114-8. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2036>.
61. Martinell, M. Lenguaje, afasias y trastornos de comunicación. En Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., et al. *Rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Elsevier, 2011. 61-82 p. ISBN: 978-84-458-2066-7.
62. Martins, I.J., Berger, T., Sharman, M.J., et al. (2009). Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 111(6), 1275-1308.
63. Marksteiner, J., Hinterhuber, H., Humpel C. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: Beta-amyloid(1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein. *Drugs Today*, 43, 423-431. <http://dx.doi.org/10.1358/dot.2007.43.6.1067341>.
64. McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
65. McLaughlin, P.M., Anderson, N.D., Rich, J.B., et al. (2013). Visual selective attention in amnesic mild cognitive impairment. *Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbt077>.
66. Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., et al. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42(1), 85-94. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420114>.
67. Mintun, M., Schwarz, A., Joshi, A., et al. (2013). Exploratory analyses of regional human brain distribution of the PET tau tracer F18-labeled T807 (AV-1541) in subjects with normal cognitive function or cognitive impairment thought to be due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 9(4), P842.
68. Mitchell, T.W., Mufson, E., Schneider, J., et al. (2002). Parahipocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 5, 182-189.
69. Molinuevo, J.L., Valls- Pedret, C., Rami, L. (2010). From mild cognitive impairment to prodromal Alzheimer Disease: A nosological evolution. *European Geriatric Medicine*, 1, 146- 154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2010.05.003>.

70. Molinuevo, J.L., Rami, I., Plarrumaní, A. Demencias: entidades nosológicas y sintomatología neuropsicológica. En: Peña-Casanova, J. *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007. 363-367 p. ISBN: 978-84-9835-035-7.
71. Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., et al. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18 (1), 11. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2009-1120>.
72. Moretti, DV. (2015). Conversion of mild cognitive impairment patients in Alzheimer's disease: prognostic value of Alpha3/Alpha2 electroencephalographic rhythms power ratio. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7, 80. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-015-0162-x>.
73. Mortamais, M., Artero, S., Ritchie, K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *International Review of Psychiatry*, 25(6), 686-98. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2013.838151>.
74. Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., et al. (2008). Episodic memory and speed/attention deficits are associated with Alzheimer-typical CSF abnormalities in MCI. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 582-90. <http://dx.doi.org/10.1017/S135561770808079X>.
75. O'Bryant, S. E., Xiao, G., Barber, R., et al. (2011). A blood-based algorithm for the detection of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 32, 55-62, <http://dx.doi.org/10.1159/000330750>.
76. O'Bryant, S.E., Edwards, M., Johnson, L., et al. (2016). A blood screening test for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia*, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2016.06.004>.
77. Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., et al. (2006). Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(2), 158-162. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1444>.
78. Perry, R., Watson, P., Hodges, J. (2000). The nature and staging of attention Dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38(3), 252-271.
79. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-8.
80. Petersen, R., Jack, C.R., Xu, Y. C., et al (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3), 581-7.
81. Petersen, R. C., Stevens, J.C., Dekosky, S.T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-bases review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1133-1142.

82. Petrovitch, H., White, L.R., Izmirilian, G., et al. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiology of Aging*, 21, 57–62.
83. Poulin, S., Dautoff, R., Morris, J., et al. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res*, 194(1), 7–13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>.
84. Rabassa, O., Pelegrín, C., Bartrés, D., et al. Deterioro Cognitivo Leve. En Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., et al. *Rehabilitación Neuropsicológica*. Barcelona: Elsevier, 2011. 269-288p. ISBN: 978-84-458-2066-7.
85. Rabinovici, G.D., Rosen, H.J., Alkalay, A., et al. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77 (23), 2034–2042.  
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e22131541>.
86. Rapp, M. A., Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: Results from the Berlin Aging Study (BASE). *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(2), 134–141. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.2.134>.
87. Ray, S., Britschgi, M., Herbert, C., et al. (2007) Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med*, 13(11), 1359-1362.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nm1653>.
88. Reinvang, I., Grambaite, R., Espeseth, T. (2012). Executive Dysfunction in MCI: Subtype or Early Symptom. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 8.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/936272>.
89. Reyes-Figueroa, J., Rosich-Estragó, M, Bordas-Buera, E, (2010.) Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 50(11), 653-660.
90. Roberts, R.O., Geda, Y.E., Knopman, D.S., et al. (2008). Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 65(8), 1066-73.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.65.8.1066>.
91. Rogers, S., Friedman, R. (2007). The Underlying Mechanisms of Semantic Memory Loss in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia. *Neuropsychologia*, 46(1), 12–21.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.010>.
92. Roses, A.D (1996) Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annual Review Medicine*, 47, 387- 400. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.387>.
93. Sá, F., Pinto, P., Cunha, C., et al. (2012). Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurology*, 14, 81.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00081>.

94. Salat, D.H., Tuch, D.S., Van der Kouwe, A.J., et al. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.013>.
95. Salmon, D., Bondi, M. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol*, 60, 257–282. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024>.
96. Saunders, N., Summers, M. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350–357. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390903042379>.
97. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M., et al. (2016). Alzheimer's Disease. *The Lancet*, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1).
98. Sewell, M., Xiaodong, Luo., Neugroschl, J., et al. (2013). Detection of mild cognitive impairment and early stage dementia with an audio-recorded cognitive scale. *International Journal of Psychogeriatrics*, 25(8), 1325–1333. <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610213000598>.
99. Shim, Y.S., Yoon, B. Shon, Y.M., et al. (2008). Difference of the hippocampal and white matter micro alterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging, *Clinical Neurology, Neurosurgery*, 110, 552–561. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.02.021>.
100. Siogren, M., Andreasen, N., Blennow, K. (2003). Advances in the detection of Alzheimer's disease-use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clinica Chimica Acta*, 332(1-2), 1-10. • [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00121-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00121-9).
101. Smits, L.L., Flapper, M., Siermans, N., et al. (2014). Apraxia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Validity and Reliability of the Van Heugten Test for Apraxia. *Dementia Geriatric Cogn Disord*, 38, 55-64 <http://dx.doi.org/10.1159/000358168>.
102. Spear Bassett S., Folstein M. F. (1991). Cognitive impairment and functional disability in the absence of psychiatric diagnosis. *Psychological Medicine*, 21(1), 77–84. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700014677>.
103. Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., et al. (2011). 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. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 280-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
104. Stahl, R., Dietrich, O., Teipel, S.J., et al. (2007). White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques, *Radiology*, 243, 483–492. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2432051714>.
105. Stephan, B.M.C., Hunter, S., Harris, D., et al. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 17, 1056–1076 & 1359-4184/12. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.147>.

106. Stopford, C., Snowden, J., Thompson, J. (2007). Distinct memory profiles in Alzheimer's Disease. *Cortex*, 43(7), 846-57.
107. Tolppanen, A.M., Ngandu, T., Kåreholt, I., et al. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(1), 201-9. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-130698>.
108. Tsantali, E., Economidis, D., Tsolaki, M. (2013). Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer's disease? *Archives Gerontology Geriatrics*, 57(3), 263-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2013.03.011>.
109. Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>.
110. Uemura, K., Shimada, H., Doi, T., et al. (2016). Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(6), 583-591. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4363>.
111. Valls-Pedret, C., Molinuevo, J.L., Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, 51, 471-80.
112. Van der Flier, W.M., Van der Vlies, A.E., Weverling-Rijnsburger, A. W, et al. MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20(11), 1060-6. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1392>.
113. Vigo-Pelfrey, C., Seubert, P., Barbour, R., et al. (1995) Elevation of microtubule associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(4), 788-93. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.4.788>.
114. Villarreal, A.E., Gómez, A.L., Grajales, S., et al. La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas*. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp. 79-120.
115. Villarreal, A., Grajales, S., Lopez, L. (2015). Cognitive Impairment, Depression, and Cooccurrence of Both among the Elderly in Panama: Differential Associations with Multimorbidity and Functional Limitations. *BioMed Research International*, 7. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/718701>.
116. Villarreal, A., Grajales, S., O'Bryant, S.E., et al. (2016). Characterization of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in older adults in Panama. *Journal of Alzheimer's Disease*.
117. Vitiello, M.V., Borson, S. (2001). Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 15(10), 777-96.

118. Weintraub, S., Wicklund, A., Salmon, D., (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(4), a006171  
<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>.
119. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., et al. (2004). Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380>.
120. Wolk, D.A., Signoff, E.D., Dekosky, S.T. (2008). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: a global decline in recognition memory. *Neuropsychologia*, 46, 1965-1978.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.017>.
121. *World Alzheimer Report: The Global Impact of Dementia* (2015). Disponible en:  
<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
122. *World population aging, 1950-2050. United Nations.* (2001). Disponible en:  
<http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>.
123. Yoshita M., Fletcher E., Harvey D., et al. (2006) Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI and AD. *Neurology*, 67, 2192–8.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f>.
124. Xie, S., Xiao, J.K., Gong, GL., et al. (2006). Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology*, 66, 1845–1849.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000219625.77625.aa>.
125. Zihl, J., Reppermund, S., Thum, S., Unger, K. (2010) Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *Journal of Psychiatric Research*, 44(10), 647-54.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.002>.
126. Zotova, E., Nicoll, J., Kalaria, R., et al. (2010). Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer's Research & Therapy* 2, 1.  
<http://dx.doi.org/10.1186/alzrt24>.