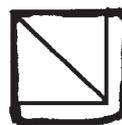


*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Recomendaciones para la detección y diagnóstico de pacientes con demencia debida a Enfermedad de Alzheimer en la Ciudad de Buenos Aires

Ignacio Demey^{1,2}, Juan A. Ollari^{2,3}, Galeno Rojas^{2,4,5}, Pablo Bagnati¹,
Diego Sarasola⁶, Fabián Román^{7,8}, Adriana Tarulla^{7,8}, Andre Blake⁷,
Gustavo Sevlever¹, Aldo Caridi⁹, Ricardo F. Allegri^{1,7,8,10}

1. Centro de Memoria y Envejecimiento, Instituto de Neurología FLENI, Buenos Aires, Argentina.
2. Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.
3. Servicio de Neurología, Hospital de Salud Mental "José T. Borda", Buenos Aires, Argentina.
4. Clínica de la Memoria y Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina.
6. Dirección de Cannabis, Secretaría de Salud de la Nación, Argentina.
7. Programa Neurociencias Buenos Aires, Subsecretaría de Atención Hospitalaria, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
8. Departamento de Neurociencias, Universidad de la Costa, Colombia.
9. Subsecretaría de Atención Hospitalaria, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
10. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Argentina.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de trastornos cognitivos y demencia en adultos mayores, y es considerada una nueva epidemia. Por sus diferentes manifestaciones cognitivas, conductuales y funcionales, la detección, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Demencia debida a Enfermedad de Alzheimer puede representar un desafío. En las presentes recomendaciones se dan pautas de manejo con niveles de recomendación basados en la mejor evidencia científica disponible. Asimismo, se presentan indicaciones y sugerencias de estudio, o derivación a un nivel superior de asistencia según la complejidad de cada caso. De este modo, se brinda un conjunto de recomendaciones prácticas de apoyo para la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud en cada nivel sanitario, desde la asistencia primaria hasta los médicos especialistas. Mediante un enfoque operativo y dinámico, estas Recomendaciones proponen un enfoque global basado en la evidencia para los pacientes, familiares y agentes de Salud involucrados en esta patología, de enorme relevancia a nivel social.

Palabras clave: Alzheimer - Demencia - Detección - Diagnóstico - Recomendaciones.

PRACTICE RECOMMENDATION FOR THE DETECTION AND DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE DEMENTIA AT BUENOS AIRES CITY

Abstract

Alzheimer's disease is the most frequent cause of cognitive disorders and dementia in older adults and is considered a new epidemic. Due to its different cognitive, behavioral and functional manifestations, the detection, and diagnosis of patients with Alzheimer's Disease Dementia can represent a challenge. In this Clinical Practice Recommendation, management are given with levels based on the best scientific evidence available. Likewise, indications for study, or referral to a higher level of sanitary assistance are presented, according to the complexity of each clinical case. In this way, a set of practical recommendations of support is provided for decision making by health professionals at each sanitary level, from primary care to medical specialists. Through an operational and dynamic approach, this recommendations proposes a global strategy based on evidence for patients, family members and health agents involved in this pathology, of great social relevance.

Keywords: Alzheimer - Dementia - Detection - Diagnosis - Practice - Recomendations.

Introducción

El aumento de la expectativa de vida en el ser humano ha llevado a que la misma se duplique en los últimos 2 siglos, pasando de 45 años en 1840 al estimado de 90 años en 2040. Esto, sumado a que hay entidades como la Demencia en la Enfermedad de Alzheimer cuya prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, determinan que en la actualidad se hable del devenir de una nueva epidemia (1).

La esperanza de vida al nacer actual en Argentina es de 75,3 años y en la Ciudad de Buenos Aires 77,1 años, con un 16,4% de la población mayor de 65 años (2).

Entre los 65 y los 85 años la prevalencia de las demencias aumenta exponencialmente. El porcentaje se duplica cada 5 años, ya que va desde el 1,4% en la población de 65 a 69 años al 38,6% entre los individuos de 90 a 94 años (3). Los datos en Argentina muestran un 23,2% de deterioro cognitivo en mayores de 60 años, 16,9% entre 60 y 69 años, 23,3% entre 70 y 79, y 42,5% en mayores de 79 años (4).

En nuestro país se estima que aproximadamente 500.000 pacientes padecen demencia, y en la ciudad de Buenos Aires 50.000 tienen demencia y 100.000 deterioro cognitivo (5).

El costo mundial anual estimado de la demencia en el 2010 fue 604 billones de dólares estadounidenses (USD), este corresponde al 1% del producto bruto interno de los países. Si la demencia fuera un país, sería la 18 economía del mundo ubicada entre Turquía e Indonesia. Si fuera una empresa la renta sería superior a la de Walmart (414 billones de USD) y Exxon Mobil (311 billones de USD) (6). En la Ciudad de Buenos Aires, el costo por paciente está calculado en 2816 USD anuales en las formas leves a 7926 USD anuales en pacientes institucionalizados (cálculos realizados al menor valor de las prestaciones en el mercado en moneda constante) (7-9).

Las demencias pueden resultar de una amplia variedad de trastornos degenerativos, vasculares, traumáticos, desmielinizantes, neoplásicos, infecciosos, inflamatorios, hidrocefálicos, sistémicos y tóxicos.

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la principal

causa de demencia en los países occidentales, ya que de todas las demencias, aproximadamente el 59% corresponde a esta causa, mientras que las demencias vasculares son el 17%, el 14% son demencias mixtas, y el 10% restante se reparte en partes similares entre las demencias parkinsoniana, alcohólica y otras etiologías (10).

Toda esta problemática ha llevado este año 2012 a que la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization-WHO) en conjunto con la Sociedad Internacional de Alzheimer (Alzheimer's Disease International-ADI) publicaran el reporte "Dementia: a public health priority" destacando la importancia de tomar acciones tempranas en esta patología en los distintos actores involucrados en el manejo de estos pacientes (11).

El objetivo de esta Guía de Recomendaciones para la Práctica Clínica con Pacientes con Demencia debida a Enfermedad de Alzheimer (DEA) a partir de lo solicitado por el Programa Neurociencias Buenos Aires de la Subsecretaría de Atención Hospitalaria del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires es generar un conjunto de recomendaciones prácticas de apoyo para la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud, que van de la asistencia primaria hasta los especialistas en la Ciudad de Buenos Aires.

Metodología de las Recomendaciones

Una Guía de Recomendaciones Clínicas (GRC) es un conjunto de recomendaciones con el objetivo de apoyar la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud. La misma ha considerado la mejor evidencia científica disponible, identificada a partir de una revisión sistemática de la literatura, pero con un criterio de viabilidad y practicidad para nuestro medio desde la asistencia primaria hasta las especialidades, así como el impacto de los costos sobre los recursos disponibles. Se tomó como base y se siguió la Guía para la adaptación de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina (12), la cual describe las siguientes etapas: 1. Justificación, alcances y objetivos; 2. Selección del grupo de trabajo; 3. Formulación

de las preguntas clínicas; 4. Búsqueda y selección de la evidencia; 5. Evaluación y síntesis de la evidencia; 6. Formulación de las recomendaciones; 7. Revisión externa; y 8. Edición y Publicación.

Las recomendaciones tienen como objetivo general establecer un consenso para la detección, evaluación, y diagnóstico de la DEA, y está dirigida a los integrantes del sistema de salud, desde la atención primaria hasta los especialistas. La misma no está destinada como información para pacientes o familiares, debido a que su lenguaje y texto médico podrían llevar a una mala interpretación. A partir de la Subsecretaría de Atención Hospitalaria del ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (Dr. Aldo Caridi y Dra. Adriana Tarulla) se seleccionó un grupo de trabajo coordinado por el Dr. Ignacio Demey (Neurólogo, Hospital Británico) e integrado por los Dres. Ricardo F. Allegri (Neurólogo, CONICET), Juan A. Ollari (Neurólogo, Hospital Borda / Hospital Británico), Galeno Rojas (Neurólogo, ANMAT / Fundación Favaloro), Pablo Bagnati (Psiquiatra, FLENI), Diego Sarasola (Psiquiatra, Ministerio de Salud de la Nación), Gustavo Sevlever (Neuropatólogo, FLENI), Andre Blake (Psiquiatra, Programa Neurociencias Buenos Aires, Ministerio de Salud, GCBA) y Fabian Román (Psiquiatra, Programa Neurociencias Buenos Aires, Ministerio de Salud, GCBA). Se elaboró un listado de preguntas clínicas que fueron respondidas con evidencia científica en base a lo cual se formularon las recomendaciones.

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> utilizando las palabras clave "Dementia", "Mild Cognitive Impairment", "Alzheimer", "Management", "Treatment" y "Guidelines", utilizando las palabras aisladas o en diferentes combinaciones. Asimismo, se buscó en la bases Lilacs y Scielo "Demencia", "Deterioro Cognitivo Leve", "Alzheimer", "Tratamiento", "Manejo" y "Guías" así como "Guías de Práctica Clínica", utilizando las palabras aisladas o en diferentes combinaciones. Finalmente se buscó en las páginas de la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, la Asociación Americana de Neurología, la Asociación de Alzheimer, y la Sociedad Neurológica Argentina.

Con respecto al grado de evidencia de las recomendaciones, las mismas se basaron en el grado reflexivo de la calidad de la evidencia según lo explicitado en la Tabla 1.

Tabla 1. Grados de Evidencia y Recomendación.

Grado	Tipo de Recomendación	Descripción
1	Basada en la evidencia	Recomendación formulada después de una revisión sistemática de la evidencia.
2	Basada en Consenso	Recomendación basada en estudios o guías de práctica clínica.
3	Opinión Práctica	Recomendación basada en la opinión del comité de expertos.

Declinación, Deterioro Cognitivo y Demencia

La pérdida de memoria es habitual en el envejecimiento normal, pero es también el primer síntoma de la EA. Es por ello que la consulta por olvidos es frecuente y debe ser orientada en asistencia primaria.

Cuando un médico enfrenta el diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia en el paciente individual, los datos epidemiológicos y las recomendaciones de la medicina basada en la evidencia sirven como apoyo para guiar el proceso diagnóstico. Cuando la pérdida de la memoria refleja el envejecimiento normal se llama "**declinación cognitiva**". La afectación de la esfera cognitiva pero no de la funcionalidad se denomina "**Deterioro Cognitivo Leve**" (DCL). La "**demencia**" es un síndrome definido como un deterioro cognitivo y/o una alteración conductual adquiridos, suficientemente importantes como para afectar la funcionalidad del individuo (demencia = alteración cognitiva + alteración conductual + alteración funcional).

El DSM IV (13) define operativamente al síndrome demencial por la presencia de deterioro de la memoria, conjuntamente con por lo menos uno de los trastornos cognitivos que se enumeran a continuación: afasia, agnosia, apraxia y alteraciones en la función ejecutiva. Los trastornos deben ser lo suficientemente intensos como para causar un deterioro significativo en la actividad social u ocupacional, debe representar una declinación del nivel previo de funcionamiento, y no deben aparecer durante el curso de un estado confusional agudo.

Recientemente se publicó una versión actualizada, el DSM-5 (14), que denomina "**trastorno neurocognitivo mayor**" a la demencia y "**trastorno neurocognitivo menor**" al DCL.

Distintos grupos internacionales han elaborado criterios diagnósticos de EA y de DEA de aplicación clínica (15-21) y de aplicación en investigación (16, 22-24).

De manera complementaria, se han elaborado criterios diagnósticos para fases tempranas de la enfermedad, como el DCL (19, 25) o la EA prodrómica (22, 26).

En la tabla 2 y 3 se observan los criterios diagnósticos actuales para DCL y DEA probable.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para Deterioro Cognitivo Leve.

Cambio cognitivo en comparación con el nivel previo del individuo.
Déficit en uno o más dominios cognitivos.
Preservación de la funcionalidad (aunque puede desempeñarse más lento y menos eficientemente, y cometer más errores que en el pasado).
Sin impedimentos significativos en el desempeño social o laboral.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para Demencia debida a EA probable.

Hay déficit cognitivos que interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales.
El cuadro es de inicio gradual a lo largo de meses o años, y se caracteriza por un empeoramiento lento y progresivo.
El déficit cognitivo inicial y más prominente ocurre en una de las siguientes categorías: <i>Presentación típica/amnésica:</i> síndrome más frecuente de presentación de EA, el déficit implica dificultades en el aprendizaje y evocación de información recientemente aprendida. <i>Formas de presentación atípica/no amnésica:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Variante del lenguaje: dificultad para encontrar palabras como rasgo más prominente. • Variante visuoespacial: déficit en habilidades espaciales, agnosias y alexia como rasgos más prominentes. • Disfunción ejecutiva: dificultades en razonamiento, juicio y resolución de problemas como rasgos más prominentes.
El cuadro supone un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos.
El cuadro no se explica por la presencia de un síndrome confusional, de un trastorno psiquiátrico mayor, o de otra patología, evaluados mediante una imagen del Sistema Nervioso Central (SNC) y un examen de laboratorio sanguíneo.
Se diagnostica por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informante que lo conoce, un examen neurológico completo, y la valoración de los estudios complementarios (imagen del SNC, laboratorio y Evaluación Cognitiva).

Referencias: EA: Enfermedad de Alzheimer.

En nuestro país, el Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina elaboró una Guía de Práctica Clínica con el fin de conciliar los criterios clínicos y de investigación, sugiriendo los mejores instrumentos diagnósticos y opciones de tratamiento (27). Debido a los cambios en diagnóstico (28-29) y prevención (30) aparecidos desde su publicación, se consideró pertinente esta actualización pero en una forma más operativa, para ayudar en la práctica asistencial en la ciudad de Buenos Aires.

Recomendaciones para Asistencia Primaria

La demencia durante mucho tiempo fue considerada no prevenible ni tratable, sin embargo en los últimos años se ha cambiado esta posición. La comisión sobre demencia de Lancet Neurology (30) consolidó el conocimiento emergente en la prevención de demencia, pero considerando los factores que actúan desde la infancia en adelante. Así, se determinó que a lo largo de la vida hay un 35% de factores de riesgo que son modificables sobre los cuales se debe actuar tempranamente: hipoa-

cusia (9%), tabaquismo (5%), depresión (4%), inactividad física (3%), Hipertensión Arterial (2%), aislamiento social (2%), obesidad (1%), y diabetes (1%) (30). En los últimos años aquellos países que trabajaron en estos factores desde la salud pública encontraron una reducción inesperada de las cifras de demencia proyectadas (31-37). Debido a ello, es sumamente importante tomar conciencia en la prevención y empezar a actuar desde la Asistencia Primaria. Así todos los componentes del sistema de salud pueden participar en esta prevención, en este caso los efectores de salud como las “estaciones saludables del GCBA”, centros periféricos, asistentes de salud, etc. pueden efectuar una acción de detección **interrogando sobre los factores de riesgo** cardio y cerebro-vascular (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, depresión) y un examen cognitivo mínimo como el Instrumento para Detección de Demencia en la Comunidad (CSI-D *Community Screening Instrument for Dementia*) (38).

En el caso de que el sujeto hubiere reportado alguno de los factores de riesgo, se le explicará la importancia de la prevención y se derivará a su médico de cabecera, o se ingresará en un programa de prevención de control de factores de riesgo tipo FINGER (39).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Asistencia Primaria	1	En todo individuo de más de 45 años se debe evaluar los factores de riesgo cerebrovasculares (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, depresión), en el caso de tener alguno de ellos debe ser derivado a un Médico Generalista.	2

Si el puntaje del CSI-D es menor de 7, un informante externo (familiar o amigo) está preocupado por los olvidos y el paciente tiene o no algunos de los factores de riesgo descriptos, el mismo debe ser derivado a un Médico Especialista.

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Asistencia Primaria	2	A todo individuo de más de 45 años se le debe interrogar acerca de si él o su entorno han notado olvidos, anomias, desorientaciones, otro síntoma cognitivo o cambio conductual, en cuyo caso debe ser derivado a un Médico Especialista.	2

Recomendaciones para Médicos Generalistas

Como se ha referido anteriormente, las demencias son patologías de alta prevalencia, las cuales deben ser detectadas en Asistencia Primaria. Aquellas de características *típicas pueden también ser diagnosticadas y tratadas por un Médico Generalista* y las *atípicas deben ser derivadas a un Médico Especialista*.

EA típica: Fenotipo clínico más común de la EA, caracterizado por el déficit progresivo temprano de la memoria episódica, que se mantiene dominando el cuadro hasta estadios tardíos de la enfermedad, seguido por o asociado con otros trastornos cognitivos (desorientación temporo-espacial, disfunción ejecutiva, trastornos del lenguaje, praxias y procesamiento visual complejo) y trastornos neuropsiquiátricos (27).

EA atípica: Este término se reserva para las formas menos comunes y bien caracterizadas de presentación de la enfermedad, incluyendo la afasia progresiva primaria, la variante frontal de la EA y la atrofia cortical posterior.

Toda consulta por olvidos u otros trastornos cognitivos debe incluir una minuciosa **Anamnesis**, un **Examen Clínico-Neurológico**, y un **Examen Cognitivo** mínimo.

Anamnesis

La anamnesis es uno de los aspectos más importantes de la consulta. La información brindada por el paciente es clave para orientar la conducta a seguir, y la descripción del mismo puede o no reflejar la realidad de lo que le sucede debido, a que muchas veces el deterioro se acompaña de la falta de reconocimiento de la enfermedad (anosognosia). Debido a esto último, resulta de fundamental importancia poder obtener información de un familiar o de una persona que vea frecuentemente al paciente (27).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Médico Generalista	3	Si es posible, siempre obtener información de un familiar o alguien del entorno del paciente.	2

Es posible que la entrevista deba realizarse al paciente y al cuidador por separado, si a juicio del entrevistador el paciente interfiere en la misma, o puede provocar que el informante no aporte datos relevantes sobre el cuadro clínico. Como se ha mencionado previamente, en la variante típica de la EA el deterioro cognitivo comienza con una pérdida en la memoria episódica, que progresa en el tiempo a un deterioro más global involucrando la orientación, el lenguaje, las gnosias y las praxias. En las *variantes atípicas* de la EA los síntomas de inicio pueden ser las dificultades en el lenguaje (ej: afasia progresiva primaria), los trastornos visuo-espaciales (ej: atrofia cortical posterior) o los síntomas conductuales (apatía y/o desinhibición) o disejecutivos (ej: forma frontal de la enfermedad de Alzheimer).

La funcionalidad cognitiva puede variar en relación a la educación o al medio cultural, por ello siempre se deben buscar los cambios cognitivos, conductuales o funcionales con respecto al mismo paciente.

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Médico Generalista	4	Evaluar siempre los CAMBIOS significativos (comparados con sí mismo y sus coetáneos) en la cognición, en la conducta o en las capacidades funcionales	3

También es muy importante tener en cuenta el tiempo evolutivo de la enfermedad, los neurólogos clásicos decían que la demencia se mide en meses-años y la confusión en días-semanas.

En relación a lo mencionado, los *cuadros confusionales* (delirium) se dan con evoluciones muy rápidas (días a semanas), tienen frecuentemente comienzo abrupto, hay mucha oscilación de la atención, la sintomatología es mayor a la noche y tienen frecuente desorientación. Ante una confusión se debe primariamente pensar en causas médicas generales (tóxicas, metabólicas, infecciosas, medicamentosa) y estudiar de manera rápida al paciente. Ante su sospecha, es necesario pedir un laboratorio que incluya al menos un ionograma, urea, creatinina, glucemia, hemograma, hepatograma y un análisis de orina, y siempre revisar la posibilidad de que haya un efecto indeseado de algunos de los medicamentos que toma el paciente. Según cada caso, debe considerarse la derivación para evaluación en guardia y eventual internación para completar con estudios de mayor complejidad (por ejemplo neuroimágenes y punción lumbar).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Médico Generalista	5	Si el trastorno cognitivo es de inicio agudo, lleva días a semanas, presenta un curso fluctuante y compromete de manera preferencial la atención, pensar en un síndrome CONFUSIONAL.	3

Dentro de los síntomas tempranos que deben alertar sobre la posibilidad de un cuadro de DCL o DEA, se mencionan:

- A nivel cognitivo: problemas reiterados en la memoria reciente que pueden afectar las capacidades de trabajo, desorientación en tiempo o en espacio, trastornos para encontrar las palabras, dificultades para llevar adelante acciones habituales o familiares, cambios en la capacidad de interpretación o análisis de las cosas, alteraciones en el juicio, entre otros.
- A nivel conductual: ansiedad, depresión, apatía, irritabilidad, ideas de perjuicio (ideas de robo o de celos inapropiadas), entre otros.
- A nivel funcional: compromiso en actividades complejas (Ej. manejo de computadora, cajeros bancarios), instrumentales (Ej. manejo de dinero y toma de medicamentos) y/o básicas (Ej. aseo y alimentación) de la vida diaria.

Con respecto a los trastornos conductuales en la DEA, un grupo de expertos de la IPA (*International Psychogeriatric Association*) describió los “síntomas conductuales y psi-

cológicos de las demencias”, conocidos desde allí con sus siglas en inglés: BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*), definiéndolos como: “signos y síntomas consecuentes a alteraciones en la percepción, contenido del pensamiento, ánimo y conducta, de presentación frecuente en demencia” (40). El DSM-5 (14) describe el cuadro de desorden neurocognitivo Mayor “con o sin disturbio de conducta”. Los síntomas psicológicos son ansiedad, apatía, delirios, alucinaciones, síntomas depresivos, falsos reconocimientos y alteraciones del sueño, y los conductuales agitación, llanto, desinhibición, agresividad (verbal o física), estereotipias, gritos e insultos, reacciones catastróficas y deambulación constante.

Examen Clínico-Neurológico

En todo paciente debe realizarse un **examen neurológico** completo, buscando la presencia de signos que puedan orientar sobre la etiología del deterioro cognitivo: signos piramidales (orientarían a demencia vascular), signos extrapiramidales (orientarían a Demencia en la Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy), signos cerebelosos (atrofia multisistémica), signos sensitivos, alteraciones en los pares craneales (oculomotricidad alterada en parálisis supranuclear progresiva), entre otros. La presencia de alguna de estas alteraciones puede indicar la presencia de una patología distinta a la EA, por lo que en estos casos se recomienda la derivación a un Médico Especialista.

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Físico	6	El examen neurológico sirve para descartar comorbilidades o para el diagnóstico diferencial.	2

Examen Cognitivo Mínimo

En todo paciente mayor de 65 años, o en pacientes menores de 65 años con quejas o síntomas cognitivos, el Médico Generalista, conjuntamente con el examen neurológico, debe administrar pruebas de tamizaje o detección cognitiva breves como el test del estado mental mínimo (MMSE del inglés Mini Mental State Examination) (41-43), el test del reloj (44) o test de evaluación cognitiva de Montreal (*MoCA Montreal Cognitive Assesment*) (45).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Cognitivo	7	A todo paciente mayor de 65 años, o a pacientes menores de 65 años con quejas o síntomas cognitivos, se le debe administrar un test cognitivo de detección (MMSE, TR o MoCA) en la consulta al Médico Generalista.	2

Estudios complementarios

Cuando por la anamnesis, el examen clíconeurológico o el test de detección cognitivo se sospecha un deterioro cognitivo o una demencia se debe solicitar: **1. Estudio de Laboratorio, 2. Evaluación Cognitiva, y 3. Neuroimagen.**

Laboratorio

En todo paciente que se sospeche un cuadro de deterioro cognitivo, debe realizarse un laboratorio que incluya hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, hepatograma, ionograma, calcio, magnesio, urea, creatinina, glucemia, perfil tiroideo, Vitamina B12 y ácido fólico (27).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Exámenes Complementarios	8	Se recomienda pedir una rutina básica de laboratorio (hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, glucemia, uremia, creatinina, ionograma y análisis completo de orina) con el agregado de dosajes séricos de TSH, T4 libre, ácido fólico y vitamina B12.	2

En casos seleccionados, puede agregarse a esta rutina VDRL para sífilis y serología para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) (27).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Exámenes Complementarios	9	La determinación de serología para VIH y sífilis se reserva para los pacientes con situaciones especiales que lo ameriten.	2

Evaluación Cognitiva-Conductual

La Evaluación cognitiva sigue siendo el instrumento con mejor relación costo-beneficio para el diagnóstico del deterioro cognitivo y la demencia. Su correcta aplicación facilita la toma de decisiones terapéuticas y la adopción de las medidas de apoyo mejor adaptadas a las necesidades de los pacientes. En todo paciente que se sospeche un cuadro de deterioro cognitivo, debe realizarse una Evaluación Cognitiva, también llamada Evaluación Neuro-cognitiva, Evaluación Neuropsicológica o Evaluación de las Funciones Mentales Superiores.

Los objetivos de una evaluación cognitiva son:

- determinar las funciones cognitivas afectadas y las preservadas.
- configurar perfiles típicos y atípicos que lleven a sospechar determinadas etiologías.
- definir el nivel de deterioro.
- explorar la progresión de la enfermedad.
- monitorear los tratamientos.
- organizar intervenciones (rehabilitación, estimulación o entrenamiento cognitivo).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Cognitivo	10	En todo paciente que se sospeche un cuadro de deterioro cognitivo, es mandatorio solicitar una Evaluación Cognitiva.	1

Se recomiendan los instrumentos que han presentado elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica, consensuados internacionalmente y adaptados y con normas locales adecuadas para cada población (46 - 48).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Cognitivo	11	Los resultados de la Evaluación Cognitiva deben ser cuantitativos y deben presentarse con los valores normales locales correspondientes a cada población, preferentemente en un esquema o tabla. Se sugiere complementar con datos cualitativos.	3

En toda Evaluación Cognitiva se deben evaluar la orientación temporoespacial, la memoria episódica verbal y

visual, el lenguaje, las gnosias, las praxias, las habilidades visuoespaciales, las funciones atencionales y las ejecutivas (resolución de problemas, elección y cambio de estrategias, etc.). De ser necesario, se pueden evaluar otras funciones o capacidades cognitivas (ej: cognición social, toma de decisiones, etc.).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Cognitivo	12	La persona que tome la evaluación debe estar especializada en la toma de los test y pruebas cognitivas.	3

Los test seleccionados para evaluar cada función cognitiva deben ser reconocidos y validados, y representar en sus resultados el rendimiento en cada aspecto cognitivo evaluado. Se considera que una prueba cognitiva es anormal cuando el puntaje obtenido por el paciente es menor o igual a -1,5 (es decir se aleja más de 1,5 desvíos estándares con respecto a la media, en sentido negativo). Para cada una de las funciones se sugiere una prueba específica dentro de un protocolo como el mencionado en la Tabla 4 o pruebas equivalentes, siempre que se cuente con la adaptación y las normas adecuadas para Argentina.

Tabla 4. Test recomendados para la Evaluación de las diferentes Funciones Cognitivas.

Función Cognitiva	Test Recomendados
Memoria Verbal	Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test- RAVLT) (49) Test de Aprendizaje Verbal de California (California Verbal Learning Test) (50,51) Batería de Eficiencia Mnésica de Signoret (Batterie D'Efficiencie Mnesique – BEM-144) (52,53) Test de Memoria de Weschler (54)
Visuoespacialidad y Memoria Visual	Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey-Osterrieth Complex Figure) (55,56)
Atención	Test de Retención de Dígitos (Digit-Span) (57). Test del Trazo – A (Trail-Making Test – A) (57, 58). Test de Rendimiento Continuo (Continuous Performance Test) (59).
Lenguaje	Test de Denominación de Boston (Boston Naming Test) y su versión abreviada (60-62). Test de Fluencia Verbal Semántica o Categorical de la Batería de Afasia del Oeste (Western Aphasia Battery – WAB) (63) o del Examen Diagnóstico de la Afasia de Boston (Boston Diagnostic Aphasia Examination – BDAE) (64,65) Test de Fluencia verbal o Asociación Oral Controlada de Palabras (Controlled Oral Word Association Test – COWA o COWAT). (65-67).
Funciones Ejecutivas	Test del Trazo – B (Trail-Making Test – B) (57, 58). Batería de Evaluación Frontal (Frontal Assessment Battery – FAB) (68). Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop (Stroop Color-Word Interference Test) (69). INECO Frontal Screening (70)

Se sugiere incluir en la evaluación una escala para la evaluación conductual tipo NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) (71), emocional tipo GDS (*Geriatric Depression Scale*) (72) y funcional para actividades básicas e instrumentales de vida diaria como los inventarios de Katz (73) o de Lawton (74).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Examen Cognitivo	13	La evaluación de síntomas conductuales, psicológicos y el compromiso funcional debe completarse en todos los pacientes	1

Es importante detectar y tratar los síntomas psicológicos y de conducta en demencia, debido a que suelen tener como consecuencia:

- Incremento de la hospitalización, siendo la primer causa de asistencia en salas de emergencia en lo que concierne a pacientes con demencia (75).
- Institucionalización prematura (76).
- Síndrome de sobrecarga del cuidador (77).
- Incremento sustancial en los costos de la enfermedad (7-9).
- Empeoramiento de las alteraciones cognitivas del paciente y aumento en su morbilidad (75).

El antiguo paradigma de evaluación de un paciente con demencia posible, jerarquizaba la evaluación cognitiva (sobre todo memoria) respecto de la evaluación conductual y funcional. El nuevo paradigma jerarquiza en forma similar las 3 (tres) evaluaciones: cognitiva, conductual y del nivel funcional.

Imágenes de Sistema Nervioso Central

Las neuroimágenes estructurales del cerebro son imprescindibles en todo paciente en estudio por deterioro cognitivo o demencia. La Resonancia Magnética (RM) cerebral es de elección, pero en caso de no disponerse puede efectuarse una Tomografía Computada (TC) cerebral (78).

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Imágenes	14	Las neuroimágenes estructurales deben obligadamente realizarse en todo paciente en quien se sospeche un diagnóstico de demencia.	1

Para poder atribuir el cuadro a EA, se deben descartar tumores intracraneales, hidrocefalia, lesiones vasculares de relevancia, u otras lesiones que pudieran justificar el cuadro clínico. En los casos típicos causados por EA, suelen observarse en la RM o en la TC signos de pérdida de volumen a predominio bitemporal y biparietal.

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Imágenes	15	En todo estudio de un paciente con Deterioro Cognitivo se debe realizar una RM cerebral como primera aproximación para establecer la etiología. Si no es posible porque no se dispone o está contraindicada debe realizarse una TC de cerebro simple.	2

Para homogeneizar el protocolo diagnóstico de las demencias se sugiere el siguiente protocolo cognitivo de RM que cubre las adquisiciones básicas para las características de las demencias (79) (ver tabla 5). De ser necesario, el Médico Especialista puede solicitar en el estudio secuencias y cortes adicionales en base a su sospecha diagnóstica. Se sugiere de ser posible utilizar el índice MTA (*Medial Temporal Atrophy*) (80) para medir atrofia hipocámpica, y el índice Fazekas para anomalías vasculares subcorticales (81).

Tabla 5. Protocolo Cognitivo para una RM de Cerebro.

Secuencia	Utilidad
Sagital T1 (cortes volumétricos)	Valorar el grado de atrofia frontal-parietal y temporal.
Coronal T1 (cortes finos a nivel del hipocampo)	Permite visualizar la estructura hipocámpica y su estadificación en escalas de uso clínico (MTA del inglés <i>Medial Temporal Atrophy</i>). Detectar lesiones de aspecto gliótico o edema en el tejido circundante.
Axial T1	Valorar la atrofia frontorbitaria y temporopolar.
Axial FLAIR	Detección y estadificación de lesiones isquémicas crónicas de la sustancia blanca (Fazekas). Detectar lesiones de aspecto gliótico en el parénquima.
Difusión (DWI)	Detección de lesiones isquémicas agudas.
GRE (gradiente de eco)	Detección de microsangrados y patología amiloide. Detectar depósito de minerales y hemosiderosis corticales.

Referencias: RM: Resonancia Magnética.

Nota: Se describe la utilidad de cada secuencia, además de su uso para detectar compromiso estructural del encéfalo por patologías ocupantes de espacio (gentileza Dres. Ismael Calandri y Carlos Romero - Instituto Neurológico FLENI, Buenos Aires).

Indicaciones sugeridas de derivación a especialista

Si bien por su alta prevalencia las demencias deben ser detectadas y seguidas por el Médico Generalista, deben considerarse las situaciones obligatorias de derivación a los Médicos Especialistas.

Categoría	Nº	Recomendación	Grado
Derivación al Especialista	16	Derivar al paciente al Médico Especialista en las siguientes situaciones: a) Tiempo de evolución menor a 6 meses. b) Deterioro rápidamente progresivo. c) Paciente menor de 65 años. d) Presentaciones atípicas. e) Evolución fluctuante o tórpida. f) Signos positivos en el examen neurológico. g) Hallazgos no característicos en las imágenes. h) Síntomas psiquiátricos mayores (s/DSMIV). i) Eventos farmacológicos adversos.	3

Médico Especialista / Experto

Se considera Médico Especialista, a aquel profesional que ha completado una especialización médica acreditada por el Ministerio de Salud de la Nación. En el caso de las demencias, los especialistas con formación son los neurólogos, los psiquiatras y los geriatras quienes deberán recibir además de su consulta básica los casos atípicos de probables demencias derivados por el profesional de Asistencia Primaria o por el Médico Generalista. A su vez existen Médicos Expertos en demencias que son aquellos especialistas cuya formación y la actividad predominante es en el área en cuestión.

En el caso de que el profesional derivante no hubiere solicitado los estudios descriptos en el ítem anterior (**Laboratorio, Evaluación Cognitiva y Neuroimágenes**) o que esta fuera la primera consulta, los estudios deberán ser solicitados por el Médico Especialista correspondiente. Si con los estudios realizados no se ha llegado al diagnóstico y se está ante casos atípicos, menores de 65 años o de rápida evolución, se deberá evaluar la necesidad de completar según el cuadro con otros exámenes complementarios, como un estudio de Líquido Céfalo-Raquídeo (LCR), panel de anticuerpos para encefalitis autoinmunes, panel de anticuerpos onconeuronales, y/o biomarcadores de EA. Entre los biomarcadores de EA disponibles están el estudio de AB42, t-tau y f-tau en LCR (82), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con estudio metabólico (FDG) y marcación amiloidea (83).

La Asociación de Alzheimer de Estados Unidos sugiere que estos estudios deben ser solicitados solo por especialistas expertos cuando el diagnóstico permanece incierto (1.-PET-FDG, 2.-PET-amiloide, 3.-LCR) (84).

En pacientes con historia familiar de EA (3 sujetos en 2 generaciones), sobre todo en aquellos de comienzo temprano (menos de 60 años), también se debe considerar la posibilidad de realizar un estudio genético para detectar mutaciones en los genes de PSEN1, APP, y PSEN2, buscándose las mismas en ese orden, en relación a su frecuencia. Se sugiere en todos los casos discutir riesgos y beneficios de realizar dicho estudio con el paciente y su familia, y contar durante el proceso con el asesoramiento de un psicólogo y de un genetista (85).

Conclusiones

La EA representa una problemática de gran importancia en todos los niveles de la atención sanitaria de los pacientes, así como en los individuos y familias afectados. En las presente Recomendaciones para la Práctica Clínica para Pacientes con Demencia debida a Enfermedad de Alzheimer se describen y establecen recomendaciones para la detección, el estudio, el diagnóstico y el seguimiento con niveles de la evidencia para cada uno de los estadios asistenciales (Atención Primaria, Médicos Generalistas y Médicos Especialistas). Del mismo modo, se brindan sugerencias específicas para su derivación entre los niveles de atención según las características del paciente. Mediante el desarrollo de esta Guía de Recomendaciones, y utilizando un enfoque operativo y dinámico, se busca posibilitar un mejor enfoque global para todos los involucrados en esta patología, de enorme relevancia a nivel social.

Agradecimientos

A los Dres. Ismael Calandri (FLENI), Federico Quaglia (CEMIC), Bernardo Arce (UBA), Viviana Sala (Hospital Marie Curie), María A. Carosella (Hospital Pirovano), Oscar Porta (Hospital Durand), Alejandro Palma (Programa Neurociencias Buenos Aires), Ronald Falcon (Programa Neurociencias Buenos Aires), Carlos Mangone (Hospital Santojanni), Leonardo Bartoloni (Hospital Zubizarreta), y Carlos Romero (FLENI) por sus sugerencias sobre el contenido de esta presentación.

Declaración de conflictos de intereses

Ignacio Demey: Subsidios educacionales de Baliarda, Biogen, Casasco, Gador, Novartis, Nutricia, Temis Lostalo y Teva. Ensayos Farmacológicos en Enfermedad de Alzheimer para Elly Lilly, Roche, Forest, GlaxoSmithKline, Janssen, Wyeth. Juan A. Ollari: El autor no declara conflictos de intereses. Galeno Rojas: El autor no declara conflictos de intereses. Pablo Bagnati: Subsidios educacionales de Biogen, Gador, Raffo, Baliarda, Biopas y Richmond. Ensayos Farmacológicos en Enfermedad de Alzheimer para Roche, Lundbeck, Servier, Novartis. Diego Sarasola: El autor no declara conflictos de intereses. Fabián Román: El autor no declara conflictos de intereses. Adriana Tarulla: El autor no declara conflictos de intereses. Carlos

Mangone: El autor no declara conflictos de intereses.
 Andre Blake: El autor no declara conflictos de intereses.
 Aldo Caride: El autor no declara conflictos de intereses.
 Gustavo Sevlever: El autor no declara conflictos de intereses.
 Ricardo F. Allegri: Subsidios educacionales de Biogen,

Casasco, Gador, y Teva. Ensayos Farmacológicos en Enfermedad de Alzheimer para Forest, Novartis, Glaxo, Janssen, Wyeth, Merck, Eisai. Subsidios de Investigación de CONICET, CIS-GCBA, Fogarty, National Institute of Health (USA) y Colciencias (Colombia). ■

Referencias bibliográficas

- Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G. Enfermedad de Alzheimer: nuevos paradigmas. Editorial Polemos, Buenos Aires, 2017.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo nacional de población, hogares y viviendas 2010 : censo del Bicentenario : resultados definitivos. Disponible en https://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scand* 1987, 76: 465-479.
- Arizaga RL, Gogorza RE, Allegri RF, Barman D, Morales MC, Harris P, Pallo V. Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina). Resultados del Piloto del Estudio Ceibo (Estudio Epidemiológico Poblacional de Demencia). *Rev NeurolArg* 2005, 30: 83-90.
- Bartoloni L, Blatt G, Insua I, Furman M, González MA, Hermann B, Kesselman M, Massautis A, Reinado A, Senas P, Yavitz C, Lejarraga H, Nunes F, Arizaga RL, Allegri R. A population-based study of cognitive impairment in socially vulnerable adults in Argentina. The MatanzaRiachuelo Study. Preliminary Results. *Dement Neuropsychol* 2014, 8(4): 339-344.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010. London: The Global Economic Impact of Dementia 2010. Disponible en https://www.alz.org/documents/national/world_alzheimer_report_2010.pdf
- Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, Machnicki G, Serrano C, Taragano FE, Sarasola D, Lon L. Economic Impact of Dementia in Developing Countries: an Evaluation of Costs of Alzheimer-Type Dementia in Argentina. *International Psychogeriatrics* 2007, 19 (4): 705-718.
- Castro DM, Dillon C, Machnicki G, Allegri RF. The economic cost of Alzheimer's disease: family or public-health burden? *Dementia & Neuropsychologia* 2010, 4 (4): 262-267.
- Rojas G, Bartoloni L, Dillon C, Serrano CM, Iturry M, Allegri RF. Clinical and economic characteristics associated with direct costs of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementia in Argentina. *International Psychogeriatrics* 2011, 23 (4): 554-61.
- Kawas CH. Epidemiology of dementia. *Dementia update. American Academy of Neurology Syllabus* 1997, 240: 23-38.
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: A Public Health Priority. Disponible en http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012
- Guía para la adaptación de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud de la Nación (2008) Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000610cnt-2015-02_igpc_manual-para-capacitador.pdf
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. New York, American Psychiatric Press Inc., 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. New York, American Psychiatric Press Inc., 2014.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984, 34:939-944.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7(3):263-269.
- American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1994, 44:2203-2206.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN. *Neurology* 2001, 56(9): 1154-1166.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia. Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN. *Neurology* 2001, 56(9): 113-1142.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001, 56(9): 1143-1153.
- Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, Wahlund L-O, Dubois B. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. (Key Symposium). *J Intern Med* 2014, 275 :204-213.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007, 6(8): 734-746.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014, 13: 614-629.

24. Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, Wahlund L-O, Dubois B. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. (Key Symposium). *J Intern Med* 2014, 275: 204-213.
25. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999, 56(3): 303-8.
26. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology* 2004, 3(4): 246-8.
27. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, Frontera SA, Garau ML, Jiménez JJ, Golimstok A, Kremer J, Labos E, Mangone CA, Ollari JA, Rojas G, Salmini O, Ure JA, Zuin DR. Grupo de Trabajo de Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas, Sociedad Neurológica Argentina. Guía-Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurol Arg* 2011, 3: 120-137.
28. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014, 88(4): 640-51.
29. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer disease - current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018, Jul 26. doi: 10.1111/joim.12816. [Epub ahead of print]
30. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017 Dec 16, 390(10113): 2673-2734.
31. Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013, 80: 1888-94.
32. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013, 382: 1405-12.
33. Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, Brayne C; Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) Collaboration. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun* 2016, 7: 11398.
34. Manton KC, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol* 2005, 16: 30-37.
35. Langa KM, Larson EB, Crimmins E. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017, 177: 51-58.
36. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, Rosen AB. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity? *Alzheimers Dement* 2008, 4: 134-44.
37. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016, 374: 523-32.
38. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Llibre Rodríguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams JD, Hall KS; 10/66 Dementia Group. A brief dementia screener suitable for use by non-specialists in resource poor settings—the cross-cultural derivation and validation of the brief Community Screening Instrument for Dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011, Sep;26(9): 899-907.
39. Kulmala J, Ngandu T, Kivipelto M. Prevention Matters: Time for Global Action and Effective Implementation. *J Alzheimers Dis* 2018, 64(s1): S191-S198.
40. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *IntPsychogeriatr* 1996, 8 Suppl 3: 497-500.
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12: 189-198.
42. Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL, De Pascale A, Pellegrini M, Baumann D, Burin D, Burutarán K, Candal A, Delembert W, Drake M, Elorza P, Feldman M, Fernández P, Harris P, Kremer J, Stein G, Taragano FE. El "Mini-Mental State Examination" en Argentina: instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg* 1999, 24: 31-35.
43. Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, de Pascale A, Allegri RF, Mangone CA, Ollari JA. El "Mini-Mental State Examination" en español. Normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg* 2001, 26: 11-15.
44. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis DC. Clock Drawing. A neuropsychological analysis. New York, Oxford University Press, 1994.
45. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53: 695-699.
46. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, Carlozzi NE, Slotkin J, Blitz D, Wallner-Allen K, Fox NA, Beaumont JL, Mungas D, Nowinski CJ, Richler J, Deocampo JA, Anderson JE, Manly JJ, Borosh B, Havlik R, Conway K, Edwards E, Freund L, King JW, Moy C, Witt E, Gershon RC. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 2013, 80: S54-S64.
47. Daffner KR, Gale SA, Barrett AM, Boeve BF, Chatterjee A, Branch Coslett H, D'Esposito M, Finney GR, Gitelman DR, Hart JJ Jr., Lerner AJ, Meador KJ, Pietras AC, Voeller KS, Kaufer DI. Improving clinical cognitive testing. Report of the AAN Behavioral Neurology Section Workgroup. *Neurology* 2015, 85: 910-918.
48. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok, TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 2015, 175(9): 1450-1458.
49. Rey, A. L'examen clinique en psychologie. Paris, Presses Universitaires de France, 1964.
50. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. San Antonio, The Psychological Corporation, 1987.
51. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test-II, 2nd ed. San Antonio, The Psychological Corporation, 2000.
52. Signoret JL, Whiteley A. A memory battery scale. *Int Neuropsychol Soc Bull* 1979, 2-26.
53. Leis A, Allegri R, Román F, Iturry M, Crotti B, Gatto E, Rojas G. Datos normativos de la versión argentina de la Batería de Eficacia Mnésica Signoret (BEM 144) para ser aplicados en la evaluación neurocognitiva. *NeurolArg* 2018, 10: 127-136.

54. Wechsler D. Wechsler Memory Scale 4th ed. San Antonio, Pearson, 2008.
55. Osterrieth P. A. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives de Psychologie* 1944, 30: 286-356.
56. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 1941, 28: 286-340.
57. Lezak MD. Neuropsychological assessment, 3rd Edition. New York, Oxford University Press, 1995.
58. Fernández AL, Marino J, Alderete AM. Estandarización y validez conceptual del Test del Trazo en una muestra de adultos argentinos. *Rev Neurol Arg* 2002, 27: 83-88.
59. Beck LH, Bransome ED Jr., Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956, 20: 343-350.
60. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia, Lea &Febiger, 1983.
61. Allegri RF, Mangone C, Fernández Villavicencio A, Rymberg S, Taragano, F, Baumann D. Spanish Boston Naming Test Norms. *The clinical Neuropsychologist* 1997, 11(4): 416-420.
62. Serrano CM, Allegri RF, Drake M, Butman J, Harris P, Nagle C, Ranalli C. Versión corta en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001, 33(7): 624-627.
63. Kertesz A. Western Aphasia Battery. San Antonio, The Psychological Corporation, 1982.
64. Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders (2nd edition). Philadelphia, Lea & Febiger, 1983.
65. Butman J, Allegri R, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina. *Medicina* 2000, 60: 561-564.
66. Thurstone LL. Primary mental abilities. Chicago: University of Chicago Press, 1938.
67. Thurstone LL, Thurstone TG. Examiner manual for the SRA Primary Mental Abilities test. Chicago, Science Research Associates, 1949.
68. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000, 55: 1621-1626.
69. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935, 18: 643-662.
70. Bahia VS, Cecchini MA, Cassimiro L, Viana R, Lima-Silva TB, de Souza LC, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar MLE, Damasceno B, Brucki SMD, Nitrini R, Yassuda MS. The Accuracy of INECO Frontal Screening in the Diagnosis of Executive Dysfunction in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018, May 4. doi: 10.1097/WAD.0000000000000255. [Epub ahead of print]
71. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Grnbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, 44: 2308-14.
72. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiat Res* 1983, 17: 37-49.
73. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963, 185: 914-9.
74. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, 9: 179-186.
75. Kales HC, Chen P, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM. Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, 13: 441-9
- 76 - Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA* 2002, 287: 2090-7.
77. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980, Dec;20(6): 649-55
78. Rayment D, Maya Biju M, Zheng R, Kuruvilla T. Neuroimaging in dementia: an update for the general clinician. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2016, 20: 16-20.
79. Calandri I. Neuroimágenes Estructurales. En: Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G, editores. Enfermedad de Alzheimer: nuevos paradigmas. 2da. Ed. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2017. p. 205 - 214.
80. Menéndez-Gonzalez M, LópezMuñiz A, Vega JA, Salas Pacheco JM, Arias Carrion O. MTA index: a simple 2D-method for assessing atrophy of the medial temporal lobe using clinically available neuroimaging. *Front Aging Neurosci* 2014, 24: 6-23.
81. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenology* 1987, 149: 351-356.
82. Surace E, Campos J. Líquido cefalorraquídeo. En: Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G, editores. Enfermedad de Alzheimer: nuevos paradigmas. 2da. Ed. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2017. p. 197 - 204.
83. Vazquez S. Neuroimágenes Moleculares. En: Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G, editores. Enfermedad de Alzheimer: nuevos paradigmas. 2da. Ed. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2017. p. 215 - 228.
84. Atri A, Hendrix J, Carrillo M, Dickerson B. First Practice Guidelines For Clinical Evaluation Of Alzheimer's Disease And Other Dementias For Primary And Specialty Care. Acceso on line el 09/08/2018. Disponible en <https://www.alz.org/aaic/downloads2018/Sun-clinical-practice-guidelines.pdf>
85. Chrem Méndez P, Surace E, Martinetto H. Genética en Enfermedad de Alzheimer. En: Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G, editores. Enfermedad de Alzheimer: nuevos paradigmas. 2da. Ed. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2017. p. 73 - 84.
86. Pink J, O'Brien J, Robinson L, Longson D; Guideline Committee. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2018, Jun 20;361:k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438.
87. Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med* 2012, 25(3): 350-66.