

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Albert Carbó Jordà - MIR Medicina Familiar y Comunitaria

Servicio de Medicina Interna CAULE

Sesión 17/02/2020

ÍNDICE

- Conceptos y clasificación EA.
- Criterios diagnósticos, diagnóstico diferencial.
- Herramientas diagnósticas:
 - Test cognitivos.
 - Biomarcadores LCR e imagen.
 - Marcadores genéticos.
- Manejo del paciente:
 - Valoración en Atención Primaria.
 - Valoración en Atención Especializada.
- Prevención primaria y tratamiento.
- Bibliografía.

CONCEPTOS Y CLASIFICACIÓN

CONCEPTOS

- **Deterioro cognitivo subjetivo:**
 - Autopercepción de la pérdida de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.
 - Es frecuente en la población general, globalmente el riesgo individual de EA es relativamente bajo.
 - Aumentan el riesgo de progresar a EA:
 - Perfil mnésico (queja de fallos de memoria).
 - Inicio en los últimos 5 años.
 - Edad de inicio >60 años.
 - Preocupación por los síntomas.
 - Presencia de informador fiable que corrobore el DCS.

CONCEPTOS

▪ Deterioro cognitivo leve (EA prodrómica):

- Rendimiento cognitivo por debajo de lo esperable evidenciado por exploración neuropsicológica. Se mantiene la independencia funcional en AVD.
- Tipos:
 - Memoria: **amnésico** o no amnésico.
 - Uni o **multidominio** según número de áreas afectadas.
- Para confirmar EA prodrómica serán necesarios biomarcadores (BM).

▪ Demencia (EA):

- Empeoramiento cognitivo progresivo con afectación gradual de las AVD e interfiere en la independencia funcional.
 - Fase leve: las AIVD ligeramente afectadas y ABVD preservadas.
 - Fase avanzada: paciente termina siendo totalmente dependiente.

CLASIFICACIÓN

- **EA típica con debut amnésico (70%).** Disfunción memoria episódica. No precisará de BM para su Dx.
- **EA atípica o no amnésica.** Se beneficiará de BM para el Dx. Según el cuadro inicial (~2 años):
 - Alteración del lenguaje.
 - Alteración visoperceptiva.
 - Síndrome disejecutivo y/o conductual.
 - Síndrome córtico-basal.
 - EA rápidamente progresiva (↓ 6 puntos MMSE 1 a.). Muerte 1-3 a.
- **EA mixta:** asociación con patología vascular o con enfermedad con cuerpos de Lewy.
- Asociación EA y **Sd. Down.**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

EVOLUCIÓN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- 1984, **NINCDS-ADRDA***.
- Define la EA como entidad clínico-patológica inseparable.
- Criterios clínicos para EA probable:
 - Demencia Dx por examen clínico, documentada mediante Mini-Mental State o escala de Blessed y confirmada con tests neuropsicológicos.
 - Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
 - Empeoramiento progresivo de **memoria** y otras funciones cognitivas.
 - No alteración del nivel de conciencia.
 - Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales.
 - Comienzo **entre 40 y 90 a.**, mayor frecuencia >65 a.
- Para EA definitiva, comprobación **histopatológica**.

* National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

EVOLUCIÓN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- 2013, **DSM-5**.
- Criterios para **trastorno neurocognitivo mayor**:
 - Declive cognitivo sustancial referido por el paciente o un tercero o evidenciado por desempeño en los tests neuropsicológicos de -2 DS en uno o más de los siguientes:
 - Atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, funciones visoperceptivas y cognición social.
 - Interfieren en la independencia.
 - No ocurren únicamente en un contexto de *delirium*.
 - No son atribuibles a otros trastornos mentales.
- Criterios para **trastorno neurocognitivo menor** (~DCL):
 - Mismos criterios, pero el declive es modesto, el desempeño en tests es entre -1-2 DS, y no interfiere en la independencia.

EVOLUCIÓN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- 2011, **NIA-AA***. Actualización de los criterios NINCDS-ADRDA.
 - Criterios de demencia por cualquier causa, además de por EA.
 - Incorpora EA preclínica (amiloidosis cerebral asintomática) y DCL.
 - Incorpora como criterios opcionales los BM fisiopatológicos de EA.
 - La EA y el DCL se clasifican en categorías de probabilidad. Solo si cumple criterios clínicos y de BM se considera EA probada.

- 2007, **IWG-1****. Actualización de los criterios NINCDS-ADRDA.
 - El Dx clínico de EA debe ir acompañado de uno o más BM alterados.
 - El Dx de EA lo establece la positividad de BM.
 - Pacientes en riesgo de EA: asintomáticos con BM positivos.

* National Institute of Aging (NIA) and Alzheimer's Association (AA).

** International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD.

EVOLUCIÓN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Puntos en común entre IWG y NIA-AA:
 - La EA se considera un continuo desde fases asintomáticas hasta el desarrollo de clínica de demencia.
 - Los BM pueden establecer el Dx en fases asintomáticas.
 - Los criterios NIA-AA tienen más utilidad en la práctica clínica:
 - Los BM apoyan el Dx pero no son imprescindibles.
 - Conservan el concepto de DCL.
 - Se pueden diagnosticar otras demencias además de la EA.
 - Las últimas revisiones de ambos grupos dejan claro que son marcos para la investigación y no para la práctica clínica.
 - La SEN no recomienda el diagnóstico preclínico de EA en la práctica clínica habitual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	<i>DELIRIUM</i>	DEPRESIÓN	DEMENCIA
INICIO	Agudo	Subagudo	Insidioso
CURSO	Fluctuante	Variable (día)	Evolución lenta
CONCIENCIA	Alterada	Conservada	Conservada (inicio)
ORIENTACIÓN	Alterada	Intacta	Alterada
MEMORIA	Deterioro	Conservada	Deterioro
ATENCIÓN	Afectada	Afectada	Déficit parcial
DELIRIOS/ALUC.	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

TEST COGNITIVOS

- **Test cognitivos globales:**

- Mini-Mental State Examination (MMSE), Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo.
- Montréal Cognitive Assessment (MoCA). Mayor S y E que MMSE. Especialmente útil en DCS con MMSE normal y en DCL.
- Test de los 7 minutos.

- **Test cognitivos específicos:**

- Test del reloj (función ejecutiva, visoperceptiva).
- Fluencia verbal, test Hopkins (lenguaje).
- Test de reconocimiento facial (visoperceptivo).
- Wechsler Memory Scale (memoria).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ Núm. Historia: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.	LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia	PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	

Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo

Datos de filiación:

Nombre: Edad: años Profesión:
 Nivel de escolarización:
 Fecha:/...../.....

	Puntos máximos	Puntos
Orientación		
Estamos ¿en qué año ... estación ... mes ... día del mes ... día de la semana ... ?	5	
Estamos ¿en qué país ... provincia ... ciudad (o pueblo) ... lugar (hospital, centro de salud, casa) ... planta (piso, habitación) ... ?	5	
Fijación		
Repita estas tres palabras: PELOTA - CABALLO - MANZANA (Repetirlas hasta que las aprenda)	3	
Concentración y cálculo		
Si tiene 30 euros y me los va dando de 3 en 3, ¿cuántos le van quedando?	5	
Repita estos números: 5 - 9 - 2 (repítalos hasta que los aprenda) Ahora repítalos hacia atrás	3	
Memoria		
Repita las tres palabras que le dije antes	3	
Lenguaje y construcción		
Mostrar un bolígrafo ¿qué es esto?, repetir con un reloj	2	
Repetir esta frase: "EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS"	1	
Si una manzana y una pera son frutas ¿Qué son el rojo y el negro? ¿y un perro y un gato?	2	
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa *	3	
Lea esto y haga lo que dice: "CIERRE LOS OJOS" *	1	
Escriba una frase *	1	
Copie este dibujo *	1	
Puntuación total:		

Valoración:	
--------------------	--

Nivel de conciencia

El paciente está: Alerta Obnubilado Estuporoso Comatoso

Patología que influye en el test

El paciente padece: Ceguera Sordera Depresión Psicosis Limitación funcional de las manos

BIOMARCADORES LCR

- En LCR disponemos de 3 BM: **A β 1-42**, **T-tau** y **P-tau**.
- En EA:
 - ↓ A β 1-42.
 - ↑ T-tau y P-tau.
- S y E >85% tanto en estado de demencia como DCL.
- Se recomienda su uso en demencia de inicio temprano (<65 a.), DCL y formas atípicas de EA.
- No se recomienda su uso para apoyar Dx en demencia EA típica.

BIOMARCADORES IMAGEN

- **RM:**
 - Técnica neuroimagen estructural de elección en demencia con patología vascular asociada.
 - Larga lista de espera.
- **TC:**
 - Mayor disponibilidad y menor lista de espera.
- **Hallazgos:**
 - EA típica: atrofia temporal medial, hipocampo y posterior.
 - EA atípica: atrofia hipocampo mínima, predominio posterior.

BIOMARCADORES IMAGEN

- **PET-FDG y SPECT:**
 - PET-FDG se prefiere por mayor resolución.
 - ↓ captación de FDG se relaciona con lesión neuronal y disfunción sináptica.
 - PET-FDG normal prácticamente excluye causa neurodegenerativa.
 - Recomendaciones SEMNIM y SEN:
 - Dx diferencial difícil.
 - Sospecha EA atípica.
 - DCL o demencia inicio temprano (<65 a.).

BIOMARCADORES IMAGEN

- **PET-amiloide:**
 - Correlación con presencia de placas seniles neuríticas.
 - Alto VPN. Mayor utilidad para excluir EA.
 - Población >65 a. presenta PET-amiloide + en hasta un 35%.
 - Indicada en DCL de etiología no aclarada, curso atípico o patrón mixto, demencia inicio temprano.
 - No indicada en EA típica, para valorar gravedad.
- **PET-tau:**
 - En fase de desarrollo.
 - Se espera utilidad en confirmación Dx y en evaluación respuesta a tto.

MARCADORES GENÉTICOS

- **EA de inicio temprano:**

- EA familiar con inicio < 60 a. (30-50 a.).
- Corresponde a un 0,1-0,5% del total de casos de EA.
- Mutaciones en genes PSEN1, PSEN2, APP. Herencia AD.
- Se pueden pedir si AF, inicio precoz, consejo prenatal.

- **EA de inicio tardío:**

- Asociación familiar frecuente.
- El factor de riesgo genético que genera mayor RR es el alelo $\epsilon 4$ del gen de la APOE.
- Hasta un 50% de portadores de $\epsilon 4$ no desarrollan síntomas antes de los 85 a.
- Se desaconseja consejo genético mediante genotipo APOE.

MANEJO DEL PACIENTE

VALORACIÓN EN AP

- **Signos de sospecha:**
 - Pérdida de memoria, alteración de la memoria episódica.
 - Dificultad para tareas habituales.
 - Problemas con el lenguaje.
 - Desorientación en tiempo y espacio.
 - Deterioro de la capacidad de razonamiento.
 - Problemas con el pensamiento abstracto.
 - Colocar cosas fuera de lugar.
 - Cambios de conducta y estado de ánimo.
 - Cambios de personalidad.
 - Pérdida de iniciativa.

VALORACIÓN EN AP

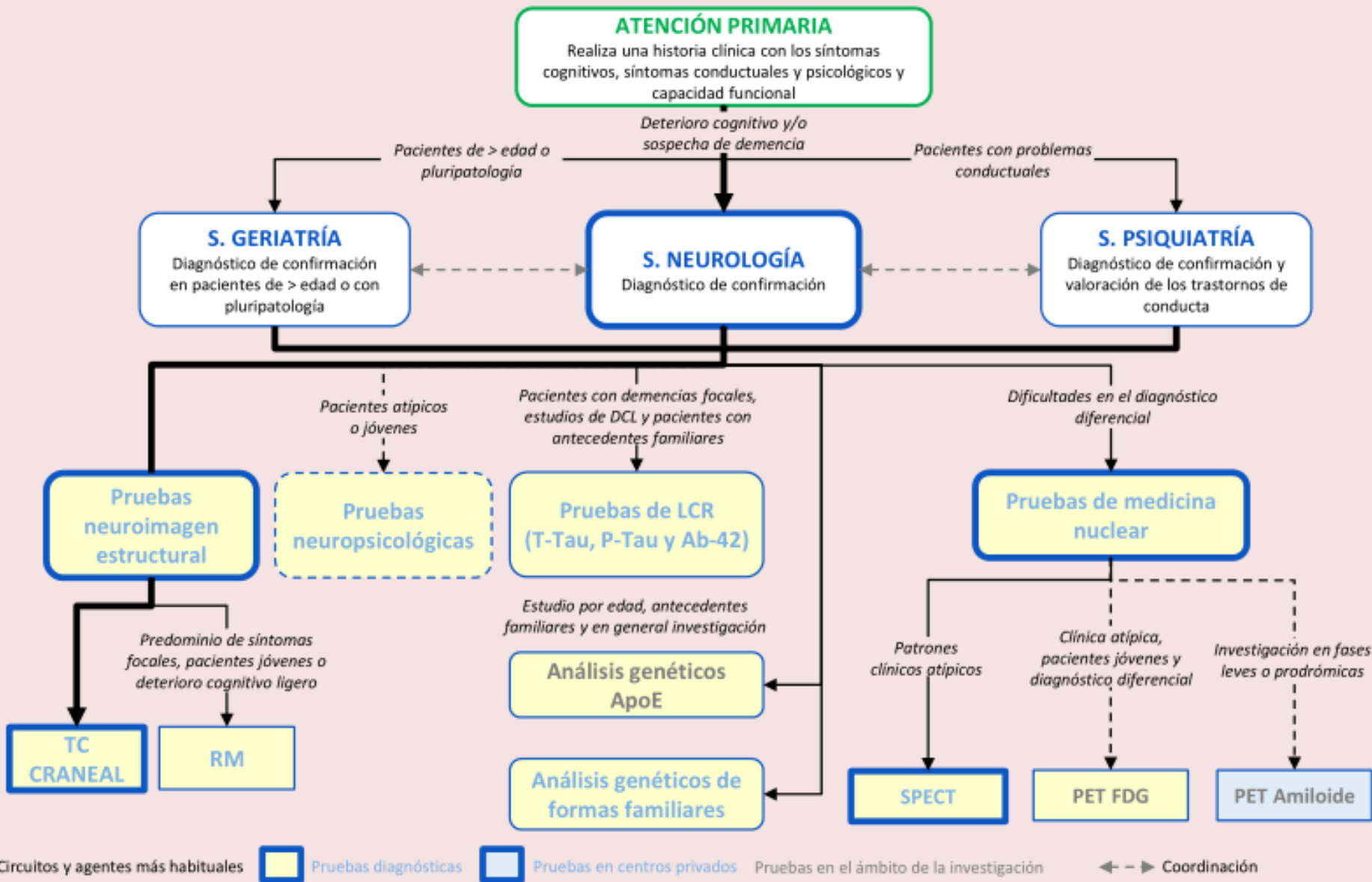
- **Anamnesis:**
 - Factores de riesgo: edad, sexo, AF, antecedentes de traumatismo, bajo nivel de educación, ictus, HTA, DL, DM, tabaquismo.
 - Es importante contar con un familiar o informador para evidenciar deterioro respecto a capacidades previas.
- **EA:** fecha y forma de inicio, progresión, síntomas asociados.
- **EF:** TA, AC y carotídea, pulsos, palpación tiroidea.
- **Expl. neurológica:** nivel conciencia, marcha, PC, focalidad motora o sensitiva, signos extrapiramidales.
- **Laboratorio:**
 - Glucemia, iones, FR, FH, colesterol, proteínas T, TSH, B12, fólico, HG completo, VSG.
 - Serologías luética y VIH según sospecha.

VALORACIÓN EN AP

- **Valoración neuropsicológica:** MMSE/MEC de Lobo, test del reloj, TIN abreviado al acompañante. Repercusión funcional: Barthel, ABVD, AIVD.
- **DD:** deterioro memoria asociado a la edad, depresión, *delirium*, fármacos/tóxicos, problemas visión y audición.
- Si sospechamos demencia, derivar a:
 - **Neurología** si predomina el deterioro cognitivo y clínica neurológica.
 - **Psiquiatría** si predomina alt. conducta o tto. psiquiátrico previo.
 - **Geriatría** si >75 a. o pluripatología orgánica.
- La mayoría de pacientes son valorados en Neurología.

VALORACIÓN EN AE

- Se realizan pruebas de **neuroimagen estructural**:
 - TC de forma general.
 - RM si focalidades, inicio temprano o DCL.
- **Evaluación neuropsicológica**: baja disponibilidad en CyL.
- **Estadaje** del grado de afectación funcional: GDS-FAST.
- **BM en LCR** (A β 1-42, T-tau y P-tau): disponibilidad variable, uso en inicio temprano, DCL y formas atípicas.
- **Marcadores genéticos**: en caso de AF y pacientes jóvenes.
- **Pruebas MN**:
 - SPECT: disponible para pacientes con clínica atípica.
 - PET-FDG: no disponible. Se puede pedir en jóvenes y clínica atípica.
 - PET-amiloide: no disponible. En investigación en fases leves o prodrómicas.



PREVENCIÓN PRIMARIA Y TRATAMIENTO

PREVENCIÓN PRIMARIA EA

- En los últimos 5 años, estudios poblacionales en Europa evidencian descenso en incidencia de demencia ajustada por edad.
- Se estima que la mitad de casos de EA se pueden atribuir a factores de riesgo potencialmente modificables:
 - DM.
 - HTA.
 - Obesidad.
 - Tabaquismo.
 - Sedentarismo.
 - Depresión.
 - Bajo nivel educativo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Inhibidores acetilcolinesterasa:**
 - Donepezilo, galantamina y rivastigmina.
 - Indicados en EA leve a moderada.
 - Beneficio variable en función del paciente, aunque en general modesto.
 - Mejoría sintomática en cognición, AVD y síntomas psicológicos y conductuales.
 - Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, mareo, cefalea. Posibilidad de bradicardia y síncope, realizar ECG en pacientes de riesgo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

▪ Memantina:

- Antagonista no competitivo receptores glutamatérgicos NMDA.
- Indicada en EA moderada a grave.
- Respuesta interindividual variable, en general modesta. Algunos pacientes se pueden beneficiar de la combinación con IACE.
- Mejoría en cognición, AVD y alteraciones conductuales.
- Efectos adversos: mareo, estreñimiento, cefalea. Ajustar dosis en IR.

▪ Anticuerpos monoclonales:

- Bapineuzumab: EC suspendido en 2013 (no superioridad a placebo).
- Gantenerumab: EC suspendido en 2017 (no superioridad a placebo).
- **Aducanumab:** resucitado en octubre de 2019 tras reevaluar datos. El nuevo análisis sugiere una reducción del 23% en el deterioro de los pacientes que recibieron dosis más elevadas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Trastornos neuropsiquiátricos:**
 - **Trastornos del sueño:**
 - No está demostrada la utilidad de benzodicepinas y mirtazapina.
 - Trazodona mejora el sueño nocturno, pero no la hipersomnía diurna.
 - **Depresión:**
 - ISRS 1ª elección.
 - Algunos estudios apuntan a mejor efecto ISRN y ATC, precaución.
 - Rivastigmina y memantina también son útiles.
 - **Agitación, agresividad:** citalopram, escitalopram, risperidona. Evitar BZD por riesgos de sd. confusional y caídas.
 - **Psicosis:** antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol). Administrar solo si repercusión en el paciente o su entorno.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- **Intervenciones cognitivas:**
 - **Entrenamiento cognitivo:**
 - Ejercitación supervisada de determinados procesos cognitivos.
 - Pueden mejorar la cognición en ancianos sanos y EA, y mantenerse y transferirse a áreas no entrenadas.
 - La combinación con IACE podría aumentar el beneficio.
 - Evidencia reducida de momento.
 - **Rehabilitación cognitiva:** se centra en mejorar las dificultades cognitivas y facilitar las AVD.
 - **Estimulación cognitiva:**
 - Reminiscencia (fotos, música). Discusión de eventos pasados.
 - Beneficios independientes a los IACE.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- **Estimulación electrofisiológica:**

- Algunos estudios observan mejoría cognitiva en EA.
- Estimulación cerebral profunda mediante electrodos intracerebrales. Opción terapéutica en Parkinson y distonías resistentes, se estudian actualmente opciones para EA.

- **Ejercicio físico:**

- En fase preclínica, con FRCV modificables como la resistencia a la insulina, disminuye la carga de β -amiloide.
- Se asocia a mejoría cognitiva y en funcionalidad moderada en pacientes sintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Guía oficial de práctica clínica en Demencia. Sociedad Española de Neurología. 2018. Recuperado a partir de: http://www.sen.es/attachments/article/2404/Guia_Demencias_2018.pdf
- Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(1):26–37. doi: 10.1016/j.regg.2017.07.006
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34(7):939-944. Recuperado a partir de: <https://n.neurology.org/content/neurology/34/7/939.full.pdf>
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J. Intern. Med. 2004;256(3):240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13(8):757. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement. 2016;12(3):292–323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeberlein S, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Dubois B. The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2018;62(3):1059–1066. doi: 10.3233/JAD-170536

BIBLIOGRAFÍA

- Custodio N. Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Rev Neuropsiquiatr.* 2018;81(2):55-57. doi: 10.20453/rnp.v81i2.3330
- Alzheimer's disease: evolution of research diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):945. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30376-9
- López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015;5(1):3-14. Recuperado a partir de: https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0501/501_0003_0014.pdf
- Molin P, Rockwood K. The New Criteria for Alzheimer's Disease - Implications for Geriatricians. *Can Geriatr J.* 2016;19(2):66–73. doi: 10.5770/cgj.19.207
- Ganguli M, Lee CW, Snitz B, Hughes T, McDade EM, Chang CCH. How well do MCI Criteria predict progression to severe cognitive impairment and dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(2):113–121. doi: 10.1097/WAD.000000000000018
- Herper M. In shocking reversal, Biogen to submit experimental Alzheimer's drug for approval. *STAT* (Boston Globe Media, Boston, EUA). 22 de octubre de 2019 [consultado 16 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.statnews.com/2019/10/22/biogen-to-submit-aducanumab/>
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Satizábal 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(6):523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327
- Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1299-306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548