

La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio.

*Autores: Luis Fontán**

Resumen

Los trastornos de la memoria en las personas añosas, no son normales y siempre deben ser considerados como un síntoma de deterioro. Debemos tener en cuenta que la expresión clínica de cualquier Demencia es a través del compromiso de la Funciones Cognitivas. Todas estas enfermedades son un problema para el paciente, las familias, la sociedad y la Salud Pública. En este artículo de revisión, nos enfocaremos fundamentalmente en la Enfermedad de Alzheimer, brindando instrumentos al médico para lograr realizar un diagnóstico oportuno y un manejo inicial en el consultorio.

Palabras claves:

Abstract

Memory disorders in the elderly are not normal and should always be viewed as a symptom of deterioration. We should bear in mind that the clinical expression of any form of dementia is when the cognitive functions are affected. All of these diseases constitute a problem for patients, families, society and the public health system. In this review, we shall focus primarily on Alzheimer's disease, providing tools that will enable doctors to make a timely diagnosis and initiate a first approach in their offices.

Key words: *dementia, cognitive functions, Alzheimer's disease.*

Fecha de recibido: 03.10.2011
Fecha de aceptado: 01.01.2012

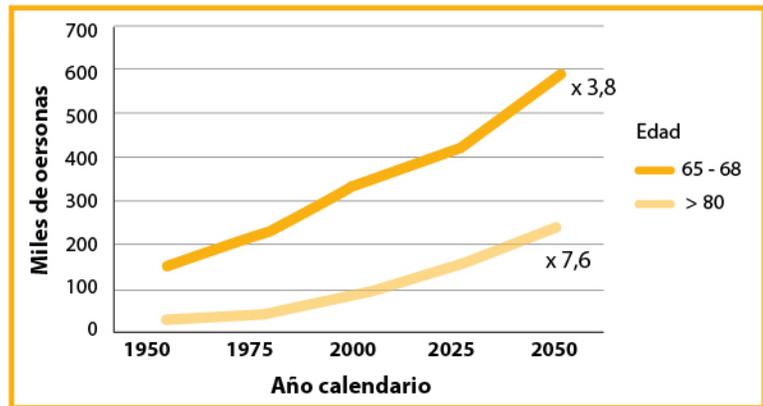
Correspondencia: Luis Fontán | •lfontan@mednet.org.uy

1. Epidemiología

El crecimiento demográfico y el aumento de la expectativa de vida hacen que aumente el número de pacientes añosos en el consultorio (Gráfica 1), y con ello un aumento del número de patologías asociadas al envejecimiento.

Entre estas patologías las Demencias y en particular la Enfermedad de Alzheimer, se constituyen en un verdadero problema para las familias, la sociedad y la Salud Pública.

Gráfica 1: Evolución del número de mayores de 65 y 80 años en el Uruguay en un período de 100 años



Fuente: World Population Ageing 1950-2050. Population Division, Department of Economic and Social Affairs (DESA), United Nations, 2001: 464-465. www.un.org/esa/population/

Tabla 1: Prevalencia de la Demencia (todos los tipos) 2

Edad (años)	% de Dementes en la población
65 - 69	1,5
70 - 74	3,2
75 - 79	6,6
80 - 84	11,8
85 - 89	20,5
90 - 94	29,5

La **prevalencia** (total de casos de una patología en un momento en la comunidad), se estima de manera global en el **4,6 %** de los mayores de 60 años en América Latina¹. La Tabla 1 lo muestra en detalle por franjas etarias².

La incidencia (casos nuevos) se estima de manera global en 7,5 cada 1000 habitantes por año, con escasas variaciones regionales².

Con estos datos, y de acuerdo a la proyección de población para

2011 del censo de 1996³, actualmente habría en el Uruguay más de 30.000 dementes, y se esperan casi 5000 casos nuevos para este año.

Existen distintos tipos de Demencia: la Enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente con un 50 – 70 % del total de los casos, seguida por la Demencia Vasculare con 20 – 25 % del total de casos, y luego por la Enfermedad por Cuerpos de Lewy y la Demencia Frontotemporal con 10 – 20 % de los casos^{1,4}.

2. Conceptos Básicos

Es fundamental tener en cuenta que los trastornos de memoria no están invariablemente asociados al envejecimiento. Dicho de otro modo, los trastornos de memoria en las personas añosas no son normales y deben ser to-

mados en cuenta como un posible síntoma inicial del deterioro en todos los casos⁵. El concepto fundamental a retener es que el anciano normal es normal⁶.

Por supuesto que no todos los trastornos de memoria son indicativos de una Demencia y por esta razón debe realizarse una buena semiología de los mismos y analizarlos en profundidad.

Una Demencia es un síndrome clínico, de comienzo insidioso y evolución progresiva, que implica una Declinación Cognitiva desde un nivel previo más alto de funcionamiento, manifestado por deterioro de varias funciones cognitivas (memoria, atención, función ejecutiva, lenguaje, funciones visuo-espaciales, praxias, habilidades psicomoto-

*Doctor en Medicina, Neurólogo

ras, conducta). Este deterioro deberá ser lo suficientemente severo como para interferir con las actividades de la vida diaria (instrumentales y básicas). Las Demencias son secundarias a una Encefalopatía, para hacer el diagnóstico debe descartarse la presencia de trastornos de conciencia, síndrome confusional y psicosis.

De la definición interesa destacar algunos aspectos:

- El comienzo de un cuadro demencial siempre es insidioso y su evolución progresiva, en años.
- La expresión clínica de cualquier Demencia es a través del compromiso de las Funciones Cognitivas o de Alta Integración. Si bien, el síntoma más frecuente y presente en casi todos los casos es el trastorno de memoria, no es el único. Las alteraciones ejecutivas son también muy frecuentes (enlentecimiento psicomotor, trastornos en la atención, dificultad en resolver problemas y en organizarse) y están presentes especialmente en patologías subcorticales como la Encefalopatía Vascular Isquémica Subcortical, el deterioro asociado a enfermedades extrapiramidales y las secuelas por daño cerebral traumático.
- No se puede realizar el diagnóstico de demencia frente a la existencia de un síndrome confusional u otro trastorno de conciencia. En estos ca-

sos, el diagnóstico de posible deterioro queda en suspenso hasta la total desaparición del trastorno mencionado.

Si bien la gran mayoría de las Demencias se observa en mayores de 60 años, vale la pena mencionar la existencia de procesos de deterioro cognitivo en el joven (menor de 50 años), vinculados a daño cerebral traumático, al consumo de alcohol y de sustancias, al VIH y a enfermedades neurodegenerativas (Corea de Huntington).

3. Enfermedad de Alzheimer.

La Enfermedad de Alzheimer es una Encefalopatía Degenerativa Primaria (sin causa conocida). Se caracteriza por la presencia de trastornos de memoria iniciales y típicos, que comienzan de manera insidiosa y evolucionan progresivamente. En la evolución se van comprometiendo otras funciones cognitivas y se asocian trastornos conductuales, todo lo que lleva a un estado de invalidez social y dependencia.

a) Etiología / Factores de Riesgo

La etiología de la Enfermedad de Alzheimer es desconocida. Se estima que se produce por una combinación de susceptibilidad genética sumada a la exposición a factores ambientales, donde interactúan factores de riesgo y factores protectores, en una ventana temporal prolongada y con efecto diferen-

te de acuerdo a la carga genética (p.ej.: presencia de ApoE4)⁷ Desde el punto de vista genético, casi la totalidad de los casos son de origen esporádico y solo un 5% se deben a formas familiares, de las que no hay casos descritos en Uruguay.

El mayor factor de riesgo para desarrollar Enfermedad de Alzheimer es la edad²: a mayor edad, mayor riesgo de presentar la enfermedad.

Estudios epidemiológicos y observacionales han identificado otros factores de riesgo dentro de los que se destaca el bajo nivel escolar, la presencia del Alelo E4 de la lipoproteína E (ApoE4) y el sexo femenino. Los datos en relación al riesgo por presencia de casos familiares son controversiales y para algunos autores solo aumentaría escasamente el mismo^{1,8}.

Los estudios también han demostrado factores protectores, sobre todo asociados al control de factores de riesgo vascular (HTA, diabetes) y al estilo de vida: ejercicio regular, pertenencia a redes sociales integradoras, actividad intelectual novedosa, desafiante y alimentación en base a dieta mediterránea^{1,8}.

En estos estudios poblacionales, se ha observado que el uso de algunos medicamentos actúa asimismo como factor protector para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer: estatinas, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos en mujeres

post-menopáusicas, IECAs. Sin embargo, hasta ahora, con ninguno se han podido replicar los resultados en ensayos clínicos controlados¹.

b) Patología

Las dos lesiones neuropatológicas centrales, y que definen el diagnóstico desde el punto de vista neuropatológico son el depósito de β Amiloide de 42 aminoácidos (A β 42), formando extracelularmente las placas seniles o placas amiloides y la producción de husos neurofibrilares dentro de la neurona.

El Amiloide se genera por un clivaje anormal de una proteína normalmente presente en las membranas celulares, la Proteína Precursora de Amiloide (Amiloid Precursor Protein – APP). Los husos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales pareados, constituidos a su vez por agregados de proteína Tau fosforilada, proteína que estabiliza la estructura de los microtúbulos.

El otro elemento de importancia es la disminución de la acetilcolina cortical, a punto de partida del compromiso neuropatológico precoz del Núcleo Basal de Meynert, principal fuente de la misma, ubicado entre los pedúnculos cerebrales. Este hecho fisiopatológico da el sustento racional para el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa central como tratamiento.

c) El Déficit Cognitivo Leve

Es un estado de riesgo para de-

mencia o “pre-demencial”, en donde existen trastornos de memoria y de otras funciones cognitivas, de leve a moderada entidad, pero que no llegan a afectar las actividades de la vida diaria o lo hacen de manera muy leve. Lo importante de este estado es que los pacientes portadores tienen un riesgo que aumenta 12%-15% por año según las series de desarrollar demencia, contra el 2% del riesgo de la población normal^{9,10}. Inicialmente fue descrito sólo en pacientes con déficit de memoria, extendiéndose el concepto a otros dominios cognitivos, pudiendo verse comprometidos varias funciones en un mismo paciente (Deterioro Cognitivo Leve Multi-dominio).

Para algunos autores, el Déficit Cognitivo Leve Amnésico (con trastornos de memoria predominantes), representa las etapas clínicamente más iniciales de la Enfermedad de Alzheimer¹¹.

d) Clínica y Semiología

El síntoma inicial de la Enfermedad de Alzheimer en el 95% de los casos es el trastorno de memoria. Existen presentaciones poco frecuentes, llamadas “formas a inicio focal”, donde el síntoma inicial puede ser trastornos del lenguaje o dificultades visuo-espaciales progresivas.

El trastorno de memoria es el elemento clínico-semiológico esencial. Una queja de memoria en un paciente mayor de 65 años siempre debe ser interrogada y estudiada en profundidad.

Los trastornos de memoria que tienen valor semiológico orgánico o sea de probable origen encefalopático son:

- La pérdida de objetos de uso frecuente, porque no recuerda dónde los guarda o los deja.
- El olvido de hechos recientes. El paciente olvida o no recuerda con cierto detalle, hechos ocurridos hace pocos días. Este síntoma contrasta con la capacidad conservada de recordar hechos remotos, de hace más de 30 – 40 años, lo que con frecuencia induce a error a la familia quien asume que tiene “buena memoria” porque recuerda vívidamente hechos muy alejados.
- La dificultad para retener nueva información. Como consecuencia a esta incapacidad, los pacientes se tornan reiterativos, preguntando varias veces lo mismo, porque no logran recordar las respuestas ya dadas. El olvido de hechos recientes también contribuye a la reiteratividad. No recuerdan que ya contaron una anécdota o dato.

A medida que progresa la enfermedad, con la afectación especialmente de la Función Ejecutiva y también del Lenguaje, Praxias y Gnosias, estos pacientes asocian dificultades primero en las actividades más complejas de la vida diaria, para finalmente comprometerse las básicas.

Progresivamente se irán notando dificultades en la planificación de tareas más o menos comple-

jas (p.ej.: organización de cenas, reuniones), rendimiento disminuido en el trabajo (si el paciente todavía trabaja), dificultades en el manejo del dinero (primero de aspectos financieros: cuentas bancarias, llenado de cheques y recibos), luego del dinero (billetes) en sí mismo. Lo pacientes abandonan progresivamente las tareas que les resultan cognitivamente más exigentes.

Más adelante tienen dificultades en la orientación topográfica, sobre todo en lugares nuevos o poco frecuentados. Si el paciente todavía conduce automóvil, tiene dificultades para encontrar el mejor recorrido, con frecuencia pide directivas a su acompañante y se hace evidente la dificultad para respetar las señales de tránsito.

Posteriormente el paciente desarrolla algunos trastornos conductuales: se torna apático, con disminución del interés por actividades que antes realizaba y tendencia a la retracción social. Se puede sumar luego una mayor psicorrigidez, agresividad, intolerancia e irritabilidad fácil. Es frecuente en esta etapa un componente depresivo reactivo, ya que por lo general tienen cierto grado de conciencia de sus déficits y limitaciones.

Con la evolución en años, se agravan las alteraciones antes mencionadas y se asocian dificultades en el Lenguaje (anomias), disminución de la iniciativa para realizarse la higiene, dificultades para elegir ropas adecuadas y para vestirse e importante aumento de las alteraciones conductuales:

se incrementan la irritabilidad y agresividad, pueden aparecer elementos delirantes, a temática de perjuicio (robo de cosas), celotípico, de abandono, o el clásico cuadro de que "...mi casa no es mi casa". Pueden presentar episodios de agitación psico-motriz.

En etapas finales, después de más de 15 o 20 años de iniciada la enfermedad, desarrollan trastornos en la marcha, con paraplejia en flexión y gatismo.

e) Diagnóstico

El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer es clínico, en base a los criterios establecidos (NINCDS-ADRA¹², DSM IV¹³), o apoyado en los nuevos criterios de Dubois .

DSM IV¹³

- A.** Deterioro de la memoria y una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:
- (a) Afasia
 - (b) Apraxia
 - (c) Agnosia
 - (d) Trastornos en la Función Ejecutiva (capacidad de planificar, organizar, ejecutar planes, auditar ejecución, abstracción)
- B.** Los déficits cognitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C.** El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D.** Los déficits cognitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a otros factores

Criterios de Dubois¹⁴

Criterio Central

- Alteraciones de la Memoria Episódica
 - Debe ser obtenida a través de una exploración exigente (Lista de palabras con evocación diferida, Memoria Lógica / de un relato) y presentar un perfil meso-temporal: tasa de olvido aumentada y escasa mejoría en el reconocimiento.

Más uno o más de los siguientes criterios de apoyo:

- Atrofia temporal medial en Resonancia Magnética
- Perfil de biomarcadores en LCR con perfil de Enfermedad de Alzheimer (disminución de Aβ42, aumento de Tau/pTau).
- Patrón de hipocaptación específico en PET con FDG o con PiB
- Presencia de mutaciones específicas en Cromosomas 1, 14, o 21 (Alzheimer familiar).

f) Método de Estudio

1. *Descartar causas médicas de deterioro*, como hipotiroidismo, hipovitaminosis B y deficiencia de folatos, que simulan deterioro.
2. *La Neuroimagen*, permite descartar procesos expansivos y brinda una idea del estado del parénquima encefálico. La Resonancia Magnética aporta más información, especialmente sobre el estado de la sustancia blanca, de importancia básica en la Demencia Vasculare y permite valorar mejor la atrofia del hipocampo.
3. *El Estudio Neuropsicológico*, es una aproximación clínica al paciente a través de una historia orientada al deterioro cognitivo y de pruebas normatizadas para la exploración de las diferentes Funciones Cognitivas. Tiene especial importancia en las etapas más iniciales del deterioro, donde los déficits cognitivos solo pueden ser detectados a través de herramientas sensibles.

El Estudio Neuropsicológico permite cuantificar los déficits y de acuerdo al patrón de compromiso, aportar elementos para el diagnóstico etiológico presuntivo. También permite establecer una “línea de base” para futuras comparaciones y puede ser un documento médico-legal valioso.

4. *Determinación de Tau, pTau y Amiloide β 42 en LCR*. El

aumento de Tau/pTau junto con el descenso del A β 42 constituyen un patrón de biomarcadores en LCR característico de la Enfermedad de Alzheimer, con sensibilidad y especificidad para su diagnóstico mayor del 85% cuando se usan combinadas. Es sumamente útil para realizar el diagnóstico diferencial con patología psiquiátrica y con otros tipos de demencia¹⁵.

5. *Identificación del A β 42 in vivo*. En 2004, la aparición del Pittsburgh B (PiB), un radioligando que se une al A β 42 en el cerebro, permitió por primera vez evidenciar y calcular la “carga Amiloide” de un cerebro vivo, a través de la tomografía por emisión de positrones (PET scan)¹⁶. Sin embargo, al extenderse el uso de esta técnica, se observó que entre 20% y 30% de pacientes asintomáticos (sin deterioro cognitivo de ningún tipo), presentaban una importante carga Amiloide^{17,18,19}, y que ésta casi no tenía variación en estudios seriados²⁰. Actualmente se piensa que el depósito de Amiloide es necesario, pero no suficiente para desarrollar la Enfermedad de Alzheimer.

g) Tratamiento*Pautas Generales*

Una vez realizado el diagnóstico, es importante comunicarle el mismo a la familia y brindarle información sobre la enfermedad de acuerdo al estadio en que

se encuentre el paciente. Con el conocimiento de los síntomas, de la evolución y de las posibles complicaciones que pueden aparecer, la familia se podrá mostrar mucho más comprensiva y continente con el paciente y sus síntomas. La psicoeducación de la familia y cuidadores colabora efectivamente en el tratamiento del paciente.

De acuerdo al estadio, se deberán discutir medidas de protección del demente (manejo financiero, conducción vehicular, orientación topográfica, posibilidad de fugas, etc.), de su familia y estimular los factores protectores (ejercicio, actividades no físicas, etc.).

Lamentablemente, distintos fármacos ensayados para neuroprotección (vitamina E²¹, ginkgo biloba²²), no han demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados.

*Tratamiento Farmacológico*²³

El tratamiento farmacológico actual de la Enfermedad de Alzheimer se realiza en base al hecho fisiopatológico de la reducción de acetilcolina cortical. Se utilizan inhibidores de la acetilcolinesterasa central (donepecilo, rivastigmina y galantamina), que permiten un mayor tiempo de acción de la acetilcolina en la sinapsis. Los tres comparten el mecanismo central de acción (la inhibición de la acetilcolinesterasa central), con algunos detalles para cada uno. La rivastigmina, además de inhibir la colinesterasa central, inhibe a la butiril-

colinesterasa, enzima con acción similar a la acetilcolinesterasa y la galantamina tiene una acción moduladora pre-sináptica de la liberación de acetilcolina.

Los tres tienen un perfil similar de efectos secundarios, fundamentalmente gastro-intestinales: náuseas, vómitos, anorexia y diarrea, que secundariamente pueden ocasionar pérdida de peso. También pueden presentarse calambres.

Este grupo de fármacos comparte las acciones terapéuticas y son dosis-dependientes: a mayor dosis, más efecto. Mejoran la funcionalidad y las actividades de vida diaria, así como aspectos conductuales de la enfermedad, dilatando su aparición y reduciendo su intensidad, todo lo que redundará en una mejoría de la calidad de vida del paciente y del cuidador, disminuyendo la carga sobre este. La mejoría de los trastornos cognitivos es modesta. No hay estudios que comparen estos fármacos entre sí.

Clínicamente, y con la experiencia de su uso, es bastante claro que la evolución de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer cambió con el advenimiento de los inhibidores de la acetilcolinesterasa central, lográndose una mayor inserción de los pacientes en las actividades de la familia, de la casa y con menor aparición de trastornos conductuales.

Los tres fármacos tienen escalamiento de dosis o pasos de titu-

lación al inicio del tratamiento. Esto se realiza para optimizar la tolerancia y se debe llegar siempre a la dosis más alta tolerada. Para los tres, los aumentos de dosis se realizan al mes.

- **Donepecilo:** se comienza con 5 mg/d, aumentando a 10 mg/d al mes. Se recomienda la administración en la cena.
- **Rivastigmina:** actualmente se dispone de una presentación en parches de absorción transdérmica de la rivastigmina (ExelonR), lo que facilita mucho la administración de la medicación al cuidador y reduce los efectos secundarios gastro-intestinales. Se comienza durante 1 mes con el parche de 5 cm² (que equivalen a 4,6 mg/d de la droga), aumentando luego al parche de 10 cm² (equivalente a 9,3 mg/d). El parche se puede colocar en la mañana o la noche, aproximadamente a la misma hora. El parche se coloca sobre parte superior de tórax, hombros o espalda. La zona de piel debe ser libre de vello, estar limpia, y sin lesiones. Cada nuevo parche se coloca en un lugar diferente, para evitar la irritación, evitando utilizar un mismo punto por 10 – 15 días. Si el paciente tiende a tocar y despegar el parche, la zona preferida es la espalda.
- **Galantamina:** con la forma de liberación standard, se inicia la titulación con 8 mg/d, divididos en 2 tomas

(desayuno y cena). Al mes se aumenta a 16 mg/d, y se puede realizar un tercer paso al otro mes, con 24 mg/d, siempre en 2 tomas. Con la forma de liberación prolongada (Reminyl ER), se inicia el primer mes con una única toma de 8 mg/d, aumentando a mes siguiente a 16 mg/d, en una única toma.

Si bien algunos de los efectos beneficiosos pueden observarse en algunas semanas, con frecuencia el desarrollo de la acción terapéutica completa de estos fármacos demora 3 – 4 meses luego de alcanzada la dosis de mantenimiento.

La **Memantina**²⁴ es otro fármaco aprobado por la FDA para el uso en Enfermedad de Alzheimer moderada a severa. No ha demostrado eficacia en el Déficit Cognitivo Leve ni etapas iniciales de la demencia. Es un antagonista NMDA de baja afinidad, no competitivo, voltaje dependiente, lo que hace que bloquee el receptor NMDA solo si está activado por glutamato, liberándolo si desaparece la activación. La utilización combinada con Inhibidores de la Colinesterasa en etapas moderadas y severas es segura y ofrece un mayor beneficio. Es globalmente bien tolerada. Al inicio del tratamiento puede verse inestabilidad y tendencia a las caídas, malestar general con un “flu-like syndrome”, más raramente agitación y confusión. En el tratamiento a largo plazo puede interferir con el sueño, por lo que

se prefiere hace la segunda toma en la merienda. Para minimizar estos efectos secundarios, también se realiza una titulación de la dosis, iniciándose con 5 mg/día (1/2 comprimido) en el desayuno, por 1 semana, asociando luego 5 mg en la merienda. Luego, se incrementan las dosis hasta 20 mg/d (2 comprimidos/d), en dos tomas, con aumentos semanales.

Otros fármacos utilizados hasta ahora no han dado resultados positivos en los ensayos clínicos (tramiprosato, dimebón, clioquinol) o han tenido efectos adversos graves que obligaron a su suspensión (vacuna anti-amiloide, semagacestat). Tampoco han demostrado eficacia en ensayos clínicos medicación con efectos nootrópicos inespecíficos (piracetam, idebenona, ginkgo biloba, bifemelano)²³.

h) Tratamiento de los Trastornos Conductuales

Los trastornos de conducta resultan muy disruptivos para la familia y el cuidador, deben ser tratados apenas aparecen y son con frecuencia el motivo de institucionalización.

Frente a la aparición de estas alteraciones, primero se debe descartar un cambio en el entorno (mudanza, cambio de cuidador, etc.) o un cambio en la condición médica del paciente (infección urinaria, infección respiratoria, dolor de cualquier causa) y corregirla.

Una vez descartadas estas posibilidades, se deben tratar con antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina), empezando con dosis bajas (risperidona 0,25 mg; quetiapina 12,5 mg) ajustando según respuesta.

4. Aspectos socio-económicos de la Enfermedad de Alzheimer

Un estudio realizado en Argentina por Allegri y cols muestra que una Enfermedad de Alzheimer leve, tratada en su hogar, tiene unos costos de cuidado directo anual (medicación, visitas del médico, consultas a especialistas, hospitalizaciones, auxiliares de servicio domiciliario, cuidadores rentados) de U\$S 3420. Estos costos aumentan a U\$S 9657 si el grado es severo, llegando hasta U\$S

14.447 si el paciente es institucionalizado²⁵.

La estructura de costos de la Enfermedad de Alzheimer es compleja. Existen costos indirectos difíciles de calcular, que abarcan recursos perdidos por la enfermedad (pérdida de productividad del paciente y especialmente del cuidador primario, horas perdidas por tiempo de cuidado benévolo) e intangibles, más difíciles aún de estimar (deterioro de la calidad de vida del paciente y su familia, dolor y sufrimiento) que en general no se incluyen en los análisis económicos. Se estima que un cuidador primario de un paciente con una Enfermedad de Alzheimer moderada, dedica un promedio de 70 horas semanales al cuidado del mismo²⁶.

Es importante tener en cuenta que los cuidadores de estos pacientes padecen frecuentemente depresión, otros trastornos psiquiátricos, problemas de salud por inmunodepresión relativa y utilizan más recursos médicos y medicación, aumentando a su vez los costos asignables a la enfermedad²⁶. ■

Bibliografía

1. QIU C, DE RONCHI D, FRATIGLIONI L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 2007; 20: 380–385
2. LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY M, ET AL. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 1999; 52(1): 78–84

3. www.ine.gub.uy/socio-demograficos/proyecciones2008.asp (Revisado, octubre 2011)
4. FRATIGLIONI, L ET AL. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 2000; 54(11): S10-S15.
5. SNOWDON DA; Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 450-4.
6. GOLDMAN WP, MORRIS JC. Evidence That Age-Associated Memory Impairment Is Not a Normal Variant of Aging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 72-79
7. SPERLING RA, AISEN PA, BECKETT LA, ET AL. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 280-92.
8. HUGHES T, GANGULI M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol* 2010; 51: 259-62.
9. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, ET AL. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurology* 1999; 56: 303-8
10. PETERSEN RC. Mild Cognitive Impairment: Where Are We? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 166-169
11. MORRIS JC. Dementia Update 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 100-117
12. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul; 34(7): 939-44.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Washington, DC: APA Press, 1994.
14. DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, DEKOSKY ST, ET AL. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46
15. ANDREASEN N, BLENNOW K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Apr; 107(3): 165-73.

16. KLUNK WE, ENGLER H, NORDBERG A, ET AL. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55(3): 306-19.
17. MINTUN MA, LAROSSA GN, SHELINE YI, ET AL. [11C]PIB in a nondemented population: Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 2006; 67: 446-452.
18. QUIGLEY H, COLLOBY SJ, O'BRIEN JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(10): 991-9
19. JACK CR, LOWE VJ, WEIGAND SD, ET AL. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132; 1355-1365.
20. ENGLER H ET AL. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2856-2866.
21. COCHRANE DATABASE SYST REV. Vitamine E. 2008 Jul 16; (3)
22. DEKOSKY ST. Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008; 300: 2253-2262
23. MASSOUD F, GAUTHIER S. Update on the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 2010; 8: 69-80
24. KAVIRAJAN, H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin. Drug Saf*, 2009; 8: 89-109.
25. ALLEGRI RF ET AL. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr*. 2007; 19(4): 705-18.
26. ZHU C Y SANO M. Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging* 2006; 1(2) 143-154