



Demencia senil enfermedad del siglo XXI

Annie García de la Rosa,¹ Sady Novoa Casales,² Yareisy Torres Delgado³, Heyde Delgado Pérez,⁴Lina Martha Pérez Espinosa.⁵

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Ciego de Ávila, Cuba. Correo: annir.garces@infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0002-5373-5823>

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Ciego de Ávila, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-0360-688X> . Email: annir.garces@infomed.sld.cu

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Ciego de Ávila, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-9816-4630>

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Ciego de Ávila, Cuba. <https://orcid.org/0000-0001-9443-7059>

⁵ Especialista de segundo grado en Embriología. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Ciego de Ávila, Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-6835-4599>

RESUMEN

Introducción: La demencia es un síndrome que incluye la pérdida de funciones cognitivas, es decir pérdida de las actividades de la vida diaria para el funcionamiento laboral, social y familiar. Objetivo: Describir las principales características de la enfermedad de Alzheimer. Método: Se realizó una revisión bibliográfica de las bases de datos Scielo, MEDLINE, Clinical key, Lilasc y PubMed. Se tomaron artículos originales y de revisión de revistas médicas de altos índices de citación publicados durante los últimos 5 años, así como, libros de la materia y

listas de referencia. Desarrollo: 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 diferente de acuerdo a la carga genética y constituyen un verdadero problema para las familias, la sociedad y la Salud Pública. Conclusiones: La enfermedad de Alzheimer es una encefalopatía degenerativa primaria. Se caracteriza por la presencia de trastornos de memoria iniciales y típicos, que comienzan de manera insidiosa y evolucionan progresivamente comprometiendo funciones cognitivas asociada a trastornos conductuales,

Palabras clave: demencia senil, Enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo, factores protectores

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población mundial es un proceso sin precedentes en la historia de la humanidad y una fuente de complejidad para la provisión de asistencia sanitaria y social desde la perspectiva de salud pública. ⁽¹⁾ Los patrones de envejecimiento han cambiado de forma drástica en el último siglo y todo parece indicar que esta tendencia se mantendrá en los próximos años. En la actualidad, la proporción de población de adultos mayores (AM) es la más grande de todos los grupos de edad, lo que evidencia el envejecimiento poblacional. Este proceso es el resultado del tránsito de la población de condiciones de alta fecundidad, alta mortalidad y un predominio de población joven, a condiciones de baja fecundidad, baja mortalidad e incremento de la población mayor, fenómeno que se conoce como transición demográfica. ⁽²⁾

Se prevé que el crecimiento global de la población de 60 años y más sucederá de manera diferencial; así, en los próximos 15 años el número de personas mayores en América Latina y el Caribe tendrá un aumento de 71%, seguido por Asia (66%), África (64%), Oceanía (47%), América del Norte (41%) y Europa (23%). ⁽³⁾ En Cuba el 20.4 % de las personas tiene 60 años y más de edad. ⁽⁴⁾ El envejecimiento es en la actualidad una de las principales causas del aumento de la carga global de la enfermedad (CGE), lo que se refleja en trastornos asociados con la edad, como lo son la demencia, los eventos cerebrovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes; enfermedades que contribuyen de manera sustancial a la limitación de actividades de la vida diaria y a la discapacidad y dependencia subsecuentes. ⁽⁵⁾

La demencia es un síndrome que incluye la pérdida de funciones cognitivas con compromiso de la funcionalidad, es decir pérdida de las actividades de la vida diaria para el funcionamiento laboral, social y familiar. ⁽⁶⁾ 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 psicomotoras y conducta).⁽⁷⁾

En 2015 había alrededor de 47 millones de personas con demencia en el mundo y, de acuerdo con las proyecciones de población, si la prevalencia de demencia actual se mantiene constante, en el año 2050 habrá alrededor de 130 millones de personas.⁽⁸⁾ La demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común de las demencias, representa del 60 al 80% del total de casos reportados. La prevalencia de la demencia aumenta de forma exponencial de los 65 a 85 años; esta cifra es duplicada 5 a 6 años y se estabiliza a partir de los 85 a 90 años de edad.^(5,9)

JUSTIFICACIÓN: El crecimiento demográfico y el aumento de la expectativa de vida hacen que aumente el número de pacientes añosos y con ello un aumento del número de patologías asociadas al envejecimiento. Entre estas patologías las demencias y en particular la Enfermedad de Alzheimer, constituyen un verdadero problema para las familias, la sociedad y la Salud Pública. Sin embargo, esto también se ha convertido en un reto no sólo para los sistemas de salud y seguridad social en todos los países, sino también para la sociedad en su conjunto, pues tiene que adaptarse a todos los cambios que derivan del envejecimiento de la población por lo que se hace necesaria la implementación de estrategias enfocadas a la prevención y reducción de factores de riesgo, al diagnóstico oportuno, al tratamiento médico integral, así como a intervenciones sociales y psicológicas. La provincia de Ciego de Ávila no está exenta de este problema de salud aspecto que constituyó la principal motivación para la realización del presente estudio.

OBJETIVO: Describir las principales características de la enfermedad de Alzheimer.

MÉTODO Para la realización de esta revisión bibliográfica se examinaron las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, Medline, Clinical key, Lilasc y PubMed, entre otras. La estrategia de búsqueda utilizada se basó en trabajos originales, artículos de revisión, monografías, guías de práctica clínica y libros de texto en español e inglés. Los términos o descriptores utilizados fueron demencia, enfermedad de Alzheimer.

DESARROLLO

En la publicación del 10 abril de 2018 del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación



de Alzheimer (NIA-AA por sus siglas en inglés), se ha planteado definir a la enfermedad de Alzheimer (EA) como un constructo biológico. ⁽¹⁰⁾

La Enfermedad de Alzheimer es una Encefalopatía Degenerativa Primaria 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.

El coste económico que representa la demencia para la sociedad es muy elevado; según una estimación de Alzheimer Disease International, en 2010 el coste global de la enfermedad ascendía a 604.000 millones de dólares, y en 2015, a 818.000 millones, lo que representa un incremento en cinco años del 35%. ⁽¹¹⁾

La fisiopatología de la enfermedad es compleja, sin embargo, se reconoce que en general la EA se caracteriza por presentar dos lesiones histopatológicas características (aunque no son las únicas): 1. Depósitos de proteína b-amiloide denominados placas seniles 2. Marañas intracelulares (neurofibrilares) compuestas de proteína tau hiperfosforilada.

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.

Aún no se tiene clara la interacción o las vías metabólicas implicadas en la generación de las lesiones. Sin embargo, algunos estudios han reportado que estos eventos no ocurren de forma aislada, sino que existe una asociación entre ambos fenómenos, ya que la forma soluble de la proteína b-amiloide induce fosfatasa que a su vez activan los procesos que finalmente desencadenan la fosforilación de la proteína tau. Asimismo, se ha descrito que la interacción directa de ambas proteínas también promueve la fosforilación de la proteína tau. ⁽¹²⁾

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. ⁽¹²⁾

Los primeros estudios genéticos realizados para la EA de inicio temprano, se realizaron en familias con patrón de heredabilidad autosómica dominante. ⁽¹³⁾ Se identificaron tres genes: el gen de la proteína precursora de beta-amiloide en el cromosoma 21 (PPA), el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14 región 14q24 (PSEN1) y el gen de la presenilina 2 en el

cromosoma 1 (PSEN2).⁽¹⁴⁾ En el estudio de la EA de inicio tardío se ha encontrado herencia multifactorial y su interacción con el medio ambiente por factores de riesgo no genéticos. En este caso, la base genética parece ser más compleja que la de la EA de inicio temprano. El único factor de riesgo demostrado para la EA de inicio tardío es el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E.⁽¹⁵⁾

La etiología de la EA 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 diferente de acuerdo a la carga genética.⁽¹⁶⁾

Los factores de riesgo para padecer enfermedad de Alzheimer se han dividido en factores no modificables y factores modificables. Los factores de riesgo no modificables comprenden básicamente la edad y los factores genéticos (genotipo APO $\epsilon 4$, como el más importante en EA esporádica y mutaciones del gen de la proteína precursora amiloidea [APP], así como también de la presenilina 1 y 2, para las formas familiares)¹⁷ El mayor factor de riesgo para desarrollar Enfermedad de Alzheimer es la edad: a mayor edad, mayor riesgo de presentar la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Dentro de los factores de riesgo modificables están la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las dislipidemias, el tabaquismo, el alcoholismo y la depresión.¹⁷

Respecto al tipo de hipertensión, es importante insistir en el control del componente sistólico, ya que recientemente se ha demostrado que el adecuado control de ésta, disminuye la tasa de atrofia cerebral, así como la producción de la enfermedad de pequeño vaso. Asimismo, el aumento en la presión de pulso (una medida del envejecimiento vascular), caracterizada por una mayor diferencia entre la presión sistólica y diastólica, se ha relacionado con un aumento en la producción de proteína beta-amiloide y Tau, en líquido cefalorraquídeo.⁽¹⁸⁾

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.¹⁹ 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.⁽¹⁹⁾

La demencia por EA se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria que comienza por afectar la memoria episódica y la memoria reciente. También presenta alteraciones de la denominación y de la fluencia verbal, entre otras. Además de los síntomas cognitivos, la EA presenta síntomas neuropsiquiátricos (SNP). Éstos pueden aparecer desde etapas iniciales de



la enfermedad; pueden ir desde apatía e indiferencia, hasta desinhibición y alucinaciones, entre otros. ⁽⁹⁾

Se estima que hasta 90% de las personas con demencia presentará al menos un SNP a lo largo de la enfermedad. La importancia de los SNP radica en el impacto directo que tienen en la calidad de vida de la persona que los padece y de sus familiares, ya que se ha demostrado que tienen efectos negativos en la dinámica familiar y aumentan de manera significativa la carga del cuidador. ⁽⁹⁾

El trastorno de memoria es el elemento clínico-semiológico esencial. 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 cutiva y también del lenguaje, praxias y gnosias, Dichas alteraciones se presentan con diferente grado de gravedad, dependiendo de la etapa de la enfermedad. ⁽²⁰⁾

Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

Fase Preclínica: periodo asintomático con individuos aparentemente sanos que posteriormente desarrollarán síntomas de EA. ²¹ En esta fase e han descrito 2 etapas:

(a) Fase preclínica pre sintomática - Son individuos con antecedente familiar de EA que desarrollarán síntomas de la enfermedad. Estos sujetos no tienen síntomas, pero tienen presente al menos una mutación en los genes de la EA familiar (proteína precursora de amiloide (APP), presenililina 1(PSEN1), presenilina 2 (PSEN2)).

(b) Fase preclínica asintomática – Son individuos asintomáticos, pero con marcadores biológicos presentes (PETpositivo, A42, Taup)

Fase Prodrómica: fase sintomática que precede a la EA, generalmente llamada deterioro cognitivo leve (DCL), ya que se manifiestan síntomas que no son suficientemente severos para cumplir los criterios de EA. Esta designación se usa en personas con riesgo para el desarrollo de demencia. ⁽²¹⁾



Enfermedad de Alzheimer en fase temprana: se experimentan lapsos de memoria y problemas para encontrar palabras adecuadas, cambios de humor y pérdida de confianza, afecta las actividades diarias de la persona. ⁽²²⁾ Por la sintomatología inespecífica este subtipo también se ha denominado presentación clínica atípica. ⁽²³⁾

Enfermedad de Alzheimer en fase tardía o también llamada esporádica: inicia alrededor de los 65 años, y es la forma más común de la enfermedad. Al ser esta entidad la forma habitual de presentación de la EA, se la ha denominado como presentación clínica típica.

Desde el punto de vista clínico la enfermedad de Alzheimer se ha clasificado en:

EA leve: inicialmente se afecta la memoria reciente, ya que los mecanismos relacionados con el almacenaje de la información nueva no funcionan de forma adecuada, en cambio la memoria autobiográfica o de eventos pasados suele mantenerse intacta al inicio de la enfermedad, al igual que la memoria de procedimientos.²⁴ La orientación (específicamente en tiempo y en lugar) también representa un dominio amnésico afectado al inicio de la enfermedad. ⁽²⁴⁾

Esto se debe sobre todo a que el mantener una adecuada orientación temporal y espacial requiere de un monitoreo y actualización constante de lo que está sucediendo alrededor de la persona, proceso que forzosamente necesita de los circuitos implicados en la memoria reciente. De igual manera, se pueden presentar alteraciones visuoespaciales relacionadas con dificultad para reconocer lugares ya conocidos por la persona. Al principio se puede presentar como desorientación que dura segundos y conforme la enfermedad progresa, las alteraciones avanzan hasta llegar a generar dificultad para reconocer espacios muy familiares, como el hogar propio. ⁽²⁴⁾

Además de estas alteraciones, en esta etapa también se pueden presentar otras relacionadas con el lenguaje: anomalías en el habla espontánea, es decir, dificultades para nombrar los objetos o recordar el nombre de personas. Además, se presenta dificultad para manejar el dinero, disminución leve del juicio, alteraciones en la función ejecutiva que se traducen en mala toma de decisiones, así como la presencia de apraxias ideomotoras. ⁽²⁴⁾⁴

EA moderada: las personas en esta etapa tienen alteraciones amnésicas más prominentes con implicaciones importantes en las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, aunque algunas de las actividades básicas casi siempre pueden llevarlas a cabo ellos solos, es necesaria la supervisión y/o recordatorios para que las realicen. Pueden olvidar eventos recientes tan importantes como ingesta de alimentos y toma de medicamentos. ⁽²⁵⁾

Igualmente, las alteraciones en la orientación y la resolución de problemas se vuelven más evidentes, ya que el juicio, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y visuoespaciales presentan mayores déficits comparados con etapas previas. Además,



presentan dificultad para lidiar con situaciones novedosas o no planeadas. También, en esta etapa se presenta la incontinencia de esfínteres, apraxias importantes tanto ideomotoras, como ideacionales. ⁽²⁵⁾

EA severa: durante esta etapa de la enfermedad las personas requieren de ayuda para llevar a cabo las actividades instrumentadas y actividades básicas de la vida diaria, la memoria se encuentra afectada de forma severa, principalmente se conservan los recuerdos autobiográficos de la infancia o con una carga emotiva muy alta. El juicio y la toma de decisiones están muy afectados, así como la capacidad de producción de lenguaje que se traduce en que los familiares reporten que la persona no habla. La capacidad psicomotriz también se encuentra sumamente afectada, lo que en múltiples ocasiones lleva a estados de postración prolongada. ^(24,25)

El Diagnóstico se basa fundamentalmente en los criterios de Dubois ⁽²⁶⁾ y DSM IV ⁽²⁷⁾

Criterios de Dubois

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 media diagnosticada mediante Resonancia Magnética
- Perfil de biomarcadores en LCR con perfil de enfermedad de Alzheimer (disminución de A β 42, aumento de Tau/pTau).
 - Patrón de hipo captación específico en PET con FDG o con PiB
- Presencia de mutaciones específicas en cromosomas 1, 14, o 21 (Alzheimer familiar).

Criterios DSM IV

A. Deterioro de la memoria y una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas: afasia, apraxia, agnosia, 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 A no se deben a otros factores

La importancia del diagnóstico precoz de la EA queda manifiesto debido a que las



intervenciones terapéuticas si tienen oportunidad de beneficiar a los pacientes, será en etapas tempranas o preclínicas de la enfermedad, en la cual la pérdida sináptica y la muerte neuronal apenas han iniciado.

Complementarios

Resonancia magnética: La imagen por RM de forma tradicional nos permite identificar atrofia cortical en especial en los lóbulos temporales, dato indicativo de probable inicio de la enfermedad, pero las técnicas nuevas como la RM funcional (RM-f) nos permite identificar cambios sutiles en el tejido neural a nivel microscópico, como: daño celular, pérdida de la integridad de los axones, desmielinización, desacoplamiento de los microtúbulos, y otros cambios sutiles en el metabolismo cerebral. Para estos fines se han desarrollado la RM-f de reposo, la RM por difusión (RM-d) y la RM arterial por marcado de giro (RM-amg).⁽²⁸⁾

Tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés "Positrón Emission Tomography)

Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT, de sus siglas en inglés "Single photon emisión cumputer tomography): mide la perfusión cerebral mediante la aplicación de un radiofármaco, frecuentemente tecnecio 99 (Tc99). En pacientes con EA se muestra hipoperfusión en lóbulos temporales y parietales, así como en la región del cíngulo posterior, el problema es que los cambios importantes se muestran en pacientes ya con etapas avanzadas de la enfermedad. La sensibilidad ha sido reportada de 80% y la especificidad de 93% con una exactitud diagnóstica del 88% para EA. Su utilidad principal es en el diagnóstico diferencias con demencias vasculares.⁽²⁹⁾

Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: existen 3 biomarcadores que se pueden determinar en LCR, el amiloide 42 (A42), proteína Tau total (Tau-t) y proteína Tau fosforilada (Tau-p).⁽³⁰⁾ La principal limitación de los biomarcadores carácter invasivo y coste excesivo, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica.⁽³⁰⁾ **Biomarcadores en sangre:** Las aproximaciones para identificar biomarcadores sanguíneos de EA se pueden dividir en dirigidas a identificar moléculas concretas (candidatas) relacionadas con mecanismos patogénicos conocidos y a explorar de forma no sesgada un perfil sérico o plasmático de moléculas mediante tecnologías ómicas.⁽³¹⁾

La persona con EA necesita apoyo. La necesidad de apoyo depende de las demandas de la persona al cuidado y éstas se incrementan según el avance de la enfermedad, en la evolución típica de un paciente con EA el espectro clínico tiene una duración de entre 8 y 10 años.⁽³²⁾ Sin embargo, es probable que el cuidado de la persona enferma inicie incluso antes de que se

tenga el diagnóstico, pues los síntomas aparecen de manera insidiosa y con frecuencia el diagnóstico se realiza con retraso⁽³³⁾ o cuando el deterioro del paciente es ya muy evidente. El paciente con EA demanda supervisión y cuidados continuos a medida que evoluciona la enfermedad. ^(34,35) Se ha evidenciado que las intervenciones enfermeras reducen la sobrecarga emocional, física y psicológica de familiares y cuidadores. ^(36,37)

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer es una encefalopatía degenerativa primaria. Se caracteriza por la presencia de trastornos de memoria iniciales y típicos, que comienzan de manera insidiosa y evolucionan progresivamente comprometiendo funciones cognitivas asociada a trastornos conductuales, todo lo que lleva a un estado de invalidez social y dependencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud (2015). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873_spa.pdf?ua=1. [14.11.2017].
2. A dictionary of epidemiology. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2008
3. World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. New York, USA: United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2015. Working Paper No. ESA/P/WP.241.
4. Anuario estadístico de Salud-Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadística de salud. La Habana, 2019.
5. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez-Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385(9967):549-62.
6. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P, Meslin C, Kumar R, Anstey KJ. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017; 9:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0246-x>
7. Luis Fontán. La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Revista Biomedicina | Medicina Familiar y Comunitaria* 34.
8. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prima M. World Alzheimer Report 2015 The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. URL: <https://www.alz.org/globalassets/about-us/reports-and-publications/world-alzheimer-report-2015.pdf>



//www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015. pdf. [28.07.2017].

9. Terum TM, Andersen JR, Rongve A, Aarsland D, Svendsboe EJ, Testad I. The relationship of specific items on the Neuropsychiatric Inventory to caregiver burden in dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Jul;32(7):703-17.

10. Jack C Jr, 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. *Alzheimer's Dement*. 2018; 14: 535-562.

11. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement* 2017; 13: 1-7.

12. Cardenas AM, Ardiles AO, Barraza N, Baez-Matus X, Caviedes P. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*. 2012;43(8):645-54

13. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. United States: New York: Cambridge University Press; 2008.

14. Alonso Vilatela ME, Lopez-Lopez M, Yescas-Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):622-31

15. Lambert JC, Amouyel P. Genetics of Alzheimer's disease: ¿new evidences for an old hypothesis? *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Jun;21(3):295-301

16. 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. *Alzheimer's Dement*. 2011; 7(3): 280-92.

17. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2016; 388:505-17

18. Nation DA, Edmonds EC, Bangen KJ, Delano-Wood L, Scanlon BK, Han SD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators, et al. Pulse pressure in relation to tau-mediated neurodegeneration, cerebral amyloidosis, and progression to dementia in very old adults. *JAMA Neurol*. 2015 May;72(5):546-53

19. 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.

20. Mayeux R. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2194-201

21. Vilorio A. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(Supl 1):47-54.

22. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. [Alzheimer's disease:



- immunity and diagnosis]. *Rev Neurol.* 2010;51(3):153-164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645266>.
23. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloc P, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: ¿Are they the same entity? *Neurologia.* 2018;33(4):244-253. doi: 10.1016/j.nrl.2015.08.002
24. Andrew B, Paul S. *Memory loss: a practical guide for clinicians.* 1st ed. China: Elsevier; 2011.
25. Weiner M, Lipton AM. *Textbook of Alzheimer and other dementias.* 1st ed. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing; 2009.
26. 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
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders,* 4th edition. Washington, DC: APA Press, 1994
28. Khan TK. An Algorithm for Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12:275. doi:10.3389/fnins.2018.00275.
29. Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, et al. La neuroimagen molecular en el estudio del deterioro cognitivo: contribución de la SPECT de perfusión cerebral con 99mTc-HMPAO y la 18F-FDG PET/TAC. *Rev española Med Nucl.* 2011;30(5):301-306. doi: 10.1016/j.rem.n.2011.03.010.
30. H. Tatebe, T. Kasai, T. Ohmichi, Y. Kishi, T. Kakeya, M. Waragai, *et al.* Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: Pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener.*, 12 (2017 Sep), pp. 63
<http://dx.doi.org/10.1186/s13024-017-0206-8> | [Medline](#)
31. E. O'Bryant, M.M. Mielke, R.A. Rissman, S. Lista, H. Vanderstichele, H. Zetterberg, *et al.* Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: Current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement.*, 13 (2017 Jan), pp. 45-58
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.014> | [Medline](#)
32. World Health Organization. *Towards an international consensus on policy for long-term care for the ageing.* Geneva: WHO; 2000.
33. Riestra A, et al. *Salud mental.* En: *Perspectivas para el desarrollo de la investigación sobre el envejecimiento y la gerontecnología en México.* México: Instituto de Geriátría; 2010

34. Marins AMF, Hansel CG, Da Silva J. Mudanças de comportamento em idosos com Doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. Esc Anna Nery. 2016 [acceso: 17/05/2019];20(2):352-356. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/ean/v20n2/1414-8145-ean-20-02-0352.pdf>
35. Pérez M, Álvarez T, Martínez EJ, Valdivia S, Borroto I, Pedraza H. El síndrome del cuidador en cuidadores principales de ancianos con demencia Alzhéimer. Gac Méd Espirit. 2017 [acceso: 20/05/2019];19(1):38-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S160889212017000100007&lng=es
36. Hernández NE, Moreno CM, Barragán JA. Necesidades de cuidado de la díada cuidador-persona: expectativa de cambio en intervenciones de enfermería. Rev Cuid. 2014;5(2):748-56.
37. García Díaz S, García Díaz MJ, Illán Noguera CR, Álvarez Martínez MC, Martínez Rabadán M, Pina Díaz LM, et al. Intervenciones enfermeras dirigidas a los pacientes de Alzheimer y a sus cuidadores: una revisión bibliográfica. Enf Docente. 2013; 101:36-40.