

Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe

Dementias and Alzheimer's disease in Latin America and the Caribbean

DrCs. Juan Llibre Rodríguez,^I MSc. Raúl Fernando Gutiérrez Herrera^{II}

I Centro de Estudios de Alzheimer, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

II Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey. Nuevo León, México.

RESUMEN

La demencia es la primera causa de discapacidad en adultos mayores y la mayor contribuyente de dependencia, sobrecarga económica y estrés psicológico en el cuidador, sin embargo, aún no recibe la misma prioridad que otras enfermedades crónicas no trasmisibles, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, que tienen un mayor impacto en la mortalidad. Se abordan aspectos relacionados con la prevalencia y el incremento del número de personas con demencia en América Latina y el Caribe para el 2030, su impacto y cómo la prevención de los factores de riesgo, con una perspectiva del curso de la vida desde la concepción y la vida intrauterina hasta la edad tardía y además, un enfoque multifactorial, pudieran potencialmente conducir a una reducción del número de enfermos. Un mayor énfasis en la prevención y un amplio acceso a la educación, mejores condiciones socioeconómicas, estilos de vida saludables y control de los factores de riesgo cardiovasculares, es una alternativa viable y sostenible para reducir el impacto creciente de las demencias en la sociedad.

Palabras clave: demencia, enfermedad de Alzheimer, epidemiología, factores de riesgo, prevención.

ABSTRACT

Although dementia is the leading cause of disability and the main causative factor of dependence in the elderly, and of economic burden and psychological stress in the caregiver, it has not yet been prioritized in the same degree as other non-communicable chronic diseases, such as cardiovascular disease and cancer, which have a greater impact on mortality. Some aspects related to the prevalence and the rise of number of people with dementia in Latin America and the Caribbean for 2030 were discussed in this paper. The impact of dementia as well as the knowledge about and control of its risk factors were also addressed, using perspective course of life from the conception and intrauterine life to the late age and the multifactorial approach, all of which could potentially lead to a reduction in the number of patients with dementia. Greater emphasis on prevention, broad access to education, better socioeconomic conditions, healthy lifestyles and control of cardiovascular risk factors to reduce the growing impact of dementia in the society are sustainable viable alternatives for the reduction of growing impact of dementias on the society.

Keywords: dementia, Alzheimer`s disease, epidemiology, risk factors, prevention.

LA DEMENCIA EN EL MUNDO

La demencia es un síndrome caracterizado por una declinación progresiva de la memoria, de las funciones ejecutivas, lenguaje y de otras áreas de la cognición, asociada a síntomas conductuales, que repercuten en el normal desenvolvimiento del individuo en su mediofamiliar y social. Las demencias primarias no son curables en la actualidad y producen un daño progresivo e irreversible del cerebro. Las causas más representativas de este grupo incluyen: la enfermedad de Alzheimer (EA), responsable del 50 al 60 % del total de casos, las demencias vasculares, la demencia por enfermedad de cuerpos de Lewy y la degeneración frontotemporal.

En el 2013 se estimaron 44 millones de personas que sufren de demencia al nivel mundial (basados en revisiones sistemáticas de datos de prevalencia), con 7,6 millones de nuevos casos anualmente.^{1,2} El número de personas con demencia se duplicará cada 20 años para alcanzar los 76 millones en el 2030 y los 135 millones en el 2050 en todo el mundo, incremento que será más marcado en las regiones en vías de desarrollo que en las regiones desarrolladas.³

A pesar del interés creciente en brindar una mayor prioridad a las enfermedades crónicas en las agendas y estrategias de salud nacional y global, las enfermedades mentales en general y las demencias en particular, no constituyen una prioridad para los sistemas de salud y los gobiernos en la mayoría de los países en vías de desarrollo.⁴ Sin embargo, las demencias, son el mayor contribuyente de discapacidad, dependencia y mortalidad, en los ancianos.²

PREVALENCIA DE DEMENCIA EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

La prevalencia de síndrome demencial en América Latina y el Caribe es alta, entre 6,0 y 6,5 por cada 100 adultos de 60 años y más, con un estimado de crecimiento

en el número de personas con demencia entre el 2001 y el 2040 del 77 % en los países del cono sur americano (Argentina y Chile) y de 134 % a 146 % de incremento en el resto de América Latina, por lo que sobrepasará al de cualquier otra región del mundo.^{1,3} La tasa de incidencia de demencia anual estandarizada para la edad es también elevada, con un estimado de 410 938 nuevos casos de demencia por año, la que se asocia a una menor supervivencia en relación con los países de altos ingresos.^{5,6} De 3,4 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe en la actualidad, la cifra se incrementará a 4,1 millones para el 2020 y a 9,1 millones en el 2040, es decir, será similar al de Norteamérica.

Europa Occidental y Norteamérica, presentan las mayores prevalencias de demencia en la población de 60 años o más (7,2 y 6,9 % respectivamente), seguidas por el Caribe Insular (6,5 %) y Latinoamérica (6,0 %). La prevalencia de demencia por cada 100 adultos mayores de 60 años, el número estimado de personas con demencia y casos nuevos por año, así como la proporción de incremento en las próximas cuatro décadas y los costos totales que ocasionan las demencias, se presentan en la [tabla](#).

IMPACTO DE LA DEMENCIA

La demencia, el ictus y la depresión, enfermedades que afectan el cerebro y la salud mental, son, conjuntamente, con la artritis, el principal contribuyente de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores,^{5,6} sin embargo, estas condiciones reciben una menor prioridad que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, que tienen un mayor impacto en la mortalidad.⁷

En las personas de 60 años o más, la demencia es el mayor contribuyente al indicador de años vividos con discapacidad con 11,2 %, en una proporción mayor que la enfermedad cerebrovascular (9,5 %), las enfermedades músculo esqueléticas (8,9 %), la enfermedad cardiovascular (5,0 %) y el cáncer (2,4 %),¹³ y es responsable de un costo económico de 612 billones de USD en todo el mundo, equivalente al 1 % de la carga global de enfermedad (GDP, sigla en inglés),¹ si bien dos tercios de estos costos ocurren en los países desarrollados donde viven un tercio de las personas con demencia. En la región de Las Américas los costos totales estimados para las demencias son de 235,84 billones de dólares, sin embargo, solo el 11 % de estos costos (23 billones de dólares) corresponden a América Latina y el Caribe, donde vive cerca del 44 % de las personas con demencias ([tabla](#)).

Los costos se relacionan fundamentalmente con los cuidados informales, así como los costos directos derivados de los cuidados sociales (proporcionados por cuidadores formales y profesionales en la comunidad, centros de día y hogares de ancianos) y del tratamiento y cuidados médicos de las demencias y la comorbilidad asociada en los diferentes niveles de atención médica.

Estos enormes costos que producen las demencias y el reto que representa el incremento del número de adultos mayores producirán un cambio dramático en los sistemas de cuidado en todo el mundo. Como el número de personas con demencia en América Latina y el Caribe, se duplicará cada 20 años y alcanzará los 18,7 millones de personas enfermas en el 2050,³ es de esperar un aumento proporcional de los costos, sin embargo, el mayor costo de las demencias es su costo humano cuyas dimensiones son inestimables. Las familias y los cuidadores sufren las mayores consecuencias psicológicas, físicas, sociales y financieras adversas de las demencias, que incluyen elevados niveles de ansiedad y depresión, afectación de su salud física, y de sus finanzas, directa (por ejemplo, costos de los medicamentos) e

indirecta (por ejemplo, pago de servicios, entre estos a otras personas por el cuidado).¹

Tabla. Prevalencia, número estimado de personas con demencia, casos incidentes por año (2010), proporción de incremento (2010–2050) y costos totales acorde a la división por regiones geográficas de la carga global de enfermedades

Área geográfica	Consenso Prevalencia de demencia ≥ 60 años (%)	Personas con demencia ≥ 60 años en el 2010 (millones)	Casos nuevos estimados de demencia por año	Incremento en la proporción de personas con demencia 2010-2050 (%)	Costos totales (billones) USD
Europa	6,2	9,95	2 344 507	87	238,64
Asia	3,9	15,94	3 557 595	282	123,67
África	2,6	1,86	525 818	370	5,84
Las Américas	6,5	7,81	1 253 746	246	235,84
Norte América	6,9	4,38	842 808	151	213,04
América Latina	6,0	3,10	371 387	393	19,82
Caribe Insular	6,5	0,33	39 551	215	2,98
Mundo	4,7	35,56	7 681 665	225	603,99

Fuente: Ob. cit. 1.

Los cuidadores son cruciales para evitar el internamiento y mantener a las personas con demencia en la comunidad, por lo que los familiares constituyen la piedra angular del sistema de cuidados y soporte en todas las regiones del mundo. Cuando no existe el cuidador, o este no puede asumir el cuidado por estrés o enfermedad física, las probabilidades de ingreso del paciente en una institución, se incrementan exponencialmente.

FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES DE DEMENCIA

Es ampliamente aceptado que la demencia y la enfermedad de Alzheimer se asocian con factores genéticos y ambientales. Existe un interés creciente en la investigación científica en profundizar en aquellos factores que son modificables. Un ambiente de elevado riesgo contribuye a la expresión clínica o comienzo más temprano de la enfermedad, por tanto, la prevención en demencias, debe estar dirigida a disminuir factores ambientales y con ello demorar la aparición de los síntomas.

Si bien, el envejecimiento, es el factor de riesgo más aceptado en la enfermedad de Alzheimer, pues su prevalencia se duplica cada 5 años, diversos estudios epidemiológicos sugieren otros factores de riesgo, después de los 65 años.

Evidencias epidemiológicas, biológicas y sociales apoyan la hipótesis de que los factores de riesgo operan durante toda la vida (gestación, infancia, adolescencia, la vida adulta temprana y tardía) y actúan de forma independiente, acumulativa e interactiva para causar la enfermedad.⁸ Esta teoría relacionada con el enfoque epidemiológico del curso de la vida, enfatiza en el orden temporal de la exposición y en la interacción entre gen-ambiente y ambiente-ambiente.

FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA EN LA EDAD TEMPRANA

El riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer, comienza desde la vida intrauterina. La malnutrición fetal, el bajo peso al nacer y la no lactancia materna incrementan la susceptibilidad a diversas enfermedades crónicas en la edad media de la vida, que constituyen a su vez, factores de riesgo de demencia, particularmente la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo (ejemplo: hiperinsulinemia, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, trastornos lipídicos).^{9,10} Las malas condiciones socioeconómicas están asociadas a otras desventajas (malnutrición, menor acceso a la educación y los servicios de salud, deficiencias en el crecimiento y neurodesarrollo), y por tanto en el desempeño cognitivo.

En la mayoría de los estudios publicados, el bajo nivel educacional se asocia de forma consistente con incremento del riesgo de deterioro cognitivo y demencia.⁹⁻¹² Existen múltiples explicaciones acerca de la asociación entre el bajo nivel intelectual y la demencia: 1) la educación produce un sesgo de selección, pues las personas con mayor educación pueden mostrar mejores rendimientos en las pruebas cognitivas; 2) la educación se relaciona con otros factores en la infancia y adolescencia como el nivel socioeconómico, nutrición, coeficiente de inteligencia y también de la vida adulta como ocupación, salud y mejores estilos de vida, y 3) la educación incrementa la reserva cognitiva y ofrece una potenciación a largo plazo e induce neuroprotección.⁹

FACTORES DE RIESGO EN LA EDAD MEDIA Y TARDÍA

Diversas investigaciones sugieren que los factores de riesgo de enfermedades vasculares, entre estos hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensión arterial en la edad media de la vida, hipercolesterolemia, enfermedad cardiaca isquémica, síndrome metabólico, predisponen tanto a la enfermedad de Alzheimer como a las demencias vasculares.¹⁰⁻¹²

Las investigaciones epidemiológicas sugieren además que hasta el 50 % de las demencias pudieran prevenirse.^{9,13} Como la edad es el factor de riesgo no modificable más relacionado con las demencias, una intervención efectiva sería aquella capaz de retardar en el tiempo el comienzo de la demencia.

La obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes y el síndrome metabólico en la edad media de la vida, contribuyen a una proporción significativa de los casos de demencia y EA por diversos mecanismos, que incluyen: el daño vascular, producción por el tejido adiposo de sustancias que son importantes en el metabolismo (adipocinas), la inflamación (citocinas), la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia.

El 7,4 % de los pacientes que sufren un primer ictus desarrollan una demencia vascular.¹¹ Como el ictus se asocia con factores de riesgo cardiovasculares y los estilos de vida, múltiples mecanismos pueden explicar su asociación con demencia. Primero, el ictus lesiona directamente las regiones cerebrales relacionadas con la función cognitiva, entre estas, el tálamo y las proyecciones tálamo-corticales. Por otra parte, el ictus, incrementa el depósito de la proteína beta amiloide (β A), que conduce al deterioro cognitivo. Finalmente, el ictus en su fase aguda, induce una respuesta inflamatoria.

La depresión es un síntoma inicial o coexistente en el 40-50 % de los pacientes con EA, sin embargo, su efecto como factor de riesgo de demencia es más discutido. Un meta-análisis, que incluye 20 estudios casos controles y de cohorte, con la participación de 102 172 personas de 8 países, publica que la depresión duplica el riesgo de demencia.¹⁴

FACTORES GENÉTICOS

La EA se clasifica habitualmente según la edad de comienzo. La mayoría de los pacientes (> 95 %) que desarrollan la enfermedad son mayores de 65 años (forma de comienzo tardío), mientras que el 5 % de los paciente presentan la forma de comienzo temprano, por lo general entre los 40 y 60 años. Ambas formas de comienzo son indistinguibles desde el punto de vista clínico, si bien, los casos de comienzo temprano tienen un curso más rápido.

En las formas de comienzo temprano, se ha descrito mutaciones puntuales en la proteína precursora del amiloide (APP, cromosoma 21), en la presenilina 1 (PS1, cromosoma 14) y en la presenilina 2 (PS2, cromosoma 1), genes que causan una transmisión autosómica dominante de la enfermedad.¹⁸ En el Alzheimer, no familiar o esporádico, que constituye el 95 % de los casos, el gen de la apolipoproteína E ϵ 4 (Apo E) localizado en el cromosoma19, es el factor genético de riesgo más replicado desde 1993 en los diversos estudios.^{11,15}

IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN LAS DEMENCIAS

Las estrategias de prevención, persiguen diferentes objetivos: erradicar la enfermedad, posponer su comienzo y comunicarse con las personas en riesgo o con la población en su conjunto a través de diversas maneras, entre otras.

La investigación actual aboga por los efectos potenciales de la prevención en demencias mediante la adopción de estilos de vida saludables, intervenciones tempranas en salud pública, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de enfermedades crónicas (prevención primaria), sin embargo, la evidencia aún es dispersa. En tal sentido, debemos señalar que los escasos ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento, para demostrar los efectos de la modificación de los factores de riesgo y estilos de vida en la prevención de las demencias, no son suficientes, han reclutado fundamentalmente adultos mayores y por periodos breves de seguimiento. Dado el intervalo prolongado (15-20 años) entre el comienzo de los cambios neurodegenerativos en el cerebro y el comienzo clínico de la demencia, este pudiera ser el ejemplo de "muy poco y muy tarde". Sin embargo, existe una fuerte evidencia basada en estudios poblacionales que apoyan los beneficios potenciales de una disminución del riesgo con una mejor salud cardiovascular (detección y tratamiento de diabetes e hipertensión arterial,

reducción de los niveles de obesidad e hiperlipidemias, abandono del fumar), mayor educación y niveles de actividad física. Cinco estudios recientes, dos en Norteamérica y tres en Europa, basados en investigaciones epidemiológicas, con un adecuado diseño y de base poblacional publican, contrario a lo esperado, una disminución en las prevalencias específicas por edad o las tasas de incidencia de demencia en personas nacidas en las primera mitad del siglo xx.¹⁶⁻²⁰ A juicio de sus autores los factores relacionados con esta reducción son, entre otros, la mejoría en los niveles de educación y estilos de vida; la reducción, mejor control y tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, incluido el ictus, y en las condiciones de vida de las personas en sus respectivos países.²¹

Estos estudios brindan evidencias de como las estrategias de prevención son un punto clave en el control y reducción futura del número de casos.

Un objetivo más real es posponer el comienzo clínico de la demencia a edades cada vez más avanzadas. Un año de retardo en el comienzo clínico de la demencia resultaría en una reducción de 12 millones de casos menos en todo el mundo para el 2050 y una reducción considerable de los costos.^{9,13}

Es muy probable que el riesgo de demencia asociado con el hábito de fumar y la hipertensión arterial disminuyan en los próximos años, pero al mismo tiempo estamos asistiendo a un incremento epidémico de la proporción de personas con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, que pueden conducir a un aumento en la incidencia de demencia, particularmente en los países de América Latina y el Caribe, inmersos en la tercera etapa de la transición en salud; en estos, paralelamente con el incremento en la esperanza de vida, las dietas ricas en grasas, el hábito de fumar y los estilos de vida sedentarios se hacen más comunes, por tanto, las enfermedades cardiovasculares, se convierten en el problema más sobresaliente de la salud pública, mayor que en aquellas regiones que se encuentran en la segunda etapa (China e India) donde los factores de riesgo son menos prominentes y las regiones en etapa 4 (Europa) donde las políticas de salud pública han reducido los niveles de exposición.²²

Una reducción conjunta del 10-25 % en siete factores de riesgo en la población (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad en la edad media de la vida, depresión, fumar, inactividad física y mental) pudieran prevenir potencialmente 1,1-3,0 millones de casos EA en el mundo.¹³

Si bien, los tratamientos sintomáticos actuales para EA, como los inhibidores de la colinesterasa, donepezil, rivastigmina, y galantamina, y los antagonistas de los receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA), como memantine, tienen efectos beneficiosos sobre cognición, funcionabilidad y conducta, cabe señalar que estos efectos son modestos y limitados a largo plazo, sin afectar la progresión subyacente del proceso.^{23,24}

En espera de que nuevos fármacos para la EA proporcionen un beneficio clínico amplio y medible a través de los múltiples dominios: cognición, funcionamiento global y conducta, o incluso se alcance la cura de la enfermedad, la estrategia más lógica, económica y sostenible es la prevención (Fig.).

Finalmente, la región de América Latina y el Caribe se enfrenta a una nueva epidemia de proporciones sin precedentes, con una elevada repercusión social, económica y fundamentalmente humana. La prevención primaria con un enfoque multifactorial y durante el curso de la vida incluyendo amplio acceso a la educación y mejores condiciones socioeconómicas, estilos de vida saludables y control de los factores de riesgo cardiovasculares, pueden conducir a una disminución del número de personas con demencias en la región.

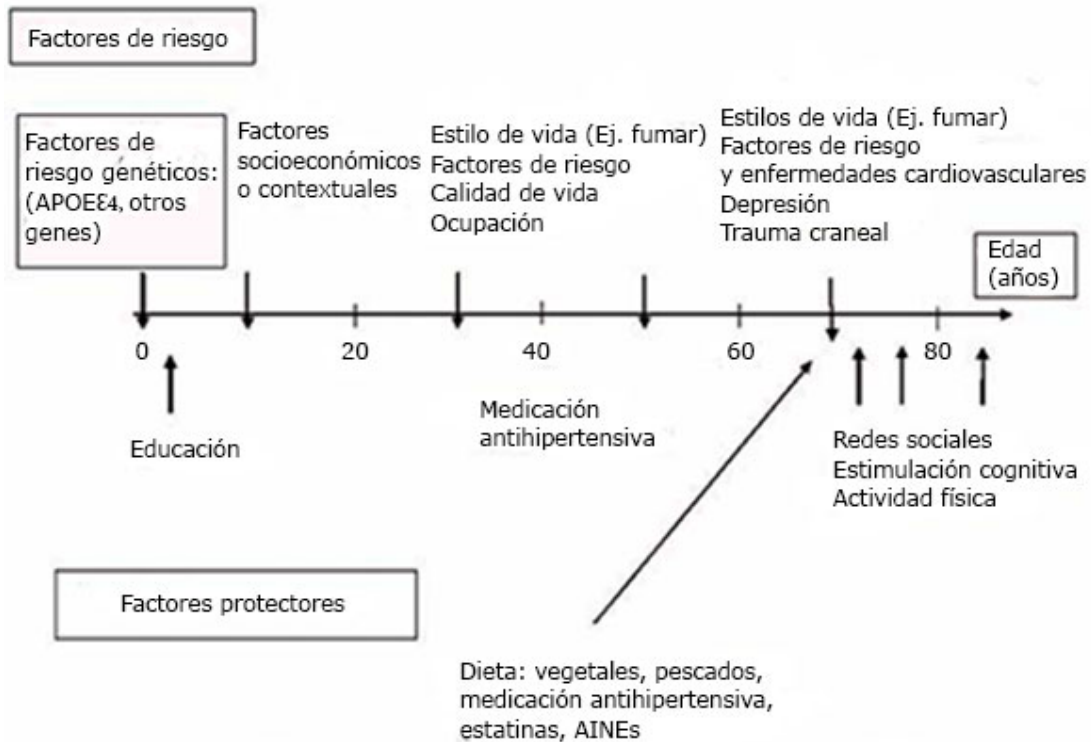


Fig. Importancia del enfoque multifactorial y del curso de la vida en la prevención de las demencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Dementia: A public health priority. Geneva: WHO; 2012 [cited 2012 Jun 5] Available from: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012
2. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet*. 2009; 374(9704): 1821-30.
3. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 20132050. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2013 [cited 2013 Dec 20]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>
4. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle income countries, and associations with age, sex, socioeconomic position and indicators of cognitive reserve. A 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012; 380(9836): 50-8. Epub 2012 May 23. doi:10.1016/S0140-6736(12)60399-7
5. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Martin P. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional

survey. *Lancet*. 2008;372: 46474. Epub 2008 July 28. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61002-8

6. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Ks J, et al. The contribution of chronic diseases to the prevalence of dependence among older people in Latin America, China and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *BMC Geriatr*. 2010;10(1):53.

7. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, Chopra M, Ebrahim S, Kidd M, et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. *Lancet*. 2008;372(9642):940-9.

8. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Comm Health*. 2003;57:778-83. PubMed: 14573579.

9. Hughes T, Ganguli M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Psychiatry Rev*. 2009;5(2):7392.

10. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:137-52. Epub 2011 Feb 8. doi:10.1038/nrneurol.2011.2

11. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:101931.

12. Lee Y, Back JH, Kim J. Systematic review of health behavioural risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:17487.

13. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10:819-28.

14. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530-38.

15. Farlow MR. Alzheimer's disease. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007;13(2):3968.

16. Manton KC, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol*. 2005;16:30-7.

17. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH. 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.

18. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;78:1456-63.

19. 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.

20. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE. 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.

21. Larson EB, Yaffe K, Langa K. Perspective. New Insights into the Dementia Epidemic. New Engl J Med. 2013;369(24):2275-7. Epub 2013 Nov 27.
[doi:10.1056/NEJMp1311405](https://doi.org/10.1056/NEJMp1311405)

22. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization [review]. Circulation. 2001;104(22):2746-53.

23. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1:CD005593.

24. Reisberg B, Doody R, Stoffler A. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003;348:1333-41.

Recibido: 9 de enero de 2014.

Aprobado: 21 de febrero de 2014.

Juan Llibre Rodríguez. Centro de Estudios de Alzheimer. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. El Vedado 10400. La Habana, Cuba.
Dirección electrónica: mguerra@infomed.sld.cu