

Actuales retos diagnósticos a partir de un análisis de características Socio-demográficas de 2453 pacientes de una Clínica de Memoria y Cognición

Current diagnostic challenges from an analysis of social-demographic characteristics of 2453 patients in a Memory and Cognition Hospital

Lizet Paola Moreno Moreno (1), Diana Lucia Matallana Eslava (1,2), Carlos Alberto Cano Gutierrez (1,2)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: al programa de la Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio (CM PUIJ-HUSI) en Colombia, consultan, cada vez más pacientes con estadios más tempranos de demencia. Estos plantean un reto para distinguir no solo entre los tipos de demencia, sino también entre las condiciones que pueden compartir algunas características con las enfermedades demenciales. A partir de un estudio descriptivo se analizan las variables sociodemográficas, resultados de la valoración y diagnóstico por consenso de los pacientes que asistieron por primera vez al programa y se proponen los retos diagnósticos actuales.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realiza un estudio descriptivo de corte transversal de los pacientes que asisten por primera vez a la CM PUIJ-HUSI desde septiembre de 1996 hasta mayo del 2014.

RESULTADOS: aunque el diagnóstico más frecuente sigue siendo la demencia tipo Alzheimer (43,45%), el diagnóstico de la demencia frontotemporal ha ido en aumento (de 5,49 a 11,5%), con una disminución de los diagnósticos psiquiátricos (de 14,31 a 7,7%). Las escalas aplicadas para la evaluación de los pacientes se encuentran, en diferentes proporciones, alteradas en todos los grupos de pacientes, incluyendo aquellos considerados normales.

CONCLUSIONES: hubo evidencia de cambios significativos en el tipo de pacientes remitidos a la CMPUIJ-HUSI que generan dificultad en establecer un diagnóstico definitivo, principalmente en enfermedades neurodegenerativas (EN) o demencia de inicio temprano (DIT). Se establece la necesidad de utilizar herramientas diagnósticas más precisas como las entrevistas e instrumentos que den cuenta de variables de conducta, comportamiento o cognición social.

PALABRAS CLAVE: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Demencia frontotemporal, Memoria (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: The number of patients in earlier stages of the disease who consult to the memory clinic has increased. This poses a challenge to differentiate, not only between types of dementia, but also between conditions which may share characteristics with dementia-related illnesses. Starting from a descriptive study the current diagnostic challenges are proposed in order to then analyze sociodemographic characteristics, the results of assessment and diagnosis made by consensus of the patients who were attended for the first time in the memory clinic program at the Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá, Colombia (CM PUIJ-HUSI).

MATERIALS AND METHODS: A descriptive cross-sectional study was performed on the group of patients who were attended for the first time in the CM PUIJ-HUSI, from September 1996 to May 2014.

RESULTS: Alzheimer's dementia is the most frequent diagnosis (43,45%), but frontotemporal dementia has been increasing over the years, with less psychiatric diagnoses. The scales applied for the evaluation of the patients are, in different proportions, altered in all groups of patients, including those who were considered normal.

(1) Médica Internista, magister en epidemiología clínica.

(2) Psicóloga, Doctora en neurociencias. Clínica de memoria, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

(3) Médico Geriatra. Clínica de memoria, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

CONCLUSIONS: The changes in the type of patients referred to the CMPUJ-HUSI, generate important insights related to a greater need to clarify neurodegenerative diseases (EN) or early onset dementia (DIT), with more precise diagnostic tools, such as the interview and instruments to evaluate the conduct, behavior or social cognition.

KEY WORDS. Alzheimer disease, Dementia, Frontotemporal dementia, Memory (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es un fenómeno que caracteriza el inicio del siglo XXI; incide en el aumento del número de casos de enfermedades dependientes de la edad como las demencias, principalmente la enfermedad de Alzheimer (DTA), que en algunos casos llega a considerarse una enfermedad epidémica (1-3).

El conocimiento sobre la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en la población colombiana es escaso; no obstante, hay estudios epidemiológicos nacionales y regionales (4, 5), que generalmente incluyen sujetos mayores con demencia sin distinción particular entre la edad de inicio. Igualmente, se asume la enfermedad como una sola entidad, de manera que se desconoce la heterogeneidad de las condiciones llamadas demencia. La prevalencia de demencia en Colombia ha sido estimada en 13,1% (IC95% 8,5 – 19,3) en sujetos mayores de 50 años (4); sin embargo, este resultado está sobrestimado debido, posiblemente, a los criterios e instrumentos utilizados para el diagnóstico. Se ha establecido que entre un cuarto y dos tercios de las personas con demencia no son diagnosticadas ni tratadas (6). No reconocer la demencia incrementa el riesgo de delirium, accidentes vehiculares, errores en la medicación, dificultades financieras, agotamiento de los cuidadores, institucionalización temprana y altos costos en salud (6, 7). La falla en el diagnóstico ha sido atribuida a la falta de conocimiento acerca del tema, a los instrumentos utilizados para la detección de deterioro cognitivo y además al no reconocimiento de los síntomas (6, 8).

Las clínicas de memoria ofrecen a los médicos de varias especializaciones, a pacientes y a cuidadores una evaluación multidisciplinaria por parte de especialistas en enfermedades neurodegenerativas (EN), un posible diagnóstico temprano, seguimiento y la planeación de un programa de cuidado individual dirigido a los pacientes con sospecha de demencia (9). La Clínica de memoria de la Pontificia Universidad Javeriana y del Hospital Universitario San Ignacio en la ciudad de Bogotá, Colombia, (CMPUJ-HUSI) se inauguró hace 20 años con claros objetivos investigativos. Actualmente es un centro de referencia asistencial y docente de alta complejidad en el estudio de los problemas de la memoria y de otras funciones cognoscitivas. Una sistematización de los datos obtenidos,

que van desde el año de 1996 hasta el 2014, permite realizar un análisis y proponer nuevos retos respecto de la prevalencia y la incidencia de enfermedades neurodegenerativas de inicio temprano (ENDIT) y tardío (ENDITd).

Los principales motivos de consulta y remisión a la clínica de memoria son los cambios en la memoria y la queja subjetiva de pérdida de memoria (QSM), bien sea referida por algún familiar o por el mismo paciente. La consulta se da más frecuentemente en los pacientes adultos mayores, pero también se da en personas de mediana edad y gente joven. La QSM puede estar relacionada con demencia (10-12), o con un deterioro cognitivo leve (13, 14) en la mayoría de los pacientes; sin embargo, también se asocia a condiciones clínicas como la depresión y otras condiciones psiquiátricas tales como ansiedad y estrés psicosocial (10). No es tan clara la asociación entre QSM y la presencia de comorbilidades médicas, ya que se encontraron estudios contradictorios, probablemente secundarios al instrumento de medición (15, 16).

Este estudio tiene como propósito hacer un análisis sobre el tipo de pacientes que consulta por posibles alteraciones en la memoria, cognición y funcionalidad, asociados a la demencia. Muchos de los centros de referencia muestran algunas particularidades en relación con los pacientes que estudian, y destacan que la DTA es la enfermedad asociada a la memoria y la cognición de mayor frecuencia (17). Así mismo, resaltan que los pacientes consultan con mayor frecuencia en etapas tempranas (18,19), los cambios en la evolución de la DTA y en enfermedades no-Alzheimer secundarios a las intervenciones farmacológicas disponibles actualmente (20), y el incremento de la posibilidad de diagnosticar tempranamente la DTA y las no DTA(21-25).

El desarrollo de clínicas de memoria especializadas ha sido promovido como una oportunidad para mejorar el diagnóstico y la intervención en las personas con demencia y otros problemas cognoscitivos (6,8,9). Este artículo describe los hallazgos más relevantes respecto de los pacientes que consultan por primera vez a la CMPUJ HUSI y sugiere la necesidad de reflexionar sobre oportunidades de intervención más temprana y de adquirir nuevas habilidades para el diagnóstico temprano de otras enfermedades asociadas a la edad o a los cambios funcionales en la memoria y en otras áreas cognoscitivas de adultos jóvenes y mayores.

MATERIALES Y MÉTODOS

La Clínica de memoria cuenta con cuatro especialidades: geriatría, neurología, psiquiatría y neuropsicología, y con un amplio conocimiento y entrenamiento en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con demencia. A través de estos realiza en un solo día la valoración conjunta de un mínimo de cinco pacientes. Luego de las evaluaciones se lleva a cabo una junta médica donde se discute cada caso y se llega a un diagnóstico, o impresión diagnóstica, por consenso. Desde 1996 todas las valoraciones y los resultados de las pruebas se registran en una base de datos de Access® diseñada con este propósito.

Población

Se analizaron todos los datos registrados (2,453) en la base de datos desde septiembre del 1996 hasta abril del 2011. No se excluyó a ningún paciente del estudio. Se realizó un análisis de la frecuencia de los diagnósticos, a partir de julio del 2011 hasta mayo del 2014, para realizar la comparación de los datos con la frecuencia en los años previos.

Se agruparon algunos diagnósticos en una categoría general; el trastorno afectivo bipolar, distimia, ciclotimia, depresión o trastorno depresivo mayor, fueron reunidos en un solo grupo llamado Trastornos del Afecto (TA). Por su parte, otros trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de adaptación y trastorno esquizoafectivo, fueron reunidos en la categoría llamada Otros Trastornos Psiquiátricos (TPS).

Procedimiento:

Todos los pacientes fueron evaluados por cada especialidad y se seleccionaron para el análisis los siguientes instrumentos:

1. Percepción del paciente y de algún familiar sobre las dificultades en la memoria o un cuestionario de queja subjetiva de memoria (QSM). Se incluye la referida por el paciente (QSMp) o por el familiar (QSMf). El cuestionario, de 15 ítems, califica con un máximo de 3 cuando se percibe casi siempre la situación descrita (esto es, “¿olvida eventos de la actualidad reciente?”); 2 si es a veces, 1 rara vez o 0 nunca. La puntuación total tiene un rango de 0 a 45 y fue validada en el 2002 en una cohorte de pacientes y controles, con una alta capacidad discriminativa entre enfermedad de Alzheimer y pacientes sin compromiso cognoscitivo y sin demencia (26).
2. Escala de Barthel para definir el autocuidado o actividades básicas de la vida diaria mediante la observación e información del cuidador o familiar. La escala tiene

un puntaje de 0 a 100, y se categoriza en los siguientes puntos de corte: “independiente”, definida entre 80 y 100 puntos; “dependencia leve”, entre 60 y 80 puntos; “dependencia moderada”, entre 40 y 60 puntos; “dependencia severa”, entre 20 y 40 puntos; y “totalmente dependiente” de 0 a 20 puntos (27-29).

3. Escala de Lawton modificada para evaluar las actividades instrumentales de la vida diaria o de independencia. La prueba de Lawton que fue utilizada fue modificada por el grupo de geriatría de la Universidad de Caldas, Colombia (30) y adaptada a nuestro medio a partir de la versión original (31). Califica cuatro apreciaciones (sin dificultad, con dificultad pero sin ayuda, con ayuda o no la realiza), para 14 tipos de actividades. En cada ítem la respuesta es dicotómica. No existe un punto de corte y para su interpretación se evalúan las actividades previas y actuales que los pacientes puedan realizar. Para analizar esta variable los ítems, que anteriormente se calificaban de forma dicotómica, fueron convertidos a una escala Likert (sin dificultad=1, con dificultad sin ayuda=2, con ayuda=3 y no la realiza=4), para obtener un puntaje entre 14 y 56. Entre más alto sea el puntaje hay mayor compromiso de las actividades instrumentales.
4. El examen Mental Mínimo o Minimental (MMSE) (32).
5. Se utilizaron además la escala de depresión en geriatría Yesavage, la cual ha sido validada en pacientes con deterioro cognoscitivo (33).
6. La escala de depresión de Hamilton (34) con un puntaje de 0 a 52, y reclasificada entre 0 y 7 como paciente normal y entre 8 y 52 con algún grado de depresión.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un estudio con estadística descriptiva teniendo en cuenta las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas, incluyendo promedios y desviación estándar, y contando con porcentajes para variables categóricas. Se hizo una comparación entre grupos utilizando la prueba de Chi² para las variables categóricas, y t-student para las variables continuas. Se agrupó a los pacientes por sexo y por edad (menores y mayores de 65 años), para hacer análisis bivariados con las variables demográficas y algunas de las escalas aplicadas.

RESULTADOS

Se obtuvieron registros de 2,453 pacientes que asistieron por primera vez a la consulta de Clínica de memoria entre septiembre de 1996 y el 1 de abril del 2011. La mayoría de los registros correspondió a mujeres (66,48%), el promedio de edad fue 71 años, con un rango entre 19 y 97 años. Los

hombres tenían más años de educación, con una mayor proporción con estudios superiores o más de 12 años de escolaridad (Tabla 1). El porcentaje de analfabetismo fue similar en los dos grupos (Tabla 1).

El diagnóstico más frecuente de los pacientes que asisten a la Clínica de memoria es demencia tipo Alzheimer (DTA) (43,45%) seguido por demencias frontotemporales (DFT) (8,62%) y trastornos del afecto (TA) (8,29%) (Tabla 2).

Se compararon los diagnósticos según el año de consulta, categorizado en tres grupos: 1996-2002; 2002-2007; 2008-2011, 2011-2014. Se vio una proporción similar de pacientes diagnosticados con DTA, un incremento progresivo en la proporción de pacientes diagnosticados con DFT y disminución en la proporción de pacientes diagnosticados con trastorno del afecto (Figura 1).

Comparando solo el diagnóstico de demencias, la más frecuente fue la DTA, seguida por la DFT, la demencia mixta (DM), la demencia no especificada (DNE) y la demencia vascular (DV) (Figura 2). En menor frecuencia se encontraron la demencia por Parkinson, demencia subcortical, demencia secundaria, demencia cortico-subcortical no especificada, demencia por cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con Parkinsonismo unida al cromosoma 17, demencia alcohólica, demencia por VIH, y demencia inducida por sustancias. Al comparar con la frecuencia de diagnósticos

para el periodo 2012-2014, se evidencia disminución de la frecuencia de DTA y aumento de la frecuencia en el diagnóstico de otros tipos de demencia (Figura 2).

Al categorizar los diagnósticos por sexo, se encontró una mayor proporción de mujeres a quienes se les realizó el diagnóstico de DTA respecto de los diagnósticos hechos en hombres, pero es mayor el porcentaje de pacientes con diagnóstico de DFT en hombres que en mujeres (Tabla 2).

Se agruparon los pacientes por edad en menores de 65 años (n=553, 22,67%) y mayores de 65 años (n=1,886, 77,33%). Se encontró un porcentaje mayor de pacientes con diagnóstico de TA (16,09% vs. 6,04%) y TPS (7,055 vs. 2,06%) en los pacientes más jóvenes o menores de 65 años.

Al tener en cuenta solamente las demencias, en los pacientes mayores de 65 años fue más prevalente la DTA en comparación con los más jóvenes (67% vs. 33%). Por el contrario, la DFT fue la más prevalente en los pacientes menores de 65 años (40% vs. 8%) (Figura 3).

Se obtuvieron registros del cuestionario de la QSM en 2,111 pacientes, y el 87,5% reportó una QSM significativa, referida por el familiar o por el paciente, (por encima del punto de corte de 19). La prevalencia de QSM es mayor cuando un familiar responde el cuestionario que cuando lo hace el paciente (80,51% vs. 53,96% p<0.001, respec-

Tabla 1. Características demográficas

Características	Hombres (821)	Mujeres (1628)	P	Total
Edad (años)	71.68 ± 10.6	70.66 ± 12.43	0.04	71.32 ± 11.32
0-65 (%)	23.53	22.20	0.46	22.65
> 65 (%)	76.47	77.80	0.46	77.35
Años estudiados	10.8	9.2	<0.01	9.7
Nivel Educativo (%)				
Analfabeta o baja escolaridad	7.33	7.59	0.82	7.5
Primaria (hasta 7 años)	27.70	32.16	0.03	30.67
Secundaria (hasta 11 años)	23.11	34.92	<0.01	30.96
Estudios superiores (>= 12 años)	41.86	25.33	<0.01	30.88
Ocupación Actual (%)				
Operario, agricultor	11.22	2.07	<0.01	5.16
Técnico calificado	15.27	4.63	<0.01	8.22
Profesional	14.59	7.95	<0.01	10.18
Gerencial o ejecutivo	3.24	1.04	<0.01	1.78
Pensionado o cesante	42.03	51.07	<0.01	47.99
Hogar	9.05	31.1	<0.01	23.65
Independiente	4.59	2.14	<0.01	3.01

Tabla 2. Frecuencia de diagnóstico total, por edad y sexo.

Diagnóstico	Total		Por edad		p	Por sexo		P
	n	%	<65 años %	>65 años %		% Mujeres	% Hombres	
Demencia Tipo Alzheimer	1064	43.45	14.29	52.01	0.0000	46.69	37.18	0.0000
Demencia Frontotemporal	211	8.62	17.36	6.10	0.0000	6.68	12.39	0.0000
Trastornos del afecto	203	8.29	16.09	6.04	0.0000	8.78	7.48	0.2750
Normal	169	6.90	14.47	4.72	0.0000	7.48	5.77	0.1152
Otras demencias	155	6.33	5.97	6.47	0.6709	5.32	8.34	0.0038
Otros trastornos cognositivos no demenciales	143	5.84	10.85	4.40	0.0000	5.38	6.75	0.1744
Deterioro cognitivo leve	142	5.80	5.24	5.99	0.5092	5.38	6.75	0.1744
Demencia mixta	93	3.80	0.36	4.67	0.0000	3.59	4.05	0.5708
Trastornos psiquiátricos	88	3.59	7.05	2.60	0.0000	3.9	2.94	0.2331
Demencia no especificada	79	3.23	3.07	3.23	0.8506	2.84	3.93	0.1530
Demencia Vascular	57	2.33	2.35	2.33	0.9805	2.1	2.82	0.2683
No se logró diagnóstico	28	1.14	1.63	0.95	0.1834	1.18	0.98	0.6674
Otros diagnósticos	17	0.69	1.27	0.48	0.0434	0.68	0.61	0.8475

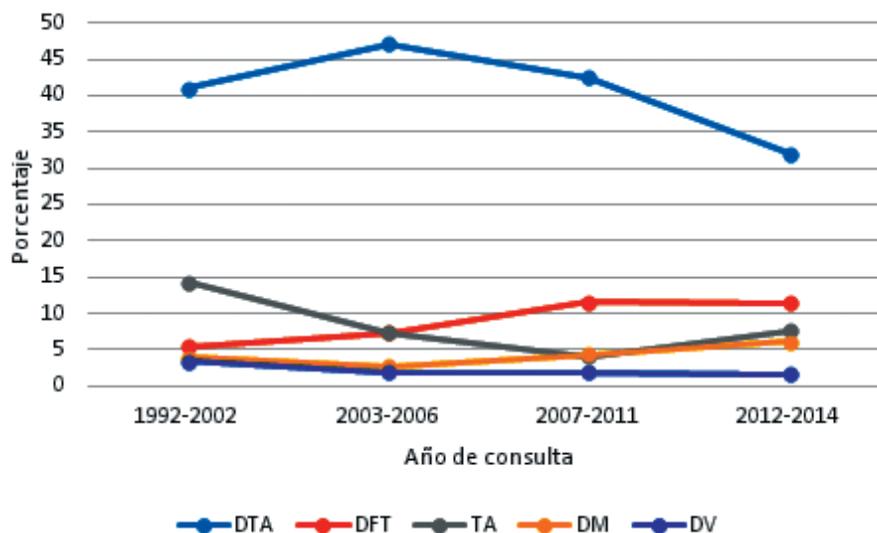
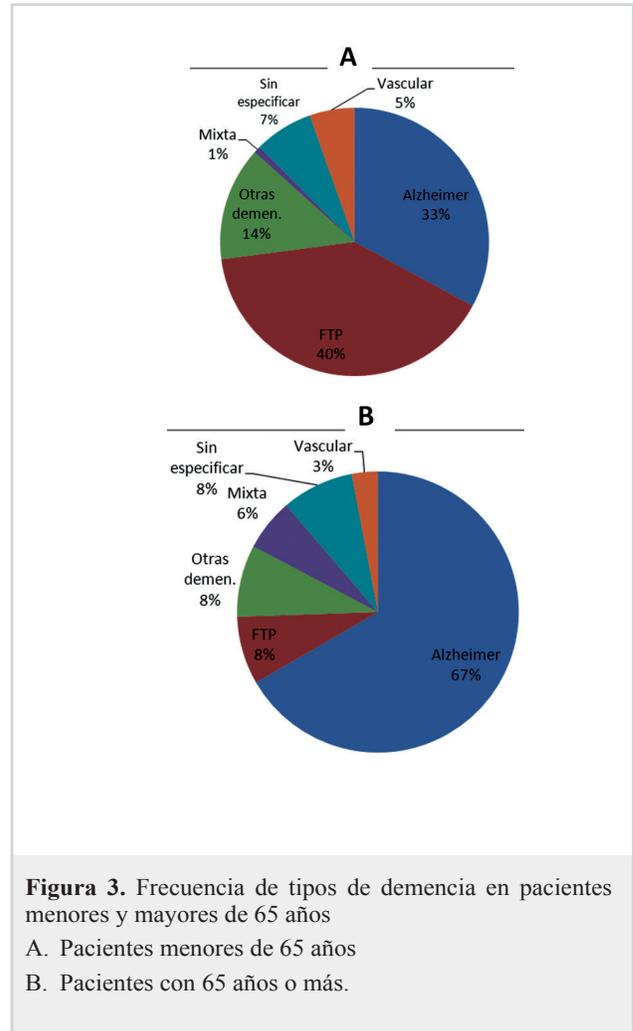
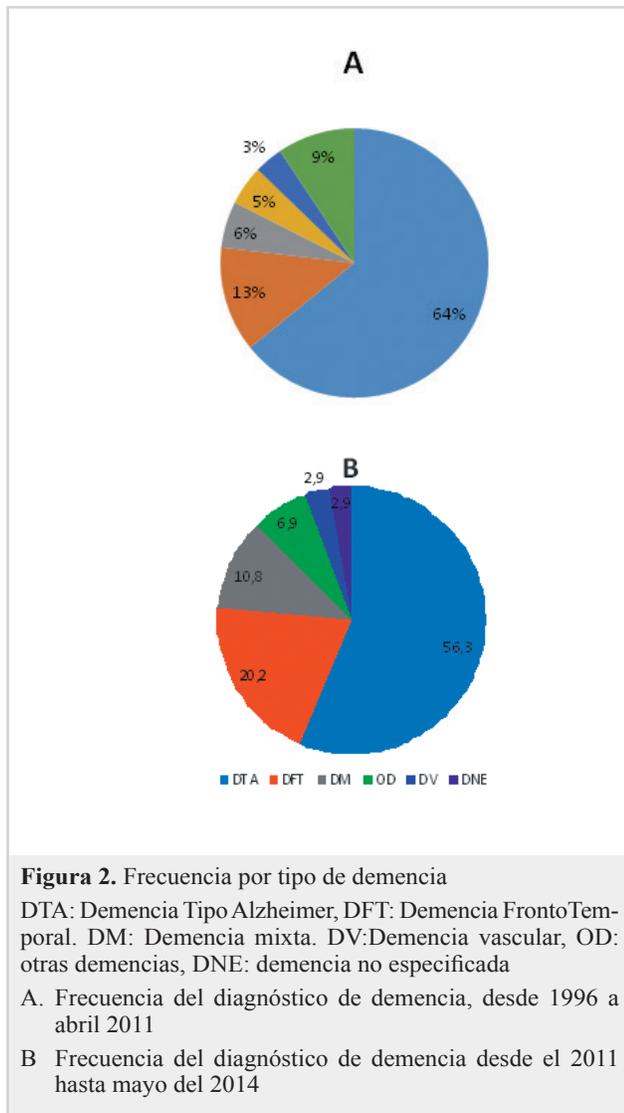


Figura 1. Diagnósticos por año de consulta.

DTA: Demencia Tipo Alzheimer, TA: Trastornos de afecto.

DFT: Demencia FrontoTemporal. DM: Demencia mixta. DV: Demencia vascular

En el rango de fecha 2012-2014, se incluyen desde julio del 2011



tivamente), tanto en los pacientes mayores de 65 años (82,15% vs. 50,92% $p < 0.001$) como en los menores de esta edad (74,25% vs. 64,14% $p < 0.001$). No se encontró una diferencia significativa entre la prevalencia de QSM referida por el familiar o por el paciente entre hombres y mujeres.

Es significativamente mayor la prevalencia de percepción de tratarse de un problema de memoria cuando quien reporta es el familiar que cuando es referida por el paciente, en todas las demencias, y no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes identificados como normales, deterioro cognoscitivo leve (MCI), en los trastornos de ánimo y otros trastornos psiquiátricos (Tabla 3).

Los pacientes analfabetas, prevalentemente, percibían mayores dificultades de memoria que los pacientes con estudios de primaria (hasta 7 años), secundaria (hasta 11 años) o superior (≥ 12 años) (71,71%, 59,77%, 47,79% y 50% respectivamente, $\chi^2 = 41,75$ $p < 0.001$).

Al categorizar el índice de Barthel, el 84,9% de los pacientes que asistieron por primera vez a la Clínica de memoria era independiente, el 7,51% tenía una dependencia leve, el 4,69% tenía dependencia moderada, el 1,95% refería dependencia severa y el 0,95% era totalmente dependiente. El porcentaje de pacientes independientes fue significativamente menor en los pacientes con demencia, siendo más bajo en los pacientes con demencia vascular, demencia mixta y en los clasificados como otro tipo de demencias (Tabla 4).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con QSMf y QSMp >= 19, por diagnóstico

Diagnóstico	QSM paciente (%)	QSM familiar(%)	P
Normal	53	47	0.32
MCI	53	64	0.09
Alzheimer	51	92	<0.01
Mixta	56	89	<0.01
Vascular	64	83	0.02
Frontotemporal	40	80	<0.01
Otras demencias	52	70	0.04
TP	60	74	0.09
TA	69	70	0.78

La mayoría de los pacientes que eran dependientes en algún grado o totalmente tenía algún tipo de demencia (87,92%) y era mayor de 60 años (91,48%).

Del total de los pacientes, el 64,95% obtuvo un MMSE menor de 26. Los pacientes con DTA tenían el mayor porcentaje de MMSE por debajo de este punto de corte (84%), seguido por los otros tipos de demencia con porcentajes mayores al 70% (Tabla 4). Los pacientes con TA y TPS, a su vez, obtuvieron un MMSE menor de 26 en mayor proporción que los sujetos normales: 44,58%, 37,88%, 10,71% respectivamente (Tabla 4).

Al categorizar la escala de Yesavage con un punto de corte de 6 para depresión, el 30,99% de los pacientes tenía depresión y, en los pacientes clasificados como normales, el 15,15% tenía un puntaje por encima del punto de corte (Tabla 4). No hay diferencias en el promedio del puntaje de Yesavage entre sexos.

Tabla 4. Algunas escalas aplicadas en la Clínica de memoria

Diagnóstico	MMSE	Barthel	Lawton (promedio)				Hamilton	Yesavage
	<26 (%)	>80 (%)	Previo	Actual	Diferencia	p	>7 (%)	≥6(%)
Normal	10.71	99	16.80	18.38	1.58	<0.01	32.73	15.15
DCL	21.74	98	17.34	20.64	3.30	<0.01	35.61	14.93
DTA	83.72	84	18.29	31.37	13.08	<0.01	48.95	24.36
DM	82.22	64	19.16	35.70	16.54	<0.01	50.57	34.88
DV	81.48	73	18.13	34.37	16.24	<0.01	62.26	45.10
DFT	73.44	83	18.25	32.01	13.76	<0.01	62.50	28.49
OD	76.35	63	18.83	35.59	16.76	<0.01	70.23	44.53
TPS	44.58	91	17.61	25.69	8.08	<0.01	69.14	43.00
TA	37.88	92	17.49	23.40	5.93	<0.01	87.24	74.56

En la escala de Hamilton, el porcentaje de pacientes normales por encima del punto de corte es de 32,73% y el porcentaje de pacientes con TA alcanza el 87,24% (Tabla 4).

Se evidencia un promedio mayor en el Lawton previo en hombres (19.41±5.48) que en mujeres (17.28±4.96; p<0.01) lo que sugiere un mayor compromiso en las actividades instrumentales; sin embargo, no se observan diferencias en el promedio en el Lawton actual o al momento del diagnóstico (hombres: 29.38 vs. mujeres 28.92, p=0.36). En todos los diagnósticos, incluyendo los pacientes con diagnóstico normal, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del Lawton actual y el Lawton previo (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio permite hacer un análisis de las características de un importante número de pacientes que asistieron a una Clínica de memoria especializada (CMPUJ HUSI), lo que difiere de muchos de los trabajos que toman estadísticas de registro de salud o poblacionales. En el presente estudio, cabe notar que todos y cada uno de los pacientes tuvo, al menos, entre 4 y 5 horas de valoración clínica especializada con discusión sobre sus resultados en un mismo día, por las que se pudo controlar la discrepancia que en ocasiones generan valoraciones interdisciplinarias (criterios distintos entre geriatría, neurología, psiquiatría

o neuropsicología); adicionalmente, todos los pacientes tuvieron un diagnóstico por consenso.

En relación con los resultados, la presente revisión no pretende determinar o sugerir la prevalencia o la incidencia en la población colombiana; no obstante, mediante el comportamiento del tipo de pacientes estudiados, busca generar algunas reflexiones frente a las consultas del adulto joven y mayor, cuando los pacientes perciben alteraciones en la cognición, la funcionalidad e incluso conducta. Así, en primer lugar, las características de los pacientes que consultan a la CMPUJ-HUSI son diferentes a las reportadas para la población general. El porcentaje de sujetos con analfabetismo (7,5%) es similar al de la población colombiana mayor de 15 años, reportada en 8,4% (35). Por otra parte, el número de sujetos con estudios superiores es mucho mayor en los sujetos de la CMPUJ-HUSI, que la encontrada en la población colombiana, 30,88% vs. 15,8% (teniendo en cuenta media técnica, superior y postgrado) (35) y a la reportada por una clínica de memoria en Hong Kong (4,8%) (36), por ejemplo. No obstante, es más baja que la publicada por St. Michaels Hospital Memory Clinic en Toronto Canadá (53,9%) (37).

Como es esperado y ha sido establecido previamente (38, 39), el perfil clínico y diagnóstico de los pacientes jóvenes de la CMPUJ-HUSI difieren considerablemente al de los pacientes adultos mayores, siendo menor la prevalencia de demencias y mayor la prevalencia de trastornos psiquiátricos en el grupo de pacientes menores de 65 años, principalmente en los primeros años de la Clínica de memoria (40).

En varios estudios y revisiones se establece que la enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más frecuente, con porcentajes desde 39% hasta 55,4%, seguido por demencia vascular (10,5% al 22%), especialmente en estudios del lejano oriente (17,36,38,41-43), sin embargo, en los últimos años varios estudios han evidenciado el aumento en la frecuencia de diagnóstico de demencias frontotemporales (44-48). Quepa anotar que el presente estudio incluye reflexiones como las recién mencionadas. Por lo anterior, se estima que esta termina siendo una de las reflexiones del presente estudio. En primer lugar, el diagnóstico de demencia no-Alzheimer, hasta hace algunos años no se realizaba con muy buena precisión. Al analizar la curva presente en la Figura 1, se encontró en análisis cualitativo que el aumento de los casos con DFT coincide con un mayor número de remisiones realizadas por psiquiatras, quienes, a su vez, fueron formados académicamente en la CMPUJ-HUSI. Esto explica que el número de casos haya incrementado. Igualmente, puede pensarse que hay una tendencia más fuerte a ver una DFT cuando hay síntomas en la conducta y esfera afectiva, aun cuando se señala que la mayoría de los casos tiene, adicional a la Clínica de memoria

básica, una clínica especializada para DFT. Así, se interpreta que el paciente que hoy se remite a la CMPUJ HUSI es frecuentemente el caso más difícil de diagnosticar, pues las DTA hoy seguramente no requieren de una junta interdisciplinaria para intervención, manejo o incluso diagnóstico diferencial, al menos en etapas tardías de la enfermedad. Esto hace que la CMPUJ-HUSI se haya convertido en un centro de referencia para evaluación de pacientes con DFT. Puede verse, además, que en los últimos dos años se ha dado una disminución en la frecuencia del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y aumento en la frecuencia del diagnóstico de otro tipo de demencias.

Se diagnosticó deterioro cognitivo leve (DCL) en el 5,8% de los pacientes. En un estudio de la población colombiana realizado en el área metropolitana de Medellín, se determinó una prevalencia de DCL tipo amnésico en el 9,1% de la muestra evaluada (49). En un estudio de nueve clínicas de memoria en Australia, este es el segundo diagnóstico más frecuente incluyendo solamente demencias y DCL (50). Sin embargo, se ha establecido que la prevalencia varía según los criterios diagnósticos empleados y la población estudiada (51, 52), por lo que no es apropiado sacar conclusiones teniendo en cuenta estas estadísticas hechas con diferentes tipos de medición. Se hace necesario, como ya lo han escrito diferentes autores, establecer un consenso acerca del diagnóstico de DCL.

Este estudio descriptivo también muestra que los instrumentos no discriminan adecuadamente alguna patología específica, y que incluso se encuentran alterados en pacientes clasificados como normales. Mientras que algunos pueden aportar en los casos de diagnósticos tempranos y otros se convierten en instrumentos de control para seguimiento, ya la literatura médica considera útil sugerir cambios en los paradigmas diagnósticos (53, 54). Entre los cambios sugeridos se cuentan el uso de la entrevista y otras herramientas encaminadas al estudio de variables más allá de la memoria o la funcionalidad, como los instrumentos que den cuenta de variables de conducta, comportamiento o cognición social.

Se ha reportado que la QSM no es la misma cuando se realiza un estudio en la población general a la reportada en una clínica de memoria y adicionalmente que la forma de medición afecta los resultados (10). La QSM se valora por una única pregunta o por la realización de cuestionarios, pero se sugiere que se haga más de una pregunta a los pacientes ancianos (55). Se ha establecido que una sola pregunta aumenta la proporción de queja subjetiva de memoria en la población general cuando se compara con una escala, y que a mayor edad hay una mayor queja de pérdida de memoria (39). En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con queja subjetiva de pérdida de memoria es menor en quienes tienen 65 años o más, comparados con los de menor edad; sin embargo, la proporción de familiares que

refiere una pérdida de memoria significativa es mayor para el primer grupo. Esto puede ser secundario a la presencia de anosognosia en el grupo de pacientes con mayor prevalencia de demencia. Se evidencia una mayor proporción de QSM en los pacientes analfabetas, consistente con lo que estudios han reportado previamente (39, 56). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la queja subjetiva de pérdida de memoria entre hombres y mujeres, en contraste con lo que sucede en estudios poblacionales (56). Este hallazgo puede ser explicado por la selección de los pacientes que asisten a consulta de Clínica de memoria.

En los sujetos “normales” evaluados en la CMPUJ-HUSI se encontró un porcentaje alto de QSM referida por el paciente y por el familiar (53% y 47% respectivamente), con un punto de corte establecido en 19. En nuestra población es necesario hacer una comparación con controles de la población general sin diagnósticos de demencia, deterioro cognitivo leve o trastornos psiquiátricos para determinar las diferencias. En estudios realizados a nivel poblacional se ha establecido que la queja subjetiva de pérdida de la memoria se asocia a una mayor presencia de lesiones en la materia blanca y a una alteración en el volumen del hipocampo (56). Por su parte, en el seguimiento longitudinal, los estudios encontraron que esta asociación es independiente del deterioro cognitivo y de la presencia de síntomas depresivos (57). Adicionalmente, en este estudio, los pacientes clasificados como “normales” mostraron una diferencia en el promedio del Lawton actual con el Lawton previo que, aunque es mínima, es estadísticamente significativa. Los resultados por ítem de la prueba de Lawton para determinar las actividades que se encontraban comprometidas no están disponibles. Estudios adicionales deben llevarse a cabo para esclarecer la importancia de este hallazgo.

La mayoría de los pacientes son independientes según la escala de Barthel (84,9%); sin embargo, en todos los diagnósticos realizados (incluyendo pacientes “normales”), existe un compromiso de las actividades instrumentales en el momento del diagnóstico, en comparación con las referidas como realizadas previamente. Como se ha mencionado, el deterioro cognitivo leve se ha asociado a una mayor incidencia de demencia; sin embargo, un estudio sugiere que la asociación de DCL y compromiso de las actividades instrumentales de la vida diaria se asocian a una mayor conversión a demencia (58). Debe tenerse en cuenta, no obstante, que las escalas empleadas para evaluación en este estudio fueron diferentes a las utilizadas en nuestra Clínica de memoria. Esta asociación debe ser evaluada en nuestra población en estudios longitudinales.

En un estudio que evalúa las alteraciones psiquiátricas en pacientes con demencia, se evaluó a los pacientes con el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), que divide los sín-

tomas en 12 dominios: ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, comportamiento motor aberrante, sueño y alteraciones en la alimentación. En los pacientes que tenían síntomas clínicamente significativos ($NPI \geq 4$), el síntoma más frecuente es la ansiedad con un 27,5% (43). La escala de Hamilton para depresión contempla síntomas de ansiedad, lo que puede explicar una puntuación mayor en los pacientes con demencia en nuestra Clínica de memoria. En el mismo estudio 13,5% de los pacientes cumplió con criterios para depresión por DSM-IV (43); esto puede explicar el porcentaje mayor de pacientes con Yesavage por encima del punto de corte en algunas demencias, comparados con los pacientes clasificados como “normales”. En la descripción de nuestra Clínica de memoria se tomó en cuenta solamente el diagnóstico principal, por lo que no se descarta que los pacientes con diagnóstico de demencia tengan adicionalmente depresión.

Más allá de los criterios hasta aquí descritos y desarrollados, se puede resumir y resaltar la necesidad de identificar las demencias de temprana aparición (DTI), dado que ya tenemos evidencia de que es una enfermedad que parece estar presente aún antes de ser sintomática (59,60). Así mismo, es necesario procurar seguir casos como los aquí descritos con síntomas psiquiátricos o con DFT en aras de avanzar en la oportuna atención de las DIT.

La revisión de los datos permite, además, reforzar que muchos elementos, más allá de los datos clínicos, servirán para garantizar un diagnóstico temprano, mientras se completan los mapas genéticos que facilitan el diagnóstico de una enfermedad degenerativa. Estos mapas eventualmente permitirán el diagnóstico definitivo sin necesidad de esperar a la biopsia cerebral o a la autopsia posmortem. Entre los elementos referidos se cuentan una buena historia clínica, un detallado examen de los antecedentes psiquiátricos, de los cambios de personalidad y en general, de antecedentes psicopatológicos y un examen cognoscitivo que incluya otras variables más allá de la memoria.

En particular, subrayamos la necesidad de revisar los aspectos psicopatológicos y psiquiátricos que permitan aclarar los posibles encuentros de confusión con patologías psiquiátricas, la DTA o a las demencias no-Alzheimer. Entre las lecciones aprendidas en los últimos años por la Clínica de memoria de la PUJ-HUSI, se incluyen una observación minuciosa y un detallado registro de síntomas que han incidido en un aumento en los tiempos de discusión; además, se cuenta con la realización del seguimiento, en especial en DIT, que aumenta la posibilidad de establecer un diagnóstico en los pacientes estudiados tempranamente.

CONCLUSIONES

Se observó un cambio en los últimos años en el tipo de pacientes que consultan a la CMPUJ-HUSI que puede ser secundario a que los especialistas médicos (neurólogos, geriatras, psiquiatras) han adquirido cada vez más destrezas para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y remiten a consulta a aquellos pacientes en los que es más

difícil el diagnóstico diferencial o con inicio más temprano de la enfermedad. Esto ha generado la necesidad de definir herramientas diagnósticas más precisas, para establecer un diagnóstico definitivo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- LEE TS, KRISHNAN KR. Alzheimer's disease-the inexorable epidemic. *Ann Acad Med Singapore* 2010, Jul; 39(7):505-502.
- MAESTRE GE. Dementia in Latin America and the Caribbean: an overlooked epidemic. *Neuroepidemiology* 2008; 31(4):252-253.
- JACKLIN KM, WALKER JD, SHAWANDE M. The emergence of dementia as a health concern among first nations populations in alberta, Canada. *Can J Public Health* 2012, Nov, 8; 104(1):e39-44.
- PRADILLA GA, VESGA BE, LEÓN F, GRUPO G. Estudio Neuroepidemiológico Nacional Colombiano (EPINEURO). *Rev Panam Salud Pública* 2003;14(2).
- PRADILLA G, VESGA B, LEON-SARMIENTO F, BAUTISTA L, NUNEZ L, VESGA E, ET AL. Neuroepidemiology in the eastern region of Colombia. *Rev Neurol* 2002, Jun, 1-15; 34(11):1035.
- LEE L, HILLIER LM, STOLEE P, HECKMAN G, GAGNON M, MCAINEY CA, ET AL. Enhancing dementia care: a primary care-based memory clinic. *J Am Geriatr Soc* 2010, Nov; 58(11):2197-2204.
- CALLAHAN CM, HENDRIE HC, TIERNEY WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995, Mar 15; 122(6):422-429.
- GREENING L, GREAVES I, GREAVES N, JOLLEY D. Positive thinking on dementia in primary care: Gnosall Memory Clinic. *Community Pract* 2009, May; 82(5):20-23.
- BAYER AJ, PATHY MS, TWINING C. The memory clinic. A new approach to the detection of early dementia. *Drugs* 1987;33 Suppl 2:84-89.
- ELFGREN C, GUSTAFSON L, VESTBERG S, PASSANT U. Subjective memory complaints, neuropsychological performance and psychiatric variables in memory clinic attendees: a 3-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010, Nov-Dec;51(3):e110-4.
- VAN OIJEN M, DE JONG FJ, HOFMAN A, KOUDESTAAL PJ, BRETELIER MM. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007, Apr; 3(2):92-97.
- WALDORFF FB, SIERSMA V, VOGEL A, WALDEMAR G. Subjective memory complaints in general practice predicts future dementia: a 4-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012, Jan 17.
- ROBERTS JL, CLARE L, WOODS RT. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(2):95-109.
- MITCHELL AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age Ageing* 2008, Sep; 37(5):497-499.
- FISCHER CE, JIANG D, SCHWEIZER TA. Determining the association of medical co-morbidity with subjective and objective cognitive performance in an inner city memory disorders clinic: a retrospective chart review. *BMC Geriatr* 2010, Dec 17; 10:89.
- AARTS S, VAN DEN AKKER M, HAJEMA KJ, VAN INGEN AM, METSEMAKERS JF, VERHEY FR, ET AL. Multimorbidity and its relation to subjective memory complaints in a large general population of older adults. *Int Psychogeriatr* 2011, May; 23(4):616-624.
- CHAN KY, WANG W, WU JJ, LIU L, THEODORATOU E, CARJ, ET AL. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013, Jun, 8; 381(9882):2016-2023.
- NOROOZIAN M, POORMAND Z, FARZAD VA, HADJATI G, BAGHDASARIYANS A. Evaluation of psychometric aspects of cleveland scale of activity daily living in the diagnosis of dementia in iran. *Iran J Public Health* 2013, Apr, 1; 42(4):417-421.
- MORRIS JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol* 2012, Jun; 69(6):700-708.
- MECOCCI P, BLADSTROM A, STENDER K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009, May; 24(5):532-538.
- TEIPEL SJ, GROTHE M, LISTA S, TOSCHI N, GARACI FG, HAMPEL H. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am* 2013, May; 97(3):399-424.
- ROE CM, RENTZ DM. Alzheimer disease: before the diagnosis. *Neurology* 2013, Mar, 26; 80(13):e148-9.
- FLETCHER LC, BURKE KE, CAINE PL, RINNE NL, BRANIFF CA, DAVIS HR, ET AL. Diagnosing Alzheimer's disease: are we any nearer to useful biomarker-based, non-invasive tests? *GMS Health Technol Assess* 2013, Apr, 11; 9:Doc01.

24. ALLAN CL, BEHRMAN S, EBMEIER KP. Early diagnosis beneficial in Alzheimer's disease. *Practitioner* 2013, Jan; 257(1757):15-8, 2.
25. ROWE CC, VILLEMAGNE VL. Brain amyloid imaging. *J Nucl Med Technol* 2013, Mar; 41(1):11-18.
26. CANO C, RUIZ A, PLATA S, MATA LLANA D, MONTAÑEZ P, BENITO M. Capacidad predictiva de una prueba de tamizado en el diagnóstico temprano en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria*. 2002; 16:428-429.
27. MAHONEY FI, BARTHEL DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965, Feb; 14:61-65.
28. GRANGER CV, DEWIS LS, PETERS NC, SHERWOOD CC, BARRETT JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979, Jan; 60(1):14-17.
29. SHAH S, VANCLAY F, COOPER B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(8):703-709.
30. GÓMEZ J, CURCIO C. Valoración Integral de la Salud del Anciano. *Manizales: Artes Gráficas Tizan*; 2002. p. 226.
31. LAWTON MP, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, Autumn; 9(3):179-186.
32. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, Nov; 12(3):189-198.
33. LACH HW, CHANG YP, EDWARDS D. Can older adults with dementia accurately report depression using brief forms? Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale. *J Gerontol Nurs* 2010, May; 36(5):30-37.
34. HAMILTON M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980, Dec; 41(12 Pt 2):21-24.
35. Boletín Censo General 2005 Perfil Colombia. 2010; Available at: www.dane.gov.co.
36. SHENG B, LAW CB, YEUNG KM. Characteristics and diagnostic profile of patients seeking dementia care in a memory clinic in Hong Kong. *Int Psychogeriatr* 2009, Apr; 21(2):392-400.
37. FISCHER C, YEUNG E, HANSEN T, GIBBONS S, FORNAZZARI L, RINGER L, ET AL. Impact of socioeconomic status on the prevalence of dementia in an inner city memory disorders clinic. *Int Psychogeriatr* 2009, Dec; 21(6):1096-1104.
38. VRAAMARK ELBERLING T, STOKHOLM J, HOGH P, WALDEMAR G. Diagnostic profile of young and middle-aged memory clinic patients. *Neurology* 2002, Oct 22; 59(8):1259-1262.
39. JONKER C, GEERLINGS MI, SCHMAND B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, Nov; 15(11):983-991.
40. MATA LLANA D, IRRAGORI A, RUIZ C. Herramientas diagnósticas en la degeneración fronto temporal (DFT): Reuniendo nuevas alternativas en la valoración clínica, el uso de neuroimágenes y estudios genéticos de la DFT. *Asociación Colombiana de Neurología* 2013(Diagnóstico y tratamiento integral de las demencias).
41. SHINAGAWA S, IKEDA M, TOYOTA Y, MATSUMOTO T, MATSUMOTO N, MORI T, ET AL. Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1):42-47.
42. PRADILLA G. Demencia: La epidemia silenciosa del III milenio. *Salud UIS* 2004; 36:138.
43. SHIH CS, YAN SH, HO YH, LIN YT, LI JY, LO YK. Psychiatric morbidity in dementia patients in a neurology-based memory clinic. *Acta Neurol Taiwan* 2005, Dec; 14(4):179-186.
44. KNOPMAN DS, ROBERTS RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011, Nov; 45(3):330-335.
45. BORRONI B, ALBERICI A, GRASSI M, ROZZINI L, TURLA M, ZANETTI O, ET AL. Prevalence and demographic features of early-onset neurodegenerative dementia in Brescia County, Italy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011, Oct; 25(4):341-344.
46. BORRONI B, ALBERICI A, GRASSI M, TURLA M, ZANETTI O, BIANCHETTI A, ET AL. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. *J Alzheimers Dis* 2010; 19(1):111-116.
47. TAN YL, NG A, KANDIAH N. Frontotemporal dementia in southeast Asia: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013, Jan; 3(1):1-9.
48. MERCY L, HODGES JR, DAWSON K, BARKER RA, BRAYNE C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008, Nov 4; 71(19):1496-1499.
49. HENAO ARBOLEDA E, AGUIRRE ACEVEDO AC, MUÑOZ C, PINEDA DA, LOPERA F. Prevalencia de deterioro cognitivo leve de tipo amnesico en una población colombiana. *Rev Neurol* 2008; 46(12):709.
50. BRODATY H, WOODWARD M, BOUNDY K, AMES D, BALSHAW R. Patients in Australian Memory Clinics: baseline characteristics and predictors of decline at six months. *Int Psychogeriatr* 2011, Apr; 14:1-11.
51. JICHA GA, ABNER E, SCHMITT FA, COOPER GE, STILES N, HAMON R, ET AL. Clinical features of mild cognitive impairment differ in the research and tertiary clinic settings. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26(2):187-192.
52. KOCHAN NA, SLAVIN MJ, BRODATY H, CRAWFORD JD, TROLLOR JN, DRAPER B, ET AL. Effect of different impairment criteria on prevalence of "objective" mild cognitive impairment in a community sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, Aug; 18(8):711-722.
53. ALOM POVEDA J, BAQUERO M, GONZALEZ-ADALID GUERREIRO M. Clinical stages of patients with Alzheimer disease treated in specialist clinics in Spain. The EACE study. *Neurología* 2012 Dec 13. [REFERENCIA INCOMPLETA]
54. IBANEZ A, KULJIS RO, MATA LLANA D, MANES F. Bridging psychiatry and neurology through social neuroscience. *World Psychiatry* 2014, Jun; 13(2):148-149.
55. YOUNG JC, KIM KW, LEE DY, JHOO JH, LEE SB, PARK JH, ET AL. Development of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27(4):310-317.
56. STEWART R, DUFOUIL C, GODIN O, RITCHIE K, MAILLARD P, DELCROIX N, ET AL. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology* 2008, Apr; 70(18):1601-1607.

57. STEWART R, GODIN O, CRIVELLO F, MAILLARD P, MAZOYER B, TZOURIO C, ET AL. Longitudinal neuro-imaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective community study. *Br J Psychiatry* 2011, Mar; 198(3):199-205.
58. LUCK T, LUPPA M, ANGERMEYER MC, VILLRINGER A, KONIG HH, RIEDEL-HELLER SG. Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychol Med* 2011, May; 41(5):1087-1097.
59. RODRIGUEZ R, LOPERA F, ALVAREZ A, FERNANDEZ Y, GALAN L, QUIROZ Y, ET AL. Spectral Analysis of EEG in Familial Alzheimer's Disease with E280A Presenilin-1 Mutation Gene. *Int J Alzheimers Dis* 2014; 2014:180741.
60. LANGBAUM JB, FLEISHER AS, CHEN K, AYUTYANONT N, LOPERA F, QUIROZ YT, ET AL. Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2013, Jul; 9(7):371-381.