Sinopsis del **Alzheimer**

Autor:
PhD. Manuel Cañas

GCPI / Unach

Sinopsis del **Alzheimer**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

Rector

Ph.D. Gonzalo Nicolay Samaniego Erazo

Vicerrectora Académica

Ph.D. Ángela Calderón Tobar

Vicerrector de Investigación, Vinculación y Posgrado

Ph.D. Lexinton Cepeda Astudillo

Vicerrectora Administrativa

Ph.D. Anita Ríos Rivera

Comité Editorial:

Presidente: Ph.D. Lexinton Cepeda Astudillo;

Secretaria: Ing. Sandra Zúñiga Donoso.

Miembros: Ph.D. Margarita Pomboza Floril; Ph.D. Gerardo Nieves Loja; Ph.D. Carmen Varguillas Carmona; Ph.D. Cristhy Jiménez Granizo; Ph.D. Víctor Julio García; Msc. Clara Mayorga Mazón; Ph.D. Diego Pinilla Rodríguez.

Título de la obra: Sinopsis del Alzheimer

Nombre del autor (es): Ph.D. Manuel Cañas

© Ph.D. Manuel Cañas, 2020

Ediciones: Universidad Nacional de Chimborazo (UNACH)

Diseño Gráfico: UNACH

Primera edición – julio 2020

Riobamba - Ecuador

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio, sin la anuencia por escrito del titular de los derechos.

ISBN: 978-9942-935-99-1

ISBN: 978-9942-935-00-0 (DIGITAL)

DOI: <https://doi.org/10.37135/u.editorial.05.15>

Registro Biblioteca Nacional

Depósito legal: 058534

Sinopsis del **Alzheimer**

Autor:
PhD. Manuel Cañas

GCPI/Unach

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PRÓLOGO	9
INTRODUCCIÓN	14
Capítulo I. Conceptualización y epidemiología de la «Enfermedad de Alzheimer»	19
1.1. Definición y antecedentes teóricos	20
1.2. Entidad clínico-patológica vs clínico biológica	21
1.3. Epidemiología.	23
1.4. Prevalencia	23
1.5. Incidencia	25
Capítulo II. Etiopatogenia y neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer	27
2.1. Factores de riesgo	28
2.2. Clasificación de la EA	32
2.3. Factores genéticos	33
2.4. Alteraciones macroscópicas y microscópicas	36
2.5. Hipótesis colinérgica	37
2.6. Hipótesis cascada amiloide	38
2.7. Proteína tau	40

Capítulo III. Diagnóstico y características clínicas en la Enfermedad de Alzheimer	43
3.1 Diagnostico y criterios clínicos	44
3.2. Biomarcadores	50
3.3. Características clínicas en la Enfermedad de Alzheimer..	58
3.4. Trastornos neuroconductuales	63
3.5. Capacidades funcionales.	66
3.6. Calidad de vida..	68
Capítulo IV. Tratamiento. de la Enfermedad de Alzheime.	71
4.1. Tratamiento farmacológico	72
4.2. Terapias no farmacológicas	74
CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS	83
ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS	123
ÍNDICE DE TABLAS..	125
ÍNDICE DE FIGURAS	127

PRÓLOGO

Cuando el Dr. Alois Alzheimer describió el primer caso de la enfermedad que lleva su nombre, resultaba difícil imaginar que se estaba dando el primer paso en el conocimiento de las demencias, una de las epidemias del mundo moderno y uno de los mayores retos para la ciencia y la sociedad.

La mejora de las condiciones de salud y el aumento de la esperanza de vida en los pacientes, han tenido como consecuencia, que actualmente existan unos 50 millones de personas en el mundo con demencia y se estima que este número alcance los 130 millones en 2050. La enfermedad de Alzheimer es responsable de más de la mitad de los casos de demencia y la más conocida de todas, hasta el punto de que su nombre se usa en ocasiones como sinónimo del término demencia.

A pesar de que el Dr. Alzheimer describió la enfermedad hace más de 100 años, no fue hasta los años 70 cuando se empezó a identificar el Alzheimer como

causa de demencia frecuente en personas mayores y hasta los años 80 cuando se estableció su relación con las proteínas β A y Tau. Desde entonces, el estudio y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha demostrado ser un problema de gran complejidad. Al contrario de lo que ha ocurrido con enfermedades como las cardíacas o el cáncer, en las que progresivamente se consiguió un mayor conocimiento de su etiología, lo que desembocó en avances importantes en su tratamiento, en el caso de la Enfermedad de Alzheimer, no hemos sido capaces de descubrir su causa ni ofrecer un tratamiento que sea capaz de frenar su avance o, revertir el deterioro cognitivo causado por la enfermedad.

Sin embargo, no sería justo decir que no se ha conseguido ningún progreso en la lucha contra la Enfermedad de Alzheimer. Es cierto que actualmente no tenemos disponible ningún tratamiento modificador de la enfermedad y parece que pasarán años antes de que uno esté disponible, a pesar de ello, es mucho lo que hemos aprendido sobre la enfermedad.

Hoy sabemos que la enfermedad de Alzheimer es probablemente multicausal y que las alteraciones neuropatológicas en el cerebro comienzan años antes de que los síntomas clínicos se manifiesten. Así mismo, se conoce mucho más sobre la neuropatología y la genética de la enfermedad y hemos sido capaces de

desarrollar técnicas de neuroimagen que nos permiten ver la acumulación de proteínas en el cerebro y medir la progresión de la enfermedad. Actualmente conocemos algunos de los principales factores de riesgo y algunos estudios demostraron que ciertas estrategias preventivas pueden dar lugar a una reducción en la prevalencia de la enfermedad. En el presente somos capaces de hacer diagnósticos más precisos y se están desarrollando biomarcadores, que sin duda ayudaran a un diagnóstico temprano y más acertado de la enfermedad.

Además, en paralelo a los avances en el conocimiento biomédico de la enfermedad e impulsados por la falta de respuestas para las personas afectadas y sus familiares, hemos sido testigos del gran desarrollo del campo de la atención psicosocial. Desde los años 80 se desarrolló un gran número de intervenciones y terapias no farmacológicas que, junto al modelo de atención centrada en la persona, impactaron de manera significativa en la calidad de vida de las personas con demencia y sus familiares.

En los últimos años se ha acumulado evidencia sobre los beneficios de diversas terapias no farmacológicas, intervenciones ambientales, estrategias de modificación de conducta y programas de educación, asesoramiento y gestión de casos para los cuidadores. Además de la ausencia de efectos secundarios de estas intervenciones,

algunas de ellas han demostrado ser capaces de lograr un retraso en la institucionalización de las personas afectadas, un efecto aditivo sobre la cognición, junto al tratamiento farmacológico o una mejora en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

El presente libro es una recopilación del estado del arte sobre la Enfermedad de Alzheimer que ofrece de una forma sintética el conocimiento más actualizado sobre los distintos aspectos de la enfermedad, desde su epidemiología y características clínicas, a su etiología y tratamiento.

La obra se realizó mediante la consulta de diferentes fuentes de información, así como de multitud de artículos de investigación que reflejan los últimos avances sobre la enfermedad de Alzheimer. Este libro supone sin duda un recurso excelente, tanto para la iniciación de los estudiantes en la materia, como para la consulta y actualización de los expertos.

A pesar de que hoy en día no podamos ofrecer un tratamiento eficaz a las personas afectadas por la enfermedad y a sus familiares, cada uno de nosotros tiene un importante papel que desempeñar en la lucha contra esta terrible enfermedad, desde el clínico que muestra su lado más humano cuando ofrece el diagnóstico y la

información a sus pacientes, pasando por el terapeuta que estimula con tesón las capacidades de sus usuarios, hasta el profesional académico que muestra su dedicación al sintetizar y transmitir el conocimiento más actualizado sobre la enfermedad, como sé que es el caso del autor de esta obra.

Enrique Pérez Sáez

Neuropsicólogo en el Centro de Referencia Estatal de atención a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias – IMSERSO. Salamanca (España).

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la Enfermedad de Alzheimer (EA) supone la primera causa de demencia (Alzheimer's Association, 2015; García-Alberca et al., 2008) su etiología sigue siendo de naturaleza desconocida y multifactorial, por lo que algunas de las principales líneas de investigación actuales se han basado en el estudio de los factores epidemiológicos, genéticos, neuropatológicos, así como en diferentes métodos de análisis orientados al diagnóstico precoz de la enfermedad. A pesar de la ausencia de un biomarcador completamente fiable para diagnosticar in vivo la EA, existen múltiples manifestaciones clínicas como la presencia de sintomatología cognitiva, neuroconductual y funcional que siguen constituyendo la tríada fundamental para describir tanto el diagnóstico como el curso evolutivo de la enfermedad.

Se puede conceptualizar la EA como una enfermedad neurodegenerativa, cortical, primaria, de inicio insidioso, curso lento, progresivo e irreversible, producida por la acumulación de proteína beta- amiloide y que genera una serie de alteraciones cognitivas cuyo síntoma nuclear es la pérdida de memoria. En el desarrollo de la misma,

surgen otras alteraciones afásico-práxico-gnósicas junto con alteraciones neuropsiquiátricas como presencia de síntomas de ansiedad y depresión, y afectación en la esfera funcional para la realización de actividades de la vida diaria como el manejo de asuntos económicos.

Los datos epidemiológicos apuntan a que la demencia causada por EA se está convirtiendo en una epidemia a nivel mundial, puesto que se estima que, en la década del 2020, las cifras puedan alcanzar casi los 70 millones de personas. Uno de los principales factores de riesgo que afectan sobre la incidencia de la EA es la edad, ya que a partir de los 65 años se multiplica la probabilidad de desarrollarla, factor que ha aumentado durante el último siglo por el enorme progreso en el sector sanitario. De manera similar, la prevalencia tiende a ser de 10 a 20% entre los 80 a los 90 años, lo que sugiere que sigue una relación de carácter exponencial.

Se puede clasificar la EA en dos tipos: la EA de inicio precoz, cuando el comienzo es anterior de los 65 años y normalmente viene asociada a alteraciones genéticas y la EA de inicio tardío, cuya aparición es posterior de los 65 años, estando presente en el 95% de los casos.

A pesar de ello, sigue siendo una patología de etiología desconocida, en la que interaccionan múltiples factores genéticos, ambientales, de riesgo cardiovascular, etc. La principal causa neuropatológica de aparición de la

EA, son las lesiones cerebrales producidas por las placas neuríticas (PN) de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares (ON) que afectan determinadas regiones del prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert) e inervan principalmente estructuras con neurotransmisión colinérgica como, el hipocampo, amígdala y al neocórtex, relacionadas con los procesos de aprendizaje y memoria.

El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos establecidos como el DSM-V (APA, 2013), CIE-10 (OMS, 1994) y NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011). Actualmente se apunta hacia el diagnóstico precoz e in vivo, y es caracterizado por la

evidencia de biomarcadores como una concentración elevada de la proteína $\text{A}\beta_{1-42}$ y de la proteína t-tau. Otros cambios estructurales se han observado en la densidad de materia gris junto con la presencia de atrofia hipocámpal del lóbulo temporal medial, junto con la constatación de un hipometabolismo en estructuras temporo-parietales.

Las manifestaciones clínicas típicas de la EA son la aparición de déficits de atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas. Los trastornos neuroconductuales más frecuentes suelen ser la ansiedad, depresión, apatía, agitación, y en cuanto a las «Actividades de la Vida Diaria» (AVD) se puede observar una pérdida progresiva de las actividades instrumentales y finalmente de las básicas, que comienzan a surgir incluso desde una fase preclínica.

Posteriormente, existe una fase de deterioro cognitivo leve más acentuado, aunque sin repercusión de forma inminente sobre la esfera funcional, seguida de una fase prodrómica en la que el paciente no cumple estrictamente los requisitos para el diagnóstico de demencia. Cuando se instaura, la demencia tipo Alzheimer se caracteriza por un mayor deterioro cognitivo y presenta diferentes grados de severidad (leve, moderada, grave).

Las principales líneas de intervención versan sobre la utilización de tratamientos farmacológicos como la memantina, el donezepilo o la galantamina en las fases leves y moderadas de la enfermedad junto con la aplicación de terapias no farmacológicas, como la estimulación cognitiva, orientación a la realidad, reminiscencia, etc, que han demostrado su eficacia en la reducción de la sintomatología típica de la EA.

A continuación, se abordará de forma profusa la conceptualización, epidemiología, etiopatogenia, neuropatología, diagnóstico clínico, características clínicas y tratamiento más característicos en la EA.

No cabe duda, que el material presentado es de enorme pertinencia con la carrera de Psicología y más aún, con las cátedras de Neuroanatomía y Neuropsicología, ambas centradas en el análisis de las bases cerebrales de la conducta humana en condiciones de normalidad y patológicas. Al respecto la comprensión

del funcionamiento cerebral en el Alzheimer, presentado en este libro, supone un elemento imprescindible para realizar un diagnóstico clínico basado en la evidencia.

CAPÍTULO I.

CONCEPTUALIZACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.1. Definición y antecedentes teóricos

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada patológicamente por la presencia de ON, PN o seniles y neuritas distróficas que clínicamente se manifiestan por un progresivo deterioro cognitivo y funcional, con alteraciones psicológicas, cambios en el estado de ánimo y de la conducta. El curso de la EA es progresivo e irreversible, con un inicio insidioso y con la afectación de memoria episódica como síntoma cognitivo más común y temprano (Navarro, Conde & Villanueva, 2015).

Fue Alois Alzheimer quien en 1906 describió las características clínicas y anatomopatológicas de la paciente Auguste D., que a los 51 años presentó un trastorno clínico de delirio celotípico, deterioro progresivo de la memoria, y finalmente, desarrolló un cuadro de demencia caracterizado por la presencia de desorientación, afasia, apraxia, agnosia e incapacidad para realizar las «Actividades de la Vida Diaria» (AVD). Falleció a los 56 años en un estado de demencia avanzada. Los resultados de la autopsia evidenciaron la existencia de atrofia cerebral generalizada y arterioesclerosis, junto con las primeras manifestaciones neuropatológicas clásicas de la enfermedad, ON y depósitos con PN de proteína Beta-Amiloide (β A). Dichas manifestaciones constituyen la huella neuropatológica distintiva de la EA y suelen evidenciarse en estructuras del lóbulo temporal medial y del sistema límbico (Braak & Del Tredici, 2011).

A pesar del descubrimiento, esta enfermedad no tuvo el respaldo científico suficiente hasta que no fue descrita en la octava edición del *Kompendium der Psychiatrie* y denominada hace ya más de 100 años, como EA (Kraepelin, 1910).

Inicialmente la EA estuvo considerada como una demencia presenil, debida fundamentalmente a la edad de aparición; sin embargo, con el paso de los años, la EA ha permitido diferenciar la senilidad asociada al envejecimiento normal de las propias demencias seniles (Mandell & Green, 2011).

1.2. Entidad clínico-patológica vs clínico biológica

Tradicionalmente la EA era definida como una entidad clínico-patológica dual, es decir, estaba basada en un diagnóstico fundamentalmente clínico y su confirmación anatomopatológica post mortem, es decir, se requería la evidencia positiva de ON y PN de en la autopsia cerebral. Actualmente la EA es una entidad clínico-biológica, puesto que para su diagnóstico es imprescindible la presencia de un trastorno neurocognitivo mayor o leve, cuya gravedad interfiera de manera significativa en la capacidad funcional para realizar las AVD, acompañado de la

evidencia de biomarcadores (APA, 2013). Este cambio en la acepción ha supuesto un avance hacia el diagnóstico precoz, siendo inclusive el registro de síntomas 15 o 20 años antes, lo que sin duda, permite realizar un abordaje preventivo de suma importancia (Ringman, 2017).

De acuerdo con esta definición, Alexopoulos y Kurz (2015), consideran que los nuevos conceptos diagnósticos de la EA deberían ser la presencia de un perfil positivo de biomarcadores, junto con cambios microscópicos a nivel cerebral evidenciados in vivo.

Otros estudios actuales llevados a cabo por Allen, Robinson, Snowden, Davidson y Mann (2014) y Ansciaux et al., (2015) afirman que el diagnóstico de la EA es eminentemente clínico, realizado por exclusión de otros cuadros demenciales y su diagnóstico definitivo requiere del análisis histopatológico post mortem o el estudio genético en el caso de la forma de presentación familiar.

Desde estos planteamientos, la nueva conceptualización de la EA requiere la combinación entre las características clínicas que definen la enfermedad junto con la presencia de biomarcadores positivos, estudio genético y análisis histopatológico post mortem.

1.3. Epidemiología

El número de personas que padecieron demencia en el año 2015 fueron 46,8 millones de casos, en el año 2030 serán 74,7 millones y en el año 2050 el número de personas ascenderán a los 131 millones (Prince et al., 2015). La EA es la primera causa de demencia (Alzheimer's Association, 2015), seguida por las demencias vasculares, demencia mixta, demencia por cuerpos de Lewy y demencia fronto-temporal, según revela el informe mundial del "*Alzheimer's Disease International -ADI-*" al constatar que la EA presenta una elevada proporción de casos (50-75%) en comparación con el resto de demencias (Prince, Albanese, Guerchet & Prina, 2014).

A partir de las proyecciones del crecimiento poblacional que realizó la *Organización Mundial de la Salud* (OMS, 1994), se estimó que desde el 2010 hasta el año 2025, 37 millones de personas padecerán la enfermedad (Wimo & Prince, 2010).

1.4. Prevalencia

A nivel mundial la EA presenta una tasa de prevalencia del 1,4% en personas entre los 65-69 años de edad, de 2,8% entre los 70-74 años, de 6,6% entre los 75-79 años, de 11,1% entre los 80-84 años, y de 23,6% entre los

85 y los 89 años (WHO, 2006). A partir de los 85 años existe una probabilidad cercana al 50% de padecer la EA (Castellani, Rolston & Smith, 2010).

En Estados Unidos, las tendencias actuales apuntan a una disminución en las tasas de prevalencia enfocado en los pacientes con mayor edad. (Fratiglioni & Qiu, 2013; Sheffield & Peek, 2011).

En Europa, el grupo EURODERM (*European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia*), que incluyó 11 estudios realizados en la década de los 90, mostró que el 53,7% de los casos con demencia correspondían a EA, observándose una correlación entre el incremento de la prevalencia y la edad, con un aumento mayor para el sexo femenino (Lobo et al., 2000; de Pedro-Cuesta et al., 2009). En España, la cifra de personas que padecen EA se sitúa en torno a los 500.000 y 800.000 pacientes. De los resultados anteriores y de la mayoría de trabajos de investigación se desprende la observación de que la prevalencia de la demencia varía en función de la edad, por lo que constituye el factor de riesgo epidemiológico de mayor magnitud que predice la aparición de la demencia (de Pedro-Cuesta et al., 2009; Fratiglioni et al., 2000).

1.5. Incidencia

Los estudios sobre la incidencia demuestran que la EA aumenta de manera exponencial con la edad (Reitz & Mayeux, 2014) y que el número de casos se sitúan alrededor del 0.5 % entre los 65 y los 69 años, y aproximadamente del 6-8% entre los individuos con edades comprendidas entre 85 y los 89 años (Mayeux & Stern, 2012), por lo que, el número de casos de incidencia se triplica aproximadamente cada 10 años a partir de los 65 años de edad (Alberca & López-Pousa, 2011).

La tasa de incidencia total a nivel mundial osciló entre 10.3/1.000 y 39.1/1000 casos anuales en personas mayores de 65 años (Hendrie et al., 1995) y en personas con EA del mismo rango de edad, pero situadas en el continente Europeo de 19,4 / 1000 por caso anual (Fratiglioni et al., 2000). Según el *“World Alzheimer Report”* se estima una incidencia de más de 9,9 millones de nuevos casos cada año en todo el mundo, lo que implica un caso nuevo cada 3,2 segundos (Prince et al., 2015). Resultados recientes sugieren que las tendencias del futuro apuntan a una disminución en la tasa de la incidencia de la EA, debido al control de los factores de riesgo vascular o el aumento en el nivel educacional (Alzheimer's Association, 2015; Qiu, von Strauss, Bäckman, Winblad & Fratiglioni, 2013; Satizabal et al., 2014).

Estos datos son cruciales, para poder desarrollar estrategias de afrontamiento coherentes, ante el enorme desafío que supone para este nuevo milenio las altas tasas de incidencia y prevalencia de la EA y otras demencias.

El conocimiento de estos datos podría generar un mayor impulso en el diseño de líneas de actuación política que permitan orientar la gestión de recursos y el desarrollo de nuevos centros de atención sociosanitario para mejorar el nivel de asistencia y calidad de vida de estos pacientes.

CAPÍTULO II.

ETIOPATOGENIA Y NEUROPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque el descubrimiento de la EA data de hace algo más de un siglo, su etiología sigue siendo de naturaleza desconocida, considerándose en la actualidad que son múltiples los factores causales. Existe evidencia emergente que considera que los mecanismos epigenéticos contribuyen a la EA. Está documentado en modelos transgénicos de la EA, como la influencia de factores medioambientales pueden modificar la expresión de genes y producir cambios cerebrales característicos de la EA (Chouliaras et al., 2010; Kilgore et al., 2010; Wu, Basha & Zawia, 2008).

2.1. Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados a la incidencia y prevalencia de la EA, con independencia del factor edad (de Pedro-Cuesta et al., 2009) y el sexo (Fratiglioni et al., 2000; Lobo et al., 2000), existen otros como los factores genéticos relacionados con la codificación del gen de la «Apolipoproteína E (APOE)» (Corder et al., 1993; Reitz & Mayeux, 2014), la presencia de traumatismo craneoencefálico (Guo et al., 2000), actividad inflamatoria sistémica (Holmes et al., 2009) o el síndrome metabólico (Razay, Vreugdenhil & Wilcock, 2007).

Entre los factores de riesgo cardiovascular que predisponen la aparición de la EA, destacan la presencia de historia

de diabetes, hipertensión arterial, colesterol, dislipemia, obesidad y tabaquismo (Barnes & Yaffe, 2011; Luchsinger et al., 2005; Reitz & Mayeux, 2014).

Algunos de los factores de riesgo potencialmente modificables en la demencia son la reserva cognitiva, los factores de riesgo cardiovascular, el estilo de vida, los factores ambientales y psicosociales (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo y Prince, 2012).

Algunos factores ambientales como la exposición a pesticidas, campos electromagnéticos, disolventes orgánicos y anestésicos volátiles se relacionan con la EA (Jiang, Yu, Tian, Tan, 2013) y entre los factores de riesgo psicosociales, se ha demostrado que un alto nivel educacional y una mayor actividad ocupacional generan una reserva cognitiva que protege al cerebro contra la posible aparición de la EA (Caamano-Isorna, Corral, Montes-Martinez & Takkouche, 2006; Meng & D'Arcy, 2012).

Con respecto al estilo de vida y los factores psicosociales, se constata que el estrés, el padecimiento de un trastorno depresivo o el consumo de alcohol incrementan el riesgo de desarrollar EA (Anstey, Mack & Cherbuin, 2009; Ownby, Crocco, Acevedo, John & Loewenstein, 2006).

Existen variables como la actividad física que demostraron ejercer un efecto protector sobre la EA (Sofi et al., 2011).

Otros factores protectores que se relacionan con una menor predisposición a desarrollar EA son el ejercicio mental o el aprendizaje de nuevas habilidades (Wilson, Scherr, Schneider, Tang & Bennett, 2007), el consumo de alcohol con moderación, en lo que se refiere al vino (Solfrizzi et al., 2009) y la inclusión de una dieta sana enriquecida con antioxidantes y caracterizada por una restricción calórica (Qin et al., 2006).

En la Tabla 1, se muestran el nivel de evidencia de los principales factores de riesgo potenciales relacionados con la aparición de la EA.

Tabla 1: Factores de riesgo potencial en la Enfermedad de Alzheimer

<i>Dirección de la asociación</i>	<i>Factores</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
<i>Incrementa el riesgo</i>	<ul style="list-style-type: none"> - ApoE 4 - Conjugación de estrógenos equinos con metil progesterona 	<i>Moderada</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos no esteroides anti-inflamatorios - Trastorno depresivo - Diabetes mellitus - Hiperlipidemia - Lesión cerebral traumática - La exposición a plaguicidas - Consumo de tabaco 	<i>Baja</i>

<i>Dirección de la asociación</i>	<i>Factores</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
<i>Disminuye el riesgo</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Dieta mediterránea.</i> - <i>El ácido fólico</i> - <i>Inhibidores de la reductasa</i> - <i>Alto nivel de educación</i> - <i>Moderación en el consumo de alcohol.</i> - <i>Estimulación cognitiva</i> - <i>Alto nivel de actividad física</i> 	<i>Baja</i>
<i>No asociación</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Vitamina E</i> - <i>Inhibidores de la colinesterasa</i> 	<i>Moderada</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Medicación antihipertensiva</i> - <i>Omega-3 los ácidos grasos</i> - <i>Las vitaminas B12 y C</i> - <i>La homocisteína</i> - <i>Hipertensión</i> - <i>Obesidad</i> - <i>El síndrome metabólico</i> - <i>Nivel ocupacional</i> 	<i>Baja</i>
<i>Inadecuada evidencia</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>La ingesta de frutas y verduras</i> - <i>La alta ingesta calórica</i> - <i>La memantina</i> - <i>Los trastornos de ansiedad</i> - <i>Factores genéticos distintos de APOE</i> 	<i>No aplicable</i>

Elaborado por: Khanahmadi, Farhud & Malmir (2015).

2.2. Clasificación de la EA

En función de la edad de aparición de la sintomatología de la enfermedad se realiza una clasificación de EA de inicio precoz y EA de inicio tardío. La EA de inicio precoz se determina si el comienzo es anterior a los 65 años y se caracteriza por una mayor progresión asociada a cambios hereditarios. Es más probable que la EA de inicio precoz tenga una presentación no amnésica (por ejemplo, con deficiencias visuoespaciales o ejecutivas), diferentes patrones de atrofia y probablemente asociados a la variante APOE $\epsilon 4$ (Ringman, 2017).

Cuando el comienzo de la enfermedad es posterior a los 65 años, la EA es de inicio tardío, estando esta modalidad de presentación presente en un 95% de los casos (Reitz & Mayeux, 2014).

Además de estas dos formas de presentación de la enfermedad, también existen subtipos de presentación, en función de la herencia familiar.

Se puede distinguir la EA que presenta antecedentes de historia familiar previa o, la EA de aparición esporádica, cuando no hay un componente hereditario asociado. Se considera que la EA con herencia familiar normalmente debuta de forma precoz, mientras que la EA de naturaleza esporádica suele presentarse de manera tardía (Bekris, Yu, Bird & Tsuang, 2010).

2.3. Factores genéticos

Algunas de las principales mutaciones genéticas que incrementan el riesgo de aparición de la EA precoz por herencia autosómica dominante son las mutaciones del gen «Presenilina 1» en el cromosoma 14, el gen de la «Presenilina 2» en el cromosoma 1 y el gen que codifica la proteína precursora de la beta-amiloide (PPA) en el cromosoma 21, cuyo depósito cerebral aberrante supone una de las manifestaciones neuropatológicas más distintivas de la enfermedad (Alberca & López-Pousa, 2011).

En el caso de la EA de aparición esporádica, se acepta de manera universal, que el mayor riesgo de susceptibilidad genética asociado es la presencia del alelo del ApoE4 (Lopera, 2012). Dicho gen presenta tres alelos, ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) cuya combinación pueden dar lugar a diferentes polimorfismos, de los cuales el alelo $\epsilon 3$ es el más común, el alelo $\epsilon 2$ es el de menor frecuencia en contraste con el alelo $\epsilon 4$, que está presente en aproximadamente un 50% de pacientes con EA (Bu, 2009), por lo que su presencia incrementa notablemente la probabilidad de desarrollar EA. La EA esporádica suele ser más poligénica, y según diversos estudios de asociación genómica se ha demostrado la existencia de nuevos genes implicados que aumentan la susceptibilidad de padecer la EA (Escott-Price et al., 2014; Tosto & Reitz, 2013).

La división entre los genes implicados con cada tipo de herencia puede observarse en la Tabla 2.

Tabla 2: Principales genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer de herencia autosómica dominante o esporádica

<i>Símbolo</i>	<i>Descripción</i>	<i>Identificación</i>	<i>Herencia</i>
<i>APP</i>	<i>Proteína precursora Beta Amiloide (A4)</i>	<i>GC21M027252</i>	<i>Autosómica dominante</i>
<i>SORL1</i>	<i>Receptor de sortilin, L</i>	<i>GC11P121452</i>	<i>Esporádica</i>
<i>BIN1</i>	<i>Puente integrador 1</i>	<i>GC02M127048</i>	<i>Esporádica</i>
<i>COL25A1</i>	<i>Colágeno, tipo XXV, alfa 1</i>	<i>GC04M109731</i>	<i>Esporádica</i>
<i>BPTF</i>	<i>Factor de transcripción PHD bromodominio</i>	<i>GC17P065821</i>	<i>Esporádica</i>
<i>PSEN1</i>	<i>Presenilina 1</i>	<i>GC14P073603</i>	<i>Autosómica dominante</i>
<i>PSEN2</i>	<i>Presenilina 2</i>	<i>GC01P227058</i>	<i>Autosómica dominante</i>
<i>CR1</i>	<i>Componente del complemento (3b/4b) del receptor 1</i>	<i>GC01P207496</i>	<i>Esporádica</i>
<i>CLSTN1</i>	<i>Calsinténina 1</i>	<i>GC01M009789</i>	<i>Esporádica</i>
<i>APOE</i>	<i>Apolipoproteína E</i>	<i>GC19P045408</i>	<i>Esporádica</i>
<i>GSK3B</i>	<i>Glucógeno sintasa quinasa 3 beta</i>	<i>GC03M119540</i>	<i>Esporádica</i>
<i>CHAT</i>	<i>Colina acetiltransferasa- O</i>	<i>GC10P050817</i>	<i>Esporádica</i>
<i>PSENEN</i>	<i>Gamma secretasa promotora de la subunidad de presenilina</i>	<i>GC19P036236</i>	<i>Autosómica dominante</i>

<i>LRP1</i>	<i>Lipoproteínas de baja densidad de receptores relacionados con la proteína 1</i>	<i>GC12P057497</i>	<i>Esporádica</i>
<i>NCSTN</i>	<i>Nicastrina</i>		<i>Esporádica</i>
<i>CDK5R1</i>	<i>Quinasa dependiente de ciclina 5, subunidad reguladora 1 (p35)</i>	<i>GC01P160313</i>	<i>Esporádica</i>
<i>GSK3A</i>	<i>El glucógeno sintasekinasa 3 alfa</i>	<i>GC17P030813</i>	<i>Esporádica</i>
<i>CASP3</i>	<i>Caspasa 3, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis</i>	<i>GC19M042734</i>	<i>Esporádica</i>
<i>APBA1</i>	<i>Beta Amiloide (A4) de unión a proteínas, la familia A, precursor miembro 1</i>	<i>GC04M185548</i>	<i>Esporádica</i>
<i>MAPT</i>	<i>Microtúbulos de la proteína tau asociada</i>	<i>GC09M072042</i>	<i>Esporádica</i>

Elaborado por: Bekris, Yu, Bird & Tsuang (2010), Mayeux & Stern (2012), Gene Cards (2014).

2.4. Alteraciones neuropatológicas macroscópicas y microscópicas

Las lesiones neuropatológicas microscópicas cardinales que definen histopatológicamente la EA son la presencia de PN y ON., por lo que se considera como una doble proteinopatía. Junto con dichas alteraciones proteicas también se produce la aparición de pérdida neuronal, sináptica, muerte celular, aumento del estrés oxidativo, excitotoxicidad, e incremento de los niveles de inflamación, cambios que repercuten sobre los vías de neurotransmisión, principalmente colinérgicas (Ballard et al., 2011).

Las alteraciones neuropatológicas macroscópicas incluyen los procesos de atrofia cerebral, que afectan de manera generalizada tanto la corteza cerebral con cierta preservación de la corteza motora, somatosensorial y del córtex visual (Perl, 2010), como a la sustancia blanca y determinadas estructuras subcorticales como los ventrículos cerebrales y locus coeruleus (Braak & Del Tredici, 2011) observándose una mayor severidad de estas alteraciones en las formas de EA de inicio precoz que en las formas de inicio tardío (Lopera, 2012) pero no asociadas al proceso del envejecimiento normal (Manzano-Palomo, De la Morena-Vicente & Barquero, 2006).

2.5. Hipótesis colinérgica

Las vías colinérgicas se localizan en determinados núcleos del prosencéfalo basal e inervan principalmente al hipocampo, amígdala y al neo córtex (Figura 1), por lo que la atrofia colinérgica del prosencéfalo basal resultó ser eficaz para predecir la aparición de la carga amiloide, el deterioro cognitivo y la presencia de trastornos de conducta en la EA (Contestabile, 2011; Pinto, Lanctôt & Herrmann, 2011; Teipel et al., 2014).

Una de las funciones elementales de la vía colinérgica se basa en la regulación del ciclo de vigilia y sueño, así como en la modulación de los procesos de aprendizaje y memoria, de forma que la disfunción de la neurotransmisión colinérgica supone una hipótesis explicativa sobre la aparición de los déficits cognitivos y de la gravedad de la EA (Orta-Salazar, Cuellar-Lemus, Díaz-Cintra & Feria-Velasco, 2014).

Datos recientes apuntan a una redefinición de la hipótesis colinérgica en la que el déficit colinérgico impide al cerebro la capacidad de compensación frente a otros factores de riesgo neuropatológicos concomitantes (Craig, Hong & McDonald, 2011) y es susceptible de ser investigada mediante la pupilometría (Fotiou, Kaltsatou, Tsiptsios, Nakou, 2015).

Figura 1: Inervación de la vía colinérgica (tomada de Pinto, Lanctôt & Herrmann, 2011).

2.6. Hipótesis cascada amiloide

Esta hipótesis está basada, en parte, en la identificación de las mutaciones acontecidas en el gen de la apolipoproteína y en genes que codifican la proteína βA (Goate et al., (1991). La presencia de PN de βA supone la hipótesis más aceptada en la actualidad sobre la fisiopatología de la EA. Esta es conocida como la hipótesis de la cascada amiloide (Hardy & Higgins, 1992), en la que se postula que la βA es el desencadenante de una secuencia de eventos patógenos que incluyen principalmente, inflamación

glial, hiperfosforilación y agregación de ON, dando como consecuencia disfunción sináptica generalizada y muerte neuronal (Simón, Frechilla & del Río, 2010). Los patrones de angiopatía amiloide focalizada en diferentes estructuras cerebrales permiten la clasificación de diferentes subtipos histopatológicos de EA (Allen, Robinson, Snowden, Davidson & Mann, 2014).

Aunque es innegable el importante papel que juega la β A en el proceso neurodegenerativo, diversos hallazgos como la relativa ausencia de placas de β A post mortem en pacientes que presentan EA, junto con la existencia de abundante placa de β A en individuos cognitivamente normales que no desarrollan la enfermedad (Becker et al., 2011), sostienen que la carga aberrante de la proteína β A no se correlaciona de manera fehaciente con la gravedad de los síntomas cognitivos (Bierer et al., 1995; Nelson et al., 2007). Parece ser que la PN estaría relacionada con la aparición de los síntomas iniciales de la EA (Tiraboschi, Hansen, Thal & Corey-Bloom, 2004).

Por esta razón, hay que entender la extrema complejidad que presenta la producción excesiva de la PN mediante la asunción de múltiples enfoques. Algunos factores modulares de la producción de β A son la nicastrina (NCSTN), presenilina (PEN-1), defecto faríngeo anterior 1 (APH-1) y el incremento de la presenilina 2 (PEN-2) (McCarthy, Twomey, Wujek, 2009).

El hallazgo de que pacientes con la EA esporádica tienen un aclaramiento deficiente del líquido cefalorraquídeo de βA (24) apoya la hipótesis de que el aumento de los niveles de βA pueden ser causados, no solo por la producción elevada, sino también por la disminución en la degradación (Mawuenyega et al., 2010).

2.7. Proteína tau

Fisiológicamente, tau es una proteína de unión a microtúbulos, que presenta 6 isoformas diferentes en el cerebro. Su agregación puede jugar un papel crucial en el desarrollo de las tauopatías, por lo que el objetivo terapéutico consiste en estabilizar o eliminar los agregados de tau (Caillet-Boudin, Buee, Sergeant, Lefebvre, 2015).

En condiciones patológicas, la proteína tau sufre diferentes tipos de modificaciones estructurales como el truncamiento, ubiquitinación, glicación, glicosilación, aunque la más estudiada es la fosforilación (Jadhav et al., 2019).

En la EA existe una hiperfosforilación de tau que contribuye a la desestabilización de los microtúbulos, transporte axonal y a la formación de ON, favoreciendo la muerte neuronal (De-Paula, Radanovic, Diniz, & Forlenza, 2012). Los datos existentes, sugieren la existencia de una mayor correlación entre la proteína tau y el grado de severidad

de la demencia, que la establecida con la β A (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah & Hyman, 2011).

El análisis histopatológico de Braak y Braak (1991) estudia tanto el grado de hiperfosforilación de tau como la formación de ON en la EA. El proceso afecta progresivamente las regiones profundas del lóbulo temporal, como la corteza entorrinal y transentorrinal (Etapa I-II), la formación hipocampal, el complejo amigdalino, el sistema límbico (Etapa III-IV) y prácticamente todas las áreas de asociación neocortical como la corteza prefrontal (Etapa V-VI) (Braak & Del Tredici, 2011).

Dicha secuencia de alteraciones neuropatológicas, coinciden con la afectación jerárquica de la cognición en la EA; es decir, en las primeras etapas se produce un alteración específica de la memoria episódica (lóbulo temporal medial) y en las etapas moderadas y avanzadas, se produce alteración en la navegación visuoespacial y agnosia (corteza occipitoparietal) apraxia (corteza parietal) y DFE (corteza prefrontal) (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah & Hyman, 2011).

La Figura 2, muestra la secuencia espaciotemporal de la degeneración neurofibrilar en la corteza transentorrinal, sistema límbico y corteza isocortical en la EA.

Figura 2: Secuencia espaciotemporal de la degeneración neurofibrilar (tomada de Braak y Braak, 1991; Braak y Del Tredici, 2011; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011).

Nota: CA1, Cuerno de amon 1 del subcampo del hipocampo; CE, Corteza entorrinal; CC, Corteza cingulada; Prec, Precuneo; 3-1-2, Corteza somatosensorial primaria; 4, corteza motora primaria; 17, corteza visual primaria; 18, corteza visual asociativa. El color más oscuro indica mayor concentración de ovillos neurofibrilares.

CAPÍTULO III.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

3.1. Diagnóstico y criterios clínicos

El diagnóstico de la EA se realiza por exclusión de otras entidades patológicas, utilizando para ello los criterios clínicos establecidos como el DSM-V (APA, 2013), CIE-10 (OMS, 1994) y NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011) y para la confirmación anatomopatológica los criterios señalados (Kachaturian, 1985). En ausencia de un marcador completamente fiable, el diagnóstico clínico junto con la confirmación anatomopatológica sigue siendo la herramienta diagnóstica por excelencia.

Para el diagnóstico de la EA es necesario la utilización de criterios clínicos, como los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-V (APA, 2013). En estos últimos, la presencia de un trastorno neurocognitivo debido a EA debe especificarse, si es mayor o leve, en función de su gravedad diagnóstica, basada en alteraciones neuropsicológicas de la atención, aprendizaje y memoria, lenguaje, sistema perceptivo-motor, cognición social que interfieran de manera significativa con la realización de las actividades de la vida diaria. Se diagnostica EA probable si hay evidencias de una mutación genética, declive progresivo y gradual de la memoria junto con otro dominio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia y/o alteración de las FE) y sin evidencias de una etiología mixta.

Para realizar el diagnóstico de EA posible se requiere la constatación del declive progresivo y gradual

en la esfera cognitiva, aunque no es necesaria la detección de ninguna evidencia de mutación genética. En los criterios diagnósticos del *National Institute of Neurologic Comunitive Disorders and Stroke – AD and related Disorders Association* (NINCDS – ADRDA (McKhann et al., 1984) se incluyen la presencia de tres posibilidades diagnósticas: 1) diagnóstico definitivo (Diagnóstico clínico con confirmación por autopsia o biopsia; 2) DTA probable (Síndrome prototípico sin evidencia histopatológica; 3) DTA posible (Presentación clínica típica, sin confirmación anatomopatológica).

Recientemente se revisaron los criterios diagnósticos NINCDS – ADRDA por el *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) (McKhann et al., 2011) en los que se estableció que para realizar el diagnóstico de la DTA se requiere de la constatación del cambio gradual y progresivo de la memoria episódica, junto con la evidencia de un perfil positivo en algunos de marcadores biológicos.

Los criterios diagnósticos NIA-AA para la EA en sus diferentes posibilidades diagnósticas (demencia debida a EA probable, con un nivel de certeza incrementado, demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico, demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico, demencia debida a EA fisiopatológicamente probada, demencia improbablemente debida a EA) (McKhann et al., 2011)

junto con sus características y especificaciones clínicas pueden verse en la Tabla 3. Según una serie de autores (López, McDade, Riverol & Becker, 2011) existen una serie de diferencias comparativas entre los criterios NINCDS – ADRDA (Mckhann, et al., 1984) frente a los criterios NIA-AA (Mckhann et al., 2011) en la demencia tipo Alzheimer probable que pueden consultarse en la Tabla 4.

Tabla 3: Criterios de diagnóstico clínico en la Enfermedad de Alzheimer (NIA-AA)

Clasificación EA	Descripción	Características	Especificación
DEMENCIA DEBIDA A EA PROBABLE	EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia.	A. Comienzo insidioso. B. Historia clínica de DC obtenida mediante informe u observación. C. El DC se caracteriza por la presencia de:	A) Presentación amnésica. B) Presentación no amnésica: - Alteración en el lenguaje. - Alteración visuoespacial. - Disfunción ejecutiva.
DEMENCIA DEBIDA A EA PROBABLE CON UN NIVEL DE CERTEZA INCREMENTADO	1. Demencia debida a EA probable con declive documentado. 2. Demencia debida a EA probable debida a mutación genética.	D. El diagnóstico de demencia debida a EA probable no debería ser aplicado cuando exista evidencia de: Evidencia de DC mediante evaluación neuropsicológica e informadores. Evidencia de una mutación genética causal (genes APP, PSEN, PSEN2)	A) Enfermedad cerebrovascular. B) Otras demencias (Cuerpos de Lewy, Frontotemporal, Afasia progresiva primaria). E) Otra enfermedad neurológica.

Clasificación EA	Descripción	Características	Especificación
DEMENCIA DEBIDA A EA PROBABLE CON EVIDENCIA DE PROCESO FISIOPATOLÓGICO	Biomarcadores	1. Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide (β A). 2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente	Niveles bajos de proteína β A ₄₂ . Perfil positivo en RM y PET. Nivel elevado de proteína tau (p-tau). Disminución de fluodesoxiglucosa temporoparietal (PET) y atrofia temporal parietal (RM).
DEMENCIA DEBIDA A EA POSIBLE CON EVIDENCIA DE PROCESO FISIOPATOLÓGICO	Cumplir con los criterios de una demencia no-EA	Tener evidencia de biomarcadores de EA	A) Curso típico. B) Presentación atípica (otras etiologías).
DEMENCIA DEBIDA A EA FISIOPATOLÓGICAMENTE PROBADA	Cumplir con los criterios para la demencia debida a EA.	Tener evidencia con el examen neuropatológico.	
DEMENCIA IMPROBABLEMENTE DEBIDA A EA	1. No cumplir con los criterios clínicos de demencia debida a EA 2. Cumplir con determinados criterios	A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible:	A) Existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo. B) Son negativos los biomarcadores

Nota: APP, Gen de la Apolipoproteína; β A₄₂, Beta amiloide ⁴² en fluido cerebrospinal; DC, Deterioro Cognitivo, EA, Enfermedad de Alzheimer; MR, Resonancia magnética; NIA-AA, National Institute on Aging and the Alzheimer's Association; PET, Tomografía por emisión de positrones; PSFEN, Presenilina.
Elaborado por: McKhann et al., (2011).

Tabla 4: Comparación entre los criterios NINCDS-ADRDA y NIA-AA en la Demencia tipo Alzheimer probable

Criterios NINCDS-ADRDA		Criterios NIA-AA
Diagnóstico de demencia	Alteración en dos dominios cognitivos evidenciado en pruebas neuropsicológicas	Alteración en dos dominios cognitivos y definición de formas de DTA de presentación atípica.
Aparición y progresión	Empeoramiento progresivo de las funciones cognitivas	Aparición insidiosa y antecedentes de empeoramiento de la cognición por informe u observación.
Edad	40-90 años	Sin limitación de edad
Trastornos neurológicos	Ausencia de los mismos para justificar los déficits cognitivos	No enfermedad cerebrovascular o medicación que afecte a la cognición
Síntomas conductuales	Alteración de la conducta (mioclonia, marcha apráxica) y estado de ánimo (depresión)	Se considera un dominio en la definición de la demencia.
Nivel de conciencia	Ausencia de delirio, estupor, coma	No explicable por delirio u otro trastorno psiquiátrico grave
Pruebas analíticas	Punción lumbar y analítica de sangre normal. TAC normal o con atrofia.	No indicado
Biomarcadores	No disponibles	RM, PET y LCR
Formas familiares	Si hay AP, realizar biopsia para confirmar diagnóstico de DTA	APP, PSEN 1 y PSEN 2 aumentan la probabilidad diagnóstica. APOE 4 no es suficientemente específico.

Nota: AP, Antecedentes personales; APP, Apolipoproteína; APOE, Gen de la Apolipoproteína 4; DTA, Demencia tipo Alzheimer; LCR, Líquido cefalorraquídeo; NINCDS – ADRDA, National Institute of Neurologic Communicative Disorders and Stroke – AD and related Disorders Association; NIA-AA, National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association; PET, Tomografía de emisión de positrones; PSEN, Presenilina; RM, Resonancia magnética; TAC, Tomografía axial computerizada.
Elaborado por: López, McDade, Rverol y Becker (2011).

Tradicionalmente se conceptualizaba la EA como una entidad clínico-patológica, que requería el fenotipo de afectación en la memoria episódica junto con la presencia de cambios neuropatológicos para su confirmación anatomopatológica; pero, actualmente el diagnóstico de la EA puede establecerse en vivo y de manera precoz, sustentado por la evidencia clínico-biológica que considera que las primeras manifestaciones clínicas de la memoria episódica pueden reflejarse en determinados biomarcadores.

3.2. Biomarcadores

Hay evidencia de que una concentración elevada de la proteína βA_{1-42} , junto con otras proteínas (proteína C-reactiva, homocisteína, TNF, IL-6) en el plasma supone un factor de riesgo para la EA esporádica, mientras que el decremento en los niveles de $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$, se relaciona con el inicio de la enfermedad (Reitz & Mayeux, 2014).

En personas con DCL o EA los niveles de βA_{1-42} en el fluido cerebrospinal disminuyen, mientras que la concentración de la proteína t-tau o p-tau aumentan en comparación con los sujetos cognitivamente normales (Ewers et al., 2008). La combinación de marcadores de la proteína tau, junto con biomarcadores amiloides (βA_{1-37} , βA_{1-38} , βA_{1-39} , βA_{1-40}) y algunas proteínas (lipoproteína a, prolactina, inmunoglobulinas A o el factor de crecimiento vascular endotelial) vinculadas con los

niveles de βA_{1-42} , aumentan la sensibilidad y especificidad para predecir la progresión de DCL a EA (Hoglund et al., 2008; Leung et al., 2015).

Los biomarcadores en neuroimagen evidencian cambios estructurales en los pacientes con EA de inicio tardío al presentar menor densidad estructural en el lóbulo temporal medial, hipocampo, amígdala y parte posterior del cuerpo calloso, a diferencia con la EA de inicio precoz, en el que el patrón estructural de degeneración involucra el precuneo, córtex cingulado, parietal y occipital posterior (Karas et al., 2007; Li, Pan, Huang & Shang, 2012). Los cambios estructurales (Tabla 5) en la materia gris junto con atrofia hipocampal y en el giro temporal medial son observados en pacientes con DCL amnésico que presentan una conversión a EA (Chételat et al., 2005).

Los pacientes con EA presentan cambios funcionales evidenciados en pruebas de neuroimagen, como la presencia de hipometabolismo en estructuras temporo-parietales (Dubois et al., 2010; Reitz & Mayeux, 2014) y un menor nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) en el hipocampo, lóbulo temporal medial y áreas del lóbulo parietal a diferencia del grupo de comparación (Wang et al., 2007; Zhao et al., 2012) (Tabla 6). Estudios recientes afirman que los sujetos con DCL que presentan mayor afectación en las redes neurales sensoriomotoras en contraste con los pacientes con EA que presentan una

mayor gravedad en las redes de control (Wang et al., 2015).

Estudios longitudinales han demostrado que bajos niveles de βA_{1-42} predicen la aparición de PN y el posterior desarrollo de la EA clínica 9 años más tarde (Sutphen et al., 2015; Stomrud, Minthon, Zetterbergc, Blennowc & Hansson, 2015), por lo que los biomarcadores pueden estar presentes desde las fases preclínicas y asintomáticas de la enfermedad hasta las fases de mayor severidad de la EA, y son susceptibles de variación en función de la presencia de tratamientos actuales, tal y como se observa en la Figura 3.

Tabla 5: Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer.

Autores	Técnica de neuroimagen y medida de conectividad estructural	Participantes	Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer
Duan et al., (2006)	DTI- FA y MD	16 sujetos con EA leve-moderada y 12 SSDC	Reducción FA en la materia blanca del esplenio del cuerpo calloso, lóbulo temporal, parietal y frontal. Aumento MD en el esplenio del cuerpo calloso y lóbulo parietal.
Naggara et al., (2006)	DTI-FA y MD	12 sujetos con EA y 12 sujetos voluntarios	Incremento MD en la materia blanca del esplenio del cuerpo calloso, lóbulo frontal y parietal. Decremento FA en la materia blanca del lóbulo temporal, frontal y esplenio del cuerpo calloso.
Fellgiebel et al., (2008)	DTI-FA	12 sujetos con EA y 16 SSDC	Decremento FA en el fascículo cingulado y en el fascículo fronto-occipital inferior bilateral.
He, Chen, y Evans, (2008)	MRI structural	97 sujetos con EA y 97 sujetos voluntarios	Decremento grosor cortical en las intercorrelaciones entre regiones parietales bilaterales e incremento de las intercorrelaciones entre el lóbulo temporal lateral, corteza parietal, cingulado y corteza prefrontal medial.
Lo et al., (2010)	DTI. Tractografía FA, eficiencia local, eficiencia global y eficiencia nodal	25 sujetos con EA y 30 SSDC	Alta interconectividad en nodos corticales localizados en el córtex cingulado, Precuneo y córtex prefrontal dorsolateral.

Autores	Técnica de neuroimagen y medida de conectividad estructural	Participantes	Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer
Desikan et al., (2010)	MRI estructural y análisis del líquido cerebroespinal (nivel BA y p-tau)	163 sujetos con EA, 353 con DCL y 208 sujetos voluntarios	Relación predictiva entre el nivel de BA y p-tau y el grado de atrofia hipocámpica y temporal medial. Correlación significativa entre el volumen hipocámpico y el espesor de la materia gris en la corteza entorrinal, polo temporal, giro temporal inferior y la porción medial del córtex orbitofrontal.
Yoon et al., (2011)	DTI-FA. VBM.	10 sujetos con EA y 15 SSDC	DTI evidencia cambios en la FA de la materia blanca de la corteza frontal medial, orbitofrontal, esplenio del cuerpo calloso y corteza cingulada y en VBM se detecta cambios en la densidad de la materia gris en estructuras temporales y parietales bilaterales.
Shao et al., (2012)	DTI. Tractografía Red de conectividad estructural individual (FA, MD)	17 sujetos con EA, 23 sujetos con DCL y 21 SSDC	Decremento FA e integridad de las fibras en la corteza prefrontal medial, corteza temporal medial, parietal posterior y corteza insular.

Nota: BA, Beta amiloide; DTI, Imagen por tensor de difusión; EA, Enfermedad de Alzheimer; FA, Anisotropía fraccional; MRI, Imagen de resonancia magnética; MD, Difusividad media; p-tau, Proteína tau; SSDC, Sujetos sin deterioro cognitivo; VBM, Morfometría basada en voxel.

Elaborado por: Manuel Cañas Lucendo

Tabla 6: Principales cambios funcionales en la Enfermedad de Alzheimer.

Autores	Técnica de neuroimagen y medida de conectividad estructural	Participantes	Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer
Grady et al., (2003)	PET	12 sujetos con EA y 12 SSDC	Incremento de activación metabólica en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral y regiones temporo-parietales posteriores.
Wang et al., (2006)	fMRI- estado de reposo funcional	70 SSDC y 70 sujetos con EA inicial	Decremento de la conectividad funcional entre el hipocampo derecho, corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y posterior e incremento de la conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y el córtex prefrontal lateral derecho.
Wang et al., (2007)	fMRI-BOLD	14 sujetos con EA y 14 SSDC	Disrupción conectividad funcional entre el hipocampo derecho y corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y posterior.
Supekar et al., (2008)	fMRI estado de reposo funcional	21 sujetos con EA y 18 SSDC	Disminución de la conectividad regional entre el lóbulo temporal, tálamo, cuerpo estriado, lóbulo occipital y frontal e incremento de la conectividad entre regiones frontales.
Buckner et al., (2009)	fMRI y PET con marcador BA	10 sujetos con EA y 29 SSDC	Correlación entre la acumulación de BA y la alta actividad metabólica en determinados centros de conectividad funcional (corteza cingulada posterior, corteza temporal lateral, corteza parietal lateral y corteza prefrontal medial lateral).

Autores		Técnica de neuroimagen y medida de conectividad estructural	Participantes	Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer
Stam et al., (2009)		MEG- estado de reposo funcional	18 sujetos con EA y 18 SSDC	Reducción en valores de frecuencia (8-10 Hz) en la red fronto-temporal, fronto-parietal, occipital y temporo-parieto-occipital y reducción en valores de frecuencias (13-30 Hz) en regiones frontales interhemisféricas, frontoparietales derechas y frontales bilaterales.
Damoiseaux, Prater, Miller y Greicius, (2012)		fMRI-estado de reposo funcional	25 sujetos con EA y 18 SSDC	Disminución conectividad funcional en redes posteriores (giro temporal medial, Precuneo izquierdo) y aumento conectividad funcional en redes ventrales (Precuneo y giro lingual) y anteriores (polo frontal).
Zhao et al., (2012)		fMRI-estado de reposo funcional-BOLD	20 SSDC y 33 sujetos con EA moderada	Alteración eficiencia de conectividad local en redes de la corteza cingulada, parte opercular del giro frontal, giro frontal superior, giro temporal superior, tálamo derecho, núcleo lenticular izquierdo del globo pálido y núcleo lenticular derecho del putamen.

Nota: BA, Beta amiloide; BOLD, nivel dependiente de la oxigenación sanguínea; EA, Enfermedad de Alzheimer; EEG, Electroencefalograma; fMRI, Imagen de resonancia magnética funcional; MEC, Magnetoencefalografía; PET, Tomografía por emisión de positrones; SPECT, Tomografía computarizada por emisión de fotón único; SSDC, Sujetos sin deterioro cognitivo.

Elaborado por: Manuel Cañas Lucendo

Figura 3: Cambios longitudinales de biomarcadores durante la progresión en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Babić et al., 2014).

Nota: APP, Gen de la Apolipoproteína; CSF Aβ₁₋₄₂, Beta amiloide 1-42 en Fluido cerebrospinal; CSF t-tau, p-tau, Proteína tau en Fluido cerebrospinal; FDG-PET, Fluodesoxiglucosa en Tomografía por emisión de positrones; DCL, Deterioro cognitivo leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; MRI; Imagen de resonancia magnética; Novel biomarkers, nuevos biomarcadores; PIB-PET, Compuesto B de Pittsburgh en tomografía por emisión de positrones; PSEN, Presenilina.

La demencia debido a EA es un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y para realizar el diagnóstico clínico con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico (Dubois et al., 2010; McKhann et al., 2011).

3.3. Características clínicas en la Enfermedad de Alzheimer

La EA debe ser considerada como un continuo, desde los estadios preclínicos hasta la aparición de la Demencia tipo Alzheimer (DTA).

EA preclínica

Antes de la instauración de las lesiones neuropatológicas cerebrales, se encuentra la etapa preclínica de la EA, consistente en un período asintomático en el que se producen los primeros cambios moleculares de la enfermedad, que según Sperling, pueden dividirse en 3 fases: 1) amiloidosis cerebral asintomática; 2) amiloidosis cerebral positiva y evidencia de disfunción sináptica y; 3) amiloidosis cerebral positiva + evidencia de disfunción sináptica + declinamiento cognitivo (Sperling et al., 2011).

Deterioro cognitivo leve

Posteriormente a dicha etapa, se encuentra una entidad conocida como Deterioro Cognitivo leve (DCL), consistente en la manifestación de síntomas como la pérdida de memoria episódica, aunque no

es lo suficientemente grave como para interferir en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), por lo que no se cumplen estrictamente los criterios clínicos de demencia (Petersen et al., 1999). La tasa anual de conversión de pacientes con DCL a demencia es del 10-15% aunque después de 3 años de seguimiento puede ascender al 50 % (Fischer et al., 2007).

EA prodrómica

Debido a la heterogeneidad del DCL, se ha propuesto una etapa prodrómica de la EA, definida como la fase sintomática predemencia, en la que los síntomas no son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios diagnósticos de EA. El criterio diagnóstico fundamental es el deterioro progresivo de la memoria con un patrón claro de disfunción hipocampal (Dubois & Albert, 2004), lo que supone, el signo de mayor replicabilidad capaz de ser objetivado mediante el uso de biomarcadores específicos como el PET amiloide (Dubois et al., 2009).

Además de dicha afectación, la EA prodrómica se caracteriza por leve afectación en la memoria semántica y DFE (Molinuevo et al., 2011). Recientemente se ha demostrado que el 50% de los pacientes con EA prodrómica, en una tasa de progresión a 3 años, desarrollan DTA (Vos et al., 2015).

Demencia tipo Alzheimer

La fase de demencia es la etapa en la cual, los síntomas cognitivos son suficientemente graves, como para interferir con el funcionamiento social, funcional y laboral del paciente. El diagnóstico diferencial de la demencia se realiza en contraste con diferentes patologías, como la presencia de infecciones (enfermedad por priones, sífilis, VIH), neoplasias (tumor en lóbulo frontal, linfoma, etc.), traumatismo craneoencefálico, enfermedad autoinmune (esclerosis múltiple), síndrome metabólico (híper/hipotiroidismo), desorden tóxico (ansiolíticos, neurolépticos, alcohol y otras sustancias de abusos), deprivación nutricional (deficiencia vitamina B12), demencias degenerativas (demencia fronto-temporal, demencia en Parkinson, enfermedad de Huntington) demencias vasculares (demencia multiinfártica, enfermedad de Binswangner, leucoencefalopatía) y enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, etc.) (Mandell & Green, 2011).

El término Demencia tipo Alzheimer (DTA) es aceptado por toda la comunidad científica como el tipo de demencia más frecuente en la edad avanzada (60%-80%) (García-Alberca et al., 2008) y se utiliza para describir una entidad clinicopatológica neurodegenerativa de naturaleza adquirida, presentada en personas sin alteración del nivel de conciencia (OMS, 1994), caracterizada por el deterioro progresivo e irreversible de múltiples funciones

cognitivas junto con la presencia de alteraciones graves de la conducta (Perea & Ladera, 2005).

El deterioro en el dominio cognitivo debe producir un declive significativo de al menos dos síntomas cognitivos, contrastados mediante pruebas neuropsicológicas, apoyados por el informe de un experto externo y que repercute sobre la capacidad funcional (APA, 2013). El perfil neuropsicológico de la DTA varía en función de la fase de severidad demencial (véase Tabla 7).

La DTA leve se caracteriza por la presencia de alteraciones prominentes de la memoria episódica, lenguaje, afecto y problemas en el comportamiento (Weintraub, Wicklund & Salmon, 2012) junto con la aparición de los primeros signos de fracaso en la competencia funcional, sobre todo en el entorno laboral, pero se mantiene la capacidad de independencia funcional en las ABVD (APA, 2013).

En la DTA moderada se produce la transición entre la DTA leve y la moderada donde se genera de manera gradual y comienza a afectarse otras áreas mnésicas como la memoria semántica y autobiográfica, así como alteraciones práxicas (ideatoria, ideomotora y visuoespacial) y gnósticas. El perfil neuropsicológico en la DTA moderada se caracteriza por la alteración de los procesos atencionales, la capacidad visuoespacial, DFE (Weintraub et al., 2012) y en la capacidad funcional

se requiere cierto grado de control o supervisión (APA, 2013).

La DTA grave o en estadios avanzados se caracteriza por una dependencia funcional casi completa, que requiere un control continuo de las ABVD del paciente (APA, 2013). En el dominio cognitivo predomina la pérdida de todas las capacidades cognitivas a excepción de los aspectos sensoriales más básicos, debido a la relativa preservación de la corteza somatosensorial.

Tabla 7: Características clínicas de la Demencia tipo Alzheimer

	DCL	D T A leve	DTA moderada	DTA severa
Memoria operativa	-	-/+	++	+++
Memoria episódica	++	+++	+++	+++
Memoria remota	-/+	-/+	++	+++
Memoria semántica	-/+	+	+++	+++
Atención y FE	-/+	++	++	+++
Lenguaje	-	-/+	+	++
Capacidad visuoespacial	-	-/+	++	++
Praxia	-	-	++	++

Nota: -, ausencia; +, presencia; -/+, variable; DCL, Deterioro cognitivo leve; DTA, Demencia tipo alzheimer; FE, Funciones ejecutivas.

Elaborado por: Mandell & Green (2011).

Aunque el patrón evolutivo descrito anteriormente constituye la forma más frecuente de aparición de la DTA, existen algunas variantes de presentación atípicas de la DTA como por ejemplo, la variante temporo-cortical caracterizada por un cuadro afásico del lenguaje (Galton,

Patterson, Xuereb y Hodges, 2000), la variante cortical posterior (Hof, Vogt, Bouras y Morrison, 1997) en la que la afectación se circunscribe a los procesos práxicos-gnósticos (Levine, Lee y Fisher, 1993) y una variante frontal (Johnson, Head, Kim, Starr y Cotman, 1999) que presentan en sus estadios iniciales y/o moderados de manera predominante DFE (Binetti et al., 1996; Collete et al., 1999; Swanberg et al., 2004), variantes que pueden conducir a la creencia errónea que se trata de otra enfermedad diferente.

3.4. Trastornos neuroconductuales

Los Trastornos Neuroconductuales (TNC) o Síntomas Psicológicos y Conductuales en la Demencia (SPCD) han sido definidos como: «síntomas de la percepción alterada, el contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamiento que ocurren con frecuencia en los pacientes con demencia» (Finkel, Silva, Cohen, Miller y Sartorius, 1997). Los SPCD se pueden clasificar en síntomas psicológicos y conductuales (López y López, 2010) (Tabla 8) y están asociados con el deterioro cognitivo, funcional y predicen la progresión de la demencia (Palmer et al., 2011), la calidad de vida del paciente (Tatsumi et al., 2009), la sobrecarga al cuidador (Allegri, 2006), propiciando de hecho la institucionalización prematura del enfermo (Mohamed et al., 2010), lo que origina finalmente como consecuencia un mayor gasto asistencial (Turró-Garriga et al., 2010).

Tabla 8: Clasificación de los trastornos neuroconductuales en función de su naturaleza, conductual o psicológica

Conductual	Psicológica
Agresividad - Verbal - Física	Ansiedad
Irritabilidad	Depresión
Chillidos	Labilidad emocional
Comportamiento social inapropiado	Apatía
Desinhibición sexual o conducta sexual inapropiada	Lenguaje inapropiado
Acoso	Ilusiones
Conducta motora aberrante - Inquietud - Agitación - Paseos sin rumbo - Hiperactividad - Seguimientos	Alucinaciones
Vagabundeo	Ideas delirantes
Alteraciones del sueño	Identificaciones erróneas
Trastorno del apetito	

Elaborado por: López y López (2010).

La prevalencia de los SPCD en la DTA en España son del 66,7% (López-Pousa, Vilalta-Franch, Garre-Olmo, Pons y Cucurella, 2007), del 84,4% (Robles Castiñeiras et al., 2012) o incluso del 98% según otros estudios (García-Alberca et al., 2008), cuyos resultados fueron los siguientes: apatía (75%), irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%), ansiedad (54%), actividad motora

aberrante (47%), delirios (38%), alteraciones del sueño (36 %), desinhibición (29 %), alteraciones del apetito (28%), alucinaciones (20%) y euforia (4%).

Desde el punto de vista neurobiológico, la disfunción del lóbulo frontal constituye el principal determinante de alteración conductual en las demencias (Olazarán, Agüera y Muñiz, 2012). En la DTA, la depresión se ha relacionado con la disfunción de las estructuras frontales y temporales junto con una alteración del sistema límbico (Lopez et al., 2001). La ansiedad se ha asociado a una disminución del metabolismo bilateral en la corteza entorrinal, giro parahipocampal, ínsula y giro temporal superior izquierdo (Hashimoto et al., 2006). Las ideas delirantes en pacientes con DTA se han relacionado con el hipometabolismo en la corteza frontal derecha (Sultzer et al., 2003); así como, una disminución del volumen de materia gris en el hipocampo derecho (Serra et al., 2010).

La apatía se ha relacionado con una menor densidad de tejido en la corteza ventromedial del giro frontal superior, corteza cingulada anterior, corteza frontal bilateral, cabeza del núcleo caudado izquierdo y en los núcleos bilaterales del putamen (Buen, McGeown, Shanks y Venneri, 2008; Rosen et al., 2005). La desinhibición se ha relacionado con la disminución en la densidad de la materia gris en la corteza cingulada anterior, giro frontal derecho (Serra et al., 2010), el comportamiento motor aberrante con la cabeza del núcleo caudado y la corteza

premotora (Rosen et al., 2005), mientras que la agitación se ha relacionado con la alteración de las circunvoluciones orbitofrontales, del giro cingulado anterior y estructuras límbicas (Bruen et al., 2008; Tekin et al., 2001; Trzepacz et al., 2013).

De los resultados anteriores se deduce que, tanto la disfunción ejecutiva, como los TNC están mediados por circuitos y estructuras fronto-subcorticales (Chow y Cummings, 2007).

3.5. Capacidades funcionales

La EA produce una discapacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria (AVD) en un 90% de los pacientes y dicha discapacidad se intensifica conforme aumenta la progresión de la demencia (Feldman et al., 2001).

En la DTA, el progresivo declinar de las Capacidades Funcionales (CF) sigue un patrón jerárquico de pérdida de las rutinas funcionales; es decir, durante las primeras etapas (DTA leve) los pacientes presentan dificultad con las actividades instrumentales de la vía diaria (AIVD), como el uso de medios de transportes, comprar en tiendas, la gestión de asuntos económicos. En las etapas moderadas de la DTA, se produce un declive en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) como el

autocuidado, alimentación o vestido; y en la fase avanzada de la DTA, los pacientes requieren una completa ayuda a nivel asistencial para realizar casi cualquier tipo de AVD (Gauthier, Gelinas y Gauthier, 1997; Mitnitski, Graham, Mogilner y Rockwood, 1999).

En la DTA, la presencia de una afectación severa de la memoria reciente repercute sobre la CF para realizar las AVD (APA, 2013; McKhann et al., 2011). Este grado de repercusión cognitiva en el área funcional, constituye un requisito fundamental para realizar el diagnóstico clínico. En diversos estudios de investigación se ha analizado la relación existente entre ambas variables, demostrando que tanto el rendimiento cognitivo global, como la presencia de algunos tipos de déficits neuropsicológicos específicos como la atención, memoria operativa y FE, influyen de manera significativa sobre la competencia funcional (Cahn-Weiner, Ready y Malloy, 2003; Ramsden, Kinsella, Ong y Storey, 2008; Royall et al., 2007).

Se han realizado algunos estudios de investigación, que permitieron examinar los correlatos anatómicos y funcionales más afectados en la DTA. Se evidenció que un mayor déficit en la realización de las AIVD se relaciona con mayores déficits en tareas de memoria y velocidad de procesamiento junto con una mayor atrofia del lóbulo temporal medial (Brown, Devanand, Liu y Caccappolo, 2011).

Otros cambios neuropatológicos relacionados con las AVD consisten en un aumento de patología aberrante (ON y PN) focalizada en estructuras del lóbulo temporal, lóbulo occipital y en regiones bilaterales orbitofrontales (Marshall, Fairbanks, Tekin, Vinters y Cummings, 2006).

3.6. Calidad de vida

Tanto las funciones cognitivas, como los TNC y las CF son las características clínicas que repercuten de manera significativa sobre la Calidad de Vida (CV), definida por la Organización Mundial de la Salud como: «la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes. Se trata de un concepto influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno» (WHO, 1994). Para valorar la CV en la EA, se han utilizado cuestionarios y escalas como la «Escala de Calidad de Vida en la Enfermedad de Alzheimer» (Logsdon, Gibbons, McCurry y Teri, 1999), que tras ser utilizada en pacientes con demencia, se llegó a la conclusión genérica de que la CV no empeora conforme disminuye el nivel de deterioro cognitivo (Hoe, Katona, Roch y Livingston, 2005). A pesar de la creencia de que la CV no se agrava conforme evoluciona la demencia y el deterioro cognitivo, la mejoría

en la cognición y el estado de ánimo puede dar lugar a un aumento significativo de la CV (Hoe et al., 2009).

En otros estudios se ha sugerido que las capacidades funcionales, en contraposición con los déficits cognitivos, están más relacionados con la CV, ya que aspectos vinculados con el cuidado personal y, en menor medida, con la movilidad, se ven afectados en la DTA (Baquero et al., 2009). Precisamente uno de los factores que más se ha asociado con una disminución en la CV global percibida por los cuidadores principales es la autonomía funcional, mientras que para los pacientes un factor importante que modula la percepción de su CV, ha sido el padecimiento de TNC como la depresión (Sala, 2011).

CAPÍTULO IV.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

4.1. Tratamiento farmacológico

El aumento exponencial, de la tasa de incidencia y prevalencia de pacientes a nivel mundial que padecen este tipo de cuadro demencial, ha generado como consecuencia un aumento de la demanda, y, por ende, del número de medicamentos enfocados para su tratamiento. Esto produjo que el costo de los fármacos haya aumentado del 1,1 % en el año 2000, hasta el 6% en el 2005, alcanzando cifras en torno al 8% en el año 2012 en países europeos como Suiza (Wimo y Prince, 2010).

Los costos sociales derivados de la atención sanitaria representan una alta proporción (2.300 millones de euros o 93%) del total de los costos directos; mientras que, los costos de salud ascienden a 178 millones de euros (Jakobsen, Poulsen, Reiche, Nissen, Gundgaard, 2011), datos que apuntan a un incremento en la inversión que tienen que producir los estados públicos, para sufragar los gastos de este tipo de patologías.

Puesto que la EA es un proceso degenerativo cerebral progresivo, el objetivo primario del tratamiento farmacológico consiste principalmente en el mantenimiento y enlentecimiento del declinar cognitivo, conductual y funcional.

Tal y como se ha analizado anteriormente, la principal vía de neurotransmisión que produce los déficits relacionados con el aprendizaje y la memoria es la colinérgica, motivo por el que, la mayoría de los tratamientos están orientados al aumento de esta sustancia en determinadas estructuras del prosencéfalo basal y del lóbulo temporal medial.

Los principales agonistas colinérgicos de elección por antonomasia suelen ser el Donezepilo, la Rivastigmina y la Galantamina (Graham, Bonito-Oliva, & Sakmar, 2017). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa actúan por degradación de la acetilcolina, y suelen mejorar su tasa de eficacia en pacientes con DTA en estadios de leve a moderada.

Existen otros fármacos como la Tacrina, uno de los primeros psicofármacos en el tratamiento de la EA, que aunque fue retirado por su alto nivel de hepatotoxicidad, actualmente se está reutilizando con algunas variantes en su presentación, obteniendo buenos resultados en su capacidad de potenciación colinérgica, lo que apunta a su utilización como un agente terapéutico potencial en la EA (de los Ríos & Marco-Contelles, 2019).

La memantina es uno de los psicofármacos aprobados para la EA en los Estados Unidos y, en particular, es el primer fármaco aprobado para atacar específicamente el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y las vías

glutaminérgicas, vinculadas al aprendizaje y la memoria (Winblad, et al., 2016).

Por otro lado, se han propuesto diferentes enfoques farmacológicos basados en las «Tau terapias», demostrando su capacidad para prevenir o reducir las lesiones de la proteína tau y así mejorar el deterioro cognitivo asociado al desarrollo de la patología neurofibrilar. La estrategia más avanzada para el tratamiento, sigue siendo la inmunoterapia y las vacunas contra la proteína tau, que alcanzaron el estadio clínico de desarrollo de fármacos (Jadhav et al., 2019).

Debido a que la terapia farmacológica actual presenta una eficacia limitada y al conocimiento de que el tratamiento en la demencia requiere de la participación de un equipo multidisciplinar; así como, a la combinación de múltiples técnicas de intervención psicológica, existe investigación reciente centrada en el tratamiento no farmacológico.

4.2. Terapias no farmacológicas

Se puede definir como Terapia No Farmacológica (TNF), a una intervención no química, sustentada, replicable y beneficiosa. Está demostrado que las TNF son beneficiosas para mejorar la calidad de vida del paciente y del cuidador y no presentan efectos secundarios como los tratamientos farmacológicos (Woods, 2003).

Las principales TNF utilizadas para el abordaje de la EA son las siguientes:

Estimulación cognitiva

Intervención diseñada para optimizar el funcionamiento activo del cerebro. La noción básica es: lo que no se usa se pierde. Está enfocada para personas con demencia y su estimulación favorece el mantenimiento de diferentes funciones cognitivas (atención, memoria, lenguaje, etc.) (Winblad et al., 2016).

Terapia de reminiscencia

Enfoque terapéutico basado en el uso de herramientas relacionadas con la historia de vida de la persona y, de su entorno familiar más próximo. Se incluyen los diarios de vida, episodios históricos y culturales con el objetivo de mejorar el sentimiento de bienestar. Esta terapia es efectiva en la mejoría del comportamiento, la interacción social, el autocuidado y la motivación (Gibson, 1994).

Orientación de la realidad

Programa enfocado en el reforzamiento de la orientación, tanto en su esfera personal temporal, como espacial. Suele ser el primer tipo de terapia que se realiza al comenzar el programa terapéutico personal del paciente.

Se requiere para su utilización, elementos como soportes visuales, calendarios, relojes. Es crucial intentar producir la respuesta sin errores para facilitar el aprendizaje. Es la técnica más utilizada (Holden & Woods, 1995).

Terapia de validación

Enfoque terapéutico que prioriza la emoción frente a la función cognitiva como la orientación.

Hitch (1994) señaló que la terapia de validación promueve la satisfacción y da como resultado un efecto menos negativo.

Terapia conductual

La terapia de conducta está basada en la utilización del condicionamiento clásico y en el esquema ABC, antecedentes, conducta y consecuencias. Se ha demostrado su eficacia en pequeñas muestras de pacientes; por lo que, puede ser un método compatible con los modelos de atención sociosanitarios centrados en el paciente (Burgio & Fisher, 2000).

Musicoterapia

La musicoterapia constituye una TNP eficaz para determinados síntomas cognitivos, emocionales y conductuales de pacientes con EA. Está demostrado que produce un efecto beneficioso sobre determinadas

funciones cognitivas como la memoria, atención, lenguaje y algunos síntomas como la ansiedad, depresión y agitación (García-Casares, Moreno-Leiva, García-Arnés, 2017).

Otras TNF son la aromaterapia, arteterapia, terapia cognitivo conductual, etc.

Tras analizar una revisión sistemática de la eficacia de las TNF, se obtuvo la recomendación de tratamiento de grado A para las intervenciones multicomponentes para el cuidador, que retrasaron la institucionalización del paciente. La recomendación de grado B se obtuvo en los pacientes con demencia en la estimulación cognitiva y realización en AVD, entre otras (Olazarán et al., 2010).

Otros estudios de revisión mostraron un efecto estadísticamente significativo del TNF en algunos resultados, pero su importancia clínica es incierta; por lo que, se necesitan ensayos controlados aleatorizados bien realizados con diseños innovadores para explorar la eficacia del TNF en la EA y la demencia (Zucchella et al., 2018).

CONCLUSIONES

La EA sigue siendo uno de los mayores desafíos que se plantea la comunidad científica y médica a nivel mundial. Es preciso mencionar, que en las últimas décadas se ha producido una multiplicación de los ensayos clínicos y/o investigaciones que revolucionaron la conceptualización de esta enfermedad.

Actualmente, la EA es una entidad clínico-biológica caracterizada por la presencia fundamental de 2 eventos bioquímicos como son, el empaquetamiento de placas neuríticas aberrantes de beta amiloide junto con alteraciones concomitantes y disruptivas en la proteína tau.

Presenta un inicio insidioso, lento y progresivo curso que evoluciona desde su fase preclínica, prodrómica, EA leve hasta las fases moderadas y graves de la enfermedad, cuyas características clínicas se centran en la triada de afectación sintomática: cognitiva (afectación de memoria, lenguaje, funciones ejecutivas); funcional (dependencia de AVD básicas e instrumentales); y neuroconductual (presencia de alteraciones como la ansiedad, depresión, agitación, apatía, etc), que impactan de forma significativa sobre la calidad de vida del paciente y su cuidador.

Las tasas de incidencia y prevalencia aumentan de forma exponencial a partir de los 65 años de edad, indicador para la clasificación de la EA de inicio precoz o tardío. Dicho incremento, denota la catalogación de la EA como una posible epidemia del siglo XXI, con los cambios a nivel social, económico y sanitario que ello comporta.

Su diagnóstico es eminentemente clínico, basados en criterios valorativos, que requieren la confirmación anatomo-patológica post mortem, aunque actualmente se puede efectuar un diagnóstico precoz, in vivo, años antes de la aparición de los primeros síntomas, gracias a la presencia de biomarcadores en el plasma sanguíneo, en el líquido cefalorraquídeo, así como los cambios estructurales y funcionales observados a través de técnicas como la resonancia magnética funcional o la tomografía por emisión de positrones.

Es indudable que la EA tiene una etiología multifactorial, en la que el componente genético juega un papel crucial en la etiopatogenia y génesis de esta patología. Suele manifestarse de forma más preponderante en los casos de EA por herencia autosómica dominante de aparición precoz, en los que alteraciones de los genes PSEN 1, PSEN 2 y el gen que codifica la apolipoproteína, se erigen como los principales causantes responsables.

Otros factores de riesgo como la edad, el sexo, el consumo de tabaco, alcohol, la hipertensión, la tendencia al sobrepeso, etc., funcionan como desencadenantes que aumentan su probabilidad de aparición.

El tratamiento de la EA requiere la combinación de abordajes tanto farmacológicos (memantina, donepezilo, galantamina) que aumentan el déficit colinérgico en las fases iniciales de la enfermedad, como la implementación de terapias no farmacológicas como la estimulación cognitiva, la orientación hacia la realidad, la reminiscencia etc., que han sido eficaces en el mantenimiento del déficit cognitivo y en la reducción de síntomas neuroconductuales, que tanto impactan sobre la figura del cuidador y a nivel institucional.

No cabe duda, que aún se requiere de mayor evidencia empírica y de nuevas líneas de investigación a futuro, que permitan mejorar la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la EA, con el objetivo de que la memoria de la humanidad nunca caiga en el olvido.

REFERENCIAS

Alberca, R., y López-Pousa, S. (2011). *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. (E. M. Panamericana Ed. 4ª Edición ed.).

Alexopoulos, P., Kurz, A. (2015). The New Conceptualization of Alzheimer's Disease under the Microscope of Influential Definitions of Disease. *Psychopathology*, 48(6), 359-367. doi: 10.1159/000441327.

Allegri, R. F., Sarasola, D., Serrano, C.M., Taragano, F.E., Arizaga, R.L., Butman, J., Loñ, L. (2006). Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(1), 105-110.

Allen, N., Robinson, A. C., Snowden, J., Davidson, Y. S., y Mann, D. M. (2014). Patterns of cerebral amyloid angiopathy define histopathological phenotypes in Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied neurobiology*, 40(2), 136-148.

Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, 23, 1129–1136.

Alzheimer's Association. (2015). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3)332+.

American Psychiatric Association, A. P. A. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition) (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Ansciaux, E., Burtea, C., Laurent, S., Crombez, D., Nonclercq, D., Vander, L., y Muller, R. (2015). In vitro and in vivo characterization of several functionalized ultrasmall particles of iron oxide, vectorized against amyloid plaques and potentially able to cross the blood-brain barrier: toward earlier diagnosis of Alzheimer's disease by molecular imaging. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 10(3), 211-224.

Anstey, K. J., Mack, H. A., y Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis

of prospective studies. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), 542-555. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07.

Babić, M., Štrac, D.S., Mück-Šeler, D., Pivac, N., Stanić, G., Hof, P.R., Šimić, G. (2014). Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian Medical Journal*, 55, 347-65. doi: 10.3325/cmj.2014.55.347

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., y Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61349-9.

Baquero, Peset, V., Burguera, J. A., Salazar-Cifre, A., Boscá-Blasco, M. E., del Olmo-Rodríguez, A., . . . ENAE/Valencia., e. n. d. n. (2009). Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 49(7), 337-342.

Barnes, D. E., y Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10(9), 819-828. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70072-2

- Becker, J. A., Hedden, T., Carmasin, J., Maye, J., Rentz, D. M., Putcha, D., . . . Johnson, K. A. (2011). Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Annals of Neurology*, 69(6), 1032-1042. doi: 10.1002/ana.22333.
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., y Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 213-227. doi: 10.1177/0891988710383571.
- Bierer, L. M., Hof, P. R., Purohit, D. P., Carlin, L., Schmeidler, J., Davis, K. L., y Perl, D. P. (1995). Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52(1), 81-88.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., y Trabuchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60, 91-93.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer- related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.

Braak, H., Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathologica*, 121, 171–181. doi: 10.1007/s00401-010-0789-4.

Brown, P. J., Devanand, D. P., Liu, X., y Caccappolo, E. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617–626. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.57.

Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., y Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 9), 2455-2463. doi: 10.1093/brain/awn151.

Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), 333-344. doi: 10.1038/nrn2620

Buckner, R.L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F.M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J.R., Sperling, R.A. y Johnson, K.A. (2009). Cortical Hubs

Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 29 (6), 1860–1873.

Burgio, L. & Fisher, S. (2000). Application of psychosocial interventions for treating behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, 12, (1), 351–358.

Caamano-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martinez, A., y Takkouche, B. (2006). Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, 26 (4), 226-232. doi: 10.1159/000093378.

Cahn-Weiner, D. A., Ready, R. E., y Malloy, P. F. (2003). Neuropsychological predictors of everyday memory and everyday functioning in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 16(2), 84-89.

Caillet-Boudin M-LL, Buee L, Sergeant N, Lefebvre, B., (2015). Regulation of human MAPT gene expression. *Mol. Neurodegeneration* 10:28. DOI 10.1186/s13024-015-0025-8

Castellani, R. J., Rolston, R. K., y Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease a Month*, 56(9), 484-546. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.06.001.

Chételat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mézenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., Desgranges, B., Baron J.C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 1, 27 (4), 934-46.

Chouliaras, L., Sierksma, A.S., Kenis, G., Prickaerts, J., Lemmens, M.A., Brasnjevic, I.,.... Rutten BP. (2010). Gene-environment interaction research and transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimers Disease*. pii: 859101. doi: 10.4061/2010/859101.

Chow, T. W., y Cummings, J. L. (2007). Frontal- subcortical circuits. In B. L. Miller y J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 25 – 43). NewYork: Guilford Press.

Collete, F., Van der Linden, M., y Salmon, E. (1999). Executive disfunction in alzheimer's disease. *Cortex*, 35, 57-72.

Contestabile, A. (2011) The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioral Brain Research*, 221(2),334–340. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.044.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., . . . Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.

Craig, L.A., Hong, N.A., McDonald, R.J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1397–1409. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.03.001.

Damoiseaux, J.S., Prater, K.E., Miller, B.L., Greicius, M.D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33 (4),819–830. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024.

De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B.S., y Forlenza, O.V. (2012). Part III. Chapter 14. Alzheimer's Disease.

In J. R. Harris (Eds.), *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease, Subcellular Biochemistry* 65 (pp. 329-352). doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.

de los Ríos, C., & Marco-Contelles, J. (2019). Tacrines for Alzheimer's disease therapy. III. The PyridoTacrines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.005>

de Pedro-Cuesta, J., Virues-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martinez, M., Saz, P., Rodriguez, F., . . . del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55. doi: 10.1186/1471-2377-9-55.

Desikan, R.H., Sabuncu, M.R., Schmansky, N.J., Reuter, M., Cabral, H. J., Hess, C.P.,.... The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Selective Disruption of the Cerebral Neocortex in Alzheimer's Disease. *Plos one*, 5(9), 1-9. doi:10.1371/journal.pone.0012853.t001.

Duan, J.H., Wang, H.Q., Xu, J., Lin, X., Chen, S.Q., Kang, Z., Yao, Z.B. (2006). White matter damage of patients with Alzheimer's disease correlated with the decreased cognitive function. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 28, 150–156. doi:10.1007/s00276-006-0111-2

Dubois, B., y Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246-248. doi: 10.1016/s1474-4422(04)00710-0.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70223-4.

Dubois, B., Picard, G., y Sarazin, M. (2009). Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11, 135-139.

Escott-Price, V., Bellenguez, C., Wang, L.S., Choi, S.H., Harold, D., Jones, L.,... Cardiovascular Health

Study (CHS). (2014) Gene-Wide Analysis Detects Two New Susceptibility Genes for Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 9(6), e94661. doi:10.1371/journal.pone.0094661.

Ewers, M., Zhong, Z., Burger, K., Wallin, A., Blennow, K., Teipel, S.J., Shen, Y., Hampel, H. (2008). Increased CSF-BACE 1 activity is associated with ApoE-epsilon 4 genotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(5), 1252–8. doi: 10.1093/brain/awn034.

Feldman, H., Sauter, A., Donald, A., Gelinas, I., Gauthier, S., Torfs, K.,... Mehnert, A. (2001). The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15(2), 89-95.

Fellgiebel, A., Schermuly, I., Gerhard, A., Keller, I., Albrecht, J., Weibrich, C., Müller, M.J., Stoeter, P. (2008). Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46 (6), 1698–1706. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.010.

Finkel, S., Silva, J. C. E., Cohen, G., Miller, S., y Sartorius, N. (1997). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12 (11), 1060-1061.

Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., . . . Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291. doi: 10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d.

Fotiou, D., Kaltsatou, A., Tsiptsios, D., Nakou, M. (2015). Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 27(5), 727-33. doi: 10.1007/s40520-015-0321-8.

Fratiglioni L, Qiu C. (2013). Epidemiology of dementia. In T, Denning, A, Thomas (Eds). *Oxford textbook of old age psychiatry*, 2nd Edn (pp. 389–413). Oxford: Oxford University Press.

Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F.,... Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-15.

Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., y Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123 Pt 3, 484-498.

García-Alberca, J. M., Lara, J. B., González-Barón, S., Barbancho, M. A., Porta, D., y Berthier, M. (2008). Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(5), 265-270.

García-Casares, N., Moreno-Leiva, R.M., García-Arnés, J.A. (2017). Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. *REV NEUROL*, 65:529-538. DOI: <https://doi.org/10.33588/>

rn.6512.2017181Gauthier, S., Gelinas, I., y Gauthier, L. (1997). Functional disability in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 9 Suppl 1, 163-165.

Gene Cards (2014). The human gene compendium. <http://www.genecards.org/index.php?path=/Search/keyword/Alzheimer>.

Gibson, F. (1994). What can reminiscence contribute to people with dementia?. In J. Bornat. Ed. *Reminiscence Reviewed: Evaluations, Achievements, Perspectives* (pp. 46–60). Buckingham: Open University Press.

Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:704–6.

Grady, C.L., McIntosh, A.R., Beig, S., Keightley, M.L., Burian, H., Black, S.E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 986–993.

Graham, W. V., Bonito-Oliva, A., & Sakmar, T. P. (2017). Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine*, 68 (1), 413–430. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042915-103753>

Guo, Z., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S. H., Volicer, L., Chui, H., . . . Farrer, L. A. (2000). Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*, 54 (6), 1316-1323.

Hardy, J. A., y Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256 (5054), 184-185.

Hashimoto, H., Monserratt, L., Nguyen, P., Feil, D., Harwood, D., Mandelkern, M. A., y Sultzer, D. L. (2006). Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 18 (4), 521-528. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18.4.521.

He, Y., Chen, Z., y Evans, A. (2008). Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale

Cortical Networks in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4756–4766. doi:10.1523 / 08.2008 JNEUROSCI.0141-

Hendrie, H. C., Osuntokun, B. O., Hall, K. S., Ogunniyi, A. O., Hui, S. L., Unverzagt, F. W., . . . Musick, B. S. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *American Journal of Psychiatry*, 152(10), 1485-1492.

Hitch, S. (1994) Cognitive therapy as a tool for the caring elderly confused person. *Journal of Clinical Nursing*, 3, 49–55.

Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., Woods, B., Challis, D., y Orrell, M. (2009). Changes in the quality of life of people with dementia living in care homes. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 285-290. doi: 10.1097/WAD.0b013e318194fc1e.

Hoe, J., Katona, C., Roch, B., y Livingston, G. (2005). Use of the QOL-AD for measuring quality of life in people with severe dementia--the LASER-AD study. *Age Aging*, 34(2), 130-135. doi: 10.1093/ageing/afi030.

Hoglund, K., Hansson, O., Buchhave, P., Zetterberg, H., Lewczuk, P., Londos, E., Blennow, K., Minthon, L., Wiltfang, J. (2008). Prediction of Alzheimer's disease using a cerebrospinal fluid pattern of C-terminally truncated beta-amyloid peptides. *Neuro-degenerative diseases*, 5(5), 268–76. doi:10.1159/000119457.

Hof, P. R., Vogt, B. A., Bouras, C., y Morrison, J. H. (1997). Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision Research*, 37(24), 3609-3625. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00240-4.

Holden, U. P. & Woods, R. T. (1995) *Positive Approaches to Dementia Care* (3rd edn). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., . . . Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768-774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.

- Jadhav, S., Avila, J., Schöll, M., Kovacs, G. G., Kövari, E., Skrabana, R., ... Zilka, N. (2019). A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
- Jakobsen, M., Poulsen, P.B., Reiche, T., Nissen, N.P., Gundgaard, J. (2011). Costs of informal care for people suffering from dementia: evidence from a danish survey. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 1(1):418-28.
- Jiang, T., Yu, J.T., Tian, Y., Tan, L. (2013). Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Current of Alzheimer Research*, 10(8), 852-867.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., y Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1233-1239.
- Kachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42, 1097-1105.

Khanahmadi, M., Farhud, D.D., Malmir, M. (2015). Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. *Iran Journal of Public Health*, 44 (7), 892-901.

Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones B,..... Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49 (12), 967-76.

Kilgore, M., Miller, C.A., Fass, D.M., Hennig, K.M., Haggarty, S.J., Sweatt, J.D., Rumbaugh, G. (2010). Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 870-880. doi: 10.1038/npp.2009.197.

Kraepelin, E. (1910). Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. *Klinische Psychiatrie*, 2, 593-632.

Leung, Y.Y., Toledo, J.B., Nefedov, A., Polikar, R., Raghavan, N., Xie, S.X.,.....Wang, L. (2015). Identifying amyloid pathology-related cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in a multicohort

study. *Alzheimers Dementia (Amsterdam)*, 1, 1 (3), 339-348.

Levine, D. N., Lee, J. M., y Fisher, C. M. (1993). The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology*, 43 (2), 305-313.

Li, J., Pan, P., Huang, R., Shang, H. (2012). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volumen alterations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 36 (2), 757-63. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.001.

Lo, C.Y., Wang, P.N., Chou, K.H., Wang, J., He, Y., Lin, C.P. (2010). Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 30(50),16876-16885. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4136-10.2010.

Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly*

Research Group. *Neurology*, 54 (11 Suppl 5), S4-9.

Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., y Teri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health & Aging*, 5(1), 21-32.

Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 163-188.

Lopez, O. L., McDade, E., Riverol, M., y Becker, J. T. (2011). Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Current Opinion in Neurology*, 24(6), 532-541. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834cd45b.

López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Garre-Olmo, J., Pons, S., y Cucurella, M. G. (2007). Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Revista de Neurología*, 45 (11), 683-688.

López, R., y López, J.A. (2010). Síntomas neuropsiquiátricos en residencias de ancianos. In G. Gregorio (Ed.),

Tratado de neuropsicogeriatría (pp. 621-634).
Madrid: Ergon.

Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., y Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545-551. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.

Mandell, A. M., y Green, R. C. (2011). Alzheimer' s Disease. *The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias, First Edition*, 1-90.

Manzano-Palomo, S., De la Morena-Vicente, M. A., y Barquero, M. S. (2006). Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia*, 42(06), 0350-0353.

Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., y Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20 (1), 56-59. doi: 10.1097/01.wad.0000201852.60330.16.

Mawuenyega, K.G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J.C., et al. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, 330:1774

Mayeux, R., y Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a006239.

McCarthy, J.V., Twomey, C., Wujek, P. 2009. Presenilin-dependent regulated intramembrane proteolysis and gamma-secretase activity. *Cell. Mol. Life Sci.* 66:1534–55.

McKhann, Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 (7), 939-944.

McKhann, Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C.

- H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Meng, X., y D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*, 7(6), e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268.
- Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., y Rockwood, K. (1999). The rate of decline in function in Alzheimer's disease and other dementias. *Journal of Gerontol Serie A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54 (2), M65-69.
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Lyketsos, C. G., y Schneider, L. S. (2010). Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18 (10), 917-927. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5745d.

Molinuevo, J. L., Gomez-Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sanchez-Valle, R., y Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(2), 190-196. doi: 10.1016/j.archger.2010.03.016.

Naggara, O., Oppenheim, C., Rieu, D., Raoux, N., Rodrigo, S., Dalla Barba, G., Meder, J.F. (2006). Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146, 243–249. doi:10.1016/j.psychresns. 2006.01.005.

Navarro, E., Conde, M. y Villanueva, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11 (72), 4306-4315.

Nelson, P. T., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Liu, H., Davis, D. G., Mendiondo, M. S., . . . Markesbery, W. R. (2007). Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles “do count” when staging disease severity. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66 (12), 1136-1146. doi: 10.1097/nen.0b013e31815c5efb

- Olazarán, J., Agüera, L. F., y Muñiz, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55 (10), 598-608.
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I. Peña-Casanova, J., del Ser, T. et al., (2010). Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30, 161–178. <https://doi.org/10.1159/000316119>
- OMS, O. M. d. I. S. (1994). CIE-10-Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. In O. M. d. I. S. D. d. S. Mental (Ed.). Ginebra: Meditor, Madrid.
- Orta-Salazar, E., Cuellar-Lemus, C.A., Díaz-Cintra, S., y Feria-Velasco, A.I. (2014). Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 29(8), 497—503. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.007.

- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., y Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63 (5), 530-538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530.
- Palmer, K., Lupo, F., Perri, R., Salamone, G., Fadda, L., Caltagirone, C.,... Cravello, L. (2011). Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *Journal of Alzheimers Disease*, 24(1), 35-45. doi: 10.3233/jad-2010-101836.
- Perea, M. V., y Ladera, V. (2005). Demencia. In M. V. P. A. Ardila (Ed.), *Síndromes neuropsicológicos* (pp. 175-196). Salamanca: Amarú Ediciones.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 77(1), 32-42. doi: 10.1002/msj.20157.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization

and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.

Pinto, T., Lanctôt, K.L., Herrmann, N. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews*, 10, 404– 412. doi:10.1016/j.arr.2011.01.003.

Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., y Prina, M. (2014). World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable factors *Alzheimer's Disease International (ADI)*.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T., y Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International (ADI)*.

Qin, W., Yang, T., Ho, L., Zhao, Z., Wang, J., Chen, L.,... Pasinetti, G. M. (2006). Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *Journal of Biological Chemistry*,

281(31), 21745-21754. doi: 10.1074/jbc.M602909200.

Qiu, C., von Strauss, E., Bäckman, L., Winblad, B., y Fratiglioni, L. (2013). Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*, 14; 80(20), 1888-1894. doi: 10.1212/WNL.0b013e318292a2f9.

Ramsden, C. M., Kinsella, G. J., Ong, B., y Storey, E. (2008). Performance of everyday actions in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 22(1), 17-26. doi: 10.1037/0894-4105.22.1.17.

Razay, G., Vreugdenhil, A., y Wilcock, G. (2007). The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(1), 93-96. doi: 10.1001/archneur.64.1.93.

Reitz, C., y Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 82(4), 640-651. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.

Ringman, J. M. N. C. (2017). Update on Alzheimer's and the Dementias: Introduction HHS Public Access Author manuscript. *Neurol Clin*, 35(2), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.009>

Robles Castiñeiras, A., Díaz Grávalos, G. J., Reinoso Hermida, S., López González, A., Vázquez Gil, C., y García Caballero, A. A. (2012). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and associated factors in institutionalised dementia patients: A multicentre cross-sectional study. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(3), 96–101. doi: 10.1016/j.regg.2012.02.002.

Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., y Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(Pt 11), 2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628.

Royall, Lauterbach, E. C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., y Black, K. J. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and*

Clinical Neuroscience, 19(3), 249-265. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19.3.249.

Sala, J. L. C. (2011). Calidad de vida de los pacientes y sobrecarga del cuidador en la Enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer, Realidades e Investigación en Demencia*, 47, 3-5.

Satizabal, C.L., Beiser, A., Chene, G., Chouraki, V.A., Himali, J.J., Preis, S.R., Auerbach, S., Au, R., Wolf, P.A., Dufouil, C., y Seshadri, S. (2014). Temporal trends in dementia incidence in the Framingham Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10, 4, 296-296.

Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spano, B., Fadda, L., Marra, C.,... Bozzali, M. (2010). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *Journal of Alzheimers Disease*, 21(2), 627-639. doi: 10.3233/jad-2010-100048.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., y Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective*

in *Medicine*, 1(1), a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.

Shao, J., Myers, N., Yang, Q., Feng, J., Plant, C., Böhm, C., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Meng, C., Riedl, V., Wohlschläger, A., Sorg, C. (2012). Prediction of Alzheimer's disease using individual structural connectivity networks. *Neurobiology of Aging* 33,2756–2765.doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.017.

Sheffield, K. M., & Peek, M. K. (2011). Changes in the prevalence of cognitive impairment among older Americans, 1993-2004: overall trends and differences by race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 174(3), 274–83. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr074>

Simón, A. M., Frechilla, D., y del Río, J. (2010). Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 50(11), 667-675.

Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., y Macchi, C. (2011). Physical activity

and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal International of Medicine*, 269(1), 107-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.

Solfrizzi, V., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Vendemmiale, G.,... Panza, F. (2009). Moderate alcohol consumption, apolipoprotein E, and neuroprotection. *Archives of Neurology*, 66(4), 541-542. doi: 10.1001/archneurol.2009.35.

Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., y Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 600-608. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M.,... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

Stam, C.J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B.F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A.M.,... Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(1), 213-224. doi: 10.1093/brain/awn262.

Stomrud, E., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O. (2015). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 403-411. doi:10.1016/j.dadm.2015.09.002.

Sultzer, D. L., Brown, C. V., Mandelkern, M. A., Mahler, M. E., Mendez, M. F., Chen, S. T., y Cummings, J. L. (2003). Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 160 (2), 341-349.

Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., Greicius, M.D. (2008). Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's

Disease. Plos one, 4 (6), 1-11. doi:10.1371/journal.pcbi.1000100.t002.

Sutphen, C.L., Jasielec, M.S., Shah, A.R., Macy, E.M., Xiong, C.2., Vlassenko, A.G.,..... Fagan, A.M. (2015). Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. JAMA Neurology, 1,72 (9), 1029–1042. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1285.

Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., y Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. Archives of Neurology, 61, 556- 560.

Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y.,... Furukawa, T. A. (2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. Psychiatry and Clinical Neuroscience, 63(3), 374-384. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01955.x.

Tekin, S., Mega, M. S., Masterman, D. M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H. V., y Cummings, J. L.

(2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 49(3), 355-361.

Teipel, S., Heinsen, H., Amaro, E., Jr., Grinberg, L. T., Krause, B., Grothe, M., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 482-491. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.029.

Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Thal, L. J., y Corey-Bloom, J. (2004). The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*, 62(11), 1984-1989.

Tosto, G., Reitz, C. (2013). Genome-wide association studies in Alzheimer's disease: a review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(10):381. doi: 10.1007/s11910-013-0381-0.

Trzepacz, P. T., Yu, P., Bhamidipati, P. K., Willis, B., Forrester, T., Tabas, L., . . . Saykin, A. J. (2013). Frontolimbic atrophy is associated with agitation

and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 9 (5 Suppl), S95-S104.e101. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.005.

Turró-Garriga O, L.-P. S., Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Soler-Cors O, Planas-Pujol X, Monserrat-Vila S, Garre-Olmo J. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de* (04), 201-207.

Vos, S. J., Verhey, F., Frolich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W.,... Visser, P. J. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*, 138(Pt 5), 1327-1338. doi: 10.1093/brain/awv029.

Wang, P., Zhou, B., Yao, H., Zhan, Y., Zhang, Z., Cui, Y... Jiang, T. (2015). Aberrant intra- and inter-network connectivity architectures in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, 5, (14824), 1-12. doi: 10.1038/srep14824.

Wang, K., Liang, M., Tian, L., Zhang, X., Li, K. y Jiang, T. (2007). Altered Functional Connectivity in Early Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Human Brain Mapping*, 28 (10), 967–978. doi: 10.1002/hbm.20324.

Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., Wu, T., Jiang, T. y Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, 31, 496-504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033.

Weintraub, S., Wicklund, A. H., y Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 2 (4), a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.

WHO, W. H. O. (1994). *Quality of life Assessment. An annotated Bibliography. Division of Mental Health*. World Health Organization: Geneva.

WHO, W. H. O. (2006). Alzheimer's disease: The brain killer Retrieved from <http://www.searo.who.int>.

Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., y Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69(20), 1911-1920. doi: 10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb.

Wimo, A., y Prince, M. (2010). World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. *Alzheimer's Disease International (ADI)*.

Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H.,... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), 455-532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4)

Woods, RT. (2003). Non-pharmacological techniques. In N, Qizilbash, LS, Schneider, H, Chui, P, Tariot, H, Broday, J, Kaye, T, Erkinjuntti. (pp. 428-446). Editors. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell.

Wu, J., Basha, M.R., Zawia, N.H. (2008). The environment, epigenetics and amyloidogenesis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34, 1-7.

Yoon, B., Shim, Y.S., Hong, Y.J., Koo, B.B., Kim, Y.D., Lee, K.O., Yang, D.W. (2011). Comparison of diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry to detect white matter damage in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 302 (1-2), 89–95. doi:10.1016/j.jns.2010.11.012.

Zhao, X., Liu, Y., Wang, X., Liu, B., Xi, Q., Guo, Jiang, H., Jiang, T., Wang, P . (2012). Disrupted Small-World Brain Networks in Moderate Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Plos one*, 7(3), 335-340. doi:10.1371/journal.pone.0033540.

Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., ... Bartolo, M. (2018). The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Frontiers in Neurology*, 9, 1058. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01058>

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

AAVD	Actividades Avanzadas de la Vida Diaria
ABVD	Actividades Básicas de la Vida Diaria
ADI	Alzheimer's Disease International
AIVD	Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
APA	American Psychiatric Association
APOE	Apolipoproteína
AVD	Actividades de la Vida Diaria
BA	Beta Amiloide
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CV	Calidad De Vida
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CF	Capacidades Funcionales
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
DSM	Manual Estadístico de Trastornos Mentales
DTA	Demencia Tipo Alzheimer
EA	Enfermedad de Alzheimer

EURODERM	European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia
NINCDSADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
SPCD	Síntomas Psicológicos y Conductuales en la Demencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Ovillo Neurofibrilar
PPA	Proteína precursora de la beta-Amiloide
PN	Placa Neurítica
TNC	Trastornos Neuroconductuales
WHO	World Health Organization

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo potencial en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Khanahmadi, Farhud y Malmir, 2015)..... 30

Tabla 2: Principales genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer de herencia autosómica dominante o esporádica (tomada de Bekris, Yu, Bird y Tsuang, 2010; Mayeux y Stern, 2012; Gene Cards, 2014) 34

Tabla 3: Criterios de diagnóstico clínico en la Enfermedad de Alzheimer (NIA-AA) (McKhann et al., 2011) 47

Tabla 4: Comparación entre los criterios NINCDS-ADRDA y NIA-AA en la Demencia tipo Alzheimer probable (tomada de López, McDade, Riverol y Becker, 2011) 40

Tabla 5: Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer 53

Tabla 6: Principales cambios funcionales en la Enfermedad de Alzheimer 55

Tabla 7: Características clínicas de la Demencia tipo Alzheimer (tomada de Hodges, 2006; Mandel y Green, 2011)..... 62

Tabla 8: Clasificación de los trastornos neuroconductuales en función de su naturaleza, conductual o psicológica (tomada de López y López, 2010)..... 64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Intervación de la vía colinérgica (tomada de Pinto, Lanctôt y Herrmann, 2011).....38

Figura 2: Secuencia espaciotemporal de la degeneración neurofibrilar (tomada de Braak y Braak, 1991; Braak y Del Tredici, 2011; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011)..... 42

Figura 3: Cambios longitudinales de biomarcadores durante la progresión en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Babić et al., 2014) 57

Unach

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

Gestión del Conocimiento y Propiedad Intelectual

Sinopsis del Alzheimer; se publicó en el mes de julio de 2020 en la Universidad Nacional de Chimborazo.

Sinopsis del **Alzheimer**

La mejora de las condiciones de salud y el aumento de la esperanza de vida han tenido como consecuencia que actualmente existan unos 50 millones de personas en el mundo con demencia y se estima que este número alcance los 130 millones en 2050.

Hoy sabemos que la enfermedad de Alzheimer es probablemente multicausal y que las alteraciones neuropatológicas en el cerebro comienzan años antes de que los síntomas clínicos se manifiesten.

El presente libro es una recopilación del estado del arte sobre la Enfermedad de Alzheimer, que ofrece de una forma sintética el conocimiento más actualizado sobre los distintos aspectos de la enfermedad, desde su epidemiología y características clínicas, a su etiología y tratamiento.

ISBN: 978-9942-935-99-1

ISBN: 978-9942-835-00-0

Unach
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,
VINCULACIÓN Y POSGRADO

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO
Y PROPIEDAD INTELECTUAL