

**MARCADORES COGNITIVOS EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER - ESTUDIO MONOGRÁFICO**

ANDRES FELIPE JARAMILLO FLOREZ - 1526822

JAIRO SEBASTIÁN TABARES ÁLVAREZ - 1528797

DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO

GABRIEL ARTEAGA DÍAZ

UNIVERSIDAD DEL VALLE, SEDE CALI

INSTITUTO DE PSICOLOGÍA

PSICOLOGÍA

CALI, VALLE DE CAUCA

RESUMEN

En lo referente a demencias existen dos factores preocupantes mundialmente: el tamaño de la población que se ve afectada por esta patología y tanto los costos familiares como económicos que implica su atención. Resulta especialmente prioritaria la demencia tipo Alzheimer que puede llegar a abarcar hasta el 70% de los casos totales de demencia y más aún si se tiene en cuenta que es una patología infradiagnosticada en la práctica clínica, se estima que entre el 40% al 80% de los casos en fases tempranas son pasados por alto y solo son detectados cuando el avance de la enfermedad es evidente en sí mismo. Además, la información respecto a tendencias diagnósticas se encuentra dispersa y en el campo puede ser difícil mantenerse a la vanguardia con avances al respecto. El presente documento es la recopilación monográfica de una revisión sistemática que tiene por objetivo exhibir la información más relevante en referencia a la enfermedad de Alzheimer (definición, curso, alteraciones y síntomas, criterios diagnósticos actuales e intervención) y en especial, a nuevas investigaciones que parten de la base que la patología puede ser diagnosticada en fases preclínicas, es decir, antes que se presenten perturbaciones en la funcionalidad de las personas, esto mediante alteraciones cognitivas (marcadores cognitivos) que aparecen y que son detectables mediante pruebas específicas.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad de Alzheimer - Marcadores cognitivos - Diagnostico temprano - Demencia - Deterioro Cognitivo Leve - Test diagnósticos.

Tabla de Contenido

1. Introducción.....	IV
2. Justificación.....	V
3. Problema de investigación.....	VII
4. Objetivos.....	VII
4.1 Objetivo General:	VII
4.2 Objetivos Específicos:.....	VII
5. Metodología.....	VIII
5.1 Tipo de Estudio:	VIII
5.2 Diseño:	VIII
5.3 Selección de artículos:.....	VIII
6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	1
6.1 CARACTERIZACIÓN DE DEMENCIA.....	1
6.2 CARACTERIZACIÓN EA.....	2
6.3 ETIOLOGÍA.	3
6.4 DURACIÓN, ALTERACIONES Y SÍNTOMAS.	4
<i>Etapas 1:</i>	4
<i>Etapas 2:</i>	5
<i>Etapas 3:</i>	5
6.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	8
6.6 TIPOS DE DIAGNÓSTICO EA:.....	9
6.7 CRITERIOS DSM-V	11
6.8 CRITERIOS DEL CIE-10:.....	13
6.9 AVANCES EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA EA.....	14
6.10 CARACTERIZACIÓN DE RESERVA COGNITIVA	18
6.11 INTERVENCIÓN GENERAL	20
7. COMENTARIO FINAL.....	24
8. Epílogo.....	27
9. BIBLIOGRAFÍA.....	28

1. Introducción

Bajo el término de demencia se agrupan diversidad de síndromes de diferentes etiologías y cursos variados, aun así, la literatura establece que su causa siempre es orgánica (afectan al cerebro) y son degenerativas (Meza, 2017). Las demencias impactan negativamente la vida de los individuos que las padecen en 3 formas: afectan las funciones cognitivas superiores, generan trastornos afectivos y emocionales y deterioran el funcionamiento social. Se estima que en el mundo existen aproximadamente 50 millones de personas que padecen alguna forma de esta patología (OMS; 2017). Esta, es una población significativamente grande y crece año tras año.

Es de especial preocupación la demencia tipo Alzheimer debido a que es la epidemiológicamente más prevalente, con alrededor del 50-70% del total de casos de demencia lo que la convierte en la principal causa de incapacidad de personas mayores (Crous-Bou, Minguillón, Gramunt, Molinuevo; 2017). Desde 2012 la OMS catalogó el Alzheimer como una prioridad en salud pública debido al nivel de afectación que posee en las esferas individuales, familiares, sociales y económicas.

Pero es más preocupante aún que en el contexto clínico es una enfermedad infradiagnosticada, varios autores reportan que, en la práctica, los exámenes de estado mental usualmente aplicados son insuficientes para detectar un deterioro cognitivo leve o una demencia en fase inicial (entre el 40% y 80 % de los casos) y estas patologías son diagnosticadas sólo cuando son muy evidentes porque cursan fases intermedias (Meza, 2017; Noa, Llibre-Rodríguez, Catases, Jiménez, Moreno & Ruiz, 2011; Ruiz de Sánchez, Nariño, Muñoz; 2010). Tal situación pone en evidencia la necesidad dar un lugar importante a la exploración neuropsicológica en aras de cambiar esa poca detección y empezar a instaurar un

diagnóstico temprano de las patologías neurodegenerativas. Sin embargo, a la neuropsicología se le plantea a la vez un problema y un reto en el camino a complementar el diagnóstico que puede realizarse mediante el juicio clínico y los estudios de neuroimagen junto a los diversos métodos paraclínicos existentes, este es, el de encontrar marcadores cognitivos que: primero, permitan hacer una diferenciación eficaz entre las 3 maneras de envejecimiento que algunos autores han nombrado como normal, exitosa y patológica (Cabaco, Luz, Rueda & Calzada; 2017) y segundo, que efectivamente estos marcadores permitan el diagnóstico en etapas preclínicas de la enfermedad y no se llegue solo a dar cuenta de un deterioro que sea evidente en sí mismo.

Cuando la enfermedad de Alzheimer se diagnostica de forma temprana, la farmacología, sumada a un tratamiento integral permite un mejor control de la sintomatología durante las primeras etapas de la enfermedad, evitando la pérdida de independencia y funcionalidad de las personas.

2. Justificación

En Colombia, el estudio epidemiológico más reciente documentando la patología data de 1996; en éste se estimaba, para la época, una prevalencia de 13.1 pacientes con enfermedad de Alzheimer por cada mil habitantes (Pradilla, Vesga, León-Sarmiento; 2003). Un estudio más reciente de 2014 publicado por la universidad ICESI estima que para 2020 la cifra de pacientes se elevará a doscientos sesenta mil (Prada, Takeuchi, Ariza; 2014). Los adultos mayores demenciantes son considerados, incluso, por referentes internacionales como “consumidores pesados” de los recursos del sistema de salud, para mencionar un par de ejemplos se puede citar el costo por la totalidad de pacientes de las políticas públicas implementadas en Reino Unido y USA: 8,1 billones de dólares y 18 millones de dólares respectivamente (Ruiz de Sánchez, Nariño y Cerón, 2010). A nivel nacional las estimaciones de Prada, Takeuchi y Ariza

(2014) señalan que el costo por atención de paciente durante 8 años es en promedio de 33 millones de pesos, no obstante existe la probabilidad de un incremento de costos hasta los 99 millones según las variaciones de caso. Dado dicho contexto es fácilmente deducible que existe un enorme reto a la hora de plantear cobertura y atención del sistema de salud a estos pacientes, y es en este reto donde entra a jugar como factor clave el diagnóstico temprano que permita la intervención, anticipando la pérdida de capacidades, para así preservar la funcionalidad individual el mayor tiempo posible y reducir el impacto emocional en las familias cuidadoras así como el impacto económico en el sistema de salud.

Con miras a la realización de diagnósticos cada vez más tempranos de la enfermedad de Alzheimer, las investigaciones en materia de metodologías y técnicas específicas para la detección temprana, en etapas preclínicas de la patología, han venido en aumento en los últimos años. En este contexto, ha adquirido relevancia la noción de marcadores cognitivos específicos que funcionan como factor de predictibilidad para la aparición de la enfermedad.

La presente revisión tiene por objetivo identificar y caracterizar los marcadores cognitivos y criterios diagnósticos más usados actualmente en la práctica clínica para la detección temprana del Alzheimer. La investigación sobre estos marcadores es de vital importancia en el contexto actual, debido a que trabajan bajo la promesa de: 1. Abaratar significativamente costos respecto a biomarcadores típicos, 2. Hacer un diagnóstico temprano antes de que la demencia sea evidente en sí misma, 3. Permitirían hacer un pronóstico y seguimiento en el tiempo de la funcionalidad del paciente, 4. Esclarecen el diagnóstico diferencial.

3. Problema de investigación

Con las crecientes cifras de enfermedad de Alzheimer con prevalencia en adultos mayores de sesenta años, han surgido una gran variedad de investigaciones y estudios enfocados en aspectos específicos de la patología. Ahora bien, gran cantidad de estos datos se encuentran dispersos y pocos estudios recopilan una información general acerca de la enfermedad de Alzheimer, en consecuencia, se considera importante la realización de un trabajo que reúna elementos relevantes a la hora de abordar esta enfermedad neurodegenerativa.

Se ha encontrado que en los estudios recientes enfocados en la demencia tipo Alzheimer, van dirigidos a la investigación de la detección temprana de esta enfermedad, en aras de establecer un tratamiento correcto, adecuado y anticipado. Estudios relativamente recientes han mostrado la aparición de cambios cognitivos en las personas que están en el proceso de desarrollar la patología, los cuales están establecidos como marcadores cognitivos, aun así, no hay estudios suficientes que postulen a los marcadores cognitivos como un adecuado predictor de la enfermedad.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General:

Caracterizar los marcadores cognitivos en la detección temprana de enfermedad de Alzheimer.

4.2 Objetivos Específicos:

- Definir el estado epidemiológico de la enfermedad de Alzheimer al nivel mundial y nacional.

- Caracterizar el perfil neuropsicológico durante las diferentes etapas de enfermedad de Alzheimer.
- Identificar los métodos y criterios diagnósticos para la detección temprana en enfermedad de Alzheimer.

5. Metodología

5.1 Tipo de Estudio:

Investigación Documental – Revisión sistemática

5.2 Diseño:

Se realizó una indagación sistemática de la literatura sobre la enfermedad de Alzheimer, abarcando desde su definición, diagnóstico, características (síntomas y signos), curso (etapas), perfil neuropsicológico y marcadores cognitivos asociados a la patología.

5.3 Selección de artículos:

Para el procedimiento inicial de revisión se tuvieron en cuenta múltiples ítems del apartado *Métodos* de la declaración PRISMA, la cual es una guía metodológica encaminada a mejorar las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Science, Nature, PudMed, Elsevier, J. Biomed Sci, Journal of clinical and experimental neuropsychology, Rev Neurol, Dialnet, CMAJ, Revista colombiana de psiquiatría, Revista argentina de neuropsicología, Revista latinoamericana de psicología y Scielo. De esta pesquisa se obtuvieron 170 artículos que contenían al menos una de las palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, evaluación neuropsicológica, factores de riesgo, marcadores cognitivos, reserva cognitiva. En la selección se tuvo en cuenta artículos publicados en un rango de 20 años (2000-2019) los cuales estuvieran en inglés o español.

Posteriormente, mediante la asesoría de un experto en ciencias biomédicas y neuropsicología, con el cual se realizó una lectura de los artículos recogidos con el objetivo de escoger los artículos más relevantes teniendo en cuenta año de publicación, revista y tema específico tratado, la depuración de artículos arrojó setenta (70). Se realizó una segunda revisión delimitando el tipo de información de interés, dejando así una base de cincuenta (50) artículos. A partir de esta base, se inicia con una elaboración sistemática de reseñas con el propósito de crear categorías que facilitaran el agrupamiento de información. Se realizó una segunda revisión sistemática con el mismo procedimiento, en miras de recolectar mayor información específicamente de marcadores cognitivos tempranos presentes en etapas premórbidas en la enfermedad de Alzheimer. De esta revisión se obtuvieron 40 artículos los cuales contenían una de las palabras clave como: detección temprana, marcador cognitivo, test neuropsicológico. En la selección se tuvo en cuenta artículos publicados en un rango de publicación de 10 años (2009-2019) los cuales estuvieran en inglés o español, esto con la intención de recopilar la información más vigente sobre marcadores cognitivos; de esta segunda pesquisa se realizó una nueva depuración con el acompañamiento del asesor experto en ciencias biomédicas y neuropsicología, escogiendo los artículos más relevantes, la depuración arrojó veinte (20). Se tomaron en cuenta todas las consideraciones utilizadas en la primera depuración.

Siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA, el siguiente diagrama de flujo ilustra las etapas de recolección de datos, selección y exclusión de artículos.

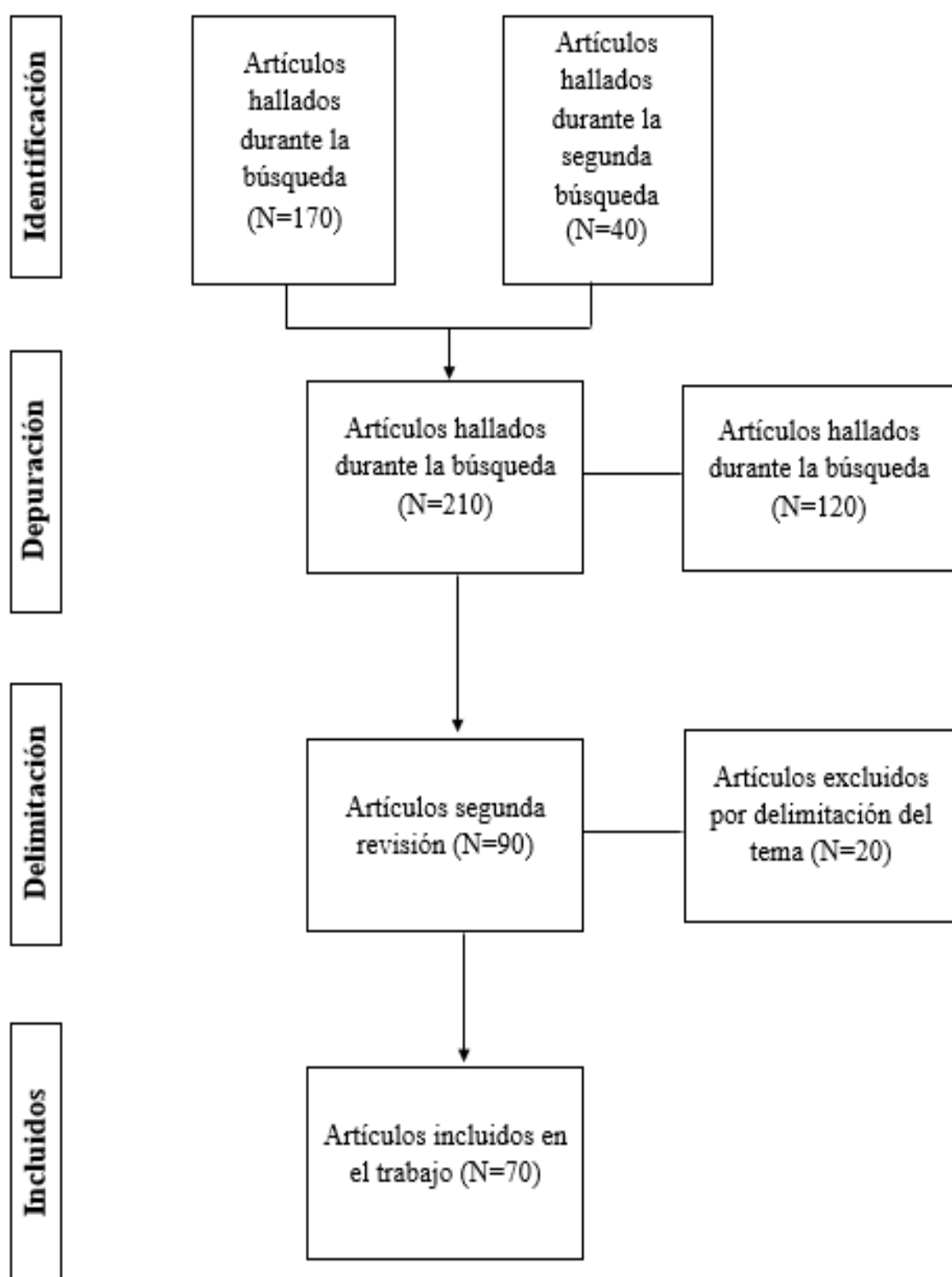


Diagrama de Flujo - Selección de Art.

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

6.1 CARACTERIZACIÓN DE DEMENCIA.

Allegri, Harris, & Drake (2000) y Donoso, & Vásquez (2002) comparten la misma definición de Demencia, definiéndola como una serie de alteraciones cognitivas las cuales generan incapacidad en las actividades diarias, sociales y profesionales de la persona que la padece. Llibre, Guerra, & Perera (2008) retoman la definición anterior, agregándole otros componentes, como las capacidades afectadas (razonamiento, juicio, memoria, orientación) y enfatizan la lesión orgánica del cerebro como característico de la demencia.

Chertkow (2008) nombra estas alteraciones bajo la etiqueta de “déficits cognitivos” los cuales se deben tener en cuenta a la hora de diagnosticar demencia. Por otro lado, menciona el déficit característico de la demencia tipo Alzheimer: el deterioro de la memoria. Este puede presentarse como dificultad para aprender y recordar información. Otras características emergentes en este tipo de demencia son la aparición de apraxia, afasia, agnosias y problemas en los dominios funcionales, estos déficits se van volviendo cada vez más notorios a la medida que el grado de deterioro aumenta (Montañés, & Quintero, 2007).

El inicio de la demencia tipo Alzheimer se caracteriza por un deterioro cognoscitivo de bajo impacto o deterioro cognitivo leve (DCL), una antesala posible a una pérdida de funcionalidad a mediano y largo plazo (Rodríguez, Carvalho, Gonzáles, & Montes, 2018), en esta etapa, el adulto mayor no presenta mayores síntomas cognitivos de la demencia, pero en algunos casos, puede que el paciente presente queja subjetiva de memoria. Es menester aclarar que el deterioro cognitivo leve, aunque sirve como predictor de la demencia, no siempre el DCL desemboca en esta patología (Allegri et al, 2000; Ferreira, Campagna, Colmenares, Suarez, 2008; Forlenza, Diniz, Talib, Radanovic, Yassuda, Ojopi, Gattaz, 2010; Rodríguez et al, 2018). Petersen (2006) y Rodríguez et al (2018) mencionan que los principales déficits del

DCL se encuentran a nivel de la memoria, específicamente memoria a corto plazo y en la capacidad de orientación del paciente, sin embargo Ferreira et al (2008) consideran que solo la memoria debe estar afectada y el resto de capacidad intelectual debe estar conservada, así, solo con la afectación mnésica se distingue apropiadamente entre DCL y EA.

En diferentes estudios, funciones cognitivas afectadas han podido mejorarse por medio de entrenamiento, por otro lado, otros factores como el ejercicio físico poco frecuente, hipertensión arterial, colesterol, etc, son factores de riesgo que pueden agravar el deterioro cognitivo leve (Hsiao, Chang, & Gean, 2018). Rodríguez (2013) trae a colación dos componentes nuevos: la emocionalidad y la personalidad afectada. Así, la demencia no solo se considera una afección del cerebro, sino que integra las aptitudes del pensamiento, lo cual en medida que progresa la enfermedad, las tareas más simples de la vida cotidiana se vuelven complejas (Sánchez, Mateos, Rueda, & Calzada, 2017).

6.11 CARACTERIZACIÓN EA.

Donoso y Vásquez (2002) mencionan que la demencia tipo Alzheimer es la patología más común dentro del grupo de las demencias, abarcando casi dos tercios de los casos totales de demencia. Respecto a la definición del cuadro existe mayormente un consenso, la EA se considera un trastorno progresivo o enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que provoca la muerte neuronal en la corteza cerebral (Rodríguez, 2013; Jurado, 2013; Karger, 2016) y que por ende resulta en el deterioro de las funciones cognitivas superiores, especialmente la memoria y el lenguaje, así como de las funciones ejecutivas (Rodríguez, 2013; Jurado, 2013). Aunque también implica, no sólo la pérdida de capacidad cognitiva, si no la aparición de otros dos grupos de síntomas, un grupo de síntomas neuropsiquiátricos y del comportamiento, que abarca alteraciones afectivas, y otro grupo de síntomas que implica la imposibilidad paulatina de realizar tareas de la vida diaria (Jurado, 2013). Lanfranco, R.;

Manríquez-Navarro, P.; Avello, L. Canales-Johnson, A (2012) agregan que para caracterizar de manera más completa el cuadro es menester decir que posee un inicio insidioso, se manifiesta en la edad adulta, especialmente la vejez.

Para Jurado (2013) hay dos grandes grupos en los que puede dividirse la enfermedad, las formas preseniles (de inicio temprano, antes de los 65 años) y las formas seniles (tardías, después de los 65 años). Existen también, dos subtipos de la enfermedad denominados como familiar cuando en la familia del paciente existen antecedentes previos de la enfermedad, y esporádica cuando se presenta la enfermedad en ausencia de antecedentes familiares.

6.11 ETIOLOGÍA.

La enfermedad de Alzheimer es de una patología compleja, en la que juegan factores hereditarios-genéticos- (Donoso y Vásquez, 2002) y en que las enfermedades crónicas (diabetes mellitus, depresión, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades mentales, etc), potencian el riesgo de padecerla (Granda, Tommy, 2018). La literatura converge en que existe un rasgo característico que emerge a nivel cerebral en la EA, este es, la acumulación de ovillos neurofibrilares (de proteína tau) y las placas de proteína beta amiloide.

El curso de aparición de la proteína tau surge primeramente en la corteza transentorrinal, progresando al cuerno de Amón y al hipocampo, siguiendo a la amígdala; lo cual desemboca en alteraciones emocionales y la dificultad de consolidación de nueva información (León, Hernández, Martínez, & Meilán, 2011). Posteriormente la enfermedad continúa progresando hasta el núcleo talámico anterodorsal (Coughman; Laczó; Hort; Minihane; Hornberger; 2018). Las placas de proteína beta amiloide que tienen orígenes corticales son responsables de las lesiones, muerte neuronal y disfunción sináptica (Donoso y Vásquez, 2002; Oviedo, Britton, y Villarreal, 2017).

Granda y Tommy (2018) describen la zona en la que, principalmente a nivel cortical, aparece la muerte neuronal, esta se da en áreas temporoparietales específicamente la neocorteza y el hipocampo, áreas asociadas a la memoria y las emociones; la corteza entorrinal también se ve afectada. El curso neurodegenerativo de la enfermedad implica que la afectación en principio leve, poco a poco alcanza cotas de atrofia cortical y pérdida de volumen hasta el punto que las funciones asociadas a las estructuras mencionadas se ven severamente afectadas, igualmente la muerte

6.4 DURACIÓN, ALTERACIONES Y SÍNTOMAS.

Bosch-Domenech; Nagel; Sánchez; Morera (2007) y Jurado (2013) estiman que el curso de la patología se desarrolla a lo largo de una década después de la aparición de los primeros síntomas clínicos. Bosch-Domenech et al (2007) y Pinto, Exeni y Peñaloza (2007) describen el curso de la enfermedad en 3 etapas:

- ***Etapas 1:***

La duración estimada de esta etapa es de 1 a 3 años. Los síntomas cognitivos que se presentan al inicio de la patología se dan principalmente como una dificultad en el aprendizaje de nueva información, ya que se ve afectada la memoria episódica; el recuerdo declarativo (voluntario) de hechos y experiencias recientes (Jurado, 2013; Bosh-Domenech et al, 2007;

Cambios Neuropatológicos EA - Ilustración 1

Takeuchi, 2000). Por otro lado, Valle, Icassati, Gómez, Stein, Gutierrez, Riani, Ferreira (2016) y Froufe, Cruz, Sierra (2009) coinciden en que hay también indicios de alteraciones ejecutivas, como son dificultades en la resolución de conflictos, planificación y coordinación de acciones, inhibición de estímulos distractores, razonamiento, abstracción, y en general tareas que requieran comportamiento autorregulado. Finalmente, se presentan déficits menores a nivel de atención compleja, denominación, y habilidades visoespaciales.

Jurado (2013) y Takeuchi (2000) mencionan la existencia de alteraciones comportamentales pequeñas en principio, las cuales son apatía, cambios afectivos (ansiedad), pasividad, disminución de la expresión emocional, por otro lado, en esta etapa se hace frecuente que la persona tenga reacciones depresivas secundarias a la conciencia del déficit. Cabe destacar que los síntomas no son constantes en esta etapa de la patología, en ocasiones el adulto mayor puede mostrarse sano y vigoroso, en otras dependiente y apático.

- ***Etapa 2:***

La duración aproximada de esta etapa es de tres años. Los síntomas cognitivos como la pérdida de memoria anterógrada, el razonamiento, orientación visoespacial y funciones ejecutivas presentan un declive marcado, aparece la anosognosia (no conciencia del déficit), en cuanto a lenguaje, aparecen alteraciones como la anomia, que dificultan la comunicación. La memoria semántica se ve afectada al punto en el que se produce disociación semántica, o deterioro semántico categorial (afectación de uno o varios dominios específicos del conocimiento) (Jurado, 2013; Moreno, 2006).

En esta etapa se manifiestan síntomas psiquiátricos como psicosis, alucinaciones, agitación, conductas de acumulación y delirios (persecutorio, referenciales y paramnesia reduplicativa). Las alteraciones en el patrón del sueño se hacen evidentes, junto con hiperactividad. Todo lo anterior conlleva a un incremento considerable en la necesidad de supervisión por parte de un cuidador en la realización de las tareas de la vida diaria; en este punto, la funcionalidad de la persona se ve comprometida (Jurado 2013; Froufe et al, 2009; Takeuchi, 2000)

- ***Etapa 3:***

La duración de esta etapa abarca un periodo de 3 a 4 años. Las alteraciones en memoria escalan hasta el punto que afectan la evocación de recuerdos lejanos y bien afianzados, incluso

el paciente es incapaz de reconocer a los miembros de su familia, en lenguaje, se presenta afasia global lo que conlleva a la incapacidad de producir y entender lenguaje, se manifiesta acalculia, apraxia, agnosia, pérdida total de la abstracción y planificación. La percepción de igual manera presenta un declive, mostrando un deterioro marcado en el procesamiento espacial, atención visual, movimientos de los ojos y fijación a detalle de la vida cotidiana (Jurado, 2013; Valle et al; 2016; Lara, Beltrán, Rodríguez, Arias & Araque, 2016).

De acuerdo a Takeuchi (2000) y Montañes & Quintero (2007), los síntomas psiquiátricos y afectivos que venían presentándose en etapas intermedias como depresión, apatía, irritabilidad, conducta beligerante, hiperactividad, insomnio, delirios y alucinaciones presentan una exacerbación y se hacen más frecuentes. Por otro lado, Arroyo, Sánchez, Ortiz & Gil (2017) hacen mención que el deterioro de estructuras límbicas no solo afectan el reconocimiento de emociones, sino que progresa a la prosodia emocional, mentalización, razonamiento social enfocado a regulador social; la autoconciencia (identidad personal), la memoria autobiográfica (self) y consciencia del otro (representación del otro) se ven afectadas desembocando en alteraciones en el comportamiento y personalidad individual (Wroblewski, Ye, Henley, Hake, Siemers, Chen, Liu-Seifert, 2017; Philippi, Roquet, Noblet, Botzung, Cretin, Blanc, 2017).

La funcionalidad en esta etapa se ve diezmada severamente debido a los déficits extrapiramidales que emergen, como son las mioclonías, hipomimia, incontinencia y dificultades en la alimentación, aparecen reflejos involuntarios (prensi3n y succi3n) y rigidez leve que progresa hasta causar inestabilidad en la marcha, volviéndola una marcha parkinsoniana y termina por restringir la movilidad, dejando al paciente postrado en cama, con pérdida de juicio y estado vegetativo persistente; llegados a este punto, las causas de muerte

más comunes son paro cardiorrespiratorio o complicaciones por una infección (Jurado, 2013; Takeuchi, 2000; Lanfranco et al, 2012).

Etapas	Alteraciones Cognitivas	Síntomas Psiquiátricos y comportamentales	Funcionalidad.
ETAPA 1 1-3 Años	-Memoria declarativa episódica. -Memoria anterógrada. -Atención Compleja. -Habilidades visoespaciales. -Denominación. -Funciones ejecutivas. -Comportamiento autorregulado. -Abstracción.	-Reacciones depresivas. -Apatía. -Ansiedad. -Pasividad. -Disminución de la expresión emocional.	-Síntomas no constantes.

patología es mediante una autopsia realizada postmortem, la cual debería evidenciar signos positivos de la enfermedad como presencia de ovillos neurofibrilares y placas amiloides (Jurado, 2013; Mount & Downtown, 2006; Pinto et al, 2007).

Debido a la dificultad diagnóstica expuesta, se han creado tres posibilidades de diagnóstico para la EA: posible, probable y segura (Agüera, Carrasco y Durante, 2000; Pinto et al, 2007). El diagnóstico más común que se da en la práctica clínica es el de la enfermedad de Alzheimer probable. Se sospecha inicialmente de la presencia de enfermedad de Alzheimer posible cuando se presenta de deterioro en la memoria y al menos otra función cognitiva superior (como el lenguaje). Se considera el diagnóstico de EA probable cuando se descartan otras patologías que puedan explicar el deterioro cognitivo, y finalmente, el diagnóstico seguro se reserva para el caso de que se realice una autopsia o una biopsia de cerebro.

El protocolo complementario sugerido por Jurado (2013) para determinar de manera acertada el diagnóstico de un paciente es: primero realizar una historia detallada de síntomas y evolución, con información tanto del paciente como de un cuidador y segundo se procede a realizar una evaluación neurocognitiva para buscar evidencias de deterioro instrumental objetivo.

6.6 TIPOS DE DIAGNÓSTICO EA:

Para Crous-Bow et al (2017) el criterio de oro para el diagnóstico de la EA, hasta ahora, es la presencia de biomarcadores en el cerebro (placas amiloides y ovillos neurofibrilares), pero debido a las condiciones de realización de una biopsia o que la realización postmortem de una autopsia son incompatibles con las crecientes tendencias que buscan un diagnóstico temprano, otros métodos diagnósticos son necesarios, sin embargo han surgido nuevos avances en términos de diagnóstico prodrómico; avances que serán presentados más adelante en el presente documento.

Como resultado de la búsqueda de un diagnóstico lo más temprano posible y según lo expuesto en Bosch-Domènech et al (2007) y Lanfranco et al (2012) el medio más común de diagnóstico es el cumplimiento de una serie de criterios clínicos sumados a la realización de varias evaluaciones neuropsicológicas estandarizadas que buscan detectar un detrimento en las funciones cognitivas superiores; para diversos autores (Bosch-Domènech et al , 2007; León, Martínez, Meilan,, 2011; Lanfranco et al, 2012; Satler, Guimarães y Tomaz, 2017) dichas funciones cognitivas son: lenguaje, funcionamiento ejecutivo, conciencia, orientación, estados de ánimo y comportamiento, pero es menester mencionar que para Israel, Bernardino, Francisco, Laureano, Roberto (2009), Leon et al (2011), Lanfranco et al (2012), Landin-Romero, Kumfor, Leyton, Irish, Hodges, Piguet (2017) y Satler et al (2017) la principal afectación se da siempre en términos de la memoria, particularmente la memoria semántica y episódica.

Respecto a los criterios clínicos para el diagnóstico, León et al (2011) y Lanfranco et al (2012) coinciden en que además de la presencia de síntomas cognitivos, conductuales y sociales es necesaria una entrevista clínica en la que el juicio del evaluador es importante, así como la información provista por un cuidador en orden de verificar la queja subjetiva respecto a la memoria (principalmente), también los autores mencionan que para realizar un diagnóstico lo más correcto posible el inicio de la enfermedad debe ser gradual y progresivo y así mismo deben descartarse cualquier otro tipo de patología que explique los síntomas.

Otros criterios clínicos para el diagnóstico de EA, más internacionales y con carácter más estandarizado, son los proporcionados por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) y la Clasificación internacional de enfermedades (CIE- 10); estos son:

6.7 CRITERIOS DSM-V

Los Trastornos neurocognitivo (TNC) mayor y leve presentan un espectro de disfunciones cognitivas y funcionales. El trastorno neurocognitivo mayor corresponde con la afección a la que el DSM-V se refiere como demencia, que se mantiene como alternativa diagnóstica

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectadas por lo menos, dos dominios).
- C. Se cumple los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la **enfermedad de Alzheimer posible**.

- 1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o pruebas genéticas.
- 2. Aparecen los tres siguientes:
 - a. Evidencias claras de un declive de memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada, o pruebas neuropsicológicas seriadas).
 - b. Declive progresivo, gradual y constante, de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica,

mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades a contribuir un declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve.

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer, mediante una prueba genética o mediante los antecedentes familiares.

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer posible** si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer, mediante una prueba genética o mediante el antecedente familiares, y aparecen los tres siguientes:

1. Evidencias claras de declive de memoria y del aprendizaje.
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades a contribuir un declive cognitivo).

6. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental.

(Asociación Americana de Psiquiatría. 5ª Ed. DSM -5, 2014)

6.8 CRITERIOS DEL CIE-10:

- a) Presencia de un cuadro demencial, como el descrito más arriba. *(La demencia es un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficit de múltiples funciones corticales superiores, entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La conciencia permanece clara.)*
- b) Comienzo insidioso y deterioro lento. El momento exacto del inicio del cuadro es difícil de precisar, aunque los que conviven con el enfermo suelen referir un comienzo brusco.
- c) Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias que sugieran que el trastorno mental pudiera ser debido a otra enfermedad cerebral o sistémica capaces de dar lugar a una demencia (por ejemplo, hipotiroidismo, hipercalcemia, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de niacina, neurosífilis, hidrocefalia normotensiva o hematoma subdural).
- d) Ausencia de un inicio apoplético, súbito o de signos neurológicos focales, tales como hemiparesia, déficits sensoriales, defectos del campo visual o falta de coordinación de

movimientos, signos estos que no han tenido que estar presentes en las etapas iniciales de la enfermedad (aunque puedan superponerse a ella en períodos más avanzados).

6.9 AVANCES EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA EA

En la medida en la cual se multiplican los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer, cada vez hay un creciente énfasis en la necesidad de detectar la patología en etapas previas a la aparición de una sintomatología clínica evidente, por esto múltiples estudios recientes se han enfocado en las etapas preclínicas y prodrómicas, en aras de lograr una intervención temprana antes que ocurra daño cerebral significativo, esta intervención ofrecería la oportunidad de retrasar o prevenir el inicio de un deterioro cognitivo o demencia. Este auge investigativo es más bien reciente, ya que inicia aproximadamente desde 2007 (Tsolaki, 2014), es en este año cuando los biomarcadores cambian el panorama investigativo de la EA, se considera que la patología ahora puede ser diagnosticada *in vivo* y no solo *post mortem* mediante una biopsia.

Watermeyer y Calia (2019) esclarecen cómo se diferencian las diversas etapas en el curso de la patología, desde la aparición de los primeros signos:

- Preclínica: Etapa más temprana de EA, hay presencia de biomarcadores detectables mediante PET (Tomografía por emisión de positrones) y en líquido cefalorraquídeo, pero no hay síntomas cognitivos.
- Pródromos: Hay presencia de cambios cerebrales y son evidentes los cambios cognitivos.
- Demencia: Finalmente los cambios cerebrales continuos y el déficit cognitivo asociado conlleva a la etapa de afectación funcional severa.

Recientes estudios hablan de cómo la proteína Tau y beta amiloide aparece en la corteza cerebral en promedio entre una y dos décadas antes de los primeros síntomas objetivos de la

enfermedad. Se menciona que los primeros depósitos de estas proteínas son zonas del lóbulo temporal medial; específicamente el hipocampo y áreas sub hipocampales. Así mismo, en años anteriores se pensaba que el deterioro cognitivo leve (DCL) era considerado una etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer, pero investigaciones más actualizadas han demostrado que el DCL solo tiene una tasa de progresión de demencia del 6,5% (Bastin, Salmon, 2014).

En el proceso de la evaluación temprana de la EA, los biomarcadores y los marcadores cognitivos resultan ser el foco de estudio, ya que prometen entregar información pertinente para planear estrategias de prevención. En este momento, hay información contradictoria sobre cuál de los dos marcadores tiene mayor sensibilidad, por un lado hay evidencia a favor de la postura, la cual establece la eficiencia de los biomarcadores sobre los marcadores cognitivos, por otro lado hay estudios que informan que la tasa de deterioro en memoria episódica tiene mayor capacidad predictiva en marcadores cognitivos comparado con algunos biomarcadores (Perrin, R., Fagan, A., & Holtzman, D, 2009; Salmón, 2011; Cuetos, Ferreiro y Menéndez, 2009).

La investigación de los biomarcadores va dirigida a medir cambios en la estructura o la función cerebral, como son atrofas, placa amiloide, formación de ovillos neurofibrilares, microgliosis, cambio de la actividad regional e hipometabolismo, inflamación y estrés oxidativo, lo cual podría ser útil en el diagnóstico y el pronóstico durante la fase preclínica en el Alzheimer, utilizando instrumentos como el resonador magnético y la punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo (Perrin et al, 2009). Los métodos anteriores han mostrado tener una buena sensibilidad, pero implican un costo elevado, el cual en países de tercer mundo que se ven afectados altamente por demencias y que no tienen una cobertura eficiente de salud, termina siendo de uso infrecuente por su alto costo; por tanto las pruebas

cognitivas de fácil aplicación, poco invasivas y de bajo costo como son las de papel de lápiz, son una alternativa sensible y permiten hacer un seguimiento en el tiempo del estado cognitivo del paciente.

Los marcadores cognitivos estudiados se pueden dividir entre marcadores cognitivos típicos y marcadores cognitivos emergentes, estos primeros se usan en la práctica clínica para llegar al diagnóstico probable, es decir, poseen una sensibilidad lo suficientemente alta para detectar procesos patológicos y hacer seguimiento de cursos neurodegenerativos, cuando la sintomatología empieza a interferir en la vida diaria.

Los marcadores cognitivos típicos y algunas de sus respectivas tareas serían la memoria episódica (curva de aprendizaje con tres momentos; reconocimiento, recobró inmediato, recobró diferido y prueba de cuento corto), la memoria semántica (tareas de fluencia fonológica y semántica), memoria de trabajo (span de dígitos), funciones ejecutivas (tareas de regresión, planeación, inhibición y abstracción) lenguaje (tareas de nominación, acentuación, repetición de frases y palabras) y las habilidades visoespaciales (copia de dibujo simple, copia de dibujo complejo con recuerdo inmediato y recuerdo diferido), estos cuentan con suficiente fundamento empírico y se han podido estudiar a lo largo del curso de la patología por medio de investigaciones y la utilización de pruebas de papel y lápiz (De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., y Carlesimo, G. A. 2019; Perrin et al. 2009; Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O, y Burrell, J. R. 2019).

Los marcadores cognitivos emergentes a diferencia de los marcadores cognitivos típicos, prometen capacidad pronóstica de la patología antes de que los síntomas aparezcan, algunos autores afirman que factores como el ratio de deterioro de la memoria episódica tiene mayor capacidad predictiva que el nivel absoluto de memoria, e inclusive mayor que algunos biomarcadores (Salmon, 2011). Los marcadores cognitivos emergentes más prometedores son

la memoria episódica, la memoria semántica y la que actualmente está en debate sobre su capacidad predictora, la función visoespacial.

La afectación de la memoria episódica en EA se caracteriza por una capacidad de aprendizaje deficiente y disminución de la memoria en un periodo corto, la estructura relacionada con esta falla está en la reducción de sustancia gris que afecta principalmente el lóbulo temporal medial, el cual está implicado en la consolidación y almacenamiento de la memoria, incluso en estudios recientes se puede diferenciar un DCL tipo amnésico de un DCL amnésico que está destinado a convertirse en EA en futuros años. Estos problemas de memoria son reflejados en déficits marcados en la codificación y almacenamiento de rastro de memoria episódica, a diferencia del DCL amnésico no convertible a EA, el cual se caracteriza por una capacidad conservada para aprender nueva información pero pobre recuperación producidos por una reducción de recursos atencionales, falta de planificación, organización o seguimiento de respuesta y no por afecciones orgánicas como la reducción de la sustancia gris. Se hace menester la utilidad de los procesos de reconocimiento con el fin de identificar sujetos con DCL con trastornos de memoria que sean compatibles con la primera etapa de la enfermedad de Alzheimer, una de las pruebas de papel y lápiz más prometedoras en capacidad diagnóstica es Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), la cual resalta por el componente de recobro facilitado constante en la prueba. (Perrin et al, 2009).

Otro marcador es la memoria semántica, algunos autores como Cueto et al (2009), parten de la hipótesis que la memoria semántica al verse menos afectada por procesos de envejecimiento normal, posee capacidad predictiva y ayuda a la claridad diagnóstica, esto va en la misma línea con lo expuesto por Salmon (2011), el cual plantea la memoria semántica como un predictor “inminente” del paso de un DCL a demencia tipo Alzheimer, ya que este tipo de memoria se encuentra distribuida corticalmente en redes extensas, por lo cual se vería menos afectada por el envejecimiento normal.

El funcionamiento visuoespacial es otro marcador cognitivo que se ve afectado por la demencia tipo Alzheimer, ya que en esta enfermedad el lóbulo parietal se ve afectado principalmente en el comienzo de la enfermedad, Salimi et al (2019) refieren que las personas diagnosticadas con demencia tipo Alzheimer tienen rendimientos pobres en pruebas cognitivas como lo son las pruebas de conteo de puntos o percepción de letras incompletas. Existen además, dos subdominios dentro de la función viso-espacial que han adquirido fuerza en cuanto a aparente capacidad diagnóstica de la demencia por EA, el primero es la navegación espacial, Coughlan et al (2018) plantean que las personas que llevan un curso patológico de deterioro presentaran problemas en el procesamiento tanto Egocéntrico como Alocéntrico del espacio, y que estos déficits sólo aparecen en etapas tempranas de la EA y no en el envejecimiento normal, ni aparecen tampoco en otras demencias como la frontotemporal; el déficit asociado de esta función se relaciona a estructuras del lóbulo temporal, específicamente el hipocampo, estructura que precisamente se relaciona a la memoria episódica, el marcador más usado hasta ahora para el diagnóstico de EA. Por otro lado, autores como Watermeyer y Calia (2019) mencionan la memoria de trabajo visual como predictor de la EA, ya que nuevamente, ésta función se asocia a estructuras sub hipocampales que podrían deteriorarse incluso antes que aparezca un déficit en la memoria episódica, ahora bien, este prometedor marcador destaca por algo, no posee componente lingüístico, se ve menos afectado por la escolaridad y es libre de particularidades culturales, cabe recalcar que todavía se encuentra en debate este marcador cognitivo, ya que Salmon (2011) plantea que si bien existe una alteración visuoespacial en Alzheimer, esta no sucede sino hasta etapas avanzadas de la misma, y que, por tanto carece de capacidad pronóstica.

6.10 CARACTERIZACIÓN DE RESERVA COGNITIVA

En la actualidad, diversos estudios apuntan a descubrir una forma de frenar o prevenir la enfermedad de Alzheimer de manera alternativa al uso de fármacos, estos estudios apuntan

al desarrollo de la denominada reserva cognitiva, la cual se usa para explicar la falta de correspondencia entre lo observado en la clínica y los hallazgos neuropatológicos, es decir, es la capacidad del cerebro para evitar la aparición de síntomas aún con un proceso neurodegenerativo subyacente (Rami, Valls-Pedret, Bartrés-Faz, Caprile, Solé-Padullés, Castellví, 2011).

Otros autores han nutrido la conceptualización de reserva cognitiva, la cual desempeña un papel importante en la funcionalidad de la persona, ya que se constituye mediante la interacción del individuo y el entorno que lo rodea (Sánchez et al, 2017), la relación entorno/persona en esta definición se retoma al entrar a hablar sobre los dos modelos teóricos en el estudio de la reserva cognitiva: Reserva estructural (o pasiva) y Reserva cognitiva (activa).

La reserva estructural o pasiva hace referencia a la capacidad que tiene el cerebro de tolerar el daño anatomopatológico gracias a un mayor volumen cerebral, mayor número de neuronas y conexiones sinápticas (Cabaco, Mateos, Rueda, & Calzada., 2017). Sánchez et al (2017) se centran en el modelo activo, el cual abarca las capacidades individuales de las personas en el uso de las redes neuronales ya existentes o los procesos cognitivos para afrontar, mermar o tratar los déficits que vienen de la mano con el envejecimiento o patología, este modelo activo va de manera conjunta con un proceso de evaluación que retoma el contexto y la experiencia social y cognitiva de cada individuo (Cabaco et al, 2017).

En el marco de la hipótesis del modelo activo, existen variables determinantes como las que Rami et al (2011) señalan y enlistan en el proceso de formación de reserva cognitiva, ya que estas pueden influir en el avance de la enfermedad o en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en una fase preclínica; entre las variables a estudiar se encuentran el cociente intelectual, la ocupación profesional realizada en la vida, aficiones, alimentación, actividad

física, hábitos de vida saludables, entre otros. Crous-bou et al (2017) anexan en su estudio una nueva variable a tomar en cuenta, y es el bilingüismo, ya que según estudios se sugiere que al manejar un segundo idioma contribuye al aumento de la reserva cognitiva, logrando así retrasar la aparición de la demencia entre cuatro o cinco años, esto con el fin de fomentar una evaluación temprana que ayude a promover diferentes estrategias las cuales contribuyan a atenuar el impacto de la neurodegeneración.

6.11 INTERVENCIÓN GENERAL

Como objetivo secundario de la detección temprana, han aparecido una amplia gama de métodos de intervención orientados a retrasar la aparición de síntomas en etapas prodrómicas. En esta intervención temprana se evalúan los pacientes con criterios clínicos estándar, Mount & Downton (2006) informan sobre las pruebas cognitivas (el Mini-Mental State Exam (MMSE), pruebas funcionales y de comportamiento (escala de clasificación de gravedad de demencia) utilizadas para caracterizar el estado de los pacientes y, en consecuencia, determinar el proceso terapéutico más apropiado en cada caso.

En la intervención temprana se encuentra inmersa la intervención farmacológica, aunque Mount & Downton (2006) informan que esta perspectiva en su momento ofrecía un tratamiento limitado, habiendo pocos fármacos aprobados para el tratamientos de los síntomas, estos fármacos estarían dirigidos a inhibir la acetilcolinesterasa (AChE), estos inhibidores prolongan la acción de la acetilcolina en la sinapsis para prevenir su descomposición, esto daría paso a una mejora en el estado de ánimo, cognición y el comportamiento, entre los fármacos están el donepezil, rivastigmina, galantamina, etc, los cuales presentan una recepción tolerable en los pacientes.

Crous-Bou et al (2017) por su parte plantean que ningún fármaco probado en ensayos clínicos para tratar de cambiar el curso de la demencia tipo Alzheimer, ha logrado mostrar resultados efectivos, por lo cual una intervención temprana a personas con posible riesgo de desarrollar EA (lo que quiere decir una intervención antes de pérdida de red neuronal) para así lograr reducir una incidencia y/o prevalencia de la enfermedad de Alzheimer; es por este motivo que Crous-Bou et al (2017) hablan sobre la estrategia de prevención primaria (identificación de factores de riesgo y reducción de riesgos), y estrategia de prevención secundaria (detección precoz de distintivos fisiopatológicos e intervención en etapa preclínica).

A través de diversos estudios se han detectado diferentes factores de riesgo modificables en el proceso de la enfermedad de Alzheimer así como en el riesgo de un deterioro cognitivo, estos factores se relacionan mayormente en el estilo de la vida de las personas y riesgo cardiovascular, y ya que estos factores son posiblemente modificables, se resalta la importancia de enfocarse en ellos para así lograr una prevención en la EA; entre los factores está la depresión, la actividad física (participación de ejercicios mejora la función cognitiva en personas mayores) y mental, mala alimentación, bajo nivel educativo, hipertensión, obesidad, fumar (lo cual sigue estando en debate), entre otros, hay un posible factor de riesgo y es la diabetes mellitus (se sugiere que puede aumentar la acumulación del beta-amiloide ($A\beta$) del cerebro, otra afirmación es que aumenta el riesgo de una afección cerebrovascular pero no de la patología EA).

Precisamente ya que se muestran múltiples factores de riesgo, Crous-Bou et al (2017) resaltan la necesidad de realizar una intervención multidominio proponiendo como ejemplo el estudio (FINGER) en un geriátrico Finlandés, donde se enfoca en prevenir el deterioro cognitivo en adultos mayores, se intenta evaluar esta intervención sobre la discapacidad, depresión y calidad de vida; la intervención de esta propuesta implica dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y el monitoreo de riesgo vascular. Lo anterior se presenta como un

ejemplo a tener en cuenta, precisamente por el hecho de que la enfermedad de Alzheimer es multifactorial, las intervenciones deben estar dirigidas a ser específicas para cada perfil de riesgo.

Igual, resaltando la importancia de intervenir en una etapa temprana, es la identificación de biomarcadores que se alteran antes, incluso años antes que se manifieste la EA. Crous-Bou et al (2017) aseguran que la anomalía de los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer se manifiestan en una etapa pre clínica, se presenta un bajo beta-amiloide A β 42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y depósitos amiloides cerebrales preceden a la elevación LCR tau, lesión cerebral topográfica y deterioro cognitivo –lo que conduce a cambios patológicos como lesión cerebral topográficas y deterioro cognitivo, los cuales pueden presentarse antes del inicio de los primeros síntomas-

Granda y Tommy (2018) por su parte menciona la importancia de implementación y desarrollo de técnicas psicoterapéuticas para la evaluación y tratamiento posterior para la atenuación y proceso de la enfermedad; así mismo, trae a colación no solo la calidad de vida del paciente, como ya se ha mencionado, sino también de los familiares, enfocando así en construir un ambiente social agradable para las dos partes (paciente/cuidador), mantener un apoyo psicológico que logre facilitar el proceso de acompañamiento durante la enfermedad; Granda y Tommy (2018) propone una creación de programas de rutinas con el fin de prevenir un deterioro en la salud del paciente como actividades dirigidas a la mejora de la memoria, todo con la idea de lidiar con las capacidades pérdidas durante la enfermedad.

Ya-Hsin, Chih-Hua, & Po-Wu, (2018) por su parte afirman la importancia del entorno social, arguyendo que las personas viviendo en solitario son más propensas a EA, es decir, el aislamiento social o la ausencia de interacción con un otro se puede considerar como el inicio o el asentamiento de distintos tipos de trastornos neurobiológicos (en estudio todavía, el

aislamiento social en roedores influye en la producción de péptido beta-amiloide ($A\beta$) y la fosforilación (adición de un grupo de fosfato a cualquier otra molécula) de la proteína tau, por otro lado, en estudios con ratones, se ha demostrado que los roedores expuestos a un contexto donde podían interactuar con otros, lograban mejores desempeños en tareas relacionadas con la memoria, posteriormente en la autopsia, se encontró que la mejoría de memoria en ratones con EA está correlacionado en un aumento de la densidad en el hipocampo (mayor número de espinas dendríticas y conexiones neuronales los cuales están relacionados con la memoria a largo plazo). Ampliando aún más el acercamiento multinivel, destacan los hallazgos que favorecen la consideración de factores como el ejercicio y la interacción social en la intervención en EA, ya que cuando estos se enriquecen en condiciones experimentales, al menos en modelos animales (ratones) se evidencia aumento del *Factor neurotrófico derivado del cerebro* (o BDNF) en zonas específicas de la corteza cerebral. Cabe recordar que el BDNF no sólo es un neurotrófico implicado en conservación de las neuronas, sino que incluso, promueve la neurogénesis y modula la plasticidad cerebral. En términos concretos “La neurogénesis del hipocampo puede ser regulada por factores ambientales como el enriquecimiento ambientales y el ejercicio.”(Ya-Hsin et al, 2018, pp. 4).

Ya-Hsin et al (2018) también apoyan la actividad física (ejercicio) y una dieta saludable (rica en frutas y verduras) como preventivos contra el deterioro cognitivo en el envejecimiento y la EA; el ejercicio induce cambios bioquímicos en áreas del cerebro relacionados con el aprendizaje y la memoria (hipocampo y circuitos relacionados con el lóbulo temporal medial), por otro lado, se recomienda la dieta mediterránea (frutas, verduras, nueces, etc.) ya que ayudan a prevenir enfermedades cardiovasculares y crónico degenerativas que pueden impulsar la EA, (el consumo de carnes está correlacionado con mayor riesgo de desarrollo de EA).

Dentro del abordaje multinivel, existe un factor determinante en la adherencia de un paciente a la intervención que se le plantea y que suele ser pasado por alto: la anosognosia. La

no conciencia del déficit puede implicar no solamente pobre recepción del tratamiento por parte del paciente, adicionalmente los cuidadores de los pacientes perciben una mayor sobrecarga y dificultades en la forma de relacionarse con ellos (Turró-Garriga, López-Pousa, Vilalta-Franch y Garre-Olmo; 2012). Aun así, no todos los efectos que causa son negativos totalmente, ya que se maneja la hipótesis que la depresión sobreviene como reacción a la percepción de pérdida de una función, si disminuye tal percepción disminuye la depresión. (Montañés y Quintero, 2007).

Según Turró-Garriga et al (2012) en la enfermedad de Alzheimer la anosognosia tiene una tasa de aparición de entre el 5 % y el 53 % de los casos, y si bien se ha estudiado su curso y etiología en esta patología, la literatura parece no ser definitiva al respecto.

Siguiendo la línea que apunta a una intervención amplia y multinivel, es menester tener en cuenta no solo al paciente y todas sus posibles necesidades, sino también las de quienes funcionan como red de apoyo para el mismo, esto teniendo en cuenta que para 2006, un cálculo aproximado estimaba que el 70% de las personas con EA vivían en el hogar, donde la red de apoyo se constituye por familia o amigos, estando presente la mayor parte del tiempo del diario vivir, esto genera a los cuidadores un aumento de estrés físico y emocional por la atención constante que el paciente requiere, lo que desemboca un mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica y física para las personas alrededor del enfermo (Mount; & Downton, 2006).

Por lo anterior, Tommy (2018) propone un enfoque dirigido al funcionamiento del grupo familiar en conjunto (familia y paciente), gestando un acompañamiento que lleve a cabo la terapia familiar donde se le puedan presentar indicaciones, contraindicaciones, asesorías que el grupo social del paciente necesite.

7. COMENTARIO FINAL

Como se ha mencionado con anterioridad, las cifras referentes a la enfermedad de Alzheimer son alarmantes, para el 2015 se estimaban cuarenta y siete millones de personas en el mundo las cuales padecían este tipo de demencia, teniendo en cuenta las proyecciones a futuro, se pronostica que para el 2030 serán setenta y cinco millones alrededor del mundo, y ciento treinta y un millones para el 2050 (Tsolaki, M; 2014), en esta medida, se hace evidente que esta patología es una prioridad en salud a nivel mundial, ya que afecta múltiples esferas en el orden social: individual, familiar, psicológica y económica.

En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar formas de detección tempranas las cuales permitan intervenir antes de que se consolide una neurodegeneración marcada, por este motivo, hay un creciente auge investigativo centrado en marcadores cognitivos tempranos y biomarcadores. Se hace hincapié en los marcadores cognitivos tempranos debido al costo asequible, la aplicación breve y múltiples opciones de pruebas sugeridas, las cuales serían capaces de ser adaptables a distintos contextos y situaciones.

En el estado actual los esfuerzos están enfocados en la revisión de los marcadores cognitivos que hasta la fecha han sido prometedores (memoria semántica, memoria episódica, funciones visuoespaciales), no obstante, existe un amplio campo aún por explorar que puede generar un impacto significativo en la forma como se aborda la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo existen investigaciones que tratan de desarrollar otra forma de detección temprana, los cuales no van en la línea de estudio sobre marcadores cognitivos prometedores o biomarcadores, sino en desarrollar métodos distintos de detectar la patología, es el caso de los estudios enfocados en las percepciones sensoriales de los pacientes con EA, los cuales en teoría tienen una pérdida marcada de la percepción sensorial (sentido del olfato) antes de que manifestaciones clínicas típicas estén presentes.

En este orden de ideas, nuevas tendencias de investigación incluyen los medios electrónicos (tablets, celulares, laptops, etc), debido a que a lo largo del tiempo se han vuelto más accesibles y cotidianos, ya que el número de hogares que disponen de al menos un dispositivo inteligente va en aumento. Estos dispositivos disponen de una amplia gama de sensores y medios de interacción que permiten realizar mediciones simples y rápidas en entornos variados de manera periódica. En otra media, la propuesta va dirigida a retomar las pruebas convencionales de papel y lápiz y llevarlas a terreno digital; en la medida que transcurra el tiempo, el uso de los distintos medios electrónicos se vuelva de uso común para todas las edades, estas nuevas formas de aplicación ganarán mayor relevancia, siendo más asertivas a la hora de evaluar las generaciones de personas que crecieron expuestos desde niños a estos medios electrónicos.

8. Epílogo

“Este miedo puede ser tan horroroso y titánico
que invade a este coloso de un terrible pánico...

-No me olvide, doctor, se lo ruego, se lo pido-

Su temor era evidente: tenía pavor al olvido.

Temía ser olvidado, pero también le temía a olvidar.

De amnesia y de Alzheimer no se le podía ni hablar.

Cuando en su terrible susto se ponía a pensar,

se olvida de quién era, se ponía a desvariar.

Ante tal pensamiento, le atacaba una fuerte angustia.

Sus sobresaltos le han dejado una existencia mustia.

Nunca podré olvidarme de su cruel historia,

pues un golpe de la vida le ha quitado la memoria.”

(L, Carvajal; 2017)

9. BIBLIOGRAFÍA

Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.

Allegri, R. F., Harris, P., Drake, M. (2000). La evolución neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer. Laboratorio de Neurología del Comportamiento, 11-15.

Arroyo, E. Chamorro Sánchez, J. Ortiz Oria, V. Gil R. (2017) Consciencia del otro en patologías neurodegenerativas. En: Revista Latinoamericana de Psicología. 49) pp. 61-69.

Ariza-Araujo, Y., Prada, S., Takeuchi, Y (2014). PREVALENCE ESTIMATES OF DEMENTIA IN COLOMBIA (2005-2020): TRANSITIONS AND STAGE OF DISEASE.

Bastin, C. & Salmon, E. (2014). Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. European journal of clinical nutrition. DOI: 68. 10.1038/ejcn.2014.176.

Bosch-Domènech, A. Nagel, R. Sánchez-Andrés, J. Morera, J (2007) Social capabilities in Alzheimer's patients Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=1002885> o <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1002885>

Caplan, B. (1987). Assessment of unilateral neglect. *A new reading test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 359-364

L, Carvajal (2017). El Libro secreto de los monstruos, y sus miedos.

Chertkow, H. (2008) Diagnosis and treatment of dementia: introduction. En: *CMAJ* 178 (3)

Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. BioMedCentral, 1-9.

Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A., Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease?. *Nature Reviews Neurology*. DOI: 14. 10.1038/s41582-018-0031-x.

Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., Menéndez González, M. (2009). Semantic Markers in the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. DOI: 28. 267-74. 10.1159/000242438.

Cuijpers, Y. van Lente, H. (2013). Early diagnostics and Alzheimer's disease: Beyond 'cure' and 'care' En: *Technological Forecasting; Social Change* 93 (2015) 54–67

Da Silva, R. C., Carvalho F. P., González S. L., Montes, Q. (2018). Personalidad y estado psicológico en el trastorno neurocognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer posible. *Alternativas Psicología*, 104-115.

De Roeck, E. E., De Deyn, P. P., Dierckx, E., & Engelborghs, S. (2019). Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC*, 1-14.

De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2019). Predicting progression to Alzheimer's disease in subjects with amnesic mild cognitive impairment using performance on recall and recognition tests. *Journal of neurology*, 266(1), 102-111.

Donoso, A. Vásquez, C (2002) Deterioro Cognitivo y Enfermedad de Alzheimer: Presentación de dos Casos; *Revista de Psicología de la Universidad de Chile*, Vol. XI, N° 1.

Ferreira, A., Campagna, I., Colmenares, M. F., & Suárez., J. (2008). Indicadores neuropsicológicos de Evolución a Demencia tipo Alzheimer en pacientes Diagnosticados con deterioro cognitivo leve. *Escuela de Psicología, Universidad Central de Venezuela-Segunda Época*, 7-29.

Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Talib, L. L., Radanovic, M., Yassuda, M. S., Ojopi, E. B., & Gattaz, W. F. (2010). Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 216-222.

Granda, B, Tommy J. (2018). Fundamentación teórica de las alteraciones cognitivas y sensorio-perceptuales en pacientes con demencia en la enfermedad de Alzheimer. *Utmach*, 1-28.

Grasso, L. Díaz-Mardomingo, C. Peraita-Adrados, H. (2011). Deterioro de la memoria semántico-conceptual en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Análisis cualitativo y cuantitativo de los rasgos semánticos producidos en una tarea verbal de definición categoría. *Psicogeriatría* 3: 159-165; Buenos Aires

Hsiao, Y; Chang, C; Gean, P. (2018). Impact of social relationships on Alzheimer, memory impairment: mechanistic studies, *En Journal of biomedical Science* 25:3; Taiwan.

Hoefelz S, Calia C, Parra MA (2016) Is it Time to Change the Way we Detect Alzheimer's Disease and Monitor its Progression? Towards Affordable and Theory-Driven Approaches from Cognitive Neurosciences. *JSM Alzheimer's Dis Related Dementia* 3: 1028.

Israel, C. C., Bernardino, F. C., Francisco, R. C., Laureano, J. C., & Roberto, R. P. (2009). Deterioro de la memoria no verbal en la demencia tipo Alzheimer: ¿Olvido o adquisición? *Psicothema*, 1-6.

Jurado, M.A. (2013) Enfermedad de Alzheimer. En: Jurado, M.A. Mataró M. Pueyo, R. Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer (35-65). Editorial síntesis: Madrid.

Karger, C (2016): Emotional experience in patients with advanced Alzheimer's disease from the perspective of families, professional caregivers, physicians, and scientists, *Aging & Mental Health*, DOI: 10.1080/13607863.2016.1261797

Kristin, K.-W., Wenyu, Y., David, H., Ann, M. H., Eric, S., Yun-Fei, C., & Hong, L.-S. (2017). Assessing quality of life in Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *ELSEVIER*, 82-90.

Khaligh-Razavi, S., Habibi, S., Sadeghi, M., Marefat, H., Khanbagi, M., Nabavi, S., Sadeghi, E., Kalafatis, C. (2018). Integrated Cognitive Assessment: Speed and Accuracy of Visual Processing as a Reliable Proxy to Cognitive Performance. DOI: 10.1101/335463.

Landin-Romero et al (2017). Disease-specific patterns of cortical and subcortical degeneration in a longitudinal study of Alzheimer disease and behavioural-variant frontotemporal dementia. *ELSEVIER*, 1-9.

Lanfranco, R.; Manriquez-Navarro, P.; Avello, L. Canales-Johnson, A. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. En: *Rev Med Chile* 2012; 140: 1191-1200. Santiago de Chile.

Lara, M. F., Beltrán, J. C., Rodríguez, S. R., & Araque, S. M. (2016). Análisis de la percepción de eventos estáticos y dinámicos en personas con enfermedad de Alzheimer. *Universitas Psychologica*.

Laske, C., Sohrabi, H. R., Frost, S. M., Lopez de Ipiña, K., Garrard, P., Buscema, M., O. (2014). Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *ELSEVIER*, 1-14.

Leibovich de Figueroa, N. Schmidt, V. (2008) Reflexiones acerca de la Evaluación Psicológica y Neuropsicológica. En: *Revista Argentina de Neuropsicología* 12, 21-28

León, G. F., Hernandez, M. L., Martinez, A., & Meilán, G. J. (2011). La influencia de la emoción en la memoria como índice para el diagnóstico. *Revista Alzheimer*, 1-6.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4ta Ed.)*. Oxford: Oxford University Press.

Llibre, J. C., Guerra, H. A., Perera, E. (2008). Comportamiento del Síndrome Demencial y la Enfermedad de Alzheimer. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, 1-14.

Montañés, P., Quintero, E. (2007). LA ANOSOGNOSIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER UNA APROXIMACIÓN CLÍNICA PARA EL ESTUDIO DE LA CONCIENCIA. *Revista latinoamericana de Psicología*, 63-73.

Moreno, J. F. (2006) Una revisión de la principales tareas para evaluar el deterioro semántico en la enfermedad de Alzheimer. En: *Acción psicológica*, vol. 4, n.o 1, 57-68. UNED: Madrid.

Mount, C, & Downton, C. (2006). Alzheimer Disease: Progress of Profit Market Analysis, 780-784.

Nathalie, P., Daniel, R., Hedi Ben, M., Vincent, N., Anne, B., Benjamin, C., Frederic, B. (2017). Henry, where have you lost your Self? ELSEVIER, 1-14.

Noa, J. S., Llibre-Rodríguez, J., Catases, C., Jiménez, E., Moreno, R. & Ruiz, Á. (2011). Predictors for Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 10. 201-212.

OMS: CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento; Trastornos mentales orgánicos. *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades*, Pp 296-303. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992. Recuperado de: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>

Pinto, B., Exeni, S. y Peñaloza, K. (2007) Factores biopsicosociales en la demencia tipo alzheimer. *AJAYU*, 2007, Vol. V No. 2

Perrin, R., Fagan, A., & Holtzman, D. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 916-922.

Philippi, N., Roquet, D. M., Noblet, V., Botzung, A., Cretin, B., & Blanc, F. (2017). Henry, where have you lost your Self? *ELSEVIER-ScienceDirect*, 1-14

Prada, S. Takeuchi, Y. Ariza, Y(2014). Costo monetario del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2014; 30(4):247-255

Pradilla, G. Vesga, B. León-Sarmiento, F(2003). Estudio Neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) Colombiano. *Revista panamericana de Salud Pública*, 104-111.

Ramon, L.-R., Fiona, K., Cristian, E. L., Muireann, I., John, R. H., & Olivier, P. (2017). Disease-specific patterns of cortical and subcortical degeneration in a longitudinal study of Alzheimer disease and behavioural-variant frontotemporal dementia. ELSEVIER, 1-9.

Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellví M, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2011; 52: 195-201.

Rodríguez (2018). Personalidad y estado psicológico en el trastorno neurocognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer posible. *Alternativas Psicología*, 104- 115.

Rodríguez, J. (2013). Las pausas en el discurso de individuos con demencia tipo Alzheimer. Estudio de casos. *Lengua y Habla*, núm. 17, enero-diciembre, 2013. Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela, pp. 253-267.

Ruiz de Sanchez, C. Nariño, D. Muñoz Cerón, J(2010) Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer.

Sánchez, C, A., Fernández M, L, M., Villasán R, A., & Carrasco, C, A. (2017). Envejecimiento activo y reserva cognitiva; guía para la evaluación y la estimulación. Universidad autónoma de Salamanca, 195-204.

Sánchez, C. A., Mateos, L. M., Rueda, A. V., & Calzada, A. C. (2017). Envejecimiento activo y reserva cognitiva: guía para la evaluación y la estimulación. Universidad autónoma de Salamanca, 1-10.

Sandra Weintraub, M. C. (2018). Measuring cognition and function in the preclinical stage. *ELSEVIER*, 1-12.

Salmon, D. (2011). Neuropsychological Features of Mild Cognitive Impairment and Preclinical Alzheimer's Disease. *Current topics in behavioral neurosciences*. DOI: 10. 187-212. 10.1007/7854_2011_171.

Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2019). Visuospatial dysfunction in Alzheimer's disease and behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of the neurological sciences*, 402, 74-80.

Satler, C. Guimarães, L. Tomaz, C (2017). Planning ability impairments in probable Alzheimer's disease patients: Evidence from the Tower of London test; *Dement Neuropsychol* 2017;137-144

Sebastián, M. V., & Elosúa, M. R. (2002). Tipo de material y olvido a corto plazo en pacientes Alzheimer y ancianos sanos. Universidad de Oviedo, 199-204.

Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease —the challenges ahead. *Rev Neurol*, 54-58.

Takeuchi, Y. (2000) Enfermedad de Alzheimer *REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA / VOL XXIX / N° 2*: Cali.

Takenoshita, S., Terada, S., Yokota, O., Kutoku, Y., Wakutani, Y., Nakashima, M., Maki, Y., Hattori, & Yamada, N. (2018). Sally-Anne Test in Patients with Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. DOI: 61. 1029-1036. 10.3233/JAD-170621.

Tsolaki, M. (2014). Clinical workout for the early detection of cognitive decline and dementia. *European journal of clinical nutrition*. 68. DOI: 10.1038/ejcn.2014.189.

Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J (2012). Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2012; 54: 193-8.

Torres, Bianca, Santos, Raquel Luiza, Sousa, Maria Fernanda Barroso de, Simões Neto, José Pedro, Nogueira, Marcela Moreira Lima, Belfort, Tatiana T., Dias, Rachel, & Dourado, Marcia Cristina Nascimento. (2015). Facial expression recognition in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 383-389. DOI: 10.1590/0004-282X20150009

Valle, P. R., Icassatti, C. D., Gómez, D. S., Stein, M., Gutiérrez, H. O., Riani, C. J., & Ferreira, S.-G. R. (2016). Los predictores motores de la deficiencia de las funciones ejecutivas en. *Universitas Psychologica*, 1-9.

Wang, C. Black, S. ZuKotynski, K. (2016). Five Thing to Know about diagnosing dementia. En: *CMAJ* 188.

Watermeyer, T. & Calia, C. (2019). Neuropsychological assessment in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a global perspective. *Journal of Global Health*. DOI: 9. 10.7189/jogh.09.010317.

Wroblewski, K. K., Ye, W., Henley, D., Hake, A. M., Siemers, E., Chen, Y.-F., & Seifert, H. L. (2017). Assessing quality of life in Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimer's; Dementia*, 82-90.