

# Enfermedad de Alzheimer

## Enfermedad de Alzheimer

### INTRODUCCIÓN

El Alzheimer es un trastorno neurológico que conlleva la muerte de las células nerviosas del cerebro. Tiene un comienzo lento y sus primeros síntomas pueden deberse a la vejez o al olvido común. A medida que progresa la enfermedad, se van deteriorando las capacidades cognitivas, entre ellas la capacidad para tomar decisiones y llevar a cabo las tareas cotidianas. (Romano et al 2007)

Los estadios de la enfermedad por lo general progresan desde leve a moderado y a severo. Generalmente, los síntomas se desarrollan lentamente y empeoran gradualmente a lo largo de varios años; sin embargo, la progresión de la enfermedad y los síntomas varían de persona a persona. El primer síntoma de la enfermedad de Alzheimer aparece generalmente como el olvido. (Radiology et al 2020)

La enfermedad de Alzheimer produce un deterioro cognitivo progresivo y se caracteriza por depósitos de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral y la sustancia gris subcortical. El diagnóstico es clínico; se utilizan por lo general las pruebas de laboratorio y de imágenes para buscar hallazgos específicos que sugieran una enfermedad de Alzheimer y para identificar otras causas tratables de demencia. El tratamiento es sintomático. Los inhibidores de la colinesterasa a veces pueden mejorar transitoriamente la función cognitiva. (Huang 2019)

El alzheimer se caracteriza por: pérdida de memoria, alteraciones en el lenguaje, dificultades de orientación temporal, espacial y personal, dificultades para la planificación de tareas o la resolución de problemas. El deterioro suele acompañarse de cambios en la personalidad y el comportamiento. La capacidad de la persona para ser autónoma y llevar a cabo las actividades de la vida diaria va disminuyendo, de modo que en las fases más avanzadas necesitará ayuda y cuidados durante la mayor parte del día. (Maragall 2021)

### ETIOLOGÍA

En un cerebro normal se produce un péptido denominado  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) que tiene dos isoformas  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ .  $A\beta_{42}$  es más hidrofóbica, más propensa a formar agregados, se considera una isoforma neurotóxica y es el componente mayoritario de las placas seniles. En condiciones fisiológicas se produce sobre todo  $A\beta_{40}$ , mientras que los pacientes con EA tienen una elevada producción de  $A\beta_{42}$ . Muchos estudios han encontrado que una sobreproducción de este péptido tiene efectos neurotóxicos. Se ha comprobado la formación de placas seniles con depósitos extracelulares  $A\beta$  y ovillos neurofibrilares intraneuronales (NTFs) que contienen a la proteína tau hiperfosforilada. (Cabrera, et al. 2014)

La causa de la enfermedad de Alzheimer es probablemente multifactorial, que consiste en un cóctel de factores ambientales, de estilo de vida y genéticos. Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer se clasifican como modificables o no modificables, siendo estos últimos la edad y los perfiles genéticos individuales. Ha habido numerosos estudios que intentan identificar factores de riesgo modificables. Los que se han documentado de manera confiable incluyen factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, obesidad, inactividad física y tabaquismo. (Grontvedt et al. 2018)

Las causas de la enfermedad no han sido completamente descubiertas, aunque se han relacionado con el acúmulo anómalo de las proteínas betaamiloide y tau en el cerebro de las personas enfermas. En una minoría, la enfermedad de Alzheimer se produce por la aparición de mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y APP. En general, podríamos decir que la etiología de la enfermedad de Alzheimer es muy compleja, siendo el resultado de la interacción de factores ambientales con factores genéticos. (Alzheimer, una enfermedad compartida. 2017)

En la segunda mitad del siglo XIX, además de identificar las demencias seniles y atribuirle un substrato neuropatológico, es decir, la presencia de lesiones en el sistema nervioso central, se proponen taxonomías de las enfermedades mentales basado en su etiología, en reemplazo de las ya existentes basadas en su sintomatología. Bénédicte-Augustin Morel en su Tratado de degeneración de la especie humana publicado en 1857, por ejemplo, propuso diferenciar los trastornos mentales en seis categorías: hereditarias, tóxicas, asociadas con las neurosis, idiopáticas, simpáticas, y las demencias. (Custodio, Montesinos y Alarcón 2018)

### EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia progresiva comprendiendo el 70% de todos los casos, afectando del 5 al 10% de la población por encima de los 65 años, con una prevalencia que se incrementa de forma exponencial con la edad. La mayoría de los pacientes con Alzheimer tiene tarde-inicio (alrededor 65 años de edad o más adelante), y pocas tienen temprano-inicio durante los años 40 o los años 50. Según los últimos datos epidemiológicos, la EA constituye en torno del 42 al 81% de todas las demencias. De esta forma el porcentaje estimado para una edad poblacional de 65 a 69 años (en torno al 1%), se incrementaría de manera exponencial a un 40-50% para una edad de 95 años. (Betsaida 2019)

Esta patología está caracterizada por múltiples déficits cognitivos y deterioro de la capacidad intelectual global, interfiriendo con el funcionamiento ocupacional y social del individuo, los síntomas inician antes o después de los 65 años. Antes de los 65 años de edad, un 10% de los pacientes presenta la forma familiar o de inicio precoz, que se ha asociado con patrón de herencia autosómico dominante y mutaciones en diversos genes. Después de los

65 años de edad, la demencia tipo Alzheimer (DTA) se presenta de forma esporádica o tardía (Nohemí Meza 2020)

Respecto a la prevalencia e incidencia de la EA el Centro para el Control de Enfermedades ha estimado que para el 2050, habrá 13,8 millones de personas diagnosticadas con demencia por EA, con más de la mitad por encima de los 85 años solo en los Estados Unidos. Actualmente, hay más de 36,5 millones de personas en el mundo que se ven afectadas por la demencia, y la mayoría de estos casos están relacionados con la EA. Cada año, se registran entre 5 y 7 millones de nuevos casos de EA en la población geriátrica (Robinson, Lee y Hanea 2017)

Cada 21 de septiembre, la OMS recuerda La enfermedad del Alzheimer que anualmente registra cerca de 10 millones de nuevos casos. Según el organismo internacional se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más, sufre demencia en un determinado momento. Se prevé que el número total de personas con esta patología alcance los 82 millones en los 2.030 y 152 millones en el 2050. En Ecuador se estima que hay aproximadamente 120 mil personas con Alzheimer y pocos centros de atención especializados para su atención. (Ocejo 2020)

## **PATOGENIA**

La EA se caracteriza por cambios neuropatológicos degenerativos progresivos, con un deterioro global asociado del funcionamiento cognitivo y la personalidad. Los síntomas empeoran con el tiempo y la enfermedad es mortal. La secuencia patológica comienza preferentemente en las estructuras del lóbulo temporal medio, responsable de la memoria y luego progresa a las áreas frontal, temporal y parietal, con preservación relativa de las regiones motoras, regiones corticales sensoriales y regiones subcorticales. La neuropatología de la EA es muy compleja y aún no está del todo esclarecida. Existen numerosas hipótesis que intentan explicar los mecanismos patológicos de la enfermedad. Una de esas hipótesis indica que los pacientes con EA muestran pérdida de la actividad colinérgica en el sistema nervioso central. El cerebro de estos pacientes tiene concentraciones muy bajas de acetilcolina, sobre todo en áreas asociadas con la memoria y el aprendizaje, tales como el hipocampo y la corteza. (Marco J., R.M. 2014)

Otra hipótesis sugerida es la de la cascada amiloide: en un cerebro normal se produce un péptido denominado  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) que tiene dos isoformas  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ .  $A\beta_{42}$  es más hidrofóbica, más propensa a formar agregados, se considera una isoforma neurotóxica y es el componente mayoritario de las placas seniles. En condiciones fisiológicas se produce sobre todo  $A\beta_{40}$ , mientras que los pacientes con EA tienen una elevada producción de  $A\beta_{42}$ . Muchos estudios han encontrado que una sobreproducción de este péptido tiene efectos neurotóxicos. Se ha comprobado la formación de placas seniles con depósitos extracelulares  $A\beta$  y ovillos neurofibrilares interneuronales (NTFs) que contienen a la proteína tau hiperfosforilada. Sin embargo, aunque una sobreproducción  $A\beta$  tiene un efecto negativo sobre las células nerviosas, bajas concentraciones pueden potenciar a largo plazo el hipocampo y mejorar la memoria. (Marco J., R.M. 2014)

El péptido  $A\beta$  es tóxico para las neuronas, al tiempo que ejerce efectos tóxicos sobre las células gliales. Numerosas evidencias sugieren que los depósitos de  $A\beta$  desencadenan la respuesta inflamatoria y no que son subproductos de esta. Sin embargo, la liberación de citoquinas durante la etapa inicial de esta respuesta conduciría a una mayor acumulación de  $A\beta$ . Ha sido demostrado por varias observaciones in situ e "in vitro", que el  $A\beta$  desencadena la reacción inflamatoria en el cerebro de pacientes con EA. También se han encontrado alteraciones en los sistemas de neurotransmisión tras inyectar la proteína  $A\beta$  en el hipotálamo y el tálamo anterior de la rata. Lo más significativo es la disminución en la inmunoreactividad ante la acetilcolintransferasa (CHAT) en la corteza cerebral y el hipocampo, y una moderada pérdida neuronal en las estructuras del cerebro basal. (Dra. Sara Pura, D.O. 2007)

El  $Ca^{2+}$  es un segundo mensajero en el organismo. La concentración de  $Ca^{2+}$  extracelular es mayor que la intracelular.  $A\beta$  puede interrumpir los canales de calcio en la membrana, aumentar el flujo y provocar un desequilibrio de este ion. Altas concentraciones de calcio intracelular resultan en toxicidad y posteriormente en muerte celular. La ruptura de la homeostasis del calcio puede tener efectos secundarios, como peroxidación lipídica y generación de especies reactivas de oxígeno. Con el tiempo, se reduce la integridad sináptica. La inflamación es uno de los efectos secundarios de los depósitos  $A\beta$  y se caracteriza por la activación de las células gliales y la expresión de mediadores inflamatorios clave. La inflamación se vuelve crónica, se generan especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y proteinasa, lo cual provoca neurotoxicidad. La reacción a la inflamación puede estimular la regeneración  $A\beta$  y formar un círculo vicioso. (Marco J., R.M. 2014)

Hay muchos investigadores como Brad Hyman, Dave Holzman y otros, que insisten en que las fibrillas maduras de amiloide alteran las neuronas y guardan relación con los axones y neuritas distróficos. Selkoe sospecha que incluso los monómeros de beta- amiloide pueden contribuir a la neurotoxicidad. Las neuronas en el Alzheimer están bañadas por grandes y pequeños polímeros, pequeños oligómeros y monómeros. En condiciones normales la concentración de monómeros de amiloide beta en el líquido cefalorraquídeo es de 2 a 4 nanomolar y en el plasma de 200 a 800 picomolar. Si sufren cambios cualitativos o cuantitativos pasan a ser oligómeros tóxicos. Selkoe afirma que la enfermedad de Alzheimer es en primer lugar una difusión sináptica y que los oligómeros podrían interferir con la plasticidad sináptica. Considera además que el descubrimiento de anticuerpos específicos de los oligómeros puede representar una opción terapéutica extraordinaria. (Dra. Sara Pura, D.O. 2007)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia. Sus rasgos histopatológicos característicos son la acumulación extracelular de cuerpos amiloides y la presencia intracelular de ovillos neurofibrilares. En esta revisión analizamos la fisiopatología a diferentes niveles abordando los aspectos anatómicos, moleculares y genéticos, así como su importancia en el desarrollo de los síntomas. Estos conceptos son la base de los nuevos tratamientos que hoy se desarrollan. (Álvarez SM, 2008)

Existen varias hipótesis sobre el mecanismo que interviene en la generación de la enfermedad del Alzheimer. Una de ellas indica que la misma se

produce por pérdida de la actividad colinérgica en el Sistema Nervioso Central, es decir, existen concentraciones muy bajas de acetilcolina, principalmente en el hipocampo y corteza, que actúan disminuyendo la actividad de las áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje, afectando la transmisión sináptica e iniciando un proceso inflamatorio (Cabrera, Martínez, Gutiérrez, Hakim & Pérez 2014)

Otra hipótesis sobre la EA se trata de la cascada amiloide: en condiciones normales el cerebro produce un péptido denominado  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) que tiene dos isoformas  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ .  $A\beta_{42}$ , la forma  $A\beta_{42}$  se la considera como una isoforma neurotóxica y es el componente general de las placas seniles. Normalmente se produce con mayor frecuencia la isoforma  $A\beta_{40}$ , mientras que los pacientes con EA tienen una elevada producción de  $A\beta_{42}$ . (Cabrera, Martínez, Gutiérrez, Hakim & Pérez 2014)

Otra teoría que trata de explicar los déficits cognitivos de la EA y que ha sido muy bien recibida ha sido la "Teoría de desconexión cortical", esta teoría indica que la degeneración neurofibrilar en la corteza entorrinal, portal cortical del hipocampo (HC), se distribuyen en las cortezas II (que junto a la capa III forman la vía perforante hacia el HC) y IV (que recibe la eferencia desde el HC) de manera que el HC queda aislado de la neocorteza. (Álvarez, 2008)

Por otro lado, existe la hipótesis del estrés oxidativo El alto consumo de oxígeno del cerebro, que utiliza un 20% más de oxígeno que otros tejidos respiratorios mitocondriales, significa que el cerebro es más vulnerable al estrés oxidativo. La neurona es la unidad funcional básica del cerebro, que contiene una gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Puede interactuar con ROS (especies reactivas de oxígeno), lo que lleva a la reacción de peroxidación de lípidos y apoptosis molecular, además, una menor cantidad de glutatión en las neuronas también es una de las causas de la lesión por estrés oxidativo. (Kumar Thakur, y otros 2018)

## SÍNTOMAS

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen síntomas y signos de demencia. La primera manifestación más común de la enfermedad de Alzheimer es la pérdida de memoria a corto plazo (p. ej., haciendo preguntas repetitivas, con frecuencia extravían objetos u olvidan citas). Otros déficits cognitivos tienden a afectar múltiples funciones, como por ejemplo las siguientes: Deterioro del razonamiento, dificultades para el manejo de tareas complejas y falta de criterio (p. ej., ser incapaz de gestionar la cuenta bancaria, mal manejo de las decisiones financieras) (Huang 2019)

También la disfunción del lenguaje (p. ej., dificultad para pensar en palabras comunes, errores al hablar y/o escribir), la disfunción visuoespacial (p. ej., incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes). La enfermedad de Alzheimer progresa gradualmente, pero puede mantenerse estable durante ciertos períodos. Los trastornos de conducta (p. ej., vagar, agitación, gritos, ideación persecutoria) son frecuentes (Huang 2019).

A su vez, entre otros signos y síntomas de la enfermedad de Alzheimer se encuentran: hay problemas para completar tareas diarias en el hogar o trabajo, confusión con respecto a los lugares o el paso del tiempo, mal juicio al tomar decisiones, retraerse de eventos laborales o compromisos sociales, cambios de humor, con depresión u otros cambios en el comportamiento y la personalidad (Mayo Clinic 2019).

Durante la etapa intermedia, los pacientes se vuelven incapaces de aprender y recordar nueva información. La memoria de los eventos remotos se reduce pero no se pierde totalmente. Los pacientes pueden requerir ayuda para las actividades básicas de la vida cotidiana (p. ej., bañarse, comer, vestirse, higienizarse). La sensación o la percepción alteradas pueden culminar en una psicosis con alucinaciones e ideas delirantes paranoides y persecutorias. Con frecuencia, se desorganizan los patrones de sueño (J. Huang 2019).

En la etapa tardía, los pacientes no pueden caminar, alimentarse solos ni realizar ninguna otra actividad de la vida diaria; pueden volverse incontinentes. Se pierde por completo la memoria reciente y remota. Pueden ser incapaces de tragar. Corren el riesgo de desnutrición, neumonía (especialmente debida a aspiración) y úlceras por decúbito. Como dependen completamente de los otros para su cuidado, a menudo es necesaria la colocación en un centro de cuidados prolongados. Finalmente, los pacientes quedan mudos (J. Huang 2019).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la EA se necesitan descartar condiciones como infecciones, deficiencia vitamínica, problemas tiroideos, tumores cerebrales, efectos secundarios de fármacos y depresión. Además de evaluar la memoria y habilidades cognitivas, puede realizarse una tomografía computarizada o una resonancia magnética. El diagnóstico clínico de EA no siempre es fiable, especialmente en etapas medias, un marcador bioquímico para la enfermedad sería un avance significativo. Se requieren biomarcadores para mejorar la sensibilidad y monitorizar la actividad biológica de la EA en términos neuronales y de tiempo de progreso de la enfermedad (Herrera Rivero, y otros 2010).

Para diagnosticarte demencia de Alzheimer, los médicos evalúan tus signos y síntomas y realizan varias pruebas.

Algunos de los primeros signos y síntomas de demencia de Alzheimer son:

- Deterioro de la memoria, como por ejemplo, dificultad para recordar eventos
- Dificultad para concentrarse, planificar o resolver problemas

- Problemas para completar tareas diarias en el hogar o en el trabajo
- Confusión con respecto a los lugares o el paso del tiempo
- Dificultades visuales o de espacio, como por ejemplo, no comprender distancias al conducir, perderse o poner cosas en lugares equivocados
- Problemas de lenguaje, como por ejemplo, problemas para encontrar palabras o vocabulario reducido al hablar o escribir
- Mal juicio al tomar decisiones
- Retraerse de eventos laborales o compromisos sociales
- Cambios de humor, como depresión u otros cambios en el comportamiento y la personalidad (Clinic 2019)

El diagnóstico se realiza determinando la presencia de ciertos síntomas y descartando otras causas de demencia. Esto implica una cuidadosa evaluación médica, incluyendo una historia médica completa, pruebas del estado mental, un examen físico y neurológico, exámenes de sangre y exámenes de diagnóstico por imágenes del cerebro, incluyendo: Imágenes por tomografía computarizada de la cabeza, RMN de la cabeza y PET y PET/CT de la cabeza. (RadiologyInfo 2020)

Para diagnosticar demencia de Alzheimer, los médicos realizan pruebas para evaluar el deterioro de la memoria y otras habilidades de razonamiento, determinar las capacidades funcionales e identificar cambios en la conducta. También llevan a cabo una serie de pruebas para descartar otras posibles causas de deterioro, incluso pueden solicitar análisis de laboratorio o pruebas de diagnóstico por imágenes del cerebro adicionales, o indicarte análisis de memoria. Un diagnóstico preciso de demencia de Alzheimer es un paso importante para garantizar que obtengas el tratamiento. (Mayo Clinic 2019)

#### **Los criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer:**

A. desarrollo de múltiples déficits cognitivos

1 deterioro de la memoria

2 una o mas de las siguientes alteraciones cognitivas:

- a. Afasia
- b. Apraxia
- c. Agnosia
- d. Alteración de la ejecución

B. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo

C. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provoca déficit de memoria y cognitivos como por ejemplo: enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia, tumor.

D. Enfermedades que provocan demencia (Gutierrez 2015)

La Enfermedad de Alzheimer se diagnostica en base a criterios clínicos y su diagnóstico precoz, en fases prodrómicas, continúa siendo un reto. Las pruebas complementarias que se realizan rutinariamente ante un caso de sospecha no van dirigidas a evidenciar la presencia de la enfermedad, sino a descartar otros procesos que pueden producir un cuadro clínico similar. Los nuevos criterios para el diagnóstico de la EA ya incluyen los 4 tipos de biomarcadores como criterios "de apoyo" para el diagnóstico de la enfermedad estos son: las pruebas de laboratorio, la neuroimagen estructural, la neuroimagen funcional y la neuroimagen molecular. (Menéndez 2017)

#### **TRATAMIENTO**

El tratamiento farmacológico de la EA debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de las demencias. El diagnóstico se basará en criterios aceptados (DSM-IV o NINCDS-ADRDA) y debe iniciarse solamente cuando se pueda identificar un cuidador que controle en forma regular la toma del fármaco por parte del paciente. El seguimiento regular del paciente debe incluir escalas de valoración cognitiva como el MMSE (test de Folstein) para monitorizar la respuesta al mismo y la progresión de la enfermedad deberían ser una parte integral del manejo. (Locanto 2015)

Hasta el momento, no hay intervenciones terapéuticas establecidas que hayan sido eficaces para detener la progresión o revertir el deterioro neuronal causado por la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, hay algunos fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, EE. UU.) que detienen o ralentizan temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual. Tres de los medicamentos son inhibidores de la colinesterasa: donezepilo, rivastigmina y galantamina. (Cabrera et al.)

Ensayos clínicos sugieren que la rivastigmina (parches) tiene un significativo efecto en la memoria y el conocimiento, sobre todo en pacientes con EA leve a moderada. La galantamina es un extracto de flores y bulbos de lilas y plantas relacionadas. Es un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa y parece mejorar la neurotransmisión central. Su efecto es equivalente al del donezepilo (Cabrera 2014).

Existen otras terapias no farmacológicas, como los programas de estimulación cognitiva. Este tipo de intervenciones son una importante ayuda para potenciar las capacidades cognitivas aún preservadas y compensar aquellas más afectadas. Las actividades que pueden resultar útiles como formas de estimulación cognitiva son muy numerosas, entre ellas, las de reminiscencia, o las llamadas de "orientación en la realidad", que facilitan la conexión de la persona con su entorno. (Maragall, 2021)

El abordaje no farmacológico de las demencias se refiere a distintos tipos de intervenciones llevadas a cabo por profesionales, que se practican desde hace muchos años. A diferencia de los tratamientos farmacológicos, la eficacia de las intervenciones no farmacológicas resulta difícil de demostrar. Este hecho se debe, por un lado, a una menor inversión y financiación en este tipo de terapias y, por el otro, a una mayor dificultad para mostrar sus efectos, de forma objetiva e inequívoca. No obstante, que no exista suficiente evidencia científica no significa que no funcionen o no puedan ser recomendados (Maragall 2019).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez Sánchez Mario, et al. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer Rev Mex Neuroci 2008; 9(3): 196-201. Obtenido en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn083f.pdf>

Álvarez SM, Pedroso I. «Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer .» Revista Mexicana de Ne Cabrera, M., Martínez, R., Gutiérrez, A., Hakim. D. & Pérez, G. 2014. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. Scielo: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000300016urociencia](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016urociencia), 2008: 1-6.

Betsaida, Angela. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. diciembre de 2019. [https://www.news-medical.net/health/Alzheimers-Disease-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Alzheimers-Disease-Epidemiology-(Spanish).aspx) (último acceso: 18 de noviembre de 2021).

Cabrera, Marco J. Albert. «Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad.» Revista Cubana de Farmacia, 2014.

Clinic, Mayo. Diagnosticar enfermedad de Alzheimer: cómo se diagnostica la enfermedad de Alzheimer. 19 de abril de 2019. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048075>.

Dra. Sara Pura Terrado Quevedo, D. O. (4 de octubre-diciembre de 2007). redalyc.org. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/5517/551757327016.pdf>

Grontvedt, Goril Rolfseng, Tobias Navarro Schröder, Sigrid Botne Sando, Linda White, Geir Bråthen, and Christian F. Doeller. 2018. "Alzheimer's Disease." Current Biology: CB 28 (11): R645–49. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.080>

Gutierrez, Carlos. «elsevier.» elsevier. 2015. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-alzheimer-guia-practica-clinica-S185300281170026X>.

Herrera Rivero , Marisol, María Elena Hernández Aguilar, Jorge Manzo, y Gonzalo Emiliano Aranda Abreu. Programa de Neurobiología y Doctorado en Ciencias Biomédicas. 2010. [https://www.researchgate.net/profile/Marisol-Herrera-Rivero/publication/45276395\\_Alzheimer's\\_disease\\_Immunity\\_and\\_diagnosis/links/0912f50e5aaae958fd000000/Alzheimers-disease-Immunity-and-diagnosis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marisol-Herrera-Rivero/publication/45276395_Alzheimer's_disease_Immunity_and_diagnosis/links/0912f50e5aaae958fd000000/Alzheimers-disease-Immunity-and-diagnosis.pdf).<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2014/rcf143p.pdf>

Huang, Juebin. «Manual MSD.» Enfermedad de Alzheimer. diciembre de 2019. <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-neuro/C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer> (último acceso: noviembre de 2021).

Kumar Thakur, Ajit, Parul Kamboj, Kritika Goswami, y Karan Ahuja. «Fisiopatología y tratamiento de la enfermedad de alzheimer: descripción general.» Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 2018: 226-235.

Locanto, Dr. Oscar Lopez. 2015. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2015000200003&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2015000200003&script=sci_arttext&tlng=pt).

Maragall, Fundación Pasqual. 2019. "El Tratamiento No Farmacológico En La Enfermedad de Alzheimer." Blog.fpmaragall.org. May 3, 2019. <https://blog.fpmaragall.org/tratamiento-no-farmacologico-alzheimer>.

Marco J. Albert Cabrera, R. M. (Jul-set de 2014). Obtenido de Scielo: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000300016](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016)

Menéndez, Manuel. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias. 05 de 03 de 2017. <http://www.imed.pub/ojs/index.php/biomed/article/view/2263/2018>.

&nbsp; Neuropsicología, S. Cielo Neuropsiquiatría y Neurociencias. Año 2020

Nilton Custodio, Rosa Montesinos, Jorge O. Alarcón. 2018. "Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia". Revista de Neuropsiquiatría. 81(4): 235-250. DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>

Nohemi Meza . Enfermedad de Alzheimer precoz vs tardío. Revista

Ocejo, Beatriz. «El Alzheimer una enfermedad que no debe quedar en el olvido.» Junta de beneficencia de Guayaquil, 2020.

Radiology (ACR), Radiological Society of North America (RSNA) and American College of. 2020. "Enfermedad de Alzheimer." Radiologyinfo.org. January 16. <https://www.radiologyinfo.org/es/info/alzheimers>.

Robinson, Morgan, Brenda Y. Lee, y Francis T. Hanea. «Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology.» Journal of Alzheimer's Disease 57, n° 2 (2017): 317-330.

Romano, Martín, María Nissen, Noelia Del, Huerto Paredes, and Alberto Carlos. 2007. "ENFERMEDAD de ALZHEIMER." [https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3\\_175.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf).