

Nicolás Parra-Bolaños [1]

Juliana M. Fernández-Medina [2]

Óscar A. Martínez-Restrepo [3]

Funciones neurobiológicas y neuropsicológicas afectadas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer: Implicaciones y consecuencias en la Calidad de Vida

Neurobiological and neuropsychological functions affected in patients with Alzheimer's disease: Consequences and implications in the Quality of Life

Funções neurobiológicas e neuropsicológicas afetadas em pacientes com doença de Alzheimer: Implicações e consequências da Qualidade de Vida

[1] Psicólogo egresado de la Fundación Universitaria Luís Amigó. Medellín, Colombia. Inscrito en el Programa de Máster Universitario de Investigación Científica en Psicología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, España. Departamento de Psicología. Instituto Metropolitano de Educación. Cra. 50 # 57-69. Fono: +57 (4) 512 44 40. Medellín, Colombia. nicolasparrar127@gmail.com.

[2] Psicóloga egresada de la Fundación Universitaria Luís Amigó. Medellín, Colombia. Máster en Neuropsicología de la Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia. Instituto de Dolor de Cabeza y Enfermedades Neurológicas (INDOCEN). Medellín, Colombia

[3]

Psicólogo egresado de la Fundación Universitaria Luís Amigó. Medellín, Colombia. Filósofo egresado de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Instituto Neurológico de Colombia.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), se reconoce como la enfermedad neurodegenerativa con mayor impacto a escala global dentro de todos los sistemas de salud. La EA ataca y daña severamente el Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo alteraciones irreversibles en la función ejecutiva y en todos los procesos psicológicos superiores y motores, afectando la Calidad de Vida (CV) del paciente, desde sus etapas iniciales hasta las etapas de deterioro severo, en donde la EA, generalmente, termina con la vida de la persona que la padece. La EA es una enfermedad de dimensiones pandémicas, que se ubica como la forma más común de demencia, con síntomas tales como cambios en la personalidad, alteraciones en lenguaje, memoria y destrezas cognitivas. Las pruebas científicas para evaluar la CV de personas con EA, resultan hasta la fecha de poca eficacia en los inicios de la enfermedad y aún se carece de adecuados mecanismos de adaptación y apoyo permanente, tanto para las personas con EA como para sus familias, lo que confiere a estas poblaciones índices bajos de CV.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Calidad de Vida; Diagnóstico Temprano; Sistema Nervioso Central; Enfermedad Neurodegenerativa; Deterioro Cognitivo; Genética; Neurotransmisores.

Abstract

Alzheimer's disease (AD), is recognized as a neurodegenerative disease with greater impact on a global scale within all health systems. AD attacks and severely damages Central Nervous System (CNS), causing irreversible changes in executive function and all higher psychological processes and drivers affecting the Quality of Life (QoL) of the patient, from its initial stages to the stages of severe impairment, where AD usually ends the life of the person who has it. AD is a disease of pandemic proportions, which ranks as the most common form of dementia, with symptoms such as personality changes, changes in speech, memory and cognitive skills. Scientific tests that assess the QoL of people with AD to date show little effectiveness in the beginning of the disease and still lack of coping adequate mechanisms and ongoing support, both for people with AD and their families, making these populations to have low rates of QoL.

Key words: Alzheimer's disease; Quality of Life; Early Diagnosis; Central Nervous System; Neurodegenerative Disease; Cognitive Impairment; Genetics; Neurotransmitters.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA), é reconhecido como uma doença neurodegenerativa com maior impacto em escala global em todos os sistemas de saúde. Os ataques da DA e danos gravemente o sistema nervoso central (SNC), causando mudanças irreversíveis na função executiva e todos os processos psicológicos superiores e motoristas que afetam a Qualidade de Vida (QV) do paciente, a partir de seus estágios iniciais para as fases de deficiência grave, onde a DA geralmente acaba com a vida da pessoa que o tem. DA é uma doença de proporções pandêmicas, que classifica como a forma mais comum de demência, com sintomas como mudanças de personalidade, alterações na fala, memória e habilidades cognitivas. Avaliações científicas para avaliar a QV de pessoas com DA, evidência até agora ainda são de pouca eficácia no início da doença e não tem mecanismos de enfrentamento adequados e apoio contínuo, tanto para as pessoas com DA e seus familiares, que confere a essas taxas baixas de populações QV.

Palavras chaves: Doença de Alzheimer; Qualidade de Vida; Diagnóstico Precoce; Sistema Nervoso Central; Doença neurodegenerativa; Comprometimento Cognitivo; Genética; Neurotransmissores.

Agradecimientos.

Los autores agradecen a los Investigadores Científicos, José Alejandro Aristizábal en la Universidad de Jaén, España y a Julián Alejandro Gaviria, en la Otto-von-Guericke Universität de Magdeburg, Alemania, por sus aportes académicos, técnicos y científicos para la construcción de este artículo.

La enfermedad de Alzheimer, que a partir de ahora nombraremos como EA, es mundialmente reconocida como mal de Alzheimer, y con otros apelativos como, enfermedad de la memoria, enfermedad del olvido, e incluso, demencia senil de tipo Alzheimer. Esta enfermedad ha sido considerada desde la neuropsiquiatría como un tipo de demencia, que tiene lugar tras identificarse una pérdida significativa de funciones cerebrales. Este tipo de demencia, tiende a empeorar a medida que pasa el tiempo, pues es una enfermedad eminentemente neurodegenerativa (Ready & Ott, 2003), que afecta el comportamiento, la memoria y el pensamiento de quienes la padecen. La EA afecta aproximadamente al 20% de las personas mayores de 70 años, aunque hay registros esporádicos de casos de pacientes con EA en edades cercanas a los 40 años.

El daño neuronal en la EA, se presenta a nivel primario, y suele evidenciarse en pacientes que alcanzan o superan los 65 años de edad (Morrison & Lyketsos, 2005; Zekry, Graf, Giannelli, Gold & Michael, 2012; Imtiaz, Tolppanen, Kivipelto & Soininen, 2014; Bennett, Yu & De Jager, 2014), aunque hay reportes de personas mucho menores con dicho cuadro clínico. En el presente

la EA afecta a casi 25 millones de personas alrededor del mundo, y se vislumbra con un crecimiento tan grande, que para las próximas dos décadas, probablemente triplique esta cifra. Debido a que en primer lugar, lo que se ve afectado en la puesta en escena de la EA, es el cerebro, evidentemente hay daño en la sinapsis, por lo que el neurotransmisor que generalmente se ve alterado durante las primeras fases de la EA, es la acetilcolina, la cual se ve interrumpida y alterada en los tejidos microscópicos de las distintas regiones cerebrales por las cuales se comunica. Cualquier clase de alteración sobre este tipo de neurotransmisor, como es la acetilcolina, produce indefectiblemente cambios severos en los procesos de pensamiento, memoria y aprendizaje de personas con EA.

La propensión a padecer de mal de Alzheimer, aumenta considerablemente con el envejecimiento, con la cercanía o parentesco respecto de algún familiar (Schulz & Martire, 2004) que en el pasado haya sufrido esta enfermedad, y asociado a ello es posible encontrar en algunos casos la influencia sobre la EA de genes tales como el alelo APOE-Epsilon4, que se reconoce como Apolipoproteína E, que básicamente es una

molécula perteneciente al grupo de las apoproteínas (Thomas et al., 2005), y que tiene como su componente más representativo a los quilomicrones. La APOE cumple fundamentalmente una función sintetizadora para el cromosoma 19 dentro del cariotipo humano.

Generalmente las poblaciones con EA, presentan como principal factor de riesgo genético, la prevalencia del alelo APOE4, en menor proporción el alelo APOE2, y con un nivel de riesgo intermedio el alelo APOE3. Lo que impone diferencias entre esta variedad de alelos, es el aminoácido 158 y el 112. Asociado a esto se observa en pacientes con Alzheimer, una serie de patrones fisiológicos alterados (Edelman, Fulton, Kuhn & Chang, 2005), tales como la presión arterial alta, los que inciden en la aparición de la EA, y a ello se añade que hay reportes de casos en donde se correlaciona al mal de Alzheimer con lesiones craneoencefálicas leves, las cuales podrían afectar o incrementar las posibilidades de aparición de la EA.

Una serie de factores tales como la ya mencionada presión arterial alta por periodos prolongados, poseer antecedentes de trauma craneoencefálico, aunque sean leves, y en algunos casos, pertenecer al

sexo femenino, pueden incidir en el aumento del riesgo (Todres & Galvin, 2006) que corre una persona de padecer EA. La sintomatología propia del mal de Alzheimer aparece poco antes de los 60 años de edad, lo cual demuestra enormes daños y complicaciones entre más tardía sea la aparición de la EA. La media de edad para el diagnóstico del mal de Alzheimer, se ubica cerca de los 80 años, y hay evidencia de que el rápido avance de la EA se debe en gran medida al hecho de contar con edades dentro de un rango superior a los 60 años, aunque se han encontrado numerosos casos de poblaciones con mal de Alzheimer, con tan solo 40 años de edad.

Entre las posibles variables implicadas en la aparición de la EA, se encuentra el tabaquismo, pues este produce un elevado factor de riesgo en la etiología del mal de Alzheimer. Los alimentos ricos en grasas y el consumo desmedido y perseverante en el tiempo de los mismos, incide en la activación de la EA, y asociado a ello, aunque solo en casos aislados, al hecho de pertenecer a familias muy numerosas (Hoe et al., 2009). A este respecto se recalca que hay variantes de la EA en familias con rasgos endógenos o monoparentales,

como señal característica de aislamiento del mal de Alzheimer a grupos humanos, social y sexualmente, mucho más restringidos en lo relativo a cruces raciales.

Individuos con mal de Alzheimer tienden a presentar en las primeras fases del desarrollo de la enfermedad, síntomas clínicos tales como deficiencias vitamínicas, provocadas probablemente por el desgaste físico producto de edades avanzadas, a lo cual se suman alteraciones en la dieta de estos sujetos, pues no consumen alimentos con la misma frecuencia con que solían hacerlo antes de la aparición de la EA (Ettema et al., 2005), además registran problemas de tiroidismo y depresión leve o moderada. Al sumar todos estos síntomas en una persona con EA y observar los factores conductuales dentro de este perfil, hay claros indicios de pérdida de memoria estrechamente vinculados a los síntomas anteriormente descritos, lo que permite inferir cuadros patológicos correlacionados a la aparición del mal de Alzheimer.

Una vez detectados los síntomas tempranos de la EA, es necesario que un médico especialista en alteraciones motoras o del movimiento, junto con un neurólogo, clasifiquen y jerarquicen la aparición de

eventos como incrementos en la pasividad de la persona, tendencia a dormir mucho más tiempo de lo regular, cambios en los rasgos de personalidad, temores infundados, miedos irracionales, desconfianza (Vellone, Piras, Talucci & Cohen, 2007) y cambios bruscos con respecto a la dependencia de familiares o amigos.

Los cambios en el estado de ánimo son otro de los factores a diagnosticar, pues las personas con mal de Alzheimer tienden a pasar intempestivamente de estados de alegría a estados de tristeza, es por ello, que ha de hacerse un diagnóstico diferencial, para no confundir este síntoma de la EA con trastornos de la personalidad o del ánimo (Baquero et al., 2009) que sean similares. La ubicación espacial de objetos dentro del hogar o del trabajo en sitios inadecuados, es muy propio de individuos con Alzheimer, junto con significativos cambios cognitivos, manifestados en pérdida de habilidades en la memoria episódica y declarativa (Suh, 2009; Roberto de Oliveira, 2010), por lo que es comprensible observar en estos sujetos, parámetros alterados de conducta en cuanto a su ubicación en el tiempo y el espacio.

Diagnóstico Diferencial de la Enfermedad de Alzheimer

Actualmente, las herramientas de diagnóstico temprano para la EA, resultan de poca eficacia, debido a que el mal de Alzheimer no tiene una etiología única localizada, sino que más bien, es multicausal, por lo que se precisa realizar un completo análisis neuropsicológico con baterías tales como el Clock Drawing Test (CDT), el Mini-Mental State Examination (MMSE), la Escala de Lawton y Brody para Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD), el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), el Test Cognitive Disorders Examination (CODEX), el Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF), el Functional Assessment Staging Test (FAST), el Global Deterioration Scale (GDS), el Brief Cognitive Rating Scale (BCRS), y a nivel médico se puede emplear de forma temprana, el examen de recolección de Líquido Cefalorraquídeo (LCR), entre otras muchas pruebas fisiológicas y de imagenología aptas para diagnosticar la EA.

El CDT consiste en la indagación del estado cognitivo actual del paciente, por medio de la ejecución

de tareas simples, en donde lo que se observa son las funciones de ejecución y planificación, por parte del examinado, además de sus habilidades visuales, motoras y constructivas (Rolland, Van Kan & Vellas, 2008; Soto-Pérez, Franco-Martín & Jiménez-Gómez, 2010), y pretende detectar indicios de negligencia contralateral en personas con daño leve, moderado o severo en los lóbulos parietales. Dicha prueba no solo aplica para identificar rasgos propios de la EA, sino también el deterioro cognitivo por áreas. Por otra parte El MMSE es una herramienta práctica y sencilla que permite dilucidar los estados cognitivos de personas con indicios o señales de delirium o algún tipo de demencia (Schulte-Herbrüggen, Scheübl & Hellweg, 2008), registrando así, la capacidad de abstracción, lingüística, perceptual, espacio-temporal, de concentración, de cálculo y de atención en sujetos con EA.

Por su parte, el AIVD, se emplea para medir el nivel de independencia y autonomía en pacientes presuntamente afectados por alguna enfermedad cerebral (Jiménez, 2009), registrando la funcionalidad del individuo en sus diversos entornos sociales, familiares y cotidianos, y se sugiere su uso mayormente en mujeres, debido a que muchas de las actividades examinadas,

son más ejecutadas por mujeres que por hombres. Esta escala es de alta sensibilidad en sus baremos, pero de poca especificidad para medir área por área de desempeño en la EA. La FCSRT, es una prueba altamente utilizada, ya que permite hacer una diferenciación más clara en el paciente, con respecto a su grado de demencia (Gerritsen et al., 2007), si es que la posee, y su nivel de afectación en la memoria. Es un test ampliamente utilizado para cuantificar lo que puntúe el paciente, tanto en su memoria total, como en sus recuerdos libres, y mide la eficiencia en la localización del paciente, junto con la prevalencia del tipo de demencia que puede estar presentando, lo que le confiere un alto grado de precisión diagnóstica. Contiene además, una docena de elementos para ser examinados, los cuales corresponden cada uno a diferentes categorías de evaluación, que permiten cuantificar cinco variables, que son, la identificación, el recuerdo libre, el recuerdo facilitado, el recuerdo diferido libre y el recuerdo diferido facilitado, como las fuentes de información (Josipovic-Jelic & Soljan, 2009) que facilitan el análisis estadístico de las baterías ejecutadas.

La prueba TAVEC, por su parte, brinda elementos muy completos para determinar el grado de

normalidad de un paciente a nivel cognitivo, pues estudia las posibles alteraciones en la memoria de pacientes con síntomas iniciales de demencia, el deterioro en función ejecutiva y si se asocia a ello algún tipo de problema como epilepsia o daño por trauma craneoencefálico. La prueba CODEX, es una sencilla batería que busca la detección temprana del mal de Alzheimer por medio de dos tests simples, aplicados comúnmente por médicos generales, y que no requieren de condiciones sociales o culturales elevadas, por parte del paciente, pues aplica a cualquier población, independientemente de su nivel educativo (De Paula, Guimaraes, Diniz & Forlenza, 2009), pero ha de señalarse, que no provee información precisa sobre la etiología de la demencia.

El FAST se encarga de medir, por medio de una encuesta bastante simple, la presencia o ausencia de dificultades en la funcionalidad de los pacientes evaluados, tanto a nivel objetivo, como subjetivo, con el objeto de determinar si el grado de afectación por demencia es leve, moderado, severo o grave, examinando de este modo el lenguaje, verbal, escrito, y las áreas ocupacionales en la vida del paciente (Koldrack, Luplow, Kirste & Teipei, 2013), en relación a las

funciones de su corteza motora y a su deterioro cortical. La GDS se encarga de medir la afectación global que los pacientes presentan en áreas como el deterioro cognitivo, las deficiencias en la memoria, los defectos cognitivos en rangos que van desde leve, moderado y severo hasta llegar al daño muy grave, lo que permite tener mayor precisión al momento de determinar el grado de afectación que tiene un paciente, no solo a nivel cognoscitivo (Snyder et al., 2014), sino a nivel general.

El BCRS, tiene como objetivo medir el déficit en la concentración, en pacientes con posible diagnóstico de demencia, y anexo a esto, mide la capacidad de atención, problemas en la memoria, problemas de orientación y funcionalidad en la vida cotidiana (Paulsen et al., 2013), lo que la presenta como una prueba bastante completa y práctica para determinar si una persona tiene o no tiene EA, y su etapa de desarrollo. La prueba LCR, es un examen neurofisiológico, que consiste en extraer una muestra del líquido cefalorraquídeo del individuo, para determinar desde el nivel molecular si hay o no presencia, de los primeros signos de la EA (Thies & Bleiler, 2012) en pacientes con indicios de demencia.

La comprensión de la EA remite necesariamente a la prueba LCR, la cual es una batería compuesta por elementos biológicos y neurológicos, y que pretende evaluar los cambios producidos entre las células ependimales y los plexos coroideos (Desai & Parmar, 2012), los cuales cumplen la labor de revestir las áreas correspondientes a las superficies ventriculares. Esta prueba brinda la oportunidad de verificar que la EA no esté asociada a lesiones cerebrales o a daños en la proteína Tau (Pimplikar, Nixon, Robakis, Shen & Tsai, 2010) y en el péptido beta-amiloide, pues los depósitos de esta proteína, se vinculan estrechamente con la aparición de la EA.

La imagenología juega un papel central en la detección del daño causado por el mal de Alzheimer en diversas regiones de la anatomía cerebral (Trojanowski, Arnold, Karlawish, Brunden & Lee, 2012), por lo que es recomendable, al menor indicio de síntomas relacionados con la EA, hacer al paciente Tomografía Axial Computarizada (TAC), Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), Electroencefalograma (EEG) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN), como exámenes no invasivos de observación encefálica (Blennow et al., 2014), que tienen la capacidad técnica y diagnóstica de

determinar el número de zonas afectadas en el cerebro por la EA.

Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer

El reconocimiento de la EA, parte en primera instancia tras la observación de determinados patrones de conducta alterados, como es el caso de encontrar déficits en varias áreas de la cognición, un desmejoramiento progresivo de la función ejecutiva (Lin, Fillit, Cohen & Neumann, 2013) y de los procesos de memoria, lo cual es seguido de daños graduales en funciones cognitivas superiores (Whitehouse, 2014), produciendo así, agnosias, afasias e incluso apraxias. Es preciso hacer una revisión del historial familiar del paciente, para así descartar o considerar factores genéticos que puedan influir en la aparición del mal de Alzheimer.

En casos más avanzados es factible encontrar síntomas claros de alteraciones en la marcha, seguido de mioclonías e hipertonía, lo que se relaciona con la pérdida de peso progresivo, delirios, pérdida del sueño, hasta llegar a alteraciones en la vida sexual (Nikmat & Almashoor, 2013) de la persona con EA. Debido a ello es recomendable hacer una verificación diagnóstica

en el paciente, para comprobar si tiene la capacidad correspondiente a su rango de edad, cultura y proceso evolutivo (Carrillo et al, 2013), pues así es posible medir en el paciente su capacidad para adquirir nuevas informaciones y de evocar las mismas con la facilidad propia de individuos que cognitivamente deben tener ciertos repertorios conductuales según su etapa de desarrollo, y puesto que si se registran deficiencias en esta área, es probable que haya presencia de alteraciones cognitivas y ejecutivas que tienen clara correlación con daños en el SNC como base fisiológica (Grammas, 2011) para la EA.

Desde el componente genético es imprescindible tener en cuenta que el mal de Alzheimer tiene directa influencia por parte de cuatro genes distintos. En primer lugar está la preselinina 2, que se encuentra codificada por un gen específico ubicado en el cromosoma 1. En segundo lugar se detecta, por marcadores genéticos (Solomon et al., 2014), la influencia sobre la EA del cromosoma 21, el cual es precursor del beta-amiloide, que puede generar la aparición temprana del mal de Alzheimer. En tercer lugar, la puesta en escena por triplicado, por parte del gen productor de la apoproteína E, que es directamente responsable de la

emergencia de la EA en sujetos con síndrome de Down o trisomía 21. Como última influencia molecular, cierra esta cadena, el cromosoma 14, con su respectivo gen de preselinina 1 (Madeo & Elsayad, 2013), al cual se le adjudica incidencia directa en los orígenes de la EA para algunas familias que la padecen a edades tempranas de su vida adulta.

Resulta incontrovertible la evidencia que señala a la EA como responsable de un daño neuronal masivo en la masa encefálica, pues esta enfermedad lesiona a la neurona, tanto a nivel de los astrocitos como de las microglías, provocando un deterioro severo en componentes muy específicos de la anatomía neuronal, como las fibras del neurópilo, los ovillos neurofibrilares, la proteína beta-amiloide y en los axones (Thathiah & De Strooper, 2011; Maccioni, Farías, Morales & Navarrete, 2010), lo que sin lugar a dudas afecta todos los mecanismos de memoria y aprendizaje, desencadenando así, de forma inevitable, un deterioro neuroencefálico y cognitivo difícilmente reversible.

Estos daños neuronales generan una afectación de proporciones tan drásticas en la sinapsis, que la comunicación neuronal se ve disminuida en etapas avanzadas del mal de Alzheimer en hasta un 80% de

la totalidad de las redes neuronales disponibles y capaces de hacer sinapsis, lo que indica que la EA, al dañar tantas redes de comunicación interneuronal, produce afectaciones irreversibles (Oremus, Tarride, Clayton & Raina, 2014) en todas las áreas de la vida de personas con EA. Los individuos con mal de Alzheimer, que se encuentran en edades superiores a los 85 años de edad, presentan, a escala global, un índice enorme de posibilidades de ser víctimas de la EA, pues entre el 47 y el 51% de estas poblaciones tienen una fuerte tendencia a sufrir de daño neuronal por injerencia de la EA (Caffo et al., 2014), la cual es, desde un punto de vista epidemiológico y estadístico, la mayor enfermedad neurodegenerativa a nivel mundial.

La pérdida paulatina de la atención, memoria a corto plazo, capacidad de reconocimiento de rostros, memoria espacial, juicio crítico, lenguaje y hasta el control de las capacidades motoras y fisiológicas (González-Naranjo et al., 2014; Donoso, 2007), hacen de la EA la más letal y dañina de todas las enfermedades de etiología cerebral existentes, en tanto que no solo afecta la vida del paciente y sus estados funcionales encefálicos, sino toda la red de apoyo social, personal y familiar que este posee.

Tabla 1. Síntomas conductuales y neurológicos de la Enfermedad de Alzheimer

- Alucinaciones
- Delirios
- Apatía
- Ansiedad
- Depresión
- Alteraciones del sueño
- Agitaciones
- Conducta motora aberrante
- Euforia
- Desinhibición
- Cambios en el apetito
- Irritabilidad
- Problemas tiroidales
- Deficiencias vitamínicas
- Tendencia al consumo de alcohol

El mal de Alzheimer también se precipita debido a un complejo enzimático llamado proteína quinasa activada, o por sus siglas AMPK, la cual actúa como un regulador metabólico que se encarga de la activación de los niveles de energía (Castellani, Zhu, Lee, Smith & Perry, 2009; Rutten & Steinbusch, 2013) en las células nerviosas, y que al alterarse o sobreactivarse, degenera posiblemente en la EA. Las disfunciones metabólicas ocasionadas por la AMPK en las redes neuronales

juegan un rol imperante en las fases primitivas del mal de Alzheimer, pues ocasiona una pérdida significativa de las conexiones sinápticas eléctricas de varias regiones encefálicas (Shewale, Huebinger, Allen & Barber, 2013), las que se deterioran gradualmente a medida que avanza la EA en el tiempo.

En principio, el mal de Alzheimer tiene como función, inhabilitar el adecuado desarrollo de las redes neuronales, lo que incide directamente sobre la muerte celular de las neuronas, pues la proteína beta-amiloide, que actúa como una placa bloqueadora sobre las hendiduras presinápticas y postsinápticas se acumula en las mismas (Babiloni et al., 2013), impidiendo la comunicación neuronal en gran parte de áreas cerebrales encargadas de funciones superiores y motoras, mientras que la proteína Tau (Ramanan & Saykin, 2013; Babiloni et al., 2013), cumple el rol de impedir e inhabilitar las funciones básicas de la neurona, pues la satura con una serie de fibras llamadas marañas, que dañan la estructura misma de las células nerviosas. Es fundamental hacer un completo análisis del pasado del paciente (Fargo & Bleiler, 2014), tanto a nivel de consumo de algún tipo de drogas o sustancias alucinógenas, y descartar lesiones cerebrovasculares

(Solomon et al., 2014) como parte de la serie de evaluaciones que han de rodear el diagnóstico completo y certero del mal de Alzheimer.

Calidad de Vida en Personas con Enfermedad de Alzheimer

La EA alcanza elevados porcentajes de presencia entre las demencias, hasta el punto que abarca hasta en un 70% todos los casos de demencias, lo que la convierte en el tipo de demencia con mayor predominancia (Gauthier, Leuzy, Racine & Rosa-Neto, 2013; Gómez-Gallego, Gómez-Amor & Gómez-García, 2012) entre las enfermedades neurodegenerativas a nivel mundial. En términos generales, todas las demencias, incluyendo al mal de Alzheimer, tienen un componente primario de daño neuronal, que incide en la alteración permanente del funcionamiento cognitivo, con el grave problema diagnóstico que señala a la EA como una enfermedad precursora (Blázquez, Cañete, Tobeña, Giménez-Llort & Fernández-Teruel, 2014), la que aparece de 10 a 20 años antes de que se puedan

hacer exámenes diagnósticos efectivos para la identificación del mal de Alzheimer.

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) de tipo amnésico, es un rasgo de aparición temprana en pacientes que al denotar dicho componente, permiten inferir que en un futuro próximo dichos individuos podrían padecer de EA, pues esto representa elevados índices de factor de riesgo hacia el surgimiento del mal de Alzheimer, dado que el DCL es un síntoma muy típico de personas que han de manifestar la EA en años posteriores a la emergencia del DCL.

Toda enfermedad neurodegenerativa se expresa en fases, y la EA no es la excepción a la regla, es por ello que se enfatiza que el mal de Alzheimer tiene tres etapas. La primera de ellas, es la fase leve, que consiste en una pérdida sustancial de la memoria y de capacidades o habilidades cognoscitivas de forma casi imperceptible en los detalles (Fjell et al., 2014), y que se expresa conductualmente en la vida diaria, en deficiencias en la ejecución de tareas tales como, la conducción de vehículos, diligencias bancarias o de pago de cuentas, tendencia a olvidar preguntas que ya

habían escuchado en repetidas ocasiones (Conde-Sala et al., 2013), tiempo excesivo en la ejecución de funciones motoras finas y gruesas, y cambios en el temperamento, junto a estados de ánimo altamente fluctuantes.

La segunda etapa corresponde a la fase moderada, en la que ya es posible registrar, por herramientas tecnológicas de imagenología, cambios en distintas regiones de la corteza cerebral, junto con alteraciones en el lenguaje, en el procesamiento de la información y en los procesos de pensamiento. Estas alteraciones incluyen dificultades para aprender nuevos contenidos verbales y numéricos, comportamientos paranoicos y tendientes a la obsesión o compulsión ante ciertas tareas cotidianas. La última etapa evolutiva de la EA es la fase severa, que conlleva una degeneración a lo largo y ancho de todo el cerebro, encogiendo y atrofiando las neuronas, dañando los hábitos de autocuidado del paciente (Seneff, Wainwright & Mascitelli, 2011), su lenguaje, capacidad de comunicación, y termina destruyendo la memoria en todos sus niveles, hasta provocar disfunciones a nivel global en todo el organismo, lo que culmina con el deceso del paciente.

Tabla 2. Características Neuropsiquiátricas de la Enfermedad de Alzheimer

- Anomias
- Deficiencias en codificación de la información
- Alteraciones en la capacidad de almacenamiento
- Parafasias
- Disminución de la norepinefrina
- Deficiencias cognitivas
- Alteraciones en el sistema motor
- Daños significativos en lóbulo frontal
- Alteraciones considerables en lóbulo parietal
- Deterioro elevado en lóbulo temporal
- Daños permanentes en lóbulo occipital
- Disminución neuronal en la corteza

En lo relativo a CV, el mal de Alzheimer no es una condición incapacitante solo por sus efectos a nivel neurológico, sino que es evidente que la CV de pacientes con EA queda visiblemente afectada en todo el componente de relaciones humanas, y no solo la de ellos, sino también en gran medida la vida anímica y emocional de sus cuidadores y familiares (León-Salas et al., 2013; Serrani, 2012). La variable edad, juega un papel decisivo al momento de la aparición del mal de Alzheimer, dado que muchos de ellos oscilan en edades entre 64 a 74 años, como el rango de edad más

susceptible de aparición de sintomatologías ceñidas al cuadro clínico de la EA.

El concepto de CV ha de ser un elemento indispensable para todos los sistemas de gobierno y de salud, tanto de los países desarrollados, como de los países en vías de desarrollo, pues este tópico de investigación y estudio, tan recientemente generado en la historia moderna de la humanidad, resulta de vital relevancia al presente, debido a los aportes cuantitativos y cualitativos que produce para poseer conocimientos claros y precisos, a cerca de las necesidades emocionales, psicológicas y perceptuales que tienen los pacientes con mal del Alzheimer (García-Alberca, 2012), y de las herramientas en la vida diaria que la CV, dentro del marco de la psicología de la salud, puede aportar para elevar significativamente la calidad en la vida de personas con enfermedades neurodegenerativas.

Debido a que la CV es en principio subjetiva, han de considerarse en los pacientes con mal de Alzheimer, sus concepciones y asunciones a cerca de la felicidad, el bienestar y la funcionalidad (Aprahamian, Stella & Forlenza, 2013) de sus vidas, tras ser diagnosticados con EA, pues de este modo es posible cuantificar por medio de baterías como el EQ-5D, el grado

de afectación que las personas con mal de Alzheimer registran, personal e individualmente, en la cotidianidad. Considerando que la CV se mide desde tres dimensiones distintas, como son la psicológica, la social y la física (Hinchado, 2013), es comprensible aseverar que la salud solo puede entenderse desde una perspectiva más amplia, cuando se estudian las percepciones de los afectados por EA en las ya mencionadas dimensiones, pues ahondar en ellas y en el sistema de valores del paciente como herramienta útil, para que se pueda sobrellevar temporalmente el mal de Alzheimer, permite diseñar y reelaborar los proyectos de vida de estas personas, para que consigan una adaptación cognitiva (Jack et al., 2013), y comportamental a sus nuevas condiciones de vida. La identificación del dolor crónico y del sufrimiento en pacientes con EA, es vital para buscar paliativos farmacológicos, médicos y psicológicos que propendan por el bienestar físico y emocional de estos sujetos, pues aunando fuerzas entre las ciencias de la salud, la tecnología y la cultura, es factible conseguir incrementos significativos en la CV de estos individuos.

Prevención y Tratamientos

La investigación en torno al mal de Alzheimer, ya sobrepasa los 100 años de trabajos, desde que científicos de renombre, como Emil Kraepelin y Alois Alzheimer observaron por vez primera ese fenómeno médico tan popular en la contemporaneidad, y pese a que ya ha transcurrido más de un siglo desde los primeros reportes científicos de esta enfermedad, aún no se encuentra ninguna etiología o patogénesis única y exclusiva (Marek et al., 2013) como base y pilar unívoco de la EA, ni tampoco se ha conseguido una cura eficaz para la misma. Desde la farmacología, han aparecido hasta la fecha varios medicamentos para ayudar a aliviar el mal de Alzheimer en los pacientes (Comesaña & González, 2009), o para atenuar algunos síntomas, más en ningún caso, los fármacos empleados, pese a que son muy numerosos, tienen utilidad comprobada para combatir eficientemente la EA.

El primero de esta larga lista de medicamentos, es la tacrina, que básicamente cumple la función de inhibir una enzima conocida como colinesterasa (Cardinali, Furio & Brusco, 2010), y que como efecto

produce de forma primaria, mejorías leves a nivel cognoscitivo en los pacientes, tanto en las funciones superiores del pensamiento, la memoria, los procesos atencionales como en los movimientos motores finos, aunque tiene como desventaja que tras un consumo de frecuencia diaria, por más de un año, no genera ningún tipo de reversión o ralentización de la EA en pacientes que toman dicho medicamento.

Los más comunes inhibidores de colinesterasa son la galantamina, la memantina, el donepezilo, y la rivastigmina, todos ellos usados desde la fase moderada (Dong, Duan, Hu & Zhao, 2012), hasta la fase más severa del mal de Alzheimer, aunque como efectos colaterales producen en el paciente que los consume, una serie de síntomas como diarrea, náuseas, pérdida de apetito y vómitos.

La cerebrolisina, conocida bajo el término genérico de renacenz, es un compuesto activado de péptidos que emulan el efecto y la labor de los factores neurotróficos, los que tienen como tarea mantener la supervivencia y longevidad de las neuronas, optimizando la comunicación entre redes neuronales, lo cual retarda levemente la evolución de la EA, tanto a nivel

fisiológico como a nivel comportamental. El continuo y riguroso acompañamiento por parte de los familiares y los cuidadores (Beerens, Zwakhalen, Verbeek, Ruward & Hamers, 2013) de las personas con mal de Alzheimer, deben revisarse constantemente, pues la persona con EA, no todas las veces es capaz de llevar un control riguroso, sobre su propio consumo de medicamentos.

En el mercado actualmente, es bien conocido por todos, que no solo hay presencia de fármacos probados científicamente por las grandes farmacéuticas, sino que existen tratamientos alternativos, que aunque en su gran mayoría no cumplen con los criterios y parámetros establecidos por la comunidad científica mundial, aun así pueden tener ciertas ventajas (Chancellor, Duncan & Chatterjee, 2014) para la salud de pacientes con EA, y entre ellos se cuentan el Omega 3, la Coenzima Q10, el Tramiprosato, la Huperzina A, la Fosfatidilserina e incluso, el Ginkgo Biloba, entre algunos de los más populares tratamientos alternativos para la EA, y aunque probablemente solo cumplan su labor como una pequeña e ínfima ayuda durante las fases iniciales de la EA, seguramente también cuentan como efecto placebo en pacientes que todavía no

tienen un deterioro masivo a nivel encefálico (Weiner et al., 2013) por causa del mal de Alzheimer.

Hay una amplia gama de tratamientos no farmacológicos, que en menor grado podrían contribuir en ciertos pacientes con mal de Alzheimer a mejorar su CV (Lucas-Carrasco, 2012), entre las que está la musicoterapia, la terapia asistida por perros lazarillos, la equinoterapia, la delfinoterapia, las terapias con danzas, entre muchas otras. Pese a que no hay evidencia que avale a alguno de los múltiples tratamientos no dependientes de fármacos que existen hasta la fecha, puede aseverarse que aunque los tratamientos anteriormente mencionados no son ni parte de las ciencias de la salud, ni de las ciencias del comportamiento, podrían proporcionar una ayuda significativa a pacientes con EA, dependiendo de la percepción que los mismos tengan de ellas, al menos en sus etapas primigenias. Es fundamental la actitud del paciente con EA, ya que con adecuadas redes de apoyo social, familiar, laboral y ocupacional, estas personas, pueden ser agentes activos en su propio tratamiento de la enfermedad, y ya no solo simples pacientes en espera de un tratamiento.

Es necesario tomar varias medidas cautelares para prevenir que la aparición del mal de Alzheimer resulte altamente dañina, al menos al comienzo de la sintomatología de la enfermedad. Entre las principales recomendaciones se encuentra el cuidado de los riesgos de enfermedad vascular, al proporcionarle al paciente una dieta alimenticia balanceada, junto con actividad deportiva e intelectual cotidiana (Stamps, Bartoshuk & Heilman, 2013), de modo que le permitan a personas con EA en fases iniciales, retrasar el proceso de su condición y alcanzar una mejor CV en los primeros años de desarrollo del mal de Alzheimer.

Conclusiones

Resulta evidente que debido a la gran cantidad de población longeva que está emergiendo en la contemporaneidad, y gracias a las enormes ventajas de salud y seguridad ofrecidas por la modernidad, hayan aumentos dramáticos en el incremento de edad, en poblaciones de muchas regiones del globo, y pese este factor altamente positivo, surge la EA, que se ha considerado como una enfermedad de dimensiones pandé-

micas, como ya se ha aseverado (Yamasaki, Muranaka, Kaseda, Mimori & Tobimatsu, 2012), y que aún, con todos los avances médicos, químicos y farmacológicos, no ha podido erradicarse, ni mucho menos regularse en sus etapas severas. Tan solo en los Estados Unidos, el abordaje de personas con mal de Alzheimer consume cantidades del Producto Interno Bruto (PIB), superiores a los 210 billones de dólares americanos cada año, eso sin agregarle el gasto del resto de naciones desarrolladas a ese respecto, lo cual se estima en valores cercanos a los 900 billones de dólares americanos, para ayudar a solventar los gastos producidos por la EA alrededor del mundo.

Como parte del trabajo realizado con pacientes que padecen mal de Alzheimer, han de considerarse los ámbitos familiar y laboral (Pouyet, Giboreau, Benattar & Cuvelier, 2014) como indispensables, si es que se pretende mejorar la CV de pacientes que sufren EA, dado que son los dos pilares necesarios para conseguir mejorías en las redes de apoyo social, personal y ocupacional de estas personas, asociado a que tenga especial consideración el tópico referente al bienestar financiero, y a la búsqueda de maneras alternativas

de readaptar a estas poblaciones, para que puedan devengar recursos para ellos mismos (Willatt, 2011), para sus familias y para el estado, pero según la fase de EA en la cual se encuentren, de modo que se sientan útiles y en la práctica, puedan ser efectivamente útiles, y no solo considerados como pacientes o como personas en situación de discapacidad vitalicia, o aún peor, como impedidos de toda actividad productiva y gratificante, debido a su condición.

Existen en la actualidad una serie de tratamientos de corte cognitivo y comportamental, de gran utilidad para ayudar a mejorar la CV de personas con EA, entre los que se cuentan la recuperación espaciada, la imaginación de orden visual, la diseminación de pistas, las ayudas ambientales o externas, el aprendizaje por tareas, la rehabilitación neuropsicológica, las terapias de aceptación y compromiso, terapias de estimulación visual, métodos psicoeducativos guiados de abstracción y concreción, terapias orientadas a las manualidades, el arte y demás labores creativas, además de la actividad física y deportiva, musicoterapia, arteterapia y estimulación cognitiva (De los Reyes, Arango, Perea & Ladera, 2012) en ambientes predise-

ñados, que fomenten mejorías significativas en la CV de individuos con mal de Alzheimer.

Es de especial consideración, la elevada tasa de crecimiento de la EA entre poblaciones de Europa, de gran parte de Occidente y de Latinoamérica, por cuanto la CV de la población general aumenta, se maximizan las probabilidades de que hasta un 70% de las personas con altos índices de longevidad, puedan sufrir mal de Alzheimer, lo que sin duda constituye a esta enfermedad neurodegenerativa en una pandemia, la que puede llamarse sin lugar a dudas, como la pandemia del siglo XXI, pues así ha sido denominada en muchos casos, y de hecho, quizá si sea la mayor de todas en el presente siglo con respecto a otras épocas, considerando las perspectivas que al futuro tiene.

Resulta paradójico que pese al dramático crecimiento y desarrollo de las naciones industrializadas, las cuales conllevan mejorías significativas en la CV de sus respectivas poblaciones, no consigan con más de 50 años de investigación, mejorar la CV de pacientes con EA de manera igualmente dramática, sino que por el contrario, a medida que la longevidad de Occidente y del Oriente desarrollado aumentan, por causa de los

múltiples factores de protección existentes y en pleno funcionamiento. La CV de poblaciones enteras con mal de Alzheimer sigue siendo un problema de salud pública que no alcanza a ser solucionado solo con el diagnóstico temprano de dicha enfermedad.

Los enormes problemas encontrados en los sistemas de salud pública, de naciones en vías de desarrollo, y de naciones desarrolladas, pero que delegan todas las funciones de la atención a pacientes con enfermedades inusuales o con enfermedades neurodegenerativas, ha desencadenado en la lamentable situación de relegar la atención, prevención y tratamiento de personas con afectaciones graves de salud, como las anteriormente citadas, incluyendo sumas económicas imposibles de asumir para las Familias de personas con enfermedades como el Alzheimer, a entidades privadas prestadoras de servicios de salud y a agentes externos que carecen de las herramientas y las tecnologías necesarias para abordar el curso evolutivo de las enfermedades neurodegenerativas.

Una de las mayores dificultades encontradas para generar y diseminar tratamientos científicos efectivos y accesibles para individuos de todas las condiciones

y estratificaciones sociales, que padezcan de enfermedades neurodegenerativas, es la falta de políticas de salud pública, que sean claras, definidas, precisas y equitativas, y también nos encontramos con el hecho de que en la mayor parte de los llamados países del tercer y hasta cuarto mundo, no se genera investigación creativa e innovadora sobre la Enfermedad de Alzheimer, lo que incide en que estas regiones del globo, manifiesten una conducta de escasa iniciativa investigativa y prosocial, reemplazándola por comportamientos eminentemente políticos, que tienden hacia el asistencialismo, como la figura central de sus paradigmas, en los que se reflejan parámetros culturales de incompetencia y una falta casi total, de iniciativas generadoras de desarrollo tecnológico, neurocientífico y social para mejorar la CV de personas que padecen EA, y que hasta la fecha no encuentran soluciones viables y replicables, para dar salida a sus problemas de salud, los que ya hace décadas no son problemas aislados, sino que son problemáticas globales de salud pública que nos competen a todos.

Para tales fines se sugiere la validación y ejecución de baterías de CV y de neuropsicología, que puedan ser aplicadas consistentemente a poblaciones mayores de 40 y 50 años respectivamente, con el objeto de determinar con anticipación y precisión los signos de la enfermedad, para así diseñar programas de preparación y adaptación, orientados a aumentar la CV de personas con EA, sus cuidadores y sus familias, y todo ello ligado a una labor transdisciplinaria de las ciencias sociales y de la salud, dispuestas a aportar metodologías experimentales que permitan cambiar esta situación.

Received: 24/06/2014
Accepted: 10/09/2014

Referencias

- Aprahamian, I., Stella, F., & Forlenza, V. (2013). New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? *Indian Journal of Medical Research*, 138: 449-460.
- Babiloni, C., Del Percio, C., Bordet, R., Bourriez, J.L., Bentivoglio, M., Payoux, P., et al. (2013). Effects of acetylcholinesterase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients. *Clinical Neurophysiology*, 124: 837-850. Doi:10.1016/j.clinph.2012.09.017.
- Baquero, M., Peset, V., Burguera, J.A., Salazar-Cifre, A., Boscá-Blasco, M.E., Del Olmo-Rodríguez, et al. (2009). Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 49 (7): 337-342.
- Beerens, H.C., Zwakhalen, S., Verbeek, H., Ruwaard, D., & Hamers, J. (2013). Factors associated with quality of life of people with dementia in long-term care facilities: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies*, 50: 1259-1270. Doi:10.1016/j.ijnurstu.2013.02.005.
- Bennett, D.A., Yu, L., & De Jager, P.L. (2014). Building a pipeline to discover and validate novel therapeutic targets and lead compounds for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, 88: 617-630. Doi:10.1016/j.bcp.2014.01.037.
- Blázquez, G., Cañete, T., Tobeña, A., Giménez-Llort, L., & Fernández-Teruel, A. (2014). Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3 x TgAD) mice: Effects of environmental enrichment and sexual dimorphism. *Behavioural Brain Research*, 268: 185-201. Doi:10.1016/j.bbr.2014.04.008.
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A.M., Lewczuk, P., De León, M.J., & Hampel, H. (2014). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 1-12. Doi:10.1016/j.jalz.2014.02.004.

- Caffo, AO., Hoogeveen, F., Groenendaal, M., Perilli, VA., Damen, M., Stasolla, F., et al. (2014). Comparing two different orientation strategies for promoting indoor traveling in people with Alzheimer's disease. *Research in Developmental Disabilities*, 35: 572-580.
- Cardinali, DP., Furio, AM., & Brusco, LI. (2010). Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Current Neuropharmacology*, 8 (3): 218-227.
- Carrillo, MC., Brashear, HR., Logovinsky, V., Ryan, JM., Feldman, HH., Siemers, ER., et al. (2013). Can we prevent Alzheimer's disease? Secondary "prevention" trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9: 123-131. Doi:10.1016/j.jalz.2012.12.004.
- Castellani, RJ., Zhu, X., Lee, HG., Smith, MA., & Perry, G. (2009). Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Reductionist versus Expansionist Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 10: 1386-1406. Doi:10.3390/ijms10031386.
- Chancellor, B., Duncan, A., & Chatterjee, A. (2014). Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*, 39: 1-11. Doi:10.3233/JAD-131295.
- Comesaña, A., & González, M. (2009). Evaluación neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer: Memoria episódica y semántica. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 3 (2), 199-223.
- Conde-Sala, JL., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Juncadella-Puig, M., & Moreno-Cordón, L. (2013). Clinical Differences in Patients with Alzheimer's Disease According to the Presence or Absence of Anosognosia: Implications for Perceived Quality of Life. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33: 1-3.
- De los Reyes, CJ., Arango, JC., Rodríguez, MA., Perea, MV & Ladera, V. (2012). Rehabilitación cognitiva en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *Psicología desde el Caribe*, 29 (2): 421-455.

- De Paula, VJ., Guimaraes, FM., Diniz, BS., & Forlenza, OV. (2009). Neurobiological pathways to Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 3 (3): 188-194.
- Desai, KD., & Parmar, S. (2012). Effective early detection of Alzheimer's and Dementia disease using Brain MRI Scan Images. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2 (4): 414-417.
- Dong, S., Duan, Y., Hu, Y., & Zhao, Z. (2012). Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of amyloid cascade hypothesis. *Translational Neurodegeneration*, 1 (1): 1-18.
- Donoso, A. (2007). Deterioro y demencia: Orientación para médicos no especialistas. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 1 (2), 115-126.
- Edelman, P., Fulton, BR., Kuhn, D., & Chang, CH. (2005). A comparison of three methods of measuring dementia-specific Quality of Life: Perspectives of residents, staff, and observers. *The Gerontologist*, 45 (1): 27-36.
- Ettema, TP., Drees, RM., De Lange, J., Ooms, ME., Mellenbergh, GJ., & Ribbe, MW. (2005). The concept of quality of life in dementia in the different stages of the disease. *International Psychogeriatrics*, 17 (3): 353-370. Doi:10.1017/S1041610205002073.
- Fargo, K., & Bleiler, L. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer & Dementia*, 10: e47-e92. Doi:10.1016/j.jalz.2014.02.001.
- Fjell, AM., McEvoy, L., Holland, D., Dale, AM., & Walhovd, KB. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 117: 20-40. Doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004.
- García-Alberca, JM. (2012). Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología*, 8: 1-8. Doi:10.1016/j.nrl.2012.10.002.

- Gauthier, S., Leuzy, A., Racine, E., & Rosa-Neto, P. (2013). Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Progress in Neurobiology*, 110: 102-113. Doi:10.1016/j.pneurobio.2013.01.003.
- Gerritsen, DL., Ettema, TP., Boelens, E., Bos, J., Hoogeven, F., De Lange, J., et al. (2007). Quality of Life in Dementia: Do Professional Caregivers Focus on the Significant Domains? *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 22 (3): 176-183.
- Gómez-Gallego, M., Gómez-Amor, J., & Gómez-García, J. (2012). Validation of the Spanish versión of the QoL-AD scale in Alzheimer disease patients, their carers, and health professionals. *Neurología*, 27, (1): 4-10.
- González-Naranjo, P., Pérez-Macias, N., Campillo, NE., Pérez, C., Arán, VJ., Girón, R., et al. (2014). Cannabinoid agonists showing BuChE inhibition as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 73: 56-72. Doi:10.1016/j.ejmech.2013.11.026.
- Grammas, P. (2011). Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 8 (26): 1-12.
- Hinchado, IO. (2013). Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): Diferentes percepciones del paciente con deterioro cognitivo y su cuidador. Resultados parciales del estudio "neurodemencia". *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 2 (1): 237-246.
- Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., Woods, B., Challis, D., & Orrell, M. (2009). Changes in the Quality of Life of People With Dementia Living in Care Homes. *Alzheimer Journal*, 23 (3): 285-290.
- Imtiaz, B., Tolppanen, AM., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology*, 88: 661-670. Doi:10.1016/j.bcp.2014.01.003.
- Jack, CR., Knopman, DS., Jagust, WJ., Petersen, RC., Weiner, MW., Aisen, PS., et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology*, 12: 207-216.

- Jiménez-Porras, V. (2009). Inhibidores de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 66 (588): 203-206.
- Josipovic-Jelic, Z., & Soljan, I. (2009). Alzheimer's disease patients: quality of life in the Republic of Croatia. *Bratisl Lek Listy*, 110 (11): 705-709.
- Koldrack, P., Luplow, M., Kirste, T., & Teipel, S. (2013). Cognitive assistance to support social integration in Alzheimer's disease. *Geriatric Mental Health Care*, 1: 39-45. Doi:10.1016/j.gmhc.2013.04.005.
- León-Salas, B., Olazarán, J., Cruz-orduña, I., Agüera-Ortiz, L., Dobato, JL., Valentí-Soler, M., et al. (2013). Quality of life (QoL) in community-dwelling and institutionalized Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57: 257-262. Doi:10.1016/j.archger.2013.04.013.
- Lin, P.J., Fillit, H.M., Cohen, J.T., & Neumann, P.J. (2013). Potentially avoidable hospitalizations among Medicare beneficiaries with Alzheimer's disease and related disorders. *Alzheimer & Dementia*, 9: 30-38. Doi:10.1016/j.jalz.2012.11.002.
- Lucas-Carrasco, R. (2012). Calidad de vida en personas con demencia: revisión de escalas específicas de autoevaluación. *Medicina Clínica*, 138 (8): 349-354. Doi:10.1016/j.medcli.2011.04.007.
- Maccioni, R.B., Farías, G., Morales, I., & Navarrete, L. (2010). The Revitalized Tau Hypothesis on Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 41: 226-231. Doi:10.1016/j.arcmed.2010.03.007.
- Madeo, J., & Elsayad, C. (2013). The Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease & Parkinsonism*, 3 (2): 1-5. Doi:10.4172/2161-0460.1000116.
- Marek, G.J., Katz, D.A., Meier, A., Greco, N., Zhang, W., Liu, W., et al. (2013). Efficacy and safety evaluation of HSD-1 inhibitor ABT-384 in Alzheimer's disease. *Alzheimer & Dementia*, 1-10. Doi:10.1016/j.jalz.2013.09.010.
- Morrison, A.S., & Lyketsos, C. (2005). The pathophysiology of Alzheimer's disease and directions in treatment. *Advanced Studies in Nursing*, 3 (8): 256-270.

- Nikmat, AW., & Almashoor, SH. (2013). Depression in Institutionalized Dementia Patients and It's Influence on the Quality of Life. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, 101: 181-188. Doi:10.1016/j.sbspro.2013.07.191.
- Oremus, M., Tarride, JE., Clayton, N., & Raina, P. (2014). Health utility scores in Alzheimer's disease: Differences Based on Calculation with American and Canadian Preference Weights. *Value in Health*, 17: 77-83. Doi:10.1016/j.jval.2013.10.009.
- Paulsen, JS., Nance, M., Kim, JI., Carlozzi, NE., Panegyres, PK., Erwin, C., et al. (2013). A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 110: 2-28. Doi:10.1016/j.pneurobio.2013.08.003.
- Pimplikar, SW., Nixon, RA., Robakis, NK., Shen, J., & Tsai, LH. (2010). Amyloid-Independent mechanism in Alzheimer's disease pathogenesis. *The Journal of Neuroscience*, 30 (45): 14946-14954. Doi:10.1523/jneurosci.4305-10.2010.
- Pouyet, V., Giboreau, A., Benattar, L., & Cuvelier, G. (2014). Attractiveness and consumption of finger foods in elderly Alzheimer's disease patients. *Food Quality and Preference*, 34: 62-69. Doi:10.1016/j.foodqual.2013.12.011.
- Ramanan, VK., & Saykin, AJ. (2013). Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 2 (3): 145-175.
- Ready, RE., & Ott, BR. (2003). Quality of Life measures for dementia. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1: 1-9.
- Roberto de Oliveira, AR. (2010). O envelhecimento, a doença de Alzheimer e as contribuições do programa de enriquecimento instrumental (PEI). *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 4 (1), 31-41.

- Rolland, Y., Van Kan, GA., & Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: From prevention to therapeutic perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9: 390-405. Doi:10.1016/j.jamda.2008.02.007.
- Rutten, B., & Steinbusch, H. (2013). Current concepts in Alzheimer's disease: molecules, models and translational perspectives. *Molecular Degeneration*, 8 (33): 1-3. Doi:10.1186/1750-1326-8-33.
- Schulte-Herbrüggen, O., Scheübl, J., & Hellweg, R. (2008). Neurotrophins – From pathophysiology to treatment in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer's Disease*, 5, 38-44.
- Schulz, R., & Martire, LM. (2004). Family caregiving of persons with Dementia. Prevalence, health effects, and support strategies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12 (3): 240-249.
- Seneff, S., Wainwright, G., & Mascitelli, L. (2011). Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. *European Journal of Internal Medicine*, 1-7. Doi:10.1016/j.ejim.2010.12.017.
- Serrani, DJ. (2012). A reminiscence program intervention to improve the quality of life of long-term care residents with Alzheimer's disease. A randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34: 422-433. Doi:10.1016/j.rbp.2012.05.008.
- Shewale, SJ., Huebinger, RM., Allen, MS., & Barber, RC. (2013). The potential role of epigenetics in Alzheimer's disease etiology. *Journal of Biological Systems*, 2 (3): 1-6. Doi:10.4172/2329-6577.1000114.
- Soto-Pérez, F., Franco-Martín, M., & Jiménez-Gómez, F. (2010). Tecnologías y neuropsicología: Hacia una ciber-neuropsicología. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 4 (2), 112-130.
- Snyder, HM., Carrillo, MC., Grodstein, F., Henriksen, K., Jeromin, A., Lovestone, S., et al. (2014). Developing novel blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10: 109-114. Doi:10.1016/j.jalz.2013.10.007.

- Solomon, A., Ngandu, T., Soininen, H., Hallikainen, MM., Kivipelto, M., & Laatikainen, T. (2014). Validity of dementia and Alzheimer's disease diagnoses in Finnish national registers. *Alzheimer's & Dementia*, 10: 303-309. Doi:10.1016/j.jalz.2013.03.004.
- Stamps, JJ., Bartoshuk, LM., & Heilman, KM. (2013). A brief olfactory test for Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 333: 19-24. Doi:10.1016/j.jns.2013.06.033.
- Suh, GH. (2009). Modeling the cost-effectiveness of galantamine for mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Value in Health*, 12 (3): s49-s54.
- Thathiah, A., & De Strooper, B. (2011). The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 12: 73-87. Doi:10.1038/nrn2977.
- Thies, W., & Bleiler, L. (2012). 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8: 131-168. Doi:10.1016/j.jalz.2012.02.001.
- Thomas, P., Lalloué, F., Preux, PM., Hazif-Thomas, C., Pariel, S., Inscale, R., et al. (2005). Dementia patients caregivers quality of life: The Pixel study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1-7. Doi:10.1002/gps.1422.
- Todres, L., & Galvin, K. (2006). Caring for a partner with Alzheimer's disease: Intimacy, loss and the life that is possible. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*, 1: 50-61. Doi:10.1080/17482620500518085.
- Trojanowski, JQ., Arnold, SE., Karlawish, LH., Naylor, M., Brunden, KR., & Lee, VM. (2012). A model for improving the treatment and care of Alzheimer's disease patients through interdisciplinary research. *Alzheimer's & Dementia*, 8: 564-573. Doi:10.1016/j.jalz.2011.08.005.
- Vellone, E., Piras, G., Talucci, C., & Cohen, MZ. (2007). Quality of life for caregivers of people with Alzheimer's disease. *Journal of Advanced Nursing*, 61 (2): 222-231. Doi:10.1111/j.1365-2648.2007.04494.x.

- Weiner, MW., Veitch, DP., Aisen, PS., Beckett, LA., Cairns, NJ., Green, RC., et al. (2013). The Alzheimer disease neuroimaging initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, 9: e111-e194. Doi:10.1016/j.jalz.2013.05.1769.
- Whitehouse, PJ. (2014). The end of Alzheimer's disease – From biochemical pharmacology to ecopsychosociology: A personal perspective. *Biochemical Pharmacology*, 88: 677-681. Doi:10.1016/j.bcp.2013.11.017.
- Willatt, J. (2011). Design as therapy: facilitating the lives of those with Alzheimer's disease through environmental design. *Revista Universidad Austral de Chile*, 9: 4-9.
- Yamasaki, T., Muranaka, H., Kaseda, Y., Mimori, Y., & Tobimatsu, S. (2012). Understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A mini review on fMRI and ERP studies. *Neurology Research International*, 1-10. Doi:10.1155/2012/719056.
- Zekry, D., Graf, CE., Giannelli, SV., Gold, G., & Michael, JP. (2012). Non-cognitive outcomes in trials of disease-modifying drugs for Alzheimer's disease. *European Geriatric Medicine*, 3: 37-42. Doi:10.1016/j.eurger.2011.08.002.