



VII Festival de las Ciencias Médicas

Enfermedad de Alzheimer. Relación entre morfofisiología cerebral y manejo terapéutico.

Autores: Wualkyris Ojeda Ramírez*

Hanser Águila López**

Ernesto Navarro Falcón***

Tutor: Dr. C. Víctor René Navarro Machado ****

*Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumna Ayudante de Neurocirugía

** Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna

*** Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Ortopedia y Traumatología

**** Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor titular. Investigador Titular.

Septiembre 2022

Año 64 de la Revolución

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia de curso progresivo e irreversible que representa un problema de salud. **Objetivo:** Actualizar sobre los aspectos morfofisiológicos cerebrales de la enfermedad de Alzheimer y su relación con las principales medidas terapéuticas utilizadas para su control. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica a partir de 18 fuentes bibliográficas. Se utilizaron artículos de las bases de datos Scielo Regional, Scielo Cuba y Medline. Se analizó la calidad, fiabilidad y validez de los artículos revisados para realizar una adecuada revisión. **Resultados:** Los cambios que se producen en el cerebro comienzan a nivel microscópico mucho antes de los primeros síntomas de pérdida de memoria. Las nuevas alternativas terapéuticas, aunque no influyen en el curso de la enfermedad, sí ayudan a retrasar y controlar sus síntomas por un tiempo determinado. Se han desarrollado fármacos anticuerpos monoclonales que previenen la formación de las placas amiloides. De igual forma medicamentos aprobados que combinan inhibidores de la acetilcolinesterasa e inhibidores del glutamato que pueden resultar beneficiosos para el tratamiento en una etapa moderada a grave de la enfermedad de Alzheimer. **Conclusiones:** La enfermedad de Alzheimer tiene su origen en lesiones por depósitos de proteínas beta amiloide y fibras retorcidas de proteína Tau, localizadas principalmente en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo basal. Las estrategias de abordaje están dirigidas a ralentizar el progreso de la enfermedad y mantener la calidad de vida del paciente; por ello, las alternativas se basan en limitar dichas lesiones o sus consecuencias.

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Tratamiento

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a type of dementia with a progressive and irreversible course that represents a health problem. Objective: To update on the brain morphophysiological aspects of Alzheimer's disease and its relationship with the main therapeutic measures used for its control. Method: A bibliographic review was carried out from 18 bibliographic sources. Articles from the Scielo Regional, Scielo Cuba and Medline databases were used. The quality, reliability and validity of the reviewed articles were analyzed to carry out an adequate review. Results: The changes that occur in the brain begin at the microscopic level long before the first symptoms of memory loss. The new therapeutic alternatives, although they do not influence the course of the disease, do help to delay and control its symptoms for a certain time. Monoclonal antibody drugs have been developed that prevent the formation of amyloid plaques. Likewise approved drugs that combine acetylcholinesterase inhibitors and glutamate inhibitors that may be beneficial for the treatment in a moderate to severe stage of Alzheimer's disease. Conclusions: Alzheimer's disease has its origin in lesions by deposits of amyloid beta proteins and twisted fibers of Tau protein, located mainly in the hippocampus, the temporal cortex and the basal nucleus. The approach strategies are aimed at slowing down the progress of the disease and maintaining the patient's quality of life; therefore, the alternatives are based on limiting such injuries or their consequences.

Keywords: Dementia, Alzheimer's Disease, Treatment

Introducción

La demencia es un trastorno de la cognición que interfiere en el funcionamiento de la vida diaria y produce una pérdida de la independencia. El rápido aumento de la población de adultos mayores, que conlleva una mayor longevidad, depende de un factor clave: que es la salud en todos sus aspectos, incluida la salud mental. A nivel mundial, aproximadamente un 15% de los adultos mayores padecen algún tipo de trastorno mental, siendo la demencia, la depresión y el síndrome confusional agudo los trastornos más comunes.^{1, 2}

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y por ende el comportamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida, que representa aproximadamente el 50-75 % de todos los casos de demencia. La destrucción y la muerte de las células nerviosas conllevan a desarrollar los síntomas propios de la enfermedad, los cuales generalmente tienen una evolución lenta y empeoran con el tiempo, hasta que son tan graves que interfieren con las tareas cotidianas.^{1, 3}

Fue en el año 1901 que el psiquiatra alemán Alois Alzheimer identificó el primer caso de lo que se conoce hoy como EA, en una mujer de cincuenta años de edad. El investigador hizo seguimiento de su paciente hasta su muerte en 1906, fue entonces cuando pudo estudiar su cerebro e identificar que se trata de un cuadro de inicio en la edad adulta y que se relaciona con el acúmulo de β -amiloide y proteínas tau hiperfosforilada en el cerebro.^{4,5}

La EA es un problema de salud mundial; según las estadísticas mundiales del Global Burden Disease Study, esta variante de demencia se convirtió en una de las enfermedades con crecimiento más rápido y se ubicó entre las 50 causas principales de pérdida de la vida en el periodo entre 1990 y 2013. En el año 2006, el número de pacientes con EA era de 26,6 millones en el mundo. Estudios más recientes han confirmado esta tendencia creciente en pacientes con demencia, previendo un aumento del 87 % en la región europea en el periodo 2010-2050. En 2015, se estimaron cerca de 46,8 millones de personas con demencia en el mundo. En América Latina y el Caribe de

3,4 millones se incrementó a 4,1 millones en el 2020. En Cuba la EA y otros tipos de demencia, ocupan el sexto lugar en el listado de las principales causas de muerte y es la que requiere de mayor atención y cuidado en adultos(as) mayores .^{1, 2}

La EA constituye uno de los principales problemas de salud en Cuba, y aunque año tras año surgen nuevas terapéuticas y se proponen nuevos métodos para lograr que las personas sobrelleven de manera fructífera la enfermedad, es necesario profundizar en las alternativas para su tratamiento. Hasta la fecha no existe cura para la enfermedad o para revertir su evolución progresiva, pero se han realizado numerosas intervenciones para apoyar y mejorar la vida de los enfermos, cuidadores y familiares.^{6, 7}

Su elevada frecuencia y su importante impacto convierten a la EA en uno de los mayores retos sociosanitarios existentes en el momento actual que requiere de actuaciones en distintos niveles para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Su abordaje debe basarse en una correcta planificación centrada en objetivos individualizados que incluyan la atención al paciente y sus cuidadores con tratamientos no farmacológicos apoyados en tratamientos farmacológicos.

Es de destacar que en las últimas décadas han existido avances en el estudio de la enfermedad, que parten de los elementos morfofisiológicos que la condicionan, ¿Cuáles son estos cambios? ¿En qué medida se relacionan con las nuevas terapéuticas? ¿Qué acciones de control terapéutico han obtenido mejores resultados frente a esta enfermedad? interrogantes como estas buscan respuesta en esta investigación, dado que aunque la EA es un tema que se descrito ampliamente a lo largo de los años, estos tienen un enfoque específico de cuadro clínico, etiopatogenia, pero son menos los que tratan de establecer una explicación sobre la relación existente entre los aspectos morfofisiológicos cerebrales de la enfermedad de Alzheimer con sus principales medidas terapéuticas.

Problema

¿Cómo se relacionan los aspectos morfofisiológicos cerebrales de la enfermedad de Alzheimer con sus principales medidas terapéuticas?

Objetivo general:

Actualizar sobre los aspectos morfofisiológicos cerebrales de la enfermedad de Alzheimer y su relación con las principales medidas terapéuticas utilizadas para su control.

Objetivos Específicos

1. Describir los aspectos morfofisiológicos de la enfermedad de Alzheimer
2. Precisar las principales medidas terapéuticas utilizadas en la enfermedad de Alzheimer.
3. Relacionar las principales medidas para el control de la enfermedad de Alzheimer con los cambios morfofisiológicos cerebrales que la originan.

Método

El trabajo fue desarrollado en la facultad de Ciencias Médicas “Dr. Raúl Dorticós Torrado” de la provincia de Cienfuegos durante el mes de agosto del año 2022. Se realizó una búsqueda mediante la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos de Medline, Scielo Regional y Scielo Cuba para desarrollar una revisión bibliográfica referente a la enfermedad de Alzheimer. Se seleccionaron revisiones bibliográficas, estudios originales, vinculados con el tema central de la investigación. Se excluyeron artículos que no tuvieran disponibilidad de texto completo y que no ofrecieran información sobresaliente y significativa. El filtro de años para la búsqueda fue entre el 2017-2022. Los descriptores utilizados fueron los que se listan en el acápite “Palabras Clave” en español (DeCS) e inglés (MeSH): Demencia, Alzheimer, Tratamiento. Fueron revisados un total de 30 trabajos de los cuales fueron seleccionados 17 por su calidad y ajuste a la investigación. Los autores declaran no conflictos de intereses para con ninguno de los tópicos abordados, ni con los resultados expuestos.

Desarrollo

La Demencia tipo Alzheimer consiste en una entidad clinicopatológica neurodegenerativa de naturaleza adquirida, curso progresivo e irreversible, con un inicio insidioso y con la afectación de memoria episódica como síntoma cognitivo más común junto con alteraciones graves de la conducta.⁸

Los científicos creen que hay muchos factores que influyen en cuando comienza y cómo evoluciona la EA pero el más importante es la edad, puesto que los cambios cerebrales relacionados con la misma incluyen atrofia de ciertas regiones del cerebro, inflamación, producción de moléculas inestables conocidas como radicales libres y descomposición de la producción de energía dentro de las células, aunque existen otros factores de riesgo modificables como el nivel educacional, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, depresión, aislamiento social y la pérdida auditiva.⁹

Las alteraciones histopatológicas más extensas se presentan en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo basal de Meynert y a su vez los signos microscópicos que adquieren mayor relevancia son la presencia de placas seniles neuróticas. Estas lesiones se acumulan en poca cantidad en el envejecimiento normal del encéfalo, pero aparecen en cantidades excesivas en la enfermedad de Alzheimer.¹⁰

Los cambios que se producen en el cerebro comienzan a nivel microscópico mucho antes de los primeros síntomas de pérdida de memoria. El cerebro tiene 100 mil millones de células nerviosas (neuronas). Cada célula nerviosa se conecta con muchas otras para formar redes de comunicación. Además de las neuronas, el cerebro incluye células especializadas para apoyar y nutrir a otras células. Las células del cerebro funcionan como pequeñas fábricas. Ellas reciben suministros, generan energía, construyen equipos y se deshacen de los residuos. Las células también procesan y almacenan información y se comunican con otras células. Mantener todo funcionando requiere coordinación, así como suficiente cantidad de oxígeno.⁴

El cerebro de las personas con EA tiene una gran cantidad de lesiones tipo placas y enredos. Las placas son depósitos de un fragmento de proteína llamado beta amiloide

que se acumula en los espacios ubicados entre las células nerviosas. Los enredos son fibras retorcidas de otra proteína llamada tau que se acumula dentro de las células.⁴

En publicación del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer, se ha planteado definir a la EA como un constructo biológico, donde los síntomas clínicos pasan a un segundo plano, mientras que los biomarcadores son la base del diagnóstico, en el cual el depósito de proteínas anormales (amiloide y tau), la definen como una enfermedad neurodegenerativa única entre diferentes desórdenes que pueden desarrollar demencia. De esta manera, se podría tener una caracterización más precisa, un mejor conocimiento de la secuencia de eventos que conducen al deterioro cognitivo; así como de la etiología multi-factorial de la demencia.¹¹

Los esfuerzos de consenso para el uso de biomarcadores en el diagnóstico de EA comenzaron en el 2007, cuando los líderes de opinión en demencia propusieron usar imágenes de amiloide en tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), medición de β -amiloide y Tau en líquido cefalo-raquídeo (LCR), pruebas genéticas, y cambios estructurales cerebrales medidos por imágenes por resonancia magnética (IRM), asociado a cambios cognitivos sutiles para diagnosticar EA en estadios tempranos. Uno de los principales pasos hacia delante fue la consideración de la EA como un proceso nosológico que posee una continuidad desde fases asintomáticas hasta el desarrollo de un cuadro demencial completamente caracterizado, desde una perspectiva clínico-biológica. De esta manera, existirían estadios asintomáticos, oligo-sintomáticos y pluri-sintomáticos, pero todo formaría parte del mismo proceso patológico. Esto fue muy importante porque llamó la atención de la posibilidad de utilizar biomarcadores que permitieron pensar en un diagnóstico de EA en fases asintomáticas.¹¹

De igual forma, se plantea que entre los múltiples factores de riesgo, se encuentra la presencia del genotipo para la apolipoproteína E, y específicamente, el alelo APO E4, tanto en la forma familiar de comienzo tardío como en los casos esporádicos, así como los que generarían alteraciones en la homeostasis celular, los cuales alteran la plasticidad sináptica y provocan daño mitocondrial. Este proceso genera una serie de eventos:

1. Desorganización de proteínas citoesqueléticas y alteración de la síntesis y función de la ubiquitina.
2. Desregulación de segundos mensajeros con disminución de las funciones y alteración del procesamiento de información de los neurotransmisores, pudiéndose afectar la síntesis de los mismos.
3. Aumento de la disponibilidad intracelular del calcio que estimula quinasas y proteasas con un aumento de la actividad de proteinquinasas A y C, y las fosforilaciones anormales de proteínas citoesqueléticas como la Tau.¹⁰

En la EA se degeneran partes del cerebro, se destruyen células nerviosas y se ve reducida la respuesta de las restantes a los transmisores químicos que transmiten señales entre las neuronas en el cerebro. Estos cambios en la morfofisiología cerebral lleva al paciente a desarrollar todos los signos y síntomas propios de la EA.

Relación entre cambios morfofisiológicos cerebrales y principales acciones de control.

La EA en la actualidad no tiene cura, pero sí existen tratamientos que ayudan a mantener las capacidades físicas y mentales del enfermo en mejor estado. Las nuevas alternativas, aunque no influyen en el curso de la enfermedad, sí ayudan a retrasar el curso de la discapacidad y controlar sus síntomas por un tiempo determinado.² Algunas de estas acciones tienen su base en su influencia sobre los tejidos nerviosos y ello centra la atención de este trabajo.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la EA se dividen en dos grupos principales: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE) y los inhibidores de glutamato.⁷

Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (ICA): Estos inhiben la acción de una enzima que destruye la acetilcolina, un químico cerebral implicado en la memoria y otros procesos cognitivos y afectivos. Ejemplo de ello es el Razadyne evita la descomposición de la acetilcolina y estimula los receptores nicotínicos para liberar más acetilcolina en el cerebro.¹²

Inhibidores de glutamato: Estos protegen las células del cerebro mediante la regulación de un químico vinculado con la comunicación neuronal, llamado glutamato, que se

libera en grandes cantidades por las células dañadas con el Alzheimer. El glutamato esta normalmente involucrado con el aprendizaje y la memoria. Namenda es un fármaco que protege las células nerviosas del cerebro de las cantidades excesivas de glutamato.¹³

Aunque es relevante destacar la existencia de un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) que combina inhibidores de la colinesterasa y los inhibidores del glutamato. Namzaric, es una combinación de fármacos que contiene tanto el donepezilo y memantina; este puede resultar beneficioso para el tratamiento en una etapa moderada a grave de la enfermedad de Alzheimer.¹⁴

La Medicina Natural y Tradicional también ha incursionado en el arsenal terapéutico de esta enfermedad. Melisa es una hierba que, en la actualidad, continúa siendo utilizada por los laboratorios modernos gracias a su propiedad de ayudar a los pacientes afectados por la EA por su efecto sobre la enzima y los receptores encargados de ayudar a la molécula acetilcolina a transmitir las señales nerviosas.⁷

Dentro de lo que incluye nuevas investigaciones se encuentra el Renacenz, fármaco que ha sido desarrollado por científicos austríacos, el cual está basado en una sustancia llamada cerebrolisina, una proteína natural, que permitiría detener el proceso degenerativo de las neuronas al acrecentar el desarrollo, fortalecimiento y protección de las neuronas, mejorando notoriamente la calidad de vida de los pacientes. Tiene un mecanismo de acción dual, ya que tiene efectos tanto neurotróficos como neuroprotectores sobre la neurona.¹⁵

El Verubecestat es otro de los medicamentos que ha generado una gran expectativa entre los especialistas dado que este fármaco logra combatir las placas amiloides y evitar que se sigan formando, así como anticuerpos monoclonales (Aducanumab) que de igual forma previene la formación o agrupación de estas placas, pero es necesario considerar que no todos los que padecen la EA desarrollan las placas de amiloides por lo que pudieran no beneficiarse.¹⁶

Es necesario destacar que Cuba se mantiene a la vanguardia en la investigación de nuevos medicamentos para tratar la EA, entre estos se encuentra el NeuroEpo. El fármaco neuroprotector que bajo el nombre de Neural CIM es investigado por el Centro de Inmunología Molecular es una variante de la eritropoyetina humana recombinante

(EPO) que ha sido formulada para administración nasal. La NeuroEPO concluyó un estudio fase II/III en Cuba, en pacientes con EA moderada y ligera cuyos resultados demostraron que existe una detención de la progresión de la enfermedad y que mejora aspectos relacionados con la esfera cognitiva.⁷

De igual forma, en Cuba se trabaja en la implementación de una estrategia nacional de intervención para la EA y los síndromes demenciales, en la cual se plantea la necesidad de participación de todos los sectores de la sociedad. Se enfatiza en reducir el estigma hacia la demencia, el diagnóstico precoz desde el área de atención primaria de salud y la defensa de los derechos de los ancianos con deterioro cognitivo.³

En resumen, los fármacos existentes para tratar la EA, pese a su uso creciente, presentan dudas sobre su verdadera utilidad y algunos no han demostrado una eficacia que permita resolver el problema.

El ejercicio físico también es una opción para mejorar la capacidad funcional y la composición corporal en pacientes con Alzheimer. Esta enfermedad además de presentar problemas a nivel cognitivo, emocional y comportamental afecta significativamente a nivel motor, haciendo coexistir una mala condición física con el deterioro cognitivo lo que agrava los niveles de dependencia del paciente. La mayoría de trabajos en este ámbito muestran el efecto positivo de la actividad física en el tratamiento del deterioro cognitivo. Además, el ejercicio físico regular mejora algunos factores clave en la neurogénesis (la resistencia de células y tejidos al estrés oxidativo, la vascularización, el metabolismo energético y la síntesis de neuronas) mejorando así la memoria, y la plasticidad cerebral. Incrementar la condición física de los pacientes con Alzheimer supone un aumento en la capacidad funcional, una reducción de síntomas depresivos y la mejora de varios componentes cognitivos (atención sostenida, memoria visual y función cognitiva).¹⁷

El programa cubano para la enfermedad, concibe la promoción de salud y la prevención de la demencia, elevar la calidad de la atención médica a los pacientes, mediante la capacitación del personal, el desarrollo de la investigación y la capacitación a cuidadoras(es). Las estrategias de prevención primaria sobre los factores de riesgo pudieran disminuir la carga de esta enfermedad sobre la salud pública. El diagnóstico temprano en las demencias aboga por los efectos potenciales de su prevención

mediante el control de los factores de riesgo modificables y la adopción de estilos de vida saludables.¹²

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia de curso progresivo e irreversible

que tiene su origen en lesiones por depósitos de proteínas beta amiloide y fibras retorcidas de proteína Tau, localizadas principalmente en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo basal. Las estrategias de abordaje están dirigidas a ralentizar el progreso de la enfermedad y mantener la calidad de vida del paciente; por ello, las alternativas se basan en limitar dichas lesiones o sus consecuencias mediante inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y del glutamato.

Referencias bibliográficas

- 1-Terrado Quevedo SP, Serrano Durán C, Galano Guzmán ZG, Betancourt Pulsán A, Jiménez de Castro Morgado MI. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. Rev inf cient. [Internet]. 2018 Oct [citado 2022 Ago 17]; 97(5): 1031-1042. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000501031&lng=es.
- 2-Gálvez Olivares M, Aravena Monsalvez C, Aranda Pincheira H, Ávalos Fredes C, López-Alegría F. Mental health and quality of life in older adults: systemic review. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Ago 17]; 58(4): 384-399. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272020000400384&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272020000400384>.
- 3-Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia. Estadísticas Mundiales. Factográfico salud[Internet]. 2021Ago[citado Día Mes Año];7(8):[aprox. 16p.]. Disponible en:<http://files.sld.cu/bmn/files/2021/08/factografico-de-salud-agosto-2021.pdf>
- 4- Noya ME, Moya NL. En: Roca Goderich. Temas de Medicina Interna, 5ª ed. La Habana. Editorial Ciencias Médicas, 2017.
- 5- Gutiérrez Pantoja MA, Valdés Fernández B, Cordido Henríquez F, Anguita Martínez G, Vallejo Desviat P, Molina López-Nava P. Enfermedad neurodegenerativa: Enfermedad de Alzheimer. Sanid. Mil. [Internet]. 2020 Mar [citado 2022 Ago 17]; 76(1): 39-40. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712020000100008&lng=es. Epub 05-Oct-2020. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712020000100008>.
- 6-Orueta Sánchez R. Los medicamentos para la enfermedad de Alzheimer a debate. El papel del médico de familia. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2019 [citado 2022 Ago 17]; 12(3): 113-114. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2019000300113&lng=es.
- 7-Gómez TJJ, Hernández PC, Iparraguirre TAE. Tratamientos paliativos en la enfermedad de Alzheimer. 16 de abril. 2020; 59(275):1-6.
- 8-Cañas-Lucendo M, Perea-Bartolomé MV, Ladera-Fernández V. (2020). Neurobehavioral disorders in Alzheimer's dementia type. Terapia psicológica, 38(2), 223-242. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082020000200223>

- 9-Wimmer del Solar J, Delgado C, Torrente MC., Délano Paul H.. Hipoacusia como factor de riesgo para demencia. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Ago [citado 2022 Ago 17] ; 148(8): 1128-1138. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000801128&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000801128>.
- 10-Oliva-Núñez N, Calzado-Benítez A, Alcorta-Rodríguez T, Fernández-García A, Borges-Rodríguez O. La demencia senil: un problema de salud en los tiempos actuales. Investigaciones Medicoquirúrgicas [Internet]. [citado 17 Ago 2022]; 12 (1) Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/591>
- 11-Custodio N. Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2018 Abr [citado 2022 Ago 17]; 81(2): 55-57. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972018000200001&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3330>.
- 12- Archibaldo Donoso S, Delgado C. Prevention and treatment of Alzheimer disease. Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Feb [citado 2018 Mayo 29] ; 137(2): 289-295. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000200016&lng=es.
- 13- Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2018 Nov [citado 2018 Mayo 29] ; 41(Suppl 2): 13-22. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=es.
- 14- Behrens PM, Vergara EF. Cien años de la enfermedad de Alzheimer: La inmunoterapia ¿una esperanza? Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Ene [citado 2018 Mayo 29] ; 135(1): 103-110. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000100015&lng=es.
- 15- Fuentes GP, Slachevsky CA. Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica. Rev. méd. Chile [Internet]. 2017 Feb [citado 2022 Mayo 29]; 133(2): 224-230. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000200012&lng=es.
- 16-Llibre JJ, Valhuerdi A, Sanchez II, Reyna C, Guerra MA. The prevalence, correlates and impact of dementia in the world. Neuroepidemiology [Internet] 2018 [citado 2018 May 29]; 31: 243–251. <http://dx.doi.org/10.1590/S010411692010000100005>
- 17-Pereira-Payo D, Failde-Lintas N, Durán-Cano E, Adsuar Sala JC, Pérez-Gómez J. Seis semanas de ejercicio físico mejoran la capacidad funcional y la composición

corporal en pacientes con Alzheimer. JONNPR [Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 17]; 5(2): 156-166. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000200003&lng=es. Epub 14-Sep-2020. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3170>.