



VARIABILIDAD EN LA SINTOMATOLOGÍA DE LOS PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS CON DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.

AUTORA  
MARTHA ELENA ALVAREZ DUQUE

## **TESIS DOCTORAL**

DIRECTORA

Prof. Dra. ROCÍO LEAL CAMPANARIO (PhD)  
Dpto. Fisiología, Anatomía y Biología celular  
Universidad Pablo de Olavide, España

CO-DIRECTOR

Prof. Dr. CARLOS ANDRÉS VILLEGAS LANAU (PhD)  
Grupo Neurociencias de Antioquia  
Universidad de Antioquia, Colombia

DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS  
Universidad Pablo de Olavide Sevilla –  
España  
2015



Dña. Rocío Leal Campanario, Profesora Ayudante Doctor en el Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla (España) y D. Carlos Andrés Villegas Lanau, Investigador Asociado – Grupo de Neurociencias de Antioquia – Universidad de Antioquia (Colombia).

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado **“Variabilidad en la sintomatología de los pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer”** ha sido realizado bajo su dirección y supervisión por Dña. Martha Elena Álvarez Duque, Licenciada en Educación Preescolar de la Universidad de La Salle (Colombia), y consideran que reúne las condiciones de calidad y rigor científico para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Sevilla, 14 de Noviembre de 2015.



Fdo.: Rocío Leal Campanario



Fdo.: Carlos Andrés Villegas Lanau



**A mi hija Anastasia,**  
Por dar sentido a mi vida



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a mi Directora de Tesis, Dra. Rocío Leal Campanario por sus orientaciones pertinentes, implicación directa y por transmitirme su rigor científico en el campo de la investigación. A mi Co-director Dr. Carlos Andrés Villegas Lanau deseo manifestarle mi gratitud por los momentos que me ha podido dedicar, y por compartirme sus conocimientos a nivel macroscópico del cerebro humano (sano/enfermo).

Agradezco al Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, en especial al Dr. Francisco Lopera Restrepo por permitirme realizar la Tesis Doctoral sobre la Enfermedad de Alzheimer.

A la Dra., Lucia Madrigal, quien me orientó desde mi llegada al Grupo de Neurociencias, me acompañó en la compilación de la información de los 130 casos, y me colaboró en las primeras pinceladas de esta Tesis.

A mis padres y hermanos, quienes siempre me han apoyado incondicionalmente.

A mis amigos y compañeros de Ayer y Hoy, quienes de una u otra manera me animaron a llevar a feliz término este capítulo académico que con tanto esfuerzo inicié muchos años atrás!





## ***ÍNDICE***



<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. Enfermedades Neurodegenerativas y Demencia</b> .....	3
<b>1.2. Enfermedad de Alzheimer</b> .....	6
1.2.1. Enfermedad de Alzheimer Familiar .....	9
1.2.2. Enfermedad de Alzheimer Esporádica o DTAE .....	12
<b>1.3. Prevalencia, Incidencia, Factores de Riesgo y de Protección para la Enfermedad de Alzheimer</b> .....	12
<b>1.4. Clínica de la Enfermedad de Alzheimer</b> .....	17
1.4.1. Síntomas conductuales, emocionales, comportamentales y psicológicos.....	18
1.4.2. Evolución del cuadro clínico de la EA .....	21
1.4.3. Diagnóstico clínico de la EA .....	22
1.4.3.1. Criterios para el diagnóstico clínico de la EA .....	22
<b>1.5. Valoración de las funciones cognitivas</b> .....	24
1.5.1. Evaluación del estado de demencia .....	25
1.5.2. Evaluación neuropsicológica .....	26
1.5.3. Evaluación neurológica .....	30
1.5.4. Examen neuropatológico .....	30
<b>1.6. Nuevos criterios clínicos para la detección de la EA</b> .....	30
<b>1.7. Marcadores Diagnósticos de la EA</b> .....	31
1.7.1. Marcadores conductuales .....	32
1.7.2. Marcadores neuropsiquiátricos .....	33
1.7.3. Marcadores neuropsicológicos y/o cognitivos .....	34
1.7.4. Marcadores neurológicos .....	42
1.7.5. Marcadores neuropatológicos y/o anatomopatológicos .....	43

<b>1.8. Biomarcadores para la EA</b> .....	43
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	47
<b>2.1. Objetivos generales</b> .....	50
<b>2.2. Objetivos específicos</b> .....	50
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	53
<b>3.1. Muestras experimentales</b> .....	55
<b>3.2. Variables analizadas</b> .....	55
3.2.1. Variables independientes .....	56
3.2.1.1. Variables generales que definen la muestra .....	56
3.2.2. Variables dependientes .....	57
3.2.2.1. Marcadores comportamentales .....	57
3.2.2.2. Marcadores conductuales .....	57
3.2.2.3. Marcadores neuropsicológicos .....	57
3.2.2.4. Marcadores psiquiátricos .....	57
3.2.2.5. Marcadores neurológicos .....	57
3.2.2.6. Marcadores neuropatológicos .....	57
<b>3.3. Análisis estadístico</b> .....	61
<b>4. RESULTADOS</b> .....	65
<b>4.1. Análisis de las variables dependientes</b> .....	67
4.1.1. Análisis descriptivo de las características generales que definen la muestra .....	67

4.1.2. Análisis inferencial de las características generales que definen la muestra .....	71
<b>4.2. Análisis de las variables independientes .....</b>	<b>76</b>
4.2.1. Marcadores conductuales .....	76
4.2.1.1. Análisis descriptivo general de la población .....	76
4.2.1.2. Análisis inferencial de los marcadores comportamentales .....	77
4.2.2. Marcadores comportamentales.....	79
4.2.2.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores conductuales .....	79
4.2.3. Marcadores neuropsicológicos .....	81
4.2.3.1. Análisis descriptivo de los marcadores neuropsicológicos .....	81
4.2.3.2. Análisis inferencial de los marcadores neuropsicológicos .....	82
4.2.3.3. Hallazgos de las pruebas neuropsicológicas .....	88
4.2.4. Marcadores neuropsiquiátricos .....	93
4.2.4.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores neuropsiquiátricos .....	93
4.2.5. Marcadores neurológicos .....	95
4.2.5.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores neurológicos .....	95
4.2.6. Marcadores neuropatológicos .....	98
4.2.6.1. Análisis descriptivo de los marcadores neuropatológicos .....	98
4.2.6.2. Hallazgos neuropatológicos .....	104
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>109</b>
<b>5.1. Características generales .....</b>	<b>112</b>
5.2. Características clínicas .....	115
5.2.1. Marcadores conductuales .....	116

5.2.2. Marcadores comportamentales.....	116
5.2.3. Marcadores neuropsicológicos.....	116
5.2.4. Marcadores neuropsiquiátricos .....	119
5.2.5. Marcadores neuropatológicos .....	119
	125
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>129</b>

## ***1. INTRODUCCIÓN***





### 1.1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y DEMENCIA

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son la consecuencia de ciertas anomalías en el procesamiento de algunas proteínas que intervienen en el ciclo celular, de modo que se produce una acumulación de éstas en el interior de las neuronas o en sus proximidades, de tal manera que modifican o alteran la función de las neuronas, produciendo por tanto manifestaciones clínicas, principalmente demencia.

Las anomalías genéticas que originan EN son variadas y complejas. En la enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia tipo Alzheimer (DTA), se han encontrado genes, cada uno de los cuales es responsable de conducir a síndrome clínico y patológico, con variaciones únicamente en la edad de inicio y en la velocidad de evolución de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de distintos mecanismos patogénicos (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1. Hechos, fechas y autores de la etapa molecular de la historia de la enfermedad de Alzheimer.** Tomado de Mora Teruel, Francisco; Segovia de Arana, José María. 'Enfermedades neurodegenerativas'. Farmaindustria. Año de publicación: 2002. Páginas: 213 p. En Español

Purificación A $\beta$ en placas	Glenner y Wong (1984)
Caracterización de APP, clonaje gen y mapeado 21q.21.1.	Kang et al. (1987)
Mutación gen APP	Goate et al. (1991)
Relación ovillos/tau	Goedert et al. (1991)
Ligamiento al cromosoma 19	Perikac-Vance et al. (1991)
APOE e4, factor genético de susceptibilidad	Strittmater et al. (1993)
Ratón Tg APP V717F	Games et al. (1995)
Mutación PS1	Sherrington et al. (1995)
Mutación PS2	Levy-lahad et al. (1995)

La EA es la causa más frecuente de demencia en el mundo contemporáneo; el envejecimiento progresivo de la población es un factor de riesgo muy importante y se relaciona directamente con la prevalencia de la enfermedad. La mayoría de las demencias

---

ocurre en personas mayores de 65 años y se espera que para el año 2050 entre el 17% y el 20% de la población de los Estados Unidos pertenecerá a este segmento (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2015). Mientras que la población total de Colombia se duplica entre 1985 y 2050 (pasa de 31 millones a 61 millones de personas), el grupo de población entre 60 y 70 años se multiplica por 6.4 y el de 80 años o más se multiplica por 17 (Fundación Saldarriaga Concha y Fedesarrollo, 2015).

La principal característica clínica de la DTA es la pérdida progresiva de la memoria, aunque existe una enorme heterogeneidad en el curso del compromiso cognitivo y comportamental de la enfermedad (Castellani RJ et al., 2007). También se presenta un declive en otros dominios cognitivos incluyendo el lenguaje, funciones viso-espaciales, funciones ejecutivas, praxias etc. (Storey E. et al, 2002).

En otras palabras, la DTA es un proceso neurodegenerativo que afecta las áreas cerebrales involucradas en los procesos de memoria, comportamiento y conducta de los seres humanos. La evidencia actual confirma que la edad es principal factor de riesgo, es decir a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Sin embargo, existe un gran número de personas que padecen la enfermedad a partir de los 48-50 años. Igual sucede con el factor hereditario, correspondiente únicamente a un 15% con antecedentes familiares (Zepeda, 2009). Si bien, la mayoría de los casos de DTA son de aparición esporádica, las formas familiares de la enfermedad han permitido importantes avances en el estudio de los mecanismos patológicos subyacentes. Aunque el diagnóstico definitivo requiere confirmación patológica, se han identificado varias características clínicas como el comienzo insidioso los déficits tempranos y prominentes en la memoria episódica, déficits más tardíos en la memoria semántica y curso lento y progresivo.

---

La necesidad de un diagnóstico precoz, junto a la subjetividad de la exploración neuropsicológica, han contribuido a intensificar la búsqueda de marcadores que permitan realizar un diagnóstico sensible, específico y objetivo. Los marcadores tanto genéticos, cognitivos, anatómicos así como neurofisiológicos contribuyen al diagnóstico precoz de la EA o DTA. A través de los protocolos neuropsicológicos se demuestra que la afectación de las diversas funciones cognitivas en el periodo inicial de la DTA es heterogénea, lo cual sugiere la existencia de subtipos de esta enfermedad que a su vez puede depender de su evolución. En este sentido, ha habido muchos trabajos centrados en la variabilidad en las tasas de progreso entre los pacientes con EA; sin embargo, no ha habido ningún estudio cuantitativo de la heterogeneidad en EA (Komarova NL, 2011).

Para obtener un diagnóstico definitivo de los afectados por DTA es necesario realizar autopsia, en cuyo caso el diagnóstico sería *post mortem*. El diagnóstico de certeza de una demencia se basa en el estudio histopatológico de una biopsia o autopsia, siendo correcto el diagnóstico clínico de la EA, entre un 80 % y un 90 % de los casos (Libre R & Guerra H, 2002). Sin embargo, existe la posibilidad con las investigaciones actuales (García-Ribas, Guillermo et al, 2014) de encontrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) nuevos biomarcadores que permitan realizar un diagnóstico de EA sin tener que esperar la autopsia. Innegablemente la herramienta para este tipo de patologías es el Neurobanco, pues no solo disponen de una historia clínica de los pacientes, sino que te permiten tener disponibilidad de ese tejido para poder observar directamente los daños generados por dichas enfermedades, en este caso de EA; además, permiten determinar la variabilidad de la enfermedad. Por esta razón, este trabajo se ha basado inicialmente en 130 casos del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia, único en el país (Colombia) y uno de los cuatro existentes en Latinoamérica; Este Neurobanco de unos

---

20 años de andadura, está dedicado desde sus inicios a las enfermedades neurodegenerativas, y tiene registros de pacientes incluso desde antes de que éstos padecieran la enfermedad.

Es muy importante señalar, que el Grupo de Neurociencias de Antioquia ha identificado y estudiado durante los últimos 30 años el foco poblacional más grande del mundo con DTA familiar precoz causado por una mutación genética específica en Presenilina 1 (E280A).

La palabra demencia viene del latín *dementia*, y significa "cualidad de salirse de su mente". Etimológicamente está compuesta por el prefijo de- (hacia abajo, privación, alejamiento), *mens*, *mentis* (mente) y por el sufijo -cia (cualidad). Seguramente es muy adecuado para las fases finales, pero en definitiva no refleja lo que ocurre en las primeras etapas de la mayoría de las enfermedades que causan demencia.

La demencia afecta a las estructuras cerebrales que regulan las funciones más desarrolladas de nuestra especie (lenguaje, intelecto, memoria, praxias). En otras palabras, la demencia se puede definir como un síndrome de deterioro neuropsicológico múltiple, que como tal representa un conjunto de síntomas, con independencia de causas, mecanismos fisiopatológicos, modo de presentación y curso evolutivo. De otro lado, (Böhmm Peter y Peña- Casanova, 2000) corroboran que este síndrome es mixto, los signos y síntomas (S1, S2, S3,... Sn) reflejan tanto factores anatómicos como funcionales y si por ejemplo, S1 y S2 están producidos por el trastorno de la función F1, entonces S3 y S4 reflejan un trastorno de F2. De esta manera, existen dos síndromes funcionales cuyo nexo anatómico reside en la

~~proximidad de las bases neuronales B1 y B2 de las funciones F1 y F2. Es decir, que una~~  
lesión en las áreas anatómicas B1 y B2 provocaría un síndrome completo, mientras que  
lesiones en cualquiera de los otros dos sustratos neuronales de F1 y F2 generarían  
síndromes parciales.

---

Esta conceptualización explica en cierta forma la heterogeneidad en la presentación clínica y neuropsicológica de las demencias, incluso dentro del mismo tipo de demencia.

## **1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La EA es la causa más frecuente de demencia. La definición más simple de EA, la describe como una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por unos síntomas distintivos originados por unas lesiones cerebrales peculiares (Selkoe, 2004). (Selkoe, D.J., 2004). La enfermedad es heterogénea, tanto etiológica como clínica y neuropatológicamente.

Patológicamente se define por la presencia de placas seniles, compuestas de depósitos extracelulares de péptido Beta Amiloide, y ovillos neurofibrilares compuestos de depósitos intraneuronales de proteína Tau. Las características de la neuropatología de la enfermedad son grandes pérdidas neuronales, placas neuríticas y nudos neurofibrilados, preferentemente localizados en las áreas límbicas y corticales del cerebro. La gran pérdida de sinapsis ocurre en las mismas regiones del cerebro, con alteraciones concomitantes de los sistemas neurotransmisores. Las placas neuríticas son lesiones multicelulares esféricas, contienen depósitos extracelulares de proteína  $\beta$ -amiloide, la cual está mayormente en una forma fibrilar (Grisolía, 2002). Los dos tipos de lesiones (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares) se pueden encontrar también en el cerebro de ancianos sanos, y lo que en realidad marca el diagnóstico histopatológico es su cantidad y localización, correlacionándose su número y densidad con la intensidad de la demencia en estos pacientes (De la Vega, R. y Zambrano, A. Alzheimer [en línea]. Circunvalación del Hipocampo, octubre 2013 [Consulta: 3 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>). Además, en

---

la EA se produce una atrofia cerebral progresiva, bilateral y difusa, que comienza en región mesiales temporales para afectar luego al neocórtex, sobre todo al temporal, parietal y frontal. Se producen la lesión y posterior destrucción de la neurona cerebral, en relación con la aparición tanto de depósitos insolubles extracelulares como intracelulares.

Aunque el diagnóstico definitivo requiere confirmación patológica, se han identificado varias características clínicas tales como un comienzo insidioso, déficits tempranos y prominentes en la memoria episódica, déficits más tardíos en la memoria semántica, y curso lento pero progresivo de estos síntomas.

Actualmente ha sido posible determinar que los cambios cerebrales de la enfermedad comienzan varios años antes de la aparición de los síntomas asociados a la pérdida de memoria, de tal manera que se plantean tres etapas de la enfermedad: **i)** el estadio preclínico, es un periodo totalmente asintomático, pero en el cerebro del paciente ya se está produciendo una pérdida sináptica, apoptosis y muerte neuronal, es decir, se está produciendo una neurodegeneración de manera silenciosa ya que la persona aun no presenta ni amnesias, ni demencia. Esta fase puede durar entre 15 y 25 años; **ii)** Deterioro cognitivo leve (DCL), que ha recibido atención desde finales de la década de los noventa y en el cual se presentan pequeños cambios en el desempeño cognitivo, de modo que aunque el paciente aun no muestra una demencia, sufre trastornos amnésicos. Esta fase puede durar hasta 5 años. Y por último **iii)** el periodo sintomático, es decir, demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. Es la última etapa, cuando el paciente ha perdido tanta memoria y funciones cognitivas que pierde la autonomía y la independencia. Esta fase puede durar en promedio unos 10 años (McKhann G., 2011; Thies, 2013). Sin embargo, debido a la falta de claridad respecto a la relación entre el patrón de patología cortical y la progresión clínica de la enfermedad, el International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD considera

---

que el uso del término EA puede ser confuso, ya que se han reportado casos de sujetos no dementes amiloido-positivos, sujetos no dementes con un alto número de ovillos neurofibrilares (Aizenstein et al., 2008), así como sujetos cognitivamente normales a los cuales tras hacerles un estudio *post-mortem* se ha reportado la presencia de ovillos neurofibrilares en regiones específicas de EA con una distribución similar a la de individuos diagnosticados (Kramer PL, 2010). Por esta razón se propone hacer una distinción entre EA expresada clínicamente y Patología de Alzheimer debido a que esta última puede presentarse incluso en ausencia de deterioro clínico cognitivo o comportamental (Dubois et al., 2010).

En este orden de ideas, el diagnóstico de la enfermedad se logra a partir del análisis de información clínica, neuropsicológica, neuropatológica, de historia familiar y comportamental (Fillenbaum, 2008) a y se apoya en el estudio de biomarcadores entre los que se cuentan cambios estructurales y compromiso temprano en áreas temporo-parietales observados por medio del uso de neuroimagenología molecular y tomografía por emisión de positrones y cambios en la densidad de proteína tau y péptido  $\beta$ -amiloide en líquido cefalorraquídeo.

### **1.2.1. Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF)**

Ya hemos referido anteriormente que la EA es la causa más frecuente de demencia, y que se trata de una enfermedad compleja en la que factores ambientales y genéticos interactúan para dar lugar al fenotipo final.

Aunque el factor de riesgo más importante relacionado con la EA es el envejecimiento, el segundo factor de riesgo es la historia familiar de enfermedad.

Genéticamente, según Bertram, Lill y Tanzi en 2010 (Lopera, 2012), la EA está determinada por dos tipos de presentación: **i)** Alzheimer familiar (AF), que se caracteriza por



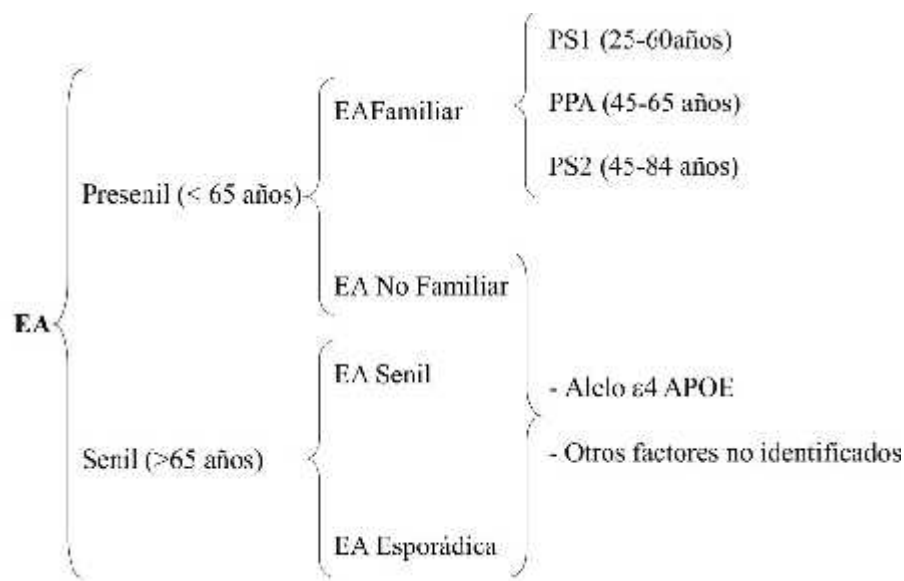
---

una herencia autosómica dominante y es de inicio precoz (antes de los 60 años) y, **ii**) Alzheimer esporádico (AE) que presenta un patrón de herencia muy complejo y además, es de inicio tardío (después de los 60 años). Existen factores genéticos de riesgo para la EA, responsables no sólo de formas genéticamente puras de la EA (la EAFamiliar), sino también de aquellas formas esporádicas tardías. Se han identificado diferentes genes cuyas mutaciones conducen a la acumulación del péptido b-amiloide (Ab) involucrado en la fisiopatogenia de la enfermedad. Actualmente se han asociado 3 genes como factores causales del fenotipo EA, a saber:

- Gen de la proteína precursora de amiloide (APP), localizado en el cromosoma 21 (responsable de la asociación entre EA y síndrome de Down).
- Gen de la presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma 14.
- Gen de la presenilina 2 (PS2), localizado en el cromosoma 17.

Las mutaciones en estos genes son responsables del 30-50% de los casos de EAF, y del 0.5% de la EA en general. Aunque el 25% de familias con EA no presenta ninguna de estas mutaciones.

En cualquier caso, los casos de EA que se transmiten con una herencia mendeliana representan sólo el 5% del total de casos de EA (Shastry, 1999). Se basa en la existencia de un gen ligado al cromosoma 21 que se transmite en forma autosómica dominante. Aunque la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer son esporádicos, un 30% de pacientes tienen una historia familiar positiva (al menos un familiar de primer grado afecto), y en menos de un 10% de los pacientes la enfermedad se presenta precozmente con un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante (Rosenberg, 2000).



**Figura 1.1. Clasificación de la EA.** La EA se clasifica en senil o presenil según la edad de inicio. Los genes descritos han permitido la caracterización de la EA familiar (EAF). Modificado de (St George-Hyslop 2000).

A pesar que no existen estudios epidemiológicos que evalúen la contribución de estos genes, parece que mutaciones en estos tres genes explicarían la enfermedad en la mitad de las familias con patrón autosómico dominante. En la otra mitad probablemente nuevas mutaciones en estos genes o en nuevos genes todavía por descubrir la explicarían. Sin embargo, en la EA de inicio tardío la enfermedad, como ya hemos dicho anteriormente, no segrega con un patrón autosómico dominante, sino que lo hace con un patrón menos claro, sugiriendo que en su patogenia intervienen un complejo entramado de factores genéticos y ambientales (Cruts M, 1998). Como veremos más adelante, en la EA de inicio tardío también se han implicado varios factores genéticos, siendo el más consistente el gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19 (Figura 1.1).

Por tanto, las formas familiares pueden tener una edad de inicio tardío o precoz. El Alzheimer familiar de inicio precoz antes de los 65 años de edad tiene un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante y puede ser causado por mutaciones en el gen de la PPA, PS1 o PS2.

---

En Antioquia, Colombia, se ha reportado el grupo más grande del mundo de miembros de la misma familia con EA por la mutación E280A en el gen PS1, de inicio temprano y un cuadro de deterioro muy agresivo; éste ha sido estudiado clínica, imagenológica, molecular, fisiológica, psicológica y neuropatológicamente a lo largo de los últimos años (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Cornejo W, et al., 1987; Lopera F, 1997; (Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G., et al., 2003) permitiendo incluso determinar claramente las etapas de progresión clínica antes de la aparición de la demencia (Acosta-Baena N, 2011).

### **1.2.2 Enfermedad de Alzheimer esporádico (EAE) o Demencia tipo Alzheimer esporádico (DTAE).**

Como ya hemos dicho, existen factores genéticos de riesgo para la EA, los cuales son responsables no sólo de formas familiares de la EA, sino también de aquellas formas esporádica o de inicio tardío (> 65 años).

Además de los tres genes responsables de la forma familiar, se ha encontrado un cuarto gen, el gen de la apolipoproteína E (APOE). La APOE es una proteína plasmática que se sintetiza en el hígado, astrocitos, y oligodendrocitos. Transporta el colesterol y los lípidos intercelularmente, juega un papel en el mantenimiento neuronal y tiene una importante función en el desarrollo del proceso. En esta misma línea, (X Gironès, 2002) han descrito que el alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE4), localizado en el cromosoma 19, es un potente gen de susceptibilidad para el desarrollo de la EA en la forma esporádica, ya que se ha asociado con un incremento en los depósitos de péptido  $\beta$ -amiloide en corteza y factor de riesgo importante (Mahley RW, 2006) que se asocia con cambios sutiles en la estructura y función cerebral. Tal como asevera (Fernandez Martinez, 2007) es el factor de riesgo conocido más importante en los casos esporádicos y en los casos familiares de inicio tardío; su presencia disminuye la edad de inicio de la enfermedad.

---

### 1.3. PREVALENCIA, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La **prevalencia** se define como la proporción de personas afectadas por una enfermedad en una determinada población. Un siglo después de haber sido descrita la EA, se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial a causa de la prevalencia, el número de pacientes que se calculan para los próximos años y a los costos que ello representa, tanto para los países desarrollados como para los países en vía de desarrollo. Si bien la prevalencia de la demencia es muy alta en Norteamérica (con 6.4% de la población de 60 años), Latinoamérica ostenta el tercer puesto con 4.9% (Mayeux r, 1985).

Conforme a datos calculados se encuentra que para los años 2020 y 2040 la prevalencia en mayores de 60 años será de 4.1 y 9.1%, para la región latinoamericana evidenciando un aumento significativo si comparamos con las cifras estimadas en 1.8%, en 2001, aumento que se espera, con un mayor impacto en países en vías de desarrollo frente a países desarrollados (Ferri c, 2005). La prevalencia de la enfermedad es difícil de determinar de forma definitiva porque la medida depende de varios factores como el criterio de diagnóstico usado, la edad de la población superviviente e incluso factores geográficos y étnicos (Hendrie HC, 2001).

Mientras que la prevalencia es el número de casos existentes en una determinada población en un momento definido, la **incidencia** es el número de *nuevos* casos de la enfermedad ocurridos en un año en una población determinada. La incidencia es una medida del riesgo de desarrollar la enfermedad. El Informe Mundial sobre el Alzheimer estimó en 2015 que habría más de 9.9 millones de casos nuevos de demencia cada año en el mundo; lo que implica un caso nuevo cada 3.2 segundos. Estas estimaciones son casi un 30% más

---

elevada que el número de casos nuevos que se calculó para el 2010 Informe de 2012 de la Organización Mundial de la Salud, ‘Demencia: una prioridad en la salud pública’.

La distribución, por regiones, de los casos nuevos de demencia es: 4,9 millones (49% del total) en Asia; 2,5 millones (25%) en Europa; 1,7 millones (18%) en las Américas; y, 0,8 millones (8%) en África. Si comparamos esta distribución con la reportada en el año 2012 observamos que, las cifras actuales representan un incremento de la proporción de casos nuevos en Asia, Las Américas y África; en cambio en Europa las cifras están disminuyendo

La incidencia de demencia aumenta exponencialmente con el aumento de la edad, duplicándose cuando la edad se incrementa en 6,3 años.

Un **factor de riesgo** es aquello que incrementa su probabilidad de contraer una enfermedad o condición. Es posible desarrollar EA con o sin los factores de riesgo. Sin embargo, mientras más factores de riesgo tengan, será mayor su probabilidad de desarrollar la enfermedad. El envejecimiento progresivo de la población es un factor de riesgo muy importante y se relaciona directamente con la prevalencia de la EA (Thies, 2013).

Se han identificado varios factores que podrían incrementar el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, tales como:

- **Factores Genéticos.** Personas con un pariente de primer grado de alguien con enfermedad de Alzheimer (un padre o hermano) tienen un riesgo del doble al triple de desarrollar la enfermedad en comparación con el resto de la población (Lautenschlager N.T., 1996; (Mayeux R, 1985); Thies, 2013). Además, como ya hemos visto anteriormente, hay un claro vínculo genético establecido para la forma de inicio temprano de EA, y se sospecha de un vínculo genético para la EA de inicio tardío (ver figura 1.1).

- 
- **Edad.** La edad es el factor de riesgo conocido más importante para desarrollar enfermedad de Alzheimer. El número de personas con enfermedad de Alzheimer se duplica cada cinco años después de la edad de 65 años hasta los 85 años, cuando casi el 50% de todas las personas tienen la enfermedad.
  - **Sexo.** La EA afecta tanto a hombres como a mujeres, pero las mujeres tienen un riesgo ligeramente más alto de desarrollar la enfermedad que los hombres. Algunos expertos creen que esto se debe al hecho de que las mujeres viven más tiempo que los hombres, pero otros disputan esta alegación.
  - **Condiciones Médicas.** Lesiones en la Cabeza - Hay algunos estudios que sugieren que las personas que sufren una lesión seria y traumática en la cabeza en algún momento de su vida, podrían tener riesgo más alto de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Síndrome de Down - Casi todas las personas con síndrome de Down que viven para la edad de 40 años o más, desarrollan enfermedad de Alzheimer. Las mujeres que dan a luz antes de los 35 años de edad a un niño con síndrome de Down también tienen riesgo más alto de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Colesterol Elevado e Hipertensión - Investigación reciente sugiere que las personas que tienen colesterol elevado y presión arterial elevada podrían tener riesgo incrementado de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Deficiencia de Vitamina B - Niveles bajos de la vitamina B12 y folato se han relacionado con un desarrollo de enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular. Existe creciente evidencia que sugiere un vínculo entre la salud cardiovascular y la cerebrovascular. Adicionalmente los factores de riesgo para ésta se constituyen en factores de

---

riesgo para la demencia y la enfermedad de Alzheimer, y a diferencia de los factores genéticos, la mayor parte de estos factores son condiciones modificables con un adecuado estilo de vida (Thies, 2013)

Otros factores de riesgo determinados para la EA son la depresión, los traumatismo craneoencefálicos y el estrés psicológico (Reitz C, 2009). En resumen, existen factores de riesgo endógenos, que incluyen la predisposición genética (evidenciada porque aumenta la frecuencia si se tiene un pariente en primer grado con la enfermedad, y más aún si son varios), la edad (es más frecuente a partir de los 65 años, a partir de los cuales el riesgo se duplica cada 5 años) y factores de riesgo exógenos, ambientales, que parecen favorecer su desarrollo, como ocurre con los traumatismos craneoencefálicos graves. Aunque estos factores permiten evaluar el riesgo pero no son lo suficientemente sensibles para constituirse en marcadores diagnósticos (Reitz C C. R., 2011). Sin embargo, en la DTA esporádico, ni los factores genéticos ni los ambientales por separado provocan la enfermedad. Los factores genéticos y ambientales asociados entre sí son necesarios, pero no suficientes, precisando además del concurso del factor envejecimiento.

A la inversa, se han identificado también ciertos factores que podrían disminuir el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y se les denomina **factores protectores**, a saber:

- **Reserva cognitiva.** La educación, entendida como una forma de estimulación ambiental y cognitiva sistematizada, organizada y mantenida, es un factor protector para la aparición de EA. Esta protección puede ejercer su efecto a través mecanismos múltiples, no sólo aumentando la reserva cerebral y cognitiva (Carnero-Pardo, 2000). Así como aquellos individuos que hacen buen uso del tiempo libre como leer, tocar algún instrumento, o realizar

---

actividades físicas como la jardinería, el baile o participar en actividades comunitarias. Los estudios realizados sugieren que los mismos factores relacionados con la educación, que retrasarían el inicio de la demencia permiten a estos individuos afrontar mejor los cambios cerebrales asociados al envejecimiento. Sin embargo, en estos mismos individuos el curso de la enfermedad es más corto y el desenlace suele producirse de manera rápida (Mayeux R S. Y., 2012).

- **La dieta.** Estudios epidemiológicos sugieren que una dieta rica en antioxidantes y con poca ingesta de grasas saturadas reducen el riesgo de Alzheimer o hacen más lenta la evolución de la enfermedad si esta ya está declarada, y esto es debido a que la ingesta de grasas saturadas ha sido asociada con un aumento en el riesgo, por el contrario, el consumir altas cantidades de grasas n-6-poliinsaturadas o monoinsaturadas reduce el riesgo (Morris MC, 2003 ). Además, el consumo de pescado (Omega 3) y bajo consumo de carne y pollo y cantidades regulares pero moderadas de alcohol (vino), produciría una alta adherencia y un bajo riesgo para la enfermedad de Alzheimer (Scarmeas N, 2009).
- **Ejercicios físicos.** La práctica de ejercicios físicos o deporte aumenta el aprendizaje, activando los mecanismos de plasticidad que remodelan los circuitos cerebrales (Cotman CW, 2002). Además, promueve la vascularización cerebral y estimula la neurogénesis.

En general, las intervenciones eficaces sobre dieta, medicación, exposiciones bioquímicas, condición psicológica, enfermedades preexistentes y estilo de vida pueden reducir la incidencia de enfermedad de Alzheimer (Wei Xu et al., 2015).



---

#### **1.4. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

La EA es una patología muy heterogénea en relación con la aparición de los primeros síntomas. Pueden observarse cambios en múltiples dominios cognitivos que no solo afectan a la memoria sino también a la atención y a la fluidez verbal, y a otras funciones como las habilidades visoconstructivas y la capacidad para hacer cálculos o utilizar objetos (Lindeboom J, 2004). Estas alteraciones cognitivas se acompañan además de alteraciones comportamentales tales como agitación motora y conductas agresivas (Cummings JL, 2008), así como de trastornos del sueño (Prinz, 1982), los cuales comienzan a ser evidentes en las fases prodrómicas o predemencia (Hita-Yañez E, 2013). Estas alteraciones (cognitivas y comportamentales) impiden que los pacientes puedan desarrollar normalmente sus actividades de la vida diaria. El desenlace de la enfermedad suele ocurrir tras un período de 5-10 años.

##### **1.4.1. Síntomas conductuales, emocionales, comportamentales y psicológicos.**

Se trata de “síntomas de alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, el estado de ánimo o la conducta que a menudo se presentan en pacientes con demencia”. Los grupos de expertos de la Asociación Internacional de Psicogeriatría (IPA, conferencias de consenso 1996, 2000) propusieron hace unos años esta denominación de “síntomas conductuales y psicológicos de las demencias” para designar lo que antes se conocía como “síntomas neuropsiquiátricos” o “síntomas no cognitivos” en los cuadros de demencia.

Los síntomas emocionales son de enorme importancia, no sólo su elevada prevalencia sino también su peso sobre la sobrecarga de cuidadores, su relevancia a la hora de determinar el ingreso del enfermo en residencia y muy especialmente su susceptibilidad a la aplicación de estrategias terapéuticas específicas. Los síntomas conductuales son aquellos directamente

---

observables en el enfermo, bien por familiares o bien por el examinador, e incluyen la agresividad física, agitación, chillidos, inquietud, deambulación errática, conductas culturalmente inapropiadas, desinhibición sexual, acoso, lenguaje inapropiado. Entre estos síntomas se incluyen la ansiedad, el ánimo depresivo, las alucinaciones y las ideas delirantes. Han de añadirse, por supuesto, los trastornos del sueño como son el insomnio, inversiones de los ciclos sueño-vigilia confusión o agitación nocturna, parasomnias y trastornos del sueño REM y los trastornos de la conducta alimentaria tanto por defecto como por exceso.

Los signos y síntomas ya descritos, en las esferas cognitiva, conductual y funcional conforman el perfil típico de la EA, pero estos rasgos no se presentan en forma simultánea, sino que reconocen un patrón evolutivo y una secuencia temporal características, hecho que permite reconocer distintos momentos evolutivos del cuadro clínico.

Por otra parte, la característica heterogeneidad clínica del síndrome aporta los diversos matices que hacen que algunos pacientes, adopten la forma evolutiva clásica, en tanto que en otros, la instalación de determinados hallazgos, pueden presentarse en un orden y secuencia atípicos conformando el perfil típico de la EA, pero estos rasgos no se presentan en forma simultánea, sino que reconocen un patrón evolutivo y una secuencia temporal característicos, hecho que permite reconocer distintos momentos evolutivos del cuadro clínico.

Es particularmente importante la descripción del conjunto sintomático inicial, en donde algunos rasgos permiten reconocer o sospechar el comienzo de un deterioro cognitivo, cuando aún la enfermedad no se expresa en forma franca. En los casos típicos, el paciente habitualmente no consulta por su propia iniciativa, y concurre a la entrevista médica a instancias de sus familiares o allegados, quienes advierten modificaciones en los rendimientos intelectuales, trastornos mnésicos o alteraciones de la personalidad previa.

---

En las anamnesis, los trastornos mnésicos suelen advertirse en el entorno del enfermo desde por lo menos, seis meses antes de la consulta, especialmente para los recuerdos más recientes, siendo habitual la referencia de que estas alteraciones fueron inicialmente consideradas irrelevantes, aceptadas como normales para la edad, o atribuidas a depresión o sobrecarga psíquica, con la expectativa desde el núcleo familiar de que ocurrirían en forma pasajera.

En las exploraciones neuropsicológicas de estos primeros encuentros con el paciente, surge una ligera pero definida, afectación en las pruebas de memoria reciente, algunos trastornos para el hallazgo de palabras, y dificultades ejecutivas y visuoespaciales incipientes.

Estas alteraciones de los estadios iniciales coexisten con disminución de la iniciativa, opacamiento de los rendimientos laborales, mayor dispersión y distractibilidad crecientes. Luego de estas anomalías sutiles del período de inicio, la progresión del cuadro clínico permite distinguir tres estadios clásicos, pudiendo estimarse en dos a cuatro años la duración de cada uno de ellos:

*a) El periodo de demencia leve (estadio I)* presenta progresivos trastornos mnésicos, más evidentes que los anteriores, con dificultad para la evocación de eventos recientes y mayor proporción de olvidos de citas y datos. La expresión verbal se hace menos fluida por las dificultades en el hallazgo de palabras y pueden presentarse episodios de desorientación espacial en lugares nuevos o poco frecuentados por los pacientes. La incapacidad de resolver situaciones nuevas, genera un estado de ansiedad o frustración, con las consecuentes actitudes de enojo o depresión, como conductas más frecuentes. Todos estos rasgos se hacen más ostensibles frente a la presión laboral o socio-familiar.

---

*b) El estadio de demencia moderada (estadio II)* los defectos mnésicos previos se exageran, con la extensión del compromiso no solo a la memoria episódica, sino cambien a la memoria semántica y el mayor deterioro de la memoria secundaria, en tanto que aún está relativamente indemne la memoria procedural.

El lenguaje verbal se empobrece gradualmente con la aparición de anemias, y la progresiva utilización de parafasias y circunloquios, como se describió al considerar la afectación de las capacidades lingüísticas. La progresiva desestructuración de la actividad nerviosa superior se completa con la instalación de los fenómenos apráxicos y agnósicos, y las consecuentes dificultades en las actividades de la vida diaria.

Se suma la aparición de trastornos conductuales, como depresión, alteraciones de la sensopercepción y compromiso de la esfera nentovegetativa y su constelación de dificultades alimentarias, del sueño y de la sexualidad, alterándose el estado general. Las dificultades en el control de los síntomas conductuales, sonadas al desinterés por el cuidado personal, suelen definir en este estadio la necesidad de internación del paciente. En esta etapa pueden instalarse anomalías neurológicas motoras o limitaciones de la motricidad a raíz de la presencia de un síndrome extrapiramidal asociado.

El grado de independencia de estos pacientes va disminuyendo, haciéndose necesaria una mayor supervisión en las actividades cotidianas.

*c) En el estadio III, o demencia severa,* se pierden aquellas pocas capacidades remanentes, pasando los pacientes a un estado de dependencia absoluta y postración, con frecuente incontinencia esfinteriana y tendencia flexora, con liberación de los reflejos arcaicos. Los restos de lenguaje verbal se limitan a sonidos guturales que evolucionan hacia el mutismo con afasia global, persistiendo algunas pocas expresiones de comunicación gestual.

---

La postración y el empeoramiento del estado clínico general predisponen a las infecciones intercurrentes y aceleran el desenlace fatal, generalmente atribuido a neuropatías o complicaciones de las lesiones tróficas, generalmente al cabo de 8 a 12 años de evolución desde el inicio de los síntomas.

#### **1.4.2. Evolución del cuadro clínico de la EA.**

Fisher, rourke, bieliauskas, giordani, & berent (1996) resumen los dos modelos sobre la evolución de la EA que pretenden explicar la heterogeneidad de los síntomas que presentan los enfermos: El modelo basado en los subgrupos y el modelo basado en los estadios de la enfermedad. El modelo que defiende la existencia de subgrupos de EA, defiende que los pacientes varían en relación al patrón neuropsicológico o psiquiátrico que presentan en su forma de inicio. Desde este punto de vista, proponen que los pacientes, en fases comparables de la enfermedad, no muestran únicamente diferencias en cuanto al perfil neuropsicológico de deterioro que presentan, sino también en cuanto al grado de déficit que puede observarse (Joanette, Ska, & Poissant, 1992); Martín, 1990). Por otro lado, los autores que siguen un modelo basado en la diferenciación de estadios a lo largo de la evolución de la enfermedad, defienden que las diferencias que se observan entre los pacientes responden a distintos estadios de la enfermedad, y por tanto, a la severidad o duración del deterioro (Reisberg & Ferris, 1982; Hom, 1992). Según estos autores, existe cierta homogeneidad en los déficits, que evolucionan cuantitativamente a medida que avanza la enfermedad. Desde el punto de vista cualitativo, estos autores aceptan la presencia de diferencias en los síntomas entre los enfermos, pero atribuyen estas variaciones a diferentes estadios de la progresión de la enfermedad. Aunque todavía no existe un acuerdo consensuado sobre el número de estadios por los que pasa la enfermedad (Schwart, 1987).

---

### **1.4.3. Diagnóstico Clínico de la EA.**

Es muy importante recordar que los diagnósticos, son aproximaciones, más o menos precisas, pero siempre son construcciones que deben ser revisadas, ya que las mismas cambian no sólo en cada paciente a nivel individual, sino que la comunidad científica misma modifica los sistemas clasificatorios y por ende los diagnósticos o los criterios que utiliza para delimitar las diferentes entidades clínicas.

#### **1.4.3.1. Criterios para el Diagnóstico Clínico de la EA.**

Existen dos grandes sistemas clasificatorios reconocidos mundialmente, la clasificación estadística internacional de las enfermedades y problemas de salud décima edición (CIE-10) y la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (DSM-IV, 1994). Los respectivos autores trabajaron conjuntamente para intentar conciliar ambos sistemas, por esa razón existe mucha influencia entre ellos, sin embargo, si bien todas las categorías que se encuentran en el DSM-IV tienen su equivalente en la CIE-10, en esta última existen varias categorías que no tienen su equivalente en el DSM-IV.

Por su parte, Plaum (2000) hace una crítica a los actuales sistemas de clasificación CIE-10 y DSM-IV, pues alude a que una estricta recolección dimensional de datos es un primer paso adecuado hacia una evaluación satisfactoria en la Clínica, pero este proceder tiene que ser superado por una integración totalizadora de todas las informaciones disponibles acerca del respectivo caso, considerando su individualidad, en lugar de tratar con trastornos mentales en una forma estereotipada.

Los criterios para el diagnóstico clínico de la EA han sido establecidos por la prueba NINCDS y ADRDA, formulados respectivamente por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, y por la Alzheimer's Disease and Related

---

Disorders Association (McKhann G, 1984)- adaptados internacionalmente-, los cuales no han sido modificados en los últimos 25 años aunque de manera paralela a su uso han ocurrido importantes avances en el entendimiento de la enfermedad, en los métodos para detectar procesos fisiopatológicos y en las formas de conceptualización del espectro clínico de la misma.

El comienzo y el curso son insidiosos y graduales. Estudios que han seguido a los pacientes hasta la autopsia han comprobado la sensibilidad de los criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la DTA. Combinando las cifras de pacientes con enfermedad posible y probable, estos criterios combinados alcanzan una sensibilidad superior al 90%. Pero como son muchos los pacientes dementes con otras etiologías que cumplen los mismos criterios NINCDS-ADRDA, la especificidad es mucho menor que la sensibilidad. Los índices de especificidad son aproximadamente de 60%, lo cual da como resultado que los índices de precisión diagnóstica global se sitúen entre el 75 y el 85%.

De acuerdo con estos criterios, el diagnóstico de EA probable sólo es realizado cuando se ha alcanzado el umbral de severidad de demencia y cuando otras causas de demencia han sido excluidas por examen biológico y neuroimagenológico, mientras que el diagnóstico definitivo requiere confirmación histopatológica *post-mortem*. La confirmación neuropatológica del diagnóstico clínico se realiza utilizando los instrumentos y baterías de evaluación del CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) los cuales incluyen una medición semicuantitativa de la frecuencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en varias regiones cerebrales, la determinación de un puntaje obtenido al estimar la frecuencia de placas en corteza y la edad del paciente en el momento del deceso y la integración de este puntaje con la información clínica respecto a la presencia o no de un cuadro demencial para determinar el nivel de certeza del diagnóstico neuropatológico de EA

---

(Gearing M., 1995). Los criterios de estadificación de los cambios neurofibrilares y patología amiloide propuestos por el NIA-RI (Hyman & Trojanowski JQ., 1997)) para el diagnóstico *post-mortem* permiten estimar la probabilidad de que el cuadro de demencia se deba a EA. La aceptación de la posibilidad de que la EA representa un trastorno neuropsicológicamente heterogéneo está siendo cada día más relevante. Sobre todo, porque los descubrimientos desde distintos ámbitos como la epidemiología, la neuroquímica, o la neuropatología, apoyan esta posibilidad.

## **1.5. VALORACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS**

En este apartado se describen las baterías neuropsicológicas y neurológicas que están diseñadas para valorar de una forma más amplia las diferentes funciones cognitivas de los pacientes con sospecha de demencia. Estas baterías pueden ser de dos tipos: 1) constituidas por un sólo instrumento, en el que los ítems abarcan todas las funciones cognitivas; y 2) formadas por un número reducido de tests que se han mostrado sensibles para realizar el diagnóstico de demencia. Son numerosas las baterías que se han propuesto por lo que se expondrá exclusivamente las que se utilizan en el **Protocolo del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia** - Universidad de Antioquia.

### **1.5.1. Evaluación del estado de Demencia.**

En primera instancia se realiza una Anamnesis y luego se aplica una evaluación médica neurológica para determinar el estado actual de Demencia, y corresponde a la aplicación de tres pruebas básicas: CRD, BLESEED y los Criterios DSMIV Demencia Tipo Alzheimer (DTA).



---

**The Clinical Dementia Rating (CDR)-** Hughes, Berg, Coben y Martin (1982), Morris (1993) o escala de clasificación internacional de las demencias. La valoración se realiza en base al desempeño del sujeto en las seis modalidades de tipo cognitivo y funcional, a saber: memoria, orientación, razonamiento, actividades sociolaborales, recreativas y cuidado personal. La Escala Clínica de Demencia estableció originalmente cinco niveles: normalidad (0), demencia cuestionable (0.5), leve (1), moderada (2), intensa o grave (3). Posteriormente añadió dos niveles más: demencia profunda (4) y demencia terminal (5).

**La escala de demencia BIESSED** (Blessed et al, 1982) evalúa la capacidad para desarrollar las actividades cotidianas, así como cambios en los hábitos, personalidad y conducta. Cuando se sospecha de que el origen del deterioro cognitivo sea vascular, se recomienda la utilización de la escala de isquemia de Hachinski (a.e.g., 2000), prueba cuantitativa que explora las características de presentación del cuadro demencial. Se utilizó para diferenciar clínicamente la demencia en la enfermedad de Alzheimer de la vascular. Por encima de 7 puntos sugiere esta última demencia.

**DSM-IV-TR-** (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición) (American psychiatric association, 2000). Tradicionalmente el diagnóstico clínico de la EA se realiza de acuerdo con los criterios de este Manual, los cuales requieren la presencia de un trastorno de memoria y compromiso en al menos un dominio cognitivo adicional que interfieran con el funcionamiento social o con actividades de la vida cotidiana.

### **1.5.2. Evaluación neuropsicológica**

La evaluación neuropsicológica en todo paciente con demencia debe incluir una valoración de las funciones cognoscitivas (memoria, atención, lenguaje, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas); una valoración conductual y emocional; una

---

evaluación de la capacidad funcional; y una determinación de la gravedad de la demencia.

Para ello se aplican una serie de pruebas neuropsicológicas, entre las que destacan:

1. **Minimental (MMSE).** (Folstein et al., 1975). Es una prueba validada internacionalmente para el diagnóstico del deterioro cognoscitivo en cualquier person. Valora de forma abreviada las capacidades de orientación en tiempo y espacio, memoria inmediata y reciente, atención y cálculo, funciones visuoespaciales y lenguaje. Asigna al paciente una puntuación en una escala cuantitativa ascendente. A menor puntuación, mayor será el deterioro cognoscitivo y viceversa. El total máximo de puntos es 30. Puntuaciones inferiores a 24 sugieren deterioro cognoscitivo.
2. **Fluidez verbal.** Se analiza el número de perseveraciones, contaminaciones e intrusiones que pueda emitir el sujeto, al igual que el grado de fluidez del lenguaje.
3. **Denominación.** Consiste en una prueba viso-verbal que evalúa básicamente la producción del lenguaje. Se analizan también las intrusiones, parafasias semánticas y fonológicas, aprosodia, presencia de circunloquios, anartria, ecolalia, lenguaje logorreico, neologismos, etc.
4. **Memoria lista de palabras.** Que permite evaluar la memoria episódica, que es la encargada de la adquisición, retención y recuperación de conocimiento autobiográfico sobre experiencias que han ocurrido en un lugar y momento específico y que dependen de claves contextuales para poder recuperar esa información (Schacter y Tulving, 1994).

- 
5. **Evocación palabras.** Evalúa un aspecto concreto de la memoria episódica verbal, cuya alteración es característica de la EA prodrómica, predemencia (Liana G. Apostolova, 2006; Jack CR, 2011)
  6. **Praxias constructivas.** La apraxia es un desorden de la actividad gestual que entraña una dificultad para efectuar gestos. Dificultad para establecer las relaciones de objetos entre ellos y dentro del espacio. La apraxia constructiva corresponde a un desorden en la percepción del espacio, altera la posibilidad de diseñar. La praxis se evalúa dando un folio y pidiendo que copie un dibujo (Círculo, rombo, rectángulo y cubo).
  7. **Figura de Rey.** Existen diferentes publicaciones que indican que la ejecución de esta tarea no solo valora la capacidad de praxis constructiva, sino que también implica capacidades visuoespaciales y de planificación y organización (Lezak, 2004). Aunque se han publicado diversos tipos de puntuación de la figura de rey, el más utilizado es el de Rey-Osterreith (1994) posteriormente adaptado por Taylor, que consta de 18 elementos con una totalidad de 36 puntos.
  8. **Wisconsin Card Sorting Test (WCST).** Test desarrollado para proporcionar una medida a la habilidad de identificar categorías abstractas, con el fin de evaluar la capacidad de cambios cognoscitivos, principalmente en 10 que tienen que ver con las operaciones del lóbulo frontal.
  9. **Memory Impairment Screen (MIS).** Evalúa la capacidad de recordar 4 palabras, tanto libre como facilitado con clave semántica, con una tarea distractora no semántica intercalada entre la codificación y el recuerdo (Buschke, 1999) está validado internacionalmente, con distintas versiones, pero

---

la que se ha usado en este trabajo es la modalidad verbal, que presenta un 96% de especificidad y un 87% de sensibilidad en Enfermedad de Alzheimer (Böhm, 2005).

**10. Escala Trastornos de memoria (QF/QP): Esta prueba permite cuantificar el funcionamiento de la memoria cotidiana del paciente.** Consta de 15 ítems, cada ítem tiene un sistema de calificación de 0 a 3 (0 = Nunca; 1 = rara vez; 2 = a veces; 3 = casi siempre). El puntaje máximo de la prueba es 45 puntos, lo cual evidencia compromiso severo de las funciones amnésicas. (Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia, 1997).

**11. Functional Assessment Tool for Alzheimer's Disease (FAST** (Reisberg & Ferris, 1982; de Leon MJ, 1997). El FAST está diseñado para evaluar el grado de demencia de una persona con EA. Dentro de este marco, hemos observado que las etapas se corresponden con los conceptos ampliamente utilizados de la EA leve, moderada, moderadamente grave a grave. También hemos observado que las etapas están incluidas en las divisiones más generales de la etapa inicial (Etapa 1), a mitad de etapa, y las categorías de la última etapa (Etapa 7). El FAST enfoca más en el nivel de función de un individuo y en las actividades de la vida cotidiana que en el deterioro cognitivo. Importante: Una persona puede estar en fases diferentes cognitiva (escala GDS) y funcionalmente (escala de FAST).

**12. Escala de Deterioro Global (EDG).** Esta escala permite valorar los niveles de funcionalidad del paciente en la vida diaria. Se califica desde el nivel 1 (no demente) hasta el nivel 7 (demencia tardía) (Auer S, 1997)

- 
13. **Índice de Barthel (IB)**. Mide la capacidad de la persona para la realización de diez actividades básicas de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto. Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 ó 15 puntos. El rango global puede variar entre 0 (completamente dependiente) y 100 puntos (completamente independiente).
14. La Escala de **Lawton y Brody** (philadelphia geriatric center, 1969) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). La escala de Lawton es uno de los instrumentos de medición de AIVD más utilizado internacionalmente.
15. **Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NIP)**- (Cummings et al., 1994). Se ha convertido en los últimos años en el instrumento más utilizado para la valoración de los Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias (SPCD). Se caracteriza por valorar un rango más amplio de psicopatología que otros instrumentos comparables, y por valorar por separado la gravedad y la frecuencia de los síntomas, aunque también ofrece una puntuación total integrada.

### **1.5.3. Evaluación neurológica.**

Las pruebas neurológicas que evalúan las habilidades motoras y sensoriales, el funcionamiento de uno o más nervios craneanos, audición y habla, visión, coordinación y equilibrio, estado mental, y cambios en el ánimo y la conducta, entre otras. El protocolo del Grupo de Neurociencias de Antioquia, consta de los siguientes ítems: Signos neurológicos

---

blandos, Tono muscular, Reflejo Osteotendinoso (ROT), Reflejos patológicos y Motricidad fina.

#### **1.5.4. Examen neuropatológico.**

Para la confirmación anatomopatológica postmortem, se lleva a cabo el protocolo del Estudio macroscópico del encéfalo del Grupo de Neurociencias de Antioquia.

### **1.6. NUEVOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA DETECCIÓN DE DEMENCIA DE LA EA.**

No hay criterios clínicos para detectar la fase preclínica de la EA. Esta fase se define principalmente por los cambios en los biomarcadores, y en la actualidad está considerada exclusivamente en los estudios de investigación. Estos biomarcadores no han demostrado ser sensibles o lo suficientemente específicos para su uso clínico y no existen tratamientos para la EA preclínica.

Los criterios recientemente publicados para la detección de la demencia de la EA, son similares a los ya descritos en el año 1984, e incluyen **(1)** un comienzo insidioso de meses o años, no de horas o días; **(2)** una historia clara de progresión del deterioro cognitivo, que generalmente se obtiene de un informante, confirmado en lo posible por pruebas neuropsicológicas; **(3)** la presentación amnésica evidente (la mayoría de las formas comunes - implica un deterioro episódico de la memoria, tal como la capacidad de aprender y retener nueva información) o no amnésica (compromiso inicial de otros dominios cognitivos como el lenguaje, las funciones ejecutivas como la discapacidad de razonamiento y planificación y, la resolución de problemas) en la historia del paciente y el examen y; **(4)** el diagnóstico

---

diferencial de la demencia Alzheimer, que es menos probable cuando hay síntomas de otras posibles causas como la enfermedad vascular, la demencia frontotemporal o, la demencia con cuerpos de Lewy (deben considerarse también otros factores tales como la depresión).

Por ello, recientemente, 31 años después, esos criterios diagnósticos han requerido una revisión a tenor de los avances científicos en genética, proteómica y neuroimagen. En respuesta a este requerimiento, el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association estableció por separado tres grupos de trabajo. A uno de ellos se le asignó la tarea de formular los criterios de diagnóstico clínico y de investigación para la fase de demencia de la DTA encabezado por Mc Khanna. Su primera intención fue revisar los criterios NINCDS-ADRDA para luego actualizarlos con la incorporación de las modernas innovaciones en la clínica, las imágenes y los análisis de laboratorio. En primer lugar su propósito fue: 1) establecer criterios para todas las causas de demencia y, 2) establecer los criterios para la DTA.

### **1.7. MARCADORES DIAGNÓSTICOS DE EA**

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte es de 3,4 años. Ello indica que, si se acepta como supervivencia media 8,1 años, los pacientes presentan sintomatología de demencia durante un promedio de cuatro años antes del diagnóstico. Esto muestra que para un diagnóstico *ante mortem* precoz es indispensable disponer de marcadores que definan las características de la enfermedad con criterios objetivos. La utilización conjunta de estos marcadores permite realizar un diagnóstico de demencia con una fiabilidad aproximada al 100%, lo cual tiene un indiscutible interés práctico.

Actualmente estos marcadores son de varios tipos: genéticos, histológicos, neuropsicológicos, neurofisiológicos, neurorradiológicos, bioquímicos y anatomopatológicos,

---

entre otros. Pero, para nuestro trabajo solo expondremos los marcadores que se desarrollaron en la investigación, a saber:

### **1.7.1. Marcadores conductuales.**

Si bien la distinción entre los aspectos cognitivos y no cognitivos de la DTA, hace más a una finalidad didáctica y de ordenamiento sintomático, para la descripción del cuadro clínico, es igualmente cierto que en los estadios iniciales dicha diferenciación se corresponde con la relativa preservación inicial de la afectación conductual.

En los estadios intermedios y finales de la enfermedad, los síntomas y signos cognitivos y conductuales se superponen y solapan, pero en las primeras etapas las alteraciones cognitivas son las que dominan el cuadro clínico, de modo que podemos decir que las manifestaciones neuropsiquiátricas son propias de los períodos más avanzados.

Durante las etapas iniciales, los aspectos conductuales se hallan poco comprometidos, contrastando con la afectación cognitiva que ya sí que es observable, pudiendo existir una cierta disociación entre los rendimientos intelectuales de un paciente que presenta deterioro mnésico, lingüístico y trastornos del pensamiento abstracto y que, sin embargo, desarrolla sus tareas laborales y cotidianas en forma aparentemente normal.

En el ámbito conductual, una de las primeras alteraciones reconocibles clínicamente son los trastornos de la personalidad o carácter, los pacientes suelen mostrar indiferencia, desinterés y una incipiente apatía. Los pacientes no suelen ser conscientes de estas alteraciones, pero sí sus familiares, quienes relatan la mayor introspección y tosquedad en los afectos, y el abandono de actividades o hobbies que tiempo atrás se presentaban como importantes y deseadas para los pacientes. Así mismo, relatan la pérdida de espontaneidad y



---

la creciente demanda de ayuda para expresar una idea o una necesidad, determinan un perfil de mayor dependencia y puerilidad.

Los pacientes se presentan menos entusiastas, se tornan más impulsivos e irritables, se obstinan con facilidad, parecieran menos maduros y cautelosos. Otras alteraciones de la personalidad frecuentemente observadas son mayor egocentrismo y desinhibición.

### **1.7.2. Marcadores neuropsiquiátricos.**

Entre las manifestaciones más representativas nos encontramos las siguientes:

**Ideas delirantes.** Se presentan en un 40-50% de los enfermos, generalmente en estadios intermedios o avanzados. Determinadas por falsas creencias o pensamientos, basados en una inferencia distorsionada de la realidad externa. Los pacientes mantienen estas ideas, que normalmente se centran en ideas de perjuicio personal (ser robado, perseguido o engañado por su pareja) firme y vigorosamente a pesar de que se le presenten evidencias de lo contrario.

Otros temas se vinculan al desconocimiento de la propia casa (...conozco esta casa, pero yo no vivo aquí ni es mi hogar...), a falsos reconocimientos de personas que no son quienes dicen ser (Síndrome de Capgras), o a la presencia de personas extrañas que viven en la casa (silueta fantasma).

**Alucinaciones.** La presencia de alucinaciones es menos constante, y puede estimarse en un 25% de los pacientes, generalmente en etapas cardias de la enfermedad. Estas alucinaciones o percepciones alteradas son habitualmente visuales y en menor proporción auditivas y olfatorias.

**Agitación y agresividad.** La agitación es relativamente frecuente, u originándose muchas veces como respuesta a causas ambientales o del entorno del paciente. Las conductas

---

agresivas, generalmente tienen como destinatarios a familiares o cuidadores, los pacientes intentan agredir físicamente (golpes, mordeduras) o insultar verbalmente.

**Depresión.** La depresión ocurre en aproximadamente un 15% de las personas mayores de 65 años, y esta cifra se triplica en el grupo de pacientes dementes. Aunque es difícil precisar la prevalencia de depresión en la EA, (encontrándose autores que citan desde un 0% hasta un 87% acorde a las distintas series), puede estimarse que un 40% a 50% de los pacientes de EA presentan en algún momento de su evolución rasgos depresivos, distímicos o disúricos, y un porcentaje significativamente más bajo cumple en forma estricta con los criterios de depresión mayor.

Este síndrome depresivo se expresa fundamentalmente por rasgos hipotímicos, pensamientos negativos, sensación de tristeza cotidiana, configurando una entidad más similar a la distimia o la depresión menor, antes que un perfil de depresión severa. El suicidio es muy raro entre los pacientes de EA.

**Ansiedad y reacciones catastróficas.** Los fenómenos de ansiedad pueden presentarse hasta en un 40% o 50% de los pacientes. Generalmente se manifiestan como una exagerada preocupación o aprensión ante eventos próximos, pudiendo en ocasiones coexistir con fenómenos depresivos.

### **1.7.3. Marcadores neuropsicológicos y/o cognitivos.**

Se han desarrollado muchos instrumentos neuropsicológicos en los últimos años y aunque su especificidad es relativa, parece ser de gran utilidad la aplicación secuencial de estos marcadores en diferentes combinaciones pero con similares objetivos. Un estudio pionero sobre la existencia de diferentes patrones neuropsicológicos en los pacientes con EA es el publicado por Martin y cols (1986) en el que analizaron las diferencias cualitativas en

---

los déficits cognitivos de un grupo de 42 pacientes con diagnóstico de EA. En su estudio, usaron una batería extensa de pruebas neuropsicológicas y pudieron constatar que, a pesar de que la mayoría de los pacientes mostraba un déficit amplio en todas las funciones cognitivas, en algunos casos se observaban preservadas las habilidades visuoespaciales y visuoespaciales en asociación con una alteración grave de las habilidades lingüísticas, y concretamente, las pruebas que ponen en juego el acceso al conocimiento semántico de la información.

En otro grupo reducido de pacientes, comprobaron el patrón inverso, es decir, un déficit especialmente grave de las alteraciones visuoespaciales con una capacidad preservada para el procesamiento semántico de la información. A la vista de estos resultados cualitativos, cuantificaron estas diferencias empleando tres medidas de valoración de las habilidades visuoespaciales (Cubos de Kohs, figura Compleja de Rey y el Mosai Comparison test) y tres pruebas que valoraban el acceso al conocimiento semántico (Subtest de fluencia verbal de la escala de Mattis, el test de vocabulario de Boston y el subtest de pares asociados de la WMS). De este modo, los autores pudieron diferenciar tres subgrupos de pacientes, en función del patrón de deterioro que presentaban: i) un grupo con un deterioro semejante en ambos tipos de pruebas; ii) un grupo con una alteración claramente más relevante en las pruebas de tipo visuoespacial; iii) y un tercer grupo con una mayor alteración en las pruebas verbales que implicaban acceso a la información semántica. Los resultados de este estudio se completaron un examen en PET de 19 de los 42 sujetos, donde se observaron diferencias metabólicas consistentes con la diferenciación de los tres subgrupos establecidos: los pacientes con alteración cognitiva bilateral presentaban un hipometabolismo de predominio bilateral en zonas parieto-temporales. Los pacientes que presentaban un predominio del deterioro visuoespacial, mostraban imágenes de hipometabolismo predominante en el lóbulo parietal

---

del hemisferio derecho. Finalmente, aquellos con mayor déficit verbal, presentaban imágenes hipometabólicas que afectaban sobre todo al lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.

Los resultados apoyan la idea de que los patrones en la forma de inicio de la EA se mantienen a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esto sugiere que, a partir de la exploración inicial, es posible establecer predicciones sobre el curso del deterioro posterior.

En relación a la clínica neuropsicológica inicial, podemos diferenciar tres subgrupos de pacientes de EA. Además, la forma de inicio de la enfermedad, parece determinar la evolución de las funciones cognitivas, que son las que suelen encontrarse más preservadas en el estadio inicial de la enfermedad.

Es importante destacar que sólo una exploración neuropsicológica exhaustiva es capaz de diferenciar tipologías dentro del conjunto de los enfermos. La clínica de la enfermedad es fundamentalmente neuropsicológica, por esto, son numerosos los estudios que han tratado de establecer las características cognitivas que conforman el diagnóstico diferencial de la EA con otras demencias. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios, y probablemente por causas metodológicas, se presupone que la EA tiene una clínica homogénea, con una misma forma de inicio caracterizada por un patrón más o menos único de déficit en las funciones cognitivas.

Martin en 1988 (Martin et al., 1998) afirmaba que los enfermos de Alzheimer podían mostrar diferencias neuropsicológicas cualitativas en su forma de presentación. Esta es una observación que los clínicos han venido apreciando en el trabajo diagnóstico diario cuando se refieren a aquellos casos que presentan una "forma atípica de la enfermedad", ya que no cumplen con la evolución esperada, ni debutan con los trastornos descritos tradicionalmente como propios del inicio de la EA (por ejemplo, la alteración en la capacidad de aprendizaje verbal o en la denominación).

---

Recientemente, gracias al trabajo de diversos autores que han recabado las manifestaciones clínicas heterogéneas de la enfermedad, se ha confirmado que estos pacientes pueden tener presentaciones clínicas distintas (Martin y cols., 1985; Neary y cols., 1986; Becker y cols., 1988; Jagust y cols., 1990; Swacht y cols., 1991; Price y cols., 1990.). Si bien es cierto que los déficits de memoria caracterizan el proceso inicial de la enfermedad, estas alteraciones pueden afectar tanto a la memoria verbal como a la memoria visual. En este segundo caso, la enfermedad pasa más desapercibida en su fase incipiente. Estos déficits, observados en todos los pacientes que debutan con una EA, correlacionan perfectamente con el hecho de que la estructura más sensible, y por la que comienza el proceso de lesión y muerte neuronal, es el hipocampo (Delacourte y cols., 1998; Braak y Braak, 1991).

Es en los déficits corticales donde se presenta una gran variabilidad en la forma de presentación que se observa en los enfermos. Probablemente corresponde a la evolución de la cascada patológica de la EA, en la cual, la vulnerabilidad natural del hipocampo se ve incrementada por las alteraciones neuropatológicas, en las que tiene un papel fundamental la disfunción metabólica de la proteína precursora del amiloide (APP). La aparición de placas amiloideas y de degeneración neurofibrilar en las regiones del hipocampo, se va ampliando y extendiendo a otras áreas del córtex cerebral. En esta extensión cortical, probablemente desarrolla un papel importante, la desestabilización interneuronal que provocan las lesiones y que se va extendiendo progresivamente a otras poblaciones neuronales, en forma de una reacción en cadena (De la courte, y otros, 1998). Las diferencias en la clínica que se observa en los déficits corticales iniciales de los enfermos, podría ser explicada por esta reacción en cadena, donde las áreas primeramente afectadas ocupan territorios diferentes.

---

A nivel cognitivo, los trastornos de la memoria es uno de los rasgos más característicos en la EA, siendo uno de los primeros síntomas de la enfermedad y el motivo principal de consulta en los estadios iniciales.

La principal característica neuropsicológica de la EA consiste en una amnesia global y profunda en los estadios más avanzados, existiendo un gradiente o secuencia temporal en la alteración de los distintos tipos de memoria, con un comienzo insidioso y una progresión gradual. El cuadro clínico suele comenzar con dificultades para evocar hechos recientes y se convierten en uno de los primeros trastornos percibidos por el paciente o sus familiares. El defecto mnésico comienza principalmente con dificultades para aprender e incorporar nueva información, en tanto que aparecen algunos trastornos comparativamente menores para la evocación de información pasada o remota.

Existe una secuencia o cronología en la afectación de la memoria, de modo que la memoria episódica es la primera en afectarse. Esta selectividad puede correlacionarse con la alteración anatómica inicial, que compromete fundamentalmente al hipocampo y la corteza entorrinal. Le sigue la afectación en la memoria semántica, mostrando en la correlación anatomo-clínica la extensión del proceso degenerativo hacia la región temporal externa.

En las pruebas que exploran la función mnésica se evidencia la dificultad de estos pacientes para codificar la información, mostrando que los datos recientemente incorporados en la memoria de corto plazo, se pierden rápidamente, dificultando así su almacenamiento y ulterior evocación, con el consiguiente compromiso de la memoria secundaria. Si bien la memoria remota también se lesiona, es claramente reconocible un gradiente en la temporalidad del recuerdo, siendo mucho más difícil evocación de hechos recientes.

---

Hay que señalar que algunos aspectos de la memoria sí que están relativamente preservados, por ejemplo la memoria procedural y el aprendizaje de tareas motoras sencillas que pueden permanecer poco afectados, incluso en estadios avanzados de la enfermedad.

Otra evidencia del compromiso predominantemente cortical, son las alteraciones del lenguaje que no se presentan como una afectación global y simultánea, sino que evolucionan con un patrón característico y predecible, donde las alteraciones lingüísticas se corresponden en severidad y evolución con los diferentes estadios de la enfermedad. Durante este proceso, también se afecta de manera progresiva los aspectos semánticos y pragmáticos del lenguaje, mientras que los componentes sintácticos y fonológicos se hallan más preservados.

Las primeras anormalidades consisten en la dificultad para hallar ciertas palabras, por lo que el paciente comienza a expresarse mediante circunloquios, característico del discurso "vacío" propio de estos pacientes. En los estadios iniciales, la capacidad de nominar objetos que se le presentan al paciente está aún preservada, sin embargo la capacidad de generar listas de palabras de una serie o categoría determinadas está claramente afectada. Las pruebas que investigan fluidez verbal, demuestran que los pacientes pueden resolver mejor la generación de una lista de palabras frente a una consigna propuesta (por ejemplo, una lista de animales) que la elaboración de un listado de palabras que comiencen con una letra o inicial determinada.

A medida que el paciente evoluciona, el lenguaje espontáneo se va empobreciendo, con la instalación de una anemia franca y progresiva, las dificultades iniciales para nominar objetos de baja frecuencia de utilización, van dejando paso a las limitaciones progresivas para nominar elementos de uso cotidiano y frecuente. A medida que se instala una desestructuración mayor del lenguaje, aparecen parafasias literales y neologismos. Estas parafasias, a medida que la enfermedad evoluciona, tienden a tener cada vez menor relación

---

con las palabras que pretenden remplazar, esto es una característica de los procesos degenerativos de tipo Alzheimer, y lo diferencia de las alteraciones producidas por lesiones focales de la corteza cerebral.

Los aspectos sintácticos y fonológicos del lenguaje se encuentran relativamente preservados en los estadios iniciales, en tanto que la semántica del discurso se va deteriorando con mayor rapidez.

La comprensión del lenguaje hablado, también se afecta en forma paulatina, al igual que la capacidad de lectura, especialmente si se realiza en voz alta. La escasez de palabras, sumado a las intrusiones (presencia de términos inapropiados o vinculados a otros momentos del diálogo), hace que los pacientes encuentren verdaderas dificultades para mantener un diálogo ya que no les permite seguir una conversación de manera coherente y ordenada.

En estadios más avanzados de la enfermedad, aparecen otras alteraciones del lenguaje, como ecolalia (tendencia a la repetición de frases y palabras que fueron previamente suministradas al paciente), palilalia (reiteración de términos y oraciones que surgen del lenguaje propio) y logloconia (repetición de la sílaba final de una palabra). Finalmente, en los estadios finales, el paciente termina expresándose con sonidos repetitivos, a los que no puede calificarse de estructura de lenguaje, pudiendo llegar hasta un mutismo completo como máxima expresión de la afectación lingüística.

Al igual que el resto de las funciones corticales, las praxias y las gnosis se encuentran comprometidas en modo muy característico en la EA. En el cuadro clínico pueden considerarse fundamentalmente dos formas de apraxia: i) la apraxia ideatoria, (el paciente es incapaz de simbolizar adecuadamente la sucesión o secuencia de gestos vinculados a un acto motor) y, ii) la apraxia ideomotriz (donde el paciente es incapaz de llevar a cabo una tarea que se le ha pedido, pero sí que la puede realizar de manera espontánea).



---

Aunque las apraxias se pueden observar en estadios tempranos de la enfermedad, es en el período intermedio donde se instalan con mayor frecuencia, y su presentación no suele preceder a otras manifestaciones clínicas.

Otra manifestación del compromiso cortical en estos pacientes es la agnosia, aunque su identificación puede dificultarse, debido a la superposición de otros defectos corticales como las afasias, trastornos visuoespaciales y deterioro mnésico. Hay autores que defienden que los defectos gnósticos pueden ser los verdaderos responsables de fallas que se atribuyen equivocadamente a trastornos en otros dominios como por ejemplo los errores nominativos en pruebas por confrontación, que podrían deberse a agnosias visuales en vez de a verdaderos defectos afásico-anómicos. Aproximadamente un 30% de los pacientes de EA presentan agnosias visuales, en tanto que una proporción menor padece fallas del tipo de la prosopagnosia, con dificultades para el reconocimiento de caras o expresiones familiares.

Los mecanismos de tipo agnóstico visual, podrían ser responsables de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad, como por ejemplo "el signo del espejo", donde el paciente no puede reconocerse a sí mismo al observarse frente a un espejo. Los falsos reconocimientos característicos pueden iniciar la secuencia de eventos que determina muchas de las alteraciones conductuales de estos pacientes. En el mismo sentido, se ha visto que la lectura en silencio podía estar preservada, aunque estos enfermos no puedan reconocer el significado de las mismas palabras desde el lenguaje hablado, esto hace pensar que en realidad el cuadro correspondería a una agnosia verbal.

Las capacidades visuoespaciales también se afectan en los primeros estadios de la DTA. Uno de los primeros síntomas que inquietan al paciente o a su grupo familiar, consiste en la pérdida de orientación espacial, siendo relativamente frecuentes los episodios de desorientación en la calle o en lugares públicos, andando o en coche. A medida que progresa

---

la enfermedad, los pacientes pueden confundirse o perderse en su barrio y en estadios más avanzados se desorientan en su propia casa. Así mismo, los pacientes pierden la capacidad de reproducir figuras tridimensionales o copias de elementos cúbicos o geométricos, y en estadios posteriores se desorganiza la copia de figuras sencillas.

A medida que la enfermedad avanza, otras alteraciones cognitivas menos frecuentes que se observan además de los característicos defectos amnésicos, afásicos, apráxicos, y agnósicos que conforman el paradigma de lesiones corticales en la DTA, son los trastornos del cálculo aritmético, que se suelen presentar en el segundo estadio de la enfermedad y se atribuyen a la superposición de defectos visuoespaciales o bien pueden estar determinados por una acalculia primaria.

Puede aparecer un síndrome disejectivo, alterándose marcadamente la planificación, la organización de secuencias y la atención. El empobrecimiento judicativo, las alteraciones del pensamiento abstracto, la dispersión y la distractibilidad, la confusión derecha-izquierda, la disminución de motivación e iniciativa, la anosognosia, una creciente incapacidad para la resolución de problemas de la vida cotidiana y la pérdida progresiva de un razonamiento lógico y de un pensamiento racional, se van haciendo más notorios y evidentes junto con la evolución del cuadro, determinando que en los estadios finales del proceso se torne casi imposible el reconocimiento de rasgos propios de las funciones intelectuales superiores.

#### **1.7.4. Marcadores neurológicos.**

El examen neurológico en las formas tempranas de EA no suele brindar información relevante, exceptuando el deterioro cognitivo, pero es fundamental para detectar comorbilidades y sobre todo para el diagnóstico diferencial. En estadios tardíos de la enfermedad pueden aparecer signos neurológicos, como extrapiramidalismo, mioclonías,

---

convulsiones o signos motores “arcaicos” (reflejos de prensión o de succión (Allegri R., 2011). Se suele llevar a cabo una valoración de los siguientes marcadores:

- Trastornos Neurovegetativos. Incluyen modificaciones en el sueño, el apetito, control de esfínteres y la actividad sexual.
- Signos neurológicos blandos. Para evaluar la función neurológica global.
- Tono muscular. Es la resistencia a la movilización pasiva. El tono se mantiene mediante el arco reflejo miotático medular y está influenciado por la vía piramidal, extrapiramidal y cerebelo.
- Reflejo Osteotendinoso (ROT). Son los reflejos profundos o de estiramiento muscular o miotáticos. Su arco reflejo es el mismo que el que mantiene el tono.
- Reflejos patológicos. Son aquellos reflejos que solo pueden ser despertados en condiciones anormales y cuya presencia indica la existencia de una interferencia orgánica en la función del sistema nervioso.
- Motricidad fina. Analiza aquellos movimientos que requieren una mayor coordinación motriz, preferentemente manual.

#### **1.7.5. Marcadores neuropatológicos y/o anatomopatológicos.**

Macroscópicamente la EA produce atrofia cerebral de predominio en la corteza temporal. Microscópicamente, y como ya hemos visto en apartados anteriores, hay dos características neuropatológicas de la enfermedad: las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, producto de la agregación de proteínas anormales de A $\beta$  y TAU, respectivamente. Estudios recientes que han comparado el valor predictivo de los marcadores más relevantes de la EA han encontrado que los descriptores neuroanatómicos son los más

---

sensibles, seguidos del ApoE, el PET-FDG y finalmente los marcadores en LCR (Yu P, 2012)

### **1.8. BIOMARCADORES PARA LA EA**

Como hemos visto en los apartados anteriores, las primeras alteraciones biológicas de la EA se inician décadas antes de la aparición de los primeros síntomas, ya que hay una larga fase preclínica con cambios bioquímicos, estructurales y funcionales del cerebro, de manera que el proceso fisiopatológico de la neurodegeneración comienza mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos de demencia. Esto pone de manifiesto la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores para el diagnóstico precoz del alzhéimer, antes de la aparición de los síntomas clínico para poder desarrollar posibles tratamientos terapéuticos.

Un biomarcador es un indicador que se emplea para valorar riesgo o presencia de una determinada enfermedad. En 1998 se estableció como criterio que un biomarcador de la EA debía detectar hallazgos neuropatológicos de la enfermedad y tener sensibilidad y especificidad mayor del 80%. Debía ser reproducible, fiable, no invasivo, sencillo de realizar y de bajo coste. De este modo, se han estudiado diversos biomarcadores en EA como los genéticos, biomarcadores en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) y marcadores de neuroimagen.

Actualmente hay 2 biomarcadores aceptados para el diagnóstico precoz del alzhéimer, i) la acumulación de beta-amiloide en el cerebro o el bajo contenido de Ab1-42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y ii) el aumento de la proteína Tau CSF (t-tau) y la tau fosforilada (P-tau).

---

Biomarcadores que reflejan la acumulación del péptido amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ). El  $A\beta$  es un componente de las placas encontradas durante la autopsia y que son diagnósticas de EA. Actualmente hay 2 biomarcadores de  $A\beta$ : (1) la detección de niveles bajos de  $A\beta$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y (2) la acumulación de un agente de imagen amiloide anormal en la tomografía por emisión de positrones.

Biomarcadores biológicos de daño neuronal. Hay 2 biomarcadores de este tipo: (1) los relacionados con la detección de  $\tau$  (componente de los ovillos neurofibrilares) y, (2) medidas de imágenes que reflejan la lesión neuronal, que incluyen la disminución de la captación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones que siguen un patrón topográfico específico con compromiso de la corteza temporoparietal; atrofia estructural en la resonancia magnética con un patrón topográfico específico, con compromiso de la corteza de los lóbulos temporales medial, basal y lateral, la corteza parietal medial, o ambos.

El aumento de  $\tau$  en el LCR (tanto la  $\tau$  total como la  $\tau$  fosforilada) se observa típicamente en la EA, pero también ocurre en otros trastornos neurológicos, por lo que es menos específico para la EA que el  $A\beta$ .

En 2013, el grupo liderado por Ramón Trullas, identificó otro posible biomarcador en el LCR, una disminución de los niveles de ADN mitocondrial (mtDNA).

Este biomarcador tiene la gran ventaja que puede ser medido de forma precisa utilizando ensayos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). La alteración en la concentración de mtDNA aparece hasta 10 años antes de los síntomas de la enfermedad y también precede a los cambios de  $A\beta_{1-42}$  en el líquido cefalorraquídeo, que era la primera alteración en el alzhéimer conocida hasta el momento. La investigación también ha comprobado que esta disminución de mtDNA circulante en el líquido cefalorraquídeo se

---

produce tanto en el alzhéimer familiar, causado por mutaciones génicas, como en el esporádico.

Los nuevos criterios incorporan un modelo hipotético que propone que la aparición y progresión de los biomarcadores de EA siguen un patrón temporal ordenado. Hay mucha evidencia de que los biomarcadores amiloides se vuelven anormales al menos 10 años antes del primer síntoma clínico. Posteriormente, los biomarcadores de daño neuronal se tornan dinámicos. Algunos estudios sugieren que esto podría suceder poco antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos y de que se produzca la progresión de los síntomas clínicos en estrecho paralelismo con el empeoramiento de los biomarcadores de la lesión neuronal. Aunque esto no prueba que el A $\beta$  sea el factor desencadenante de la enfermedad, sí sugiere que estas diferentes categorías de biomarcadores parecen ofrecer diferentes tipos de información sobre el progreso de la enfermedad en el cerebro.

Los informes del grupo de trabajo recomiendan que los biomarcadores sean utilizados con 2 propósitos: (1) para mejorar la seguridad de que la enfermedad causante es la EA y, (2) para estimar la probabilidad de la progresión a la siguiente fase de la enfermedad (por ejemplo, del DCL a la demencia). Sin embargo, el conocimiento de los biomarcadores aún está en evolución. Pocos son los estudios que han examinado los biomarcadores en la comunidad. Por otra parte, aún no hay una estandarización de las técnicas y los niveles entre los laboratorios en cuanto al A $\beta$  en el LCF y la . Por estas razones, actualmente, los biomarcadores deben ser utilizados principalmente para la investigación y no para la práctica clínica.

En la actualidad, un grupo de científicos encabezado por Cuchillo-Ibañez I, et al., (2015) ha publicado un proyecto que investiga la validación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico clínico de la EA en sus primeras etapas es una prioridad para la adecuada

---

intervención terapéutica de la patología. Además, existe la necesidad de encontrar marcadores bioquímicos que permitan seguir el desarrollo de ensayos clínicos para los nuevos tratamientos en desarrollo. En este campo, el estudio de sAPP y sus fragmentos podría ser de gran utilidad (Cuchillo-Ibañez I, et al., 2015).

## ***2. OBJETIVOS***





---

La enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia tipo Alzheimer (DTA) constituye la demencia degenerativa primaria más frecuente en la edad senil, y es el diagnóstico que se formula en 50 a 60% de los casos de pacientes con demencias. La DTA es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones muy variables. Además, tiene rasgos epidemiológicos, conductuales, neuropsicológicos, neuroanatómicos y neuropatológicos característicos, que ayudan al diagnóstico diferencial entre ella y las otras demencias.

El reconocimiento de los síntomas iniciales representa un enorme reto, ya que la introspección del paciente puede estar inicialmente alterada y los familiares pueden atribuir los síntomas al propio envejecimiento. Existe, por tanto, en la actualidad una creciente necesidad de encontrar marcadores de la EA que faciliten un diagnóstico sencillo y precoz.

La DTA es semiológicamente heterogénea, con subgrupos que se caracterizan por un acumulación de síntomas y signos; sin embargo, estos subgrupos no se diferencian por la edad de comienzo, rapidez evolutiva o sexo, por tanto no está claro que se trate de auténticos subtipos, cada una con una base biológica diferente. Sería importante buscar marcadores anatomopatológicos que identifiquen subtipos de Alzheimer bien definidos biológicamente y con una evolución diferente. Así mismo, es necesario indagar sobre los mecanismos que subyacen a las formas esporádicas de la DTA.

El presente trabajo parte de la minuciosa revisión de las historias clínicas de casos de Alzheimer Esporádico (DTAE) y Alzheimer familiar (DTAF) con mutación E280A registrados en el Neurobanco de Neurociencias de la Universidad de Antioquia. El Grupo de Neurociencias de Antioquia ha identificado y estudiado durante los últimos 30 años el foco poblacional más grande del mundo con DTAF causado por la mutación E280A en Presenilina-1. Se observó que existe una gran variabilidad en la sintomatología de los casos de Alzheimer con la mutación E280A, y una variabilidad aún mayor entre las características

---

conductuales, psiquiátricas, neuropsicológicas, neurológicas y neuropatológicas entre los pacientes diagnosticados con DTAE.

Al realizar el estudio macroscópico de los cerebros donados correspondientes a pacientes afectados por Alzheimer con la mutación E280A se halló mayor homogeneidad en los hallazgos patológicos. Además, de los cerebros donados catalogados como DTA (Incluye DTAE) se encontró mayor correlación del peso del encéfalo con respecto al peso de la fosa posterior.

Por tanto la **hipótesis** de partida es que al analizar el cruce de hallazgos patológicos de las dos categorías preestablecidas, demencia tipo Alzheimer- DTA (Incluyendo de aparición esporádica- DTAE) y Alzheimer familiar (DTAF) con mutación E280A, se espera que exista una variabilidad en la sintomatología de los casos de Alzheimer con la mutación E280A (DTAF), y una variabilidad aún más notoria entre las características conductuales, psiquiátricas, neuropsicológicas, neurológicas y neuropatológicas entre los pacientes diagnosticados con DTA (Incluyendo DTAE).

Por todo lo expuesto anteriormente, el **objetivo general** del presente estudio es contrastar la variabilidad sintomatológica de los casos de DTAF (con mutación E280A) con los datos obtenidos de los casos de donantes con DTA (incluye de aparición esporádica) en los pacientes donantes del Neurobanco de Neurociencias de Antioquia.

Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes **objetivos específicos**:

1. Describir el perfil conductual, psiquiátrico y neuropsicológico de un subgrupo de pacientes diagnosticados con DTAF (E280A), donantes que se les haya realizado una exploración premortem, en el Neurobanco de Neurociencias de Antioquia.

---

2. Describir el perfil conductual, psiquiátrico y neuropsicológico de un subgrupo de pacientes diagnosticados con DTA (este subgrupo incluye pacientes diagnosticados con DTAE), donantes que se les haya realizado una exploración premortem, en el Neurobanco de Neurociencias de Antioquia.

3. Comparar la variabilidad sintomatológica presentada entre los casos de DTA correlacionados con los datos neuropatológicos recogidos a nivel macroscópico.



### ***3. MATERIALES Y MÉTODOS***



---

### 3.1. MUESTRAS EXPERIMENTALES

El tipo de estudio llevado a cabo es exploratorio-descriptivo y correlacional. Los datos han sido obtenidos de una fuente terciaria, el Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín – Colombia.

El Neurobanco maneja cerebros donados por los familiares de personas que fueron catalogados con EN, y para este estudio solo se tomaron los casos de donantes que fueron diagnosticados con DTA, y se dividieron en dos grupos:

- 1- un grupo definido genéticamente como E280A (DTA Familiar con mutación E280)
- 2- y otro grupo como DTA+E (fuesen o no esporádicos).

Se tomaron los datos de 83 donantes del Neurobanco, que se diagnosticaron con algún tipo de EA. De éstos, 49 pacientes fueron diagnosticados con DTA+E (59%), mientras que los 34 restantes fueron clasificados con DTAF con mutación E280A (41%).

### 3.2. VARIABLES ANALIZADAS

El conjunto de datos se obtuvieron inicialmente de 130 casos, y se tenía para cada caso, un total de 120 variables. Sin embargo, de acuerdo a las características requeridas de los datos registrados se tomaron los 83 casos diagnosticados como E280A o DTA+E. Además, se decidió en este estudio agrupar las 120 variables registradas en 16 variables, a saber: Sexo, edad de muerte, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, estado civil, origen, nivel de estudios, antecedentes familiares, antecedentes personales, marcadores conductuales, marcadores psiquiátricos, marcadores neurológicos, marcadores neuropsicológicos, marcadores del lenguaje y marcadores neuropatológicos.



### 3.2.1. Variables independientes.

#### 3.2.1.1. Variables generales que definen la muestra.

Se analizaron como variables de este tipo las características sociodemográficas tales como sexo, estado civil, origen, nivel de estudio, edad de muerte, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, antecedentes familiares y antecedentes personales.

- **Sexo.** se identificó como masculino y femenino.
- **Región de origen.** Los donantes provenían de cuatro regiones, a saber Valle del Aburrá, Norte, Occidente y Oriental.
- **Estado Civil.** Según el registro civil en función de si tenían o no pareja y su situación legal respecto a esto, se clasificaron en solteros, casados, viudos o separados.
- **Nivel de estudios.** Los pacientes se clasificaron según su nivel de estudios en analfabetos, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, universitaria y/o técnica o tecnológica.
- **Ocupación.** Se clasificaron los pacientes en función de sus condiciones profesionales y ocupacionales en Ama de casa, Comerciante, Agricultor, Profesional, Jubilado, Empleado, Oficios domésticos y Oficios varios
- **Lateralidad.** Se entiende como la inclinación sistematizada a utilizar más una de las dos partes simétricas del cuerpo, en este caso las manos, clasificando a los pacientes en diestros (si utilizaban mayoritariamente la derecha) o zurdos (si utilizaban mayoritariamente la izquierda).
- **Edad de muerte.** Se tomó como edad de inicio el lapso de 9 años como promedio entre las edades. Se ha tomado el lapso de 9 años debido a que las edades de muerte de los donantes oscilaron entre 42 y 92 años, con una edad promedio al morir de  $67.46 \pm 12.43$

---

años, e igualmente sucedió con la edad promedio a la que inició la enfermedad de Alzheimer entre los donantes fue  $57.2 \pm 12.56$  años.

- **Antecedentes familiares** Abarcaron enfermedades como la misma DTA+E, E280A, Cáncer, Depresión, Cadasil, ACV, Parkinson o los mismos Trastornos de memoria.

- **Antecedentes personales.** Incluiría la ingesta de alcohol, consumo de tabaco, cefalea, y prolapso rectal.

- **Diagnóstico.** Se distribuyó a los pacientes en dos grupos, aquellos que presentaban la mutación fueron clasificados como E280, y aquellos que presentaban DTA fuera o no esporádica.

- **Edad de inicio.** Se agrupó la edad de inicio de la enfermedad para formar tres categorías que denotaran inicio precoz o tardío. En este orden de ideas, se crearon tres grupos, los donantes cuya enfermedad inició antes de los 50 años, aquellos en quienes se reportó un inicio de la enfermedad entre los 50 y los 65 años y los que tuvieron su enfermedad luego de los 65 años.

- **Duración de la enfermedad.** Se estableció un mínimo de 5 años, ya que el 89.2% de los casos padecieron la enfermedad 15 años como máximo, y solo en un 12.3% de los casos, la duración de la enfermedad fue menor de cinco años; es decir que la duración promedio de la enfermedad fue de  $10.31 \pm 4.99$  años.

### **3.2.2. Variables dependientes.**

**3.2.2.1. Marcadores conductuales:** Crisis convulsivas, trastornos alimenticios y trastornos del sueño.

---

**3.2.2.2. Marcadores comportamentales:** Cambios de comportamiento, agresividad, irritabilidad, deambulaci3n, desmotivaci3n, descuido personal, conductas inadecuadas, depresi3n, ansiedad, angustia y llanto.

**3.2.2.3. Marcadores neuropsicol3gicos:** Desorientaci3n temporal, desorientaci3n espacial, alexia, agrafia, acalculia, apraxia, apraxia del vestir, apraxia de utilizaci3n, apraxia ideacional, apraxia construccional, agnosia, trastornos del lenguaje , trastornos de la memoria y problemas de atenci3n.

**3.2.2.4 Marcadores psiquiátricos:** Alucinaciones, delusiones, obsesiones, confabulaciones, delirios, fobias, desinhibici3n, aislamiento social y risa.

**3.2.2.5. Marcadores neurol3gicos:** Pares craneales, trastorno visual auditivo, trastorno motor – sensitivo, tono muscular – marcha, reflejos (Osteotendinoso y patol3gicos), DMF – MA y signos neurol3gicos blandos.

**3.2.2.6 Marcadores neuropatol3gicos:** Atrofia del cerebro, circunvoluciones, surcos, polígono de Willis, sistema ventricular, hipocampo, temporales, occipitales, peso cerebro y peso fosa posterior.

En el Neurobanco se guardan registros de cada donaci3n, que incluyen la historia clínica e informaci3n obtenida al fallecimiento, es de seńalar que muchos de los casos llevan ańos de seguimiento. Cada registro contiene los datos de la evaluaci3n y los puntajes absolutos obtenidos por los pacientes en las evaluaciones neuropsicol3gicas, neuropsiquiátricas, neurol3gicas y neuropatol3gicas obtenidos antes de su muerte; los datos brutos se derivaron de la base de datos clínicos del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia <http://neurociencias.udea.edu.co/sisne> que siguen un protocolo riguroso en todos los casos. Adem3s, de acuerdo a documentos aprobados por el comit3 de 3tica m3dica

---

de la Universidad de Antioquia, todos los pacientes o sus familias firmaron un consentimiento informado para las evaluaciones y la donación de tejido.

En cuanto a **los registros neuropsicológicos**, fueron obtenidos por evaluaciones hechas en vida a los pacientes por neuropsicólogos, quienes aplicaron la Batería Neuropsicológica del CERAD-col (Aguirre-Acevedo et al., 2007)- Versión en español de la batería neuropsicológica del CERAD (Morris et al., 1989) validada y adaptada por el Grupo de Neurociencias de Antioquia para el diagnóstico de la EA en población colombiana hispanoparlante mayor de 50 años, que incluye las pruebas siguientes: Minimental, fluidez verbal, denominación, memoria lista de palabras, praxias constructivas, figura de rey, fluidez verbal fonológica (FAS), Wisconsin, MIS, WAIS III, y escalas funcionales tales como: Escala de trastornos de memoria (QF45), evaluación del estado funcional (FAST), escala global de deterioro (EDG), escala de Barthel de AVD y alimentación (Barthel), índice de Katz y la escala de Lawton y Brody; y unas pruebas complementarias que evalúan las Funciones Mentales Superiores que incluyen a su vez, pruebas para evaluar lenguaje (hipoespontaneidad, anomia, Anartria, afasia, alexia, disfemia, agrafia, mutismo, ecolalia, perseveración palilalia), parafasias (semánticas, fonológicas y neologismos), afecto (depresión, ansiedad, pánico, manía), comportamiento y conducta social (agresividad, irritabilidad, exhibionismo, aislamiento, apatía desinhibición, vagabundeo) y delirios (delusiones, alucinaciones y paranoias); también se aplica los criterios del DSMIV-R (DTA), Inventario neuropsiquiátrico Cummings (Delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, trastornos del sueño y de la conducta alimenticia), CDR full scale.

Por su parte, los **registros neurológicos** son tomados de las evaluaciones médicas/neurológicas realizadas por los neurólogos, quienes aplican inicialmente un examen

---

médico general y luego un examen neurológico que abarca pares craneales, trastorno visual auditivo, motor – sensitivo, tono muscular – marcha, reflejos (Osteotendinoso y patológicos), DMF – MA, parkinsonismo y síndrome cerebeloso, y signos neurológicos blandos.

Para los **registros neuropatológicos** se recogen las muestras de sistema nervioso que se procesan siguiendo un lineamiento básico del Grupo de Neurociencias de Antioquia, los cuales combinan el protocolo del CERAD (Consortio para el Estudio y Registro de la Enfermedad de Alzheimer (Gearing M., 1995) y el de (Braak E., 1991), que implica la separación de un hemisferio cerebral y de un hemisferio cerebeloso, así como cortes alternativos del tronco del encéfalo y de la médula espinal para bioquímica y para estudios morfológicos.

Las muestras de tejido cerebral recolectadas postmortem se fijaron con formalina al 10% y luego fueron procesados en parafina. Las secciones parafinadas de los tejidos fueron tratadas con hematoxilina-eosina para su posterior estudio macroscópico.

En la tabla 3.1, se resumen las baterías y/o pruebas implicadas en los diferentes registros que se realizan antes del fallecimiento y/o posmortem de los casos del Neurobanco.

En todos los casos de donaciones de cerebros, el Neurobanco conserva bajo congelación un hemisferio para uso posterior en estudios de biología molecular; el otro hemisferio cerebral se almacena en formol para estudios histológicos en proyectos actuales de investigación por parte del Grupo de Neurociencias de Antioquia.

El Neurobanco conserva igualmente otros tejidos corporales, líquido cefalorraquídeo y otras muestras biológicas que puedan contribuir al estudio de los trastornos cerebrales heredados o adquiridos, así como también cerebros y tejidos de donantes normales que serán utilizados como controles en los diferentes proyectos de investigación actuales y futuros.

**Tabla 3.1. Clasificación de las baterías y/o Tests usadas para la evaluación de los pacientes diagnosticados con DTA.** Neurobanco de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. Elaboración propia.

CLASIFICACION	DOMINIO	BATERIA	NOMBRE COMPLETO	TEST / ITEM EVALUADO	AUTOR (ES)	
Protocolo de demencias (Grupo de Neurociencias U. de Antioquia)	Cognitivo	CERAD	Batería del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  (Traducida y adaptada al español)	MMSE - Mini Mental State Examination Fluidez verbal Denominación Memoria lista de palabras Praxias constructivas Figura de Rey FAS - Fluidez verbal fonológica Wisconsin MIS - Recuerdo libre y facilitado WAIS III	Folstein, 1975	
		Funcional	QF y/o QP FAST EDG BARTHEL KATZ LAWTON Y BRODY	Escala de Trastornos de memoria Evaluación del estado funcional Escala global de deterioro Escala de Barthel de AVD y alimentación Índice de Katz Escala de Lawton y Brody	Memoria   Actividades de la vida diaria Independencia/dependencia	Reisberg et al., 1982
		Funciones Mentales Superiores	Lenguaje		hipoespontaneidad Anomia Anartria Alexia Agrafia Mutismo Ecolalia PerseveraciónPalilia	
			Parafasias		Semánticas, fonológicas y neologismos	
Afecto			Depresión Ansiedad Pánico Manía			
Comportamiento y conducta social			agresividad Irritabilidad Aislamiento Apatía Desinhibición Vagabundeo Delirios			
Registros Neuropsicológicos	Trastornos Mentales y del Comportamiento	DSM IV- R (DTA)	Criterios del Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta ed	Memoria Afasia Apraxia Agnosia Ejecución	APA 1994	
		CDR	Clinical Demencia Rating	Memoria Orientación Juicio y solución de problemas Trabajo en la comunidad Hogar y aficiones Higiene personal	Hughes et al 1982; Morris, 1993	
		Cummings	Inventario neuropsiquiatrico	Delirios Alucinaciones Depresión Ansiedad Euforia Apatía Desnhibición Irritabilidad Sueño Apetito	Cummings y Cols., 1994	
Registros Neurológicos	Neurológicas	Examen médico general				
		Examen neurológico		Pares craneales Trastorno visual auditivo Trastorno motor – sensitivo Tono muscular Marcha Reflejos		
		Signos blandos				
Registros Neuropatológicos	Estudio macroscópico del Encefalo	Muestras tratadas con hematoxilina-eosina		Frontal Occipital Hipocampo Parietal superior Temporal Cerebelo Sistema vascular LCR Peso encefalo Peso fosa posterior		

---

Actualmente el Neurobanco cuenta con 200 cerebros donados, de los que 130 han permitido el avance del estudio de la enfermedad en Antioquia algunos corresponden a fallecidos con EA y otros pertenecen a fallecidos con otro tipo de demencia o con otra patología y, cuenta con más de 500 intenciones de donación entregados por escrito al Neurobanco.

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como técnica de análisis de datos, se llevó a cabo el Análisis estadístico y los datos de cada uno de los apartados se analizaron con el software estadístico SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). El análisis de datos se realizó atendiendo los dos tipos de estadística: la descriptiva y la inferencial.

Para el **análisis descriptivo** se emplearon frecuencias y porcentajes para el caso de las variables categóricas y se presentan en tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se emplea la media y desviación típica.

Para el **análisis inferencial** de los datos se utilizó la prueba de Chi cuadrado un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0.05$ ), con el fin de determinar si existe relación estadísticamente significativa entre las variables del estudio y los dos subgrupos conformados por los diagnósticos de enfermedades neurodegenerativas, a saber E280A y DTA+E.

También se manejó el análisis de **correlación de Pearson** para medir el grado de asociación entre las variables obtenidas del estudio macroscópico del cerebro (variables neuropatológicas).

Por último se empleó la **prueba t de Student** para la comparación de medias de los resultados de las baterías según los dos grupos de tipo de demencia Alzheimer. Cada batería o

---

test arrojaron unos resultados que dieron cuenta de la situación neurológica, neuropsicológica y/o conductual que se realizaron a algunos donantes que fueron evaluados antes de su fallecimiento. Se tienen los datos de las pruebas aplicadas a los donantes clasificados en dos grupos según el diagnóstico de Alzheimer, E280A y DTA+E. Dado que los resultados de estas pruebas son puntajes, se comparan los promedios y se somete a contraste la hipótesis nula de que los promedios de las diversas pruebas son iguales en los dos grupos de comparación.





## ***4. RESULTADOS***



---

#### 4.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

##### 4.1.1. Análisis descriptivo de las características generales que definen la muestra

Se tomaron los datos de 83 donantes del Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, que presentaban algún tipo de enfermedad de Alzheimer (EA).

En primer lugar, se recogió información sobre las variables sociodemográficas, aquellas características biológicas y sociales que definen a la población bajo estudio.

**Sexo:** Casi las tres cuartas partes de la muestra (72.3%) de los donantes correspondía al género femenino. De cada diez donantes con EA, 7 son mujeres (Tabla 4.1).

**Región de origen:** De cada diez donantes, 3 provenían del Valle de Aburrá (31.3%) o del Norte (32.8%). El 10.4% pertenecía a la región del Occidente y el 9% a la región Oriental (Tabla 4.1).

**Estado Civil:** El 19.2% de los donantes eran solteros. Los casados representaron casi la mitad de la muestra (41.1%). Los viudos conformaron el 26% y los separados el menor porcentaje, siendo éste de 13.7% (Tabla 4.1).

**Nivel de estudios:** Casi tres cuartas partes de la muestra alcanzó a lo sumo la secundaria incompleta (79.1%). El 11.9% tenía una escolaridad de secundaria completa. Los menores porcentajes corresponden a nivel técnico o tecnológico (3%) y universitario (6%), en tanto que las personas analfabetas abarcaron el 9% de la muestra estudiada (Tabla 4.1).

**Ocupación:** De cada diez donantes, 4 eran amas de casa. El 15.4% eran empleados mientras el 16.9% se desempeñaba como comerciante. Otras ocupaciones que representaban menores porcentajes fueron oficios domésticos o profesional (6.2% c/u), agricultor (4.6%), y oficios varios o jubilado (3.1% c/u) (Tabla 4.1).

**Edad de muerte:** Las edades de muerte de los donantes oscilaron entre 42 y 92 años, con una edad promedio al morir de  $67.46 \pm 12.43$  años (media  $\pm$  desviación típica). Se

observa que la mayoría de las muertes se concentran entre los grupos etarios entre 51 y 80 años. El 80.6% de las muertes ocurrieron como máximo a los 80 años de edad. Solo un 9.7% de las muertes de los donantes ocurrió antes de los cincuenta años de edad y apenas uno de los donantes se registró su muerte después de los 90 años (Tabla 4.1).

**Antecedentes familiares:** el antecedente familiar más frecuente entre los donantes fue la E280A, representando el 44% de los casos estudiados. Otro de los antecedentes fue el cáncer (14%) y los trastornos de memoria (12%). La DTA fue el antecedente familiar del 10% de los donantes. Otros antecedentes registrados en menor proporción fueron la demencia (4%), depresión (6%), y Huntington (4.4% c/u). Como casos únicos de antecedentes familiares se observaron Cadasil, Encefalopatías y Parkinson (2% c/u). Ver tabla 4.1.

**Tabla 4.1. Características generales que definen la muestra poblacional en estudio.** Donantes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer procedentes del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

	Nº	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	23	27.7
Femenino	60	72.3
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>
<b>Región de origen</b>		
Nordeste	2	3.0
Norte	22	32.8
Occidente	7	10.4
Oriente	6	9.0
Suroeste	1	1.5
Valle de Aburrá	21	31.3
Otro	8	11.9
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100.0</b>
<b>Estado Civil</b>		
Casado	38	41.8
Separado	13	14.3
Soltero	16	17.6
Viudo	24	26.4
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100.0</b>
<b>Nivel de estudios</b>		
Analfabeta	6	7.1
Primaria incompleta	26	30.6
Primaria completa	18	21.2
Secundaria incompleta	17	20.0
Secundaria completa	9	10.6
Técnica o tecnológica	2	2.4
Universitaria	7	8.2
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100.0</b>

<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	29	44.6
Comerciante	11	16.9
Agricultor	3	4.6
Profesional	4	6.2
Jubilado	2	3.1
Empleado	10	15.4
Oficios domésticos	4	6.2
Oficios varios	2	3.1
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100.0</b>
<b>Edad de muerte</b>		
41 - 50 años	7	9.7
51 - 60 años	17	23.6
61 - 70 años	18	25.0
71 - 80 años	16	22.2
81 - 90 años	13	18.1
Más de 90 años	1	1.4
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>
<b>Antecedentes familiares</b>		
E280A	22	44.0
Cadasil	1	2.0
Cáncer	7	14.0
Depresión	3	6.0
Demencias	2	4.0
DTA	5	10.0
Encefalopatías ACV	1	2.0
Parkinson	1	2.0
Trastornos de memoria	6	12.0
Otro	2	4.0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>

**Antecedentes personales.** Con respecto a los hábitos de consumo se observó una alta proporción de donantes con consumo de tabaco (85.2%) e ingesta de alcohol (82.4%) y. El 9.6% los donantes padecía de prolapso rectal. El 24.1% registraba cefalea (Tabla 4.2).

**Tabla 4.2. Clasificación de muestra según Antecedentes personales.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

<b>Antecedente personal de</b>	<b>Habitual</b>						<b>Total</b>
	<b>Si</b>		<b>No</b>		<b>En ocasiones</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
Ingesta de Alcohol	14	82.4	2	11.8	1	5.9	17
Cefalea	20	24.1	63	75.9	--	--	83
Prolapso rectal	8	9.6	75	90.4	--	--	108
Consumo de Tabaco	23	85.2	2	7.4	2	7.4	27

Una vez establecidas las características generales, se procedió a describir la muestra por el diagnóstico de la enfermedad (tabla 4.3).

**Diagnóstico:** Del total, el 41% correspondió a donantes clasificados como E280A, mientras que el 59% restante presentaba DTA+E.

**Tabla 4.3. Características etiológicas de la muestra utilizada.** Donantes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer procedentes del Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

	N°	%
<b>Diagnóstico</b>		
DTA+E	49	59.0
E280A	34	41.0
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>
<b>Edad de inicio de la enfermedad</b>		
31 - 40 años	7	10.8
41 - 50 años	14	21.5
51 - 60 años	20	30.8
61 - 70 años	13	20.0
71 - 80 años	10	15.4
81 - 90 años	1	1.5
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100.0</b>
<b>Duración de la enfermedad</b>		
1 - 5 años	13	16.0
6 - 10 años	39	48.1
11 - 15 años	20	24.7
16 - 20 años	5	6.2
21 - 25 años	3	3.7
26 - 30 años	1	1.2
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100.0</b>

**Edad de inicio de la enfermedad:** La edad promedio a la que inició la enfermedad neurodegenerativa entre los donantes fue  $57.2 \pm 12.56$  años, con una fluctuación entre 33 y 84 años de edad. Se observa que en el 32.3% de los donantes su enfermedad inició antes de

---

los 51 años y solo uno de cada diez donantes registró una edad de inicio por debajo de los 41 años; en el 83.1% de los casos se inició antes de alcanzar los 71 años de edad. Apenas un caso, que representa el 1.5%, inició su enfermedad después de 81 años de edad.

**Duración de la enfermedad:** Entre los donantes, la EA duró como mínimo dos años y como máximo 30 años, con una duración promedio de  $10.31 \pm 4.99$  años. El 89.2% de los casos se extendió hasta 15 años como máximo. Solo un 12.3% de la duración de la enfermedad de estos donantes fue menor de cinco años. Del mismo modo, apenas en cuatro sujetos (6.1%) se registró que su enfermedad perduró más de 20 años. De cada diez donantes, 8 su enfermedad no excede los 20 años de duración.

#### **4.1.2. Análisis inferencial de las características generales que definen la muestra.**

**Edad de Muerte.** La edad en que murieron los donantes analizados, fue categorizada en tres conjuntos, de manera tal que quienes fallecieron antes de los 50 años se concentraron en un grupo, los que murieron con edades entre 51 y 70 años en un segundo grupo y el último conglomerado se formó con los fallecidos después de los 70 años.

En la tabla de contingencia 4.4 se muestra que todos los que murieron antes de los 50 años pertenecían al grupo de E280A, ninguno de los diagnosticados como DTA+E murió antes de los 50 años. Entre los que fallecieron a edades más tardías, es decir con más de 70 años, apenas uno (3.3%) presentaba E280A. De igual modo, los mayores porcentajes de muertos después de 70 años correspondieron a DTA+E (69%). Se aprecia una tendencia de los donantes E280A a morir a menor edad, en tanto que los de diagnóstico DTA+E murieron a edades mayores. Al someter a contraste la hipótesis nula usando la prueba de Chi Cuadrado se encontró que el valor de probabilidad asociado es menor que el nivel de significación de la



investigación, por lo que se concluye que sí existe una alta asociación estadísticamente significativa entre la Edad de Muerte y el Diagnóstico ( $\chi^2 = 34.403$ ; g.l. = 2;  $p = 0.000$ ).

**Tabla 4.4. Clasificación de los donantes según Edad de Muerte y Diagnóstico.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \*\* Significativo = 0.01

Edad de Muerte	Diagnóstico				Total	Valor	P
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
31-50 años	7	23.3%	0		7	34.403	0.000 **
51-70 años	22	73.3%	13	31%	35		
> 70 años	1	3.3%	29	69%	30		
<b>Total</b>	<b>30</b>		<b>42</b>		<b>72</b>		

**Antecedente familiar de E280A.** Uno de cada cuatro donantes (26.5%) tenía antecedente familiar de E280A. Entre los donantes con diagnóstico DTA+E, casi la totalidad (95.9%) no reportó este antecedente, en tanto que en el grupo de E280A más de la mitad (58.8%) si lo tenía. Estos resultados recogidos en la tabla 4.5 nos muestran que sí hay asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.05$ ) entre el antecedente familiar de E280A y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 30.877$ ; g.l.= 2;  $p = 0.000$ ). Es decir, que por el tipo de Alzheimer, todos los que tienen E280A tienen antecedentes familiares de E280A.

**Tabla 4.5. Clasificación de los donantes según Edad de Muerte y Diagnóstico.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

\*\* Significativo = 0.01

Antecedente familiar de E280A	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	20	58.8%	2	4.1%	22	30.877	0.000**
No	14	41.2%	47	95.9%	61		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

### Antecedentes personales.

1) **Ingesta de Alcohol.** En la Tabla 6 se recogen los resultados que muestran que el 16.9% de la totalidad de los donantes reportaron antecedente personal de ingesta de alcohol. La distribución de las proporciones de los que tenían este antecedente personal es similar en los dos subgrupos de diagnóstico. Los datos, por tanto no revelan tendencia alguna de los donantes con antecedente personal de ingesta de alcohol a ser clasificados dentro de algún subgrupo particular de EA. ( $\chi^2 = 0.025$ ; g.l. = 1;  $p = 1.000$ ) (Tabla 6).

2) **Consumo de tabaco.** Los datos que se recogen en la Tabla 6 nos indican que no hay asociación entre el tabaquismo y el diagnóstico. Las diferencias observadas en estas proporciones son producto de variación aleatoria y no de la relación entre las variables. ( $\chi^2 = 0.93$ ; g.l. = 3;  $p = 0.818$ ) (Tabla 4.6).

**Tabla 4.6. Clasificación de los donantes según Edad de Muerte y Diagnóstico.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \*\* Significativo = 0.01

	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
<b>Antecedente personal de Ingesta de Alcohol</b>							
Si	6	17.6%	8	16.3%	14	0.025	1.000
No	28	82.4%	41	83.7%	69		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		
<b>Antecedente personal de Consumo de Tabaco</b>							
Si	11	32.4%	12	24.5%	23	0.620	0.463
No	23	67.6%	37	75.5%	60		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		
<b>Antecedente personal de Cefalea</b>							
Si	11	32.4%	9	18.4%	20	2.147	0.193
No	23	67.6%	40	81.6%	63		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

---

**3) Cefalea.** Entre los donantes diagnosticados como E280A se puede apreciar que la tendencia a padecer cefalea es casi dos veces mayor (32.4%) a la proporción entre los donantes del grupo DTA+E (18.4%). Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas, lo que equivale a decir que no hay asociación entre la Cefalea y el grupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 2.147$ ; g.l. = 1;  $p = 0.193$ ) (Tabla 4.6).

**Edad de Inicio de la Enfermedad.** Se agrupó la edad de inicio de la enfermedad para formar tres categorías que denotaran inicio precoz o tardío. En este orden de ideas, se crearon tres grupos, los donantes cuya enfermedad inició antes de los 50 años, aquellos en quienes se reportó un inicio de la enfermedad entre los 50 y los 65 años y los que tuvieron su enfermedad luego de los 65 años. Al cruzar estos grupos de edad de inicio con el subgrupo de diagnóstico, se aprecia una clara tendencia de la edad de inicio de la enfermedad precoz, es decir antes de los 50 años, a pertenecer al diagnóstico E280A (65.5%), en tanto que todos los del grupo de inicio de enfermedad después de los 65 años corresponden a DTA+E. Dicho de otro modo, hay una tendencia en las frecuencias muestrales de los donantes E280A a iniciar la enfermedad de Alzheimer antes de los 50 años de edad, mientras que en los DTA+E aparece a edades mayores, destacando particularmente que todos los mayores de los 65 años de edad son DTA+E. A la vista de estos resultados (tabla 4.7), podemos concluir que existe una relación estadísticamente significativa entre la Edad de Inicio de la Enfermedad y el Diagnóstico. Dicho de otro modo, el subgrupo al que pertenecía el donante se asocia con la edad a la que comenzó la enfermedad neurodegenerativa ( $\chi^2 = 34.803$ ; g.l. = 2;  $p = 0.000$ ).

**Tabla 4.7. Clasificación de los donantes según Edad de inicio de la enfermedad y Diagnóstico.**

Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

\*\* Significativo = 0.01

Edad de Inicio de la Enfermedad	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
31-50 años	19	65.5%	2	5.6%	21	34.803	0.000 **
51-65 años	10	34.5%	13	36.1%	23		
> 65 años	0		21	58.3%	21		
<b>Total</b>	29		36		65		

**Duración de la Enfermedad.** El tiempo de duración de la enfermedad se clasificó en menos de seis años, entre seis y diez años y más de diez años con la finalidad de determinar la relación entre esta variable y el grupo de diagnóstico. Se puede apreciar en la tabla 4.8 que en más de la mitad de los donantes (54.4%) la EA duró entre seis y diez años; el 33.8% correspondió a donantes cuya enfermedad duró más de diez años y apenas un 12.8% eran donantes que su enfermedad no superó los seis años de duración. El cruce de las variables muestra que la distribución del tiempo de duración de la enfermedad los donantes en los subgrupos de diagnóstico es relativamente homogénea, no apreciándose ninguna tendencia, ya que la mayor proporción de donantes clasificados en el grupo E280A su enfermedad duró entre seis y diez años (65.5%) y en el grupo de DTA+E esta proporción fue del 46.2%. Las pequeñas diferencias observadas en las proporciones muestrales son producto del azar y no de una relación entre las variables. El valor de probabilidad asociado a la prueba de Chi Cuadrado, es mayor que el nivel de significación de la investigación, por lo que se debe aceptar la hipótesis nula de que las variables están relacionadas y se concluye que no hay relación estadísticamente significativa entre la Duración de la Enfermedad y el Diagnóstico.

**Tabla 4.8. Clasificación de los donantes según Edad de Muerte y Diagnóstico.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \*\* Significativo = 0.01

Duración de la Enfermedad	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
1 - 5 años	3	10.3%	5	12.8%	8	2.635	0.268
6 - 10 años	19	65.5%	18	46.2%	37		
> 10 años	7	24.1%	16	41.0%	23		
<b>Total</b>	<b>29</b>		<b>39</b>		<b>68</b>		

## 4.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

### 4.2.1. Marcadores conductuales

#### 4.2.1.1. Análisis descriptivo general de la población.

Los trastornos conductuales de los donantes tuvieron baja prevalencia, siendo el de mayor porcentaje los trastornos del sueño (55.4%), mientras que las convulsiones alcanzó el 37.3% de los casos, las mioclonias el 32.5%, los trastornos alimenticios se presentaron en el 18.1% de los donantes y la menor prevalencia correspondió a la epilepsia, con un 13.3% (tabla 4.9).

**Tabla 4.9. Resumen de los antecedentes personales de trastornos conductuales de los donantes con enfermedad neurodegenerativa.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Trastorno comportamental	Padece				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%		
Convulsiones	31	37.3	52	62.7	83	100.0
Epilepsia	11	13.3	72	86.7	83	100.0
Mioclonias	27	32.5	56	67.5	83	100.0
Trastornos alimenticios	15	18.1	68	81.9	83	100.0
Trastornos del sueño	46	55.4	37	44.6	83	100.0

#### 4.2.1.2. Análisis inferencial de los marcadores conductuales

**Convulsiones.** Los resultados (tabla 4.10) revelan que la proporción de donantes que fueron diagnosticados como E280A con antecedente de convulsiones (55.9%) es dos veces mayor que la proporción de donantes que fueron clasificados en el grupo de diagnóstico DTA+E y que manifestaron convulsiones (24.5%). Hay una tendencia estadísticamente significativa de los donantes con E280A a tener convulsiones, en tanto que los DTA+E en su mayoría no lo padecen. Dicho de otro modo, si hay asociación entre las convulsiones y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 8.454$ ; g.l. = 1;  $p = 0.005$ ).

**Tabla 4.10. Clasificación de los donantes según Antecedente personal de Convulsiones y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

\*\* Significativo = 0.01

Antecedente personal de Convulsiones	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	19	55.9%	12	24.5%	31	8.454	0.005 **
No	15	44.1%	37	75.5%	52		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

**Mioclónicas.** Al observar las frecuencias conjuntas del cruce de las variables antecedente personal de Mioclónicas y diagnóstico se observa que la prevalencia de Mioclónicas entre los donantes fue del 32.5%, es decir, de cada diez donantes, tres presentaban esta característica. Se aprecia (tabla 4.11) una clara tendencia de los donantes diagnosticados con E280A a presentar entre sus antecedentes personales Mioclónicas (52.9%) mientras que en el grupo de diagnóstico DTA+E, más de las tres cuartas partes carece de este antecedente (81.6%). Estas diferencias observadas en las proporciones muestrales son producto de la existencia de relación entre las variables. Se concluye a un nivel de significación = 0.05 que

si hay relación estadísticamente significativa entre el antecedente personal de Mioclonias y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 10.932$ ; g.l. = 1;  $p = 0.002$ ).

**Tabla 4.11. Clasificación de los donantes según Antecedente personal de Mioclonias y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.  
\*\* Significativo = 0.01

Antecedente personal de Mioclonias	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	18	52.9%	9	18.4%	27	10.932	0.002 **
No	16	47.1%	40	81.6%	56		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

**Trastornos de la alimentación.** Los resultados del cruce de las variables trastornos alimenticios y diagnóstico se presentan en la Tabla 4.12, en la cual se observa que el porcentaje de donantes que presentaban trastornos alimenticios era del 18.1%. La proporción de donantes diagnosticados como DTA+E y que presentaban trastornos alimenticios (26.5%) es cinco veces mayor a la de los donantes cuyo diagnóstico fue E280A y que también tenían estos trastornos (5.9%). Estas diferencias observadas en las proporciones muestrales son producto de la existencia de relación estadísticamente significativa entre el trastorno alimenticio y el diagnóstico ( $\chi^2 = 5.780$ ; g.l. = 1;  $p = 0.020$ ).

**Tabla 4.12. Clasificación de los donantes según Antecedente personal de Trastornos alimenticios y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \*  
Significativo = 0.05

Antecedente personal de Trastornos alimenticios	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA				
	N	%	N	%			
Si	2	5.9%	13	26.5%	15	5.780	0.020 *
No	32	94.1%	36	73.5%	68		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

**Trastornos del sueño.** El porcentaje de donantes que referían antecedentes personales de trastornos del sueño fue del 55.4%. Tanto en grupo de diagnóstico E280A como DTA+E, más de la mitad de los donantes presentaba este trastorno, en proporciones ligeramente mayor en el grupo E280A, y los resultados de la prueba de Chi Cuadrado indican que este trastorno no se observa con mayor intensidad en algún grupo en particular (tabla 4.13). Las diferencias observadas en las frecuencias muestrales son producto del azar y no de la relación entre los trastornos del sueño y el subgrupo de diagnóstico. (Tabla 4.13) ( $\chi^2 = 0.938$ ; g.l. = 1; p = 0.375).

**Tabla 4.13. Clasificación de los donantes según Antecedente personal de Trastornos del sueño y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Trastornos del sueño	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	21	61.8%	25	51.0%	46	0.938	0.375
No	13	38.2%	24	49.0%	37		
<b>Total</b>	34		49		83		

## 4.2.2. Marcadores comportamentales

### 4.2.2.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores comportamentales

**Agresividad.** Los resultados (tabla 4.14) nos muestran que del total de la muestra de donantes, el 45.8% fueron catalogados como agresivos. De estos, el 44.1% pertenecían al grupo E280A, y 46.9% al grupo DTA+E, un porcentaje similar en ambos grupos. Por tanto, los datos no revelan ninguna tendencia de los grupos de diagnóstico a presentar mayor agresividad, no hay diferencias estadísticamente significativas, lo cual significa que la agresividad no es un síntoma que caracterice a un subgrupo específico de la EA ( $\chi^2 = 0.064$ ; g.l. = 1; p = 0.826).



---

**Depresión.** El 41% de los donantes presentaban depresión. Entre los diagnosticados como E280A el 55.9% padecía de depresión. En el grupo de DTA+E, esta proporción es menor (30.6%), es decir que es 1.8 veces mayor la proporción de donantes diagnosticados con E280A con depresión con respecto a los diagnosticados con DTA+E y que presentaban este síntoma (tabla 4.14). Esta tendencia de los diagnosticados con E280A a padecer depresión y los de DTA+E a no padecerla es estadísticamente significativa. En otras palabras, la depresión es un síntoma mayormente presente en los E280A, ya que hay asociación entre la depresión y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 5.3$ ; g.l. = 1;  $p = 0.025$ ).

**Deambulación.** Se observa que de cada diez donantes, tres deambulan (33.7%). Del grupo de diagnóstico E280A, el 38.2% deambula, en tanto que en el subgrupo DTA+E el porcentaje de donantes que deambulan es ligeramente menor 30.6%. Estas diferencias observadas en las proporciones muestrales no son estadísticamente significativas (tabla 4.14), lo cual significa que la deambulación es un síntoma que se presenta igual en los dos subgrupos de EA, no están asociadas las variables Deambulación y Diagnóstico y que las diferencias observadas en las proporciones muestrales son producto del azar ( $\chi^2 = 0.522$ ; g.l. = 1;  $p = 0.489$ ).

**Cambios de comportamiento.** Del total de donantes, el 31.3% presentaron cambios en su comportamiento (tabla 4.14). La proporción de donantes con diagnóstico E280A que presentaban cambios en su comportamiento es mayor (38.2%) que la de donantes cuyo diagnóstico era DTA+E y que manifestaron este síntoma (26.5%). Se aprecia que la distribución de las proporciones de cambios comportamentales entre los dos subgrupos de diagnóstico fue muy semejante y los resultados de la prueba de Chi Cuadrado indican que no hay asociación entre estas variables. Los cambios comportamentales son independientes del grupo de diagnóstico. ( $\chi^2 = 1.278$ ; g.l. = 1;  $p = 0.337$ ).

**Tabla 4.14. Clasificación de los donantes según los marcadores conductuales.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Trastorno conductual:		Diagnóstico				Total	Valor	p
		E280A		DTA+E				
		N	%	N	%			
Agresividad	Si	15	44.1%	23	46.9%	38	0.064	0.826
	No	19	55.9%	26	46.9%	45		
	<b>Total</b>	34		49		83		
Depresión	Si	19	55.9%	15	30.6%	34	5.300	0.025 *
	No	15	44.1%	34	69.4%	45		
	<b>Total</b>	34		49		83		
Deambulación	Si	13	38.2%	15	30.6%	28	0.522	0.489
	No	21	61.8%	34	69.4%	55		
	<b>Total</b>	34		49		83		
Cambios de comportamiento	Si	13	38.2%	15	26.5%	26	1.278	0.337
	No	21	61.8%	36	73.5%	57		
	<b>Total</b>	34		49		83		

### 4.2.3. Marcadores neuropsicológicos

#### 4.2.3.1. Análisis descriptivo de los marcadores neuropsicológicos.

**Tipo de Amnesia:** de los donantes de los cuales se obtuvo información, en su mayoría registraba amnesia anterógrada (76.2%) y el 23.8% presentaba amnesia global (tabla 4.15).

**Tabla. 4.15. Tipo de amnesia presente en nuestra población de estudio.**

	Nº	%
<b>Tipo de Amnesia</b>		
Anterógrada	32	76.2
Global	10	23.8
<b>Total</b>	42	100.0

**Trastornos de memoria.** Los familiares informaron que el trastorno de memoria más frecuentemente observado es la pérdida progresiva de la misma (54.2%). La reiteración y el olvido de los objetos se presentó en el 27.7% y 25.3% de los donantes, respectivamente. También señalaron otros trastornos de la memoria, pero en menores proporciones, entre los que mencionan el no reconocimiento de los familiares (16.9%) y la confusión (15.7%) c/u (tabla 4.16).

**Tabla 4.16. Trastornos de la memoria de los donantes con enfermedad de Alzheimer.**

Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Trastorno de la memoria	Padece				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%		
Confusión	13	15.7	70	84.3	83	100.0
Olvido de objetos	21	25.3	62	74.7	83	100.0
Pérdida progresiva de la memoria	45	54.2	38	45.8	83	100.0
No reconocimiento de familiares	14	16.9	69	83.1	83	100.0
Reiteración	23	27.7	60	72.3	83	100.0

#### 4.2.3.2. Análisis inferencial de los marcadores neuropsicológicos.

En la Tabla 4.17 se puede observar que la reiteración es el único síntoma donde se registraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio. En este sentido, se observó que es mayor el porcentaje de donantes que manifestaron reiteración cuyo diagnóstico era E280A (41.2%) que en el grupo de DTA+E, en el que se obtuvo una presencia de este síntoma en 18.4%; es decir, es 2.23 veces mayor la reiteración en los donantes con E280A que en los de DTA+E. Estas diferencias son producto de la existencia de relación estadísticamente significativa entre la reiteración y el diagnóstico ( $\chi^2 = 5.213$ ; g.l. = 1;  $p = 0.027$ ).

El trastorno de la memoria es un síntoma que se presenta en alto porcentaje tanto en los pacientes con mutación E2080A (61.8%) como en los de DTA+E (73.5%); sin embargo, estas diferencias no se deben a la existencia de relación entre el trastorno de la memoria y el grupo de diagnóstico ( $p = 0.337$ ). La pérdida progresiva de la memoria no es un síntoma que caracterice exclusivamente a los pacientes con E280A, ya que el porcentaje de aparición de este síntoma es similar en los dos grupos de pacientes bajo estudio. (E2080A=55.9%; DTA+E=53.1%).

El olvido de objetos se observó con mayor frecuencia entre los clasificados como DTA+E (30.6%), que en el de E280A, cuya prevalencia fue menor al 20%; DTA +E= 26.7%. Estas diferencias en las proporciones muestrales no es estadísticamente significativa, es decir, no existe relación entre el olvido y el subgrupo de EA ( $p = 0.209$ ).

**Tabla 4.17. Tabla resumen de los marcadores neuropsicológicos relacionados con la memoria de los donantes con enfermedad de Alzheimer, discriminado según diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Síntoma	DIAGNÓSTICO								TOTAL		Valor	p
	E280A n=34				DTA+E n=49							
	Si		No		Si		No		Si	No		
N	%	N	%	N	%	N	%					
Trastorno de memoria	21	61.8%	13	38.2%	36	73.5%	13	26.5%	57	26	1.278	0.337
Pérdida progresiva de memoria	19	55.9%	15	44.1%	26	53.1%	23	46.9%	45	38	0.064	0.826
Reiteración	14	41.2%	20	58.8%	9	18.4%	40	81.6%	23	60	5.213	0.027*
Olvido de objetos	6	17.6%	28	82.4%	15	30.6%	34	69.4%	21	62	1.785	0.209
No reconoc. de familiares	7	20.6%	27	79.4%	7	14.3%	42	85.7%	14	69	0.569	0.555
Confusión	4	11.8%	30	88.2%	9	18.4%	40	81.6%	13	70	0.662	0.544

Del resto de marcadores neuropsicológicos analizados, solamente resultaron significativas los marcadores Desorientación Espacial ( $p = 0.038$ ), Apraxia ( $p = 0.021$ ) y Problemas de Atención ( $p = 0.006$ ).

**Desorientación Espacial.** Los resultados (tabla 4.18) muestran que el 61.4% de todos los donantes presentaba este síntoma de los marcadores neuropsicológicos. Se aprecia claramente como entre los clasificados como DTA+E que la proporción de donantes con desorientación espacial (71.4%) es casi el doble de la proporción de donantes del grupo de E280A con desorientación de este tipo. Los datos muestrales revelan una tendencia de los donantes del grupo DTA+E a padecer en mayor proporción desorientación espacial, en tanto que entre los de E280A el porcentaje de donantes con esta desorientación es menor que el de los que si padecen. Estos resultados revelan que sí hay asociación entre la desorientación espacial y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 5.032$ ; g.l. = 1;  $p = 0.038$ ) al que pertenecen los pacientes.

**Tabla 4.18. Clasificación de los donantes según Desorientación Espacial y Diagnóstico.**

Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Desorientación Espacial	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	16	47.1%	35	71.4%	51	5.032	0.038 *
No	18	52.9%	14	28.6%	32		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

**Apraxia.** Los casos de Apraxia entre los donantes abarcó el 34.9% de la muestra. Entre los donantes con diagnóstico E280A, la mitad presentaba Apraxia, mientras que en el grupo de diagnóstico DTA+E, este porcentaje es del 24.5%. Es decir, por cada donante DTA+E que presenta Apraxia, hay dos donantes con E280A con Apraxia (tabla 4.19). Estas

diferencias en las proporciones son estadísticamente significativas. ( $\chi^2 = 5.746$ ; g.l. = 1;  $p = 0.021$ ).

**Tabla 4.19. Clasificación de los donantes según Apraxias y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Apraxia	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	17	50.0%	12	24.5%	29	5.746	0.021 *
No	17	50.0%	37	75.5%	54		
<b>Total</b>	34		49		83		

**Problemas de atención.** De todos los donantes estudiados, el 13.3% presentaba problemas de atención. Entre los donantes del grupo E280A, el 26.5% reportó problemas de atención, mientras que en el grupo DTA+E este porcentaje apenas llegó al 4.1%. Los datos (tabla 4.20) revelan una tendencia de los donantes E280A a tener problemas de atención, en tanto que los DTA+E en su mayoría (95.9%) no tienen este tipo de problemas, por lo que podemos decir que existe una relación entre los problemas de atención y el diagnóstico de estos pacientes ( $\chi^2 = 8.752$ ; g.l. = 1;  $p = 0.006$ ).

**Tabla 4.20. Clasificación de los donantes según Problemas de atención y Diagnóstico.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

\*\* Significativo = 0.01

Problemas de atención	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
	N	%	N	%			
Si	9	26.5%	2	4.1%	11	8.752	0.006 **
No	25	73.5%	47	95.9%	72		
<b>Total</b>	34		49		83		

El resto de los marcadores neuropsicológicos no estuvieron asociados de manera significativas con el diagnóstico y los resultados se resumen en la tabla 4.21, en la cual se puede apreciar que, excepto la desorientación temporal que tuvo una prevalencia del 34.9%,

la presencia de estos marcadores estuvo por debajo del 20%. En este sentido, la agrafia (16.9%), los trastornos de la función ejecutiva (14.5%), la agnosia (13.3%) y la anartria (12%) mostraron prevalencias mayores del 10% pero inferiores al 20%. Por su parte, la acalculia (9.6%), la disartria (8.5%) y la alexia (8.4%) revelaron las prevalencias más bajas.

**Tabla 4.21. Resumen de la clasificación de los donantes según Marcadores Neuropsicológicos y Diagnóstico no significativos.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “variable” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías

Variable	Diagnóstico (%)			p (Pearson)
	E280A	DTA+E	Total	
<b>Desorientación temporal</b> [N = 83]				
Si (34.9%)	38.2	32.7	29	0.275
No (65.1%)	61.8	67.3	54	
<b>Alexia</b> [N = 83]				
Si (8.4%)	11.8	6.1	7	0.437
No (91.6%)	88.2	93.9	76	
<b>Agrafia</b> [N = 83]				
Si (16.9%)	23.51	12.2	14	0.236
No (83.1%)	76.5	87.8	69	
<b>Acalculia</b> [N = 83]				
Si (9.6%)	2.9	14.3	8	0.133
No (90.4%)	97.1	85.7	75	
<b>Trastornos de la función ejecutiva</b> [N = 83]				
Si (14.5%)	20.6	10.2	12	0.216
No (85.5%)	79.4	89.8	71	
<b>Agnosia</b> [N = 83]				
Si (13.3%)	8.8	16.3	11	0.512
No (86.7%)	91.2	83.7	72	
<b>Anartria</b> [N = 83]				
Si (12%)	11.8	12.2	10	1.000
No (88%)	88.2	87.8	73	
<b>Disartria</b> [N = 82]				
Si (8.5%)	9.1	8.2	7	1.000
No (91.5%)	90.9	91.8	75	

**Apraxias.** Se exploraron cuatro tipos de apraxia, registrándose bajas prevalencias (Tabla 4.22). La apraxia del vestir fue el tipo de apraxia con mayor prevalencia (27.7%), en tanto que la apraxia construccional estuvo presente en el 16.9% de los donantes. La apraxia de utilización y la ideacional tuvieron las frecuencias más bajas, siendo de 6% y 4.8% respectivamente. Al discriminar estas apraxias según los grupos de diagnóstico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, es decir que las apraxias no son características que diferencian a los donantes de E280A de los DTA+E, ambos diagnósticos conforman una misma población respecto a las apraxias.

**Tabla 4.22. Resumen de la clasificación de los donantes según Tipos de Apraxia y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “variable” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías

Variable	Diagnóstico (%)		Total	<i>p</i> (Pearson)
	E280A	DTA+E		
<b>Apraxia del vestir</b> [ <i>N</i> = 83]				
Si (27.7%)	29.4	27.7	23	0.807
No (72.3%)	70.6	72.3	60	
<b>Apraxia de utilización</b> [ <i>N</i> = 83]				
Si (6%)	91.2	4.1	5	0.396
No (94%)	8.8	95.9	78	
<b>Apraxia ideacional</b> [ <i>N</i> = 83]				
Si (4.8%)	91.2	2.0	4	0.300
No (95.2%)	8.8	98.0	79	
<b>Apraxia construccional</b> [ <i>N</i> = 83]				
Si (16.9 %)	23.5	12.2	14	0.236
No (83.1%)	76.5	87.8	69	

**Trastornos del lenguaje.** Se exploraron cuatro trastornos del lenguaje entre los donantes, donde la pérdida progresiva del lenguaje representó la mayor prevalencia de estos trastornos (40.2%), seguido por la anomia con 31.7% de prevalencia. El mutismo y la afasia representaron el 24.4% y 22.9% respectivamente (tabla 4.23). El cruce de los trastornos del



lenguaje con los grupos de diagnóstico reveló que las diferencias observadas en las frecuencias muestrales no son estadísticamente significativas, en otras palabras, los trastornos del lenguaje son los síntomas más notorios de las evaluaciones realizadas a ambos grupos con EA.

**Tabla 4.23. Resumen de la clasificación de los donantes según trastorno del lenguaje y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “Trastornos del lenguaje” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías

Trastorno del lenguaje:	Diagnóstico (%)		Total	<i>p</i> (Pearson)
	E280A	DTA+E		
<b>Pérdida del lenguaje</b> [N = 83]				
Si (40.2%)	51.5	32.7	33	0.110
No (59.8%)	48.5	67.3	49	
<b>Mutismo</b> [N = 83]				
Si (24.4%)	15.2	30.6	20	0.125
No (75.6%)	84.8	69.4	62	
<b>Anomia</b> [N = 83]				
Si (31.7%)	42.4	75.5	26	0.097
No (68.3%)	57.6	24.5	56	
<b>Afasia</b> [N = 83]				
Si (22.9%)	26.5	20.4	19	0.599
No (77.1%)	73.5	79.6	64	

#### 4.2.3.3. Hallazgos de las pruebas neuropsicológicas

Una vez realizado el análisis descriptivo de cada uno de los grupos, se analizarán los resultados obtenidos a partir de la realización de la prueba t de Student, con lo cual se quiere demostrar con un alto grado de confianza, la existencia de diferencias significativas en la ejecución de los pacientes que presentaron E280A y DTA+E, en las baterías y/o tests realizados (tabla 4.24). Lo cual evidenciaría la validez de algunas pruebas para discriminar en los inicios tempranos esta patología.

---

**Baterías y/o Tests neuropsicológicas.**

Se tenían los resultados de la aplicación de **Clinical Dementia Rating (CDR)** o Escala Clínica de Demencia en 20 sujetos, de los cuales 11 pertenecían al grupo E280A y el resto presentaban DTA+E. El promedio de la Escala Clínica de Demencia del grupo E280A es ligeramente mayor ( $4.09 \pm 1.136$  puntos) que el del grupo DTA+E, cuyo promedio fue  $3.11 \pm 1.453$ , siendo muy similar la dispersión de los puntajes de ambos grupos.

La comparación de medias mediante la prueba t, revela que la diferencia entre el promedio del CDR del grupo E280A y el grupo DTA+E es menor que un punto (Diferencia = 0.980) y que a un nivel de significación de 0.05 se acepta la hipótesis nula de igualdad de medias que indica que esta diferencia no es estadísticamente significativa. Dicho en otras palabras, los promedios del CDR del grupo E280A no son estadísticamente diferentes de los del grupo DTA+E y las pequeñas diferencias observadas en las medias muestrales son producto del azar y no de una influencia del grupo diagnóstico en el resultado del CDR ( $t = 1.694$ ; g.l.= 18;  $p = 0.107$ ).

Se tenían los resultados de la aplicación de **BLESSED** o Escala de Demencia Blessed en 15 sujetos, de los cuales 10 pertenecían al grupo E280A y los cinco restantes a DTA+E. Al comparar los promedios de la escala BLESSED de los grupos se aprecia que el promedio del grupo E280A es 1.63 veces mayor ( $15.50 \pm 3.064$  puntos) que el del grupo DTA+E, que registró un promedio de  $9.50 \pm 6.021$ , siendo mayor la dispersión de este último grupo.

Los resultados de la contrastación de hipótesis usando la prueba t de Student para muestras independientes muestran que la diferencia entre el promedio de la Escala BLESSED del grupo E280A y el grupo DTA+E es de seis puntos, es decir que los donantes que fueron diagnosticados con E280A presentaban mayores puntajes en la escala BLESSED que los del grupo DTA+E, superando en promedio los primeros a los segundos en seis puntos. Se

---

rechaza la hipótesis nula de que los promedios son iguales y se concluye que la diferencia promedio observada en las medias muestrales es estadísticamente significativa, lo cual indica que las diferencias en los promedios se deben a pertenecer al grupo E280A o DTA+E. Es decir, el grupo diagnóstico si ejerce influencia estadísticamente significativa en los resultados del test BLESSED ( $t = 2.607$ ; g.l.= 13;  $p = 0.022$ ).

Último resultado de Blessed para esta escala se disponía de los resultados de la aplicación de esta escala en 11 sujetos, siete ubicados en el grupo E280A y cuatro al DTA+E. Al comparar los promedios Blessed de los dos grupos bajo estudio, se observa que el grupo E280A exhibió un promedio mayor ( $10.43 \pm 4.721$  puntos) al del grupo DTA+E, cuyo promedio fue casi la mitad  $5.25 \pm 3.862$ , siendo menor la dispersión de este último grupo.

Los resultados de la comparación de medias usando la prueba t de Student para muestras independientes, revelan que aun cuando la diferencia entre el promedio de la Escala BLESSED del grupo E280A y el grupo DTA+E es de 5.179 puntos, lo cual denota que los donantes diagnosticados con E280A obtuvieron mayores puntajes en la escala BLESSED que en promedio son 5.179 veces mayor que los del grupo DTA+E. Sin embargo, esta diferencia observada en las medias muestrales es producto del azar, ya que no es estadísticamente significativa. Se concluye por tanto que las diferencias en los promedios no son producto del diagnóstico E280A o DTA+E. Es decir, el grupo diagnóstico no influye de manera estadísticamente significativa en los resultados del test BLESSED ( $t = 1.855$ ; g.l.= 9;  $p = 0.097$ ).

Para cuantificar el grado de severidad del cuadro clínico de cada caso, se tomó como medida la última evaluación utilizando el FAST (Functional Assessment Staging) o estado funcional por el método de Reisberg. Esta cuantificación clínica se empleó para establecer una correlación entre el deterioro sintomatológico y los hallazgos neuropatológicos. Otras

---

variables analizadas incluyeron: edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución, edad de la muerte, distribución de la atrofia, peso del encéfalo y peso del contenido de la fosa posterior.

Se tenían los resultados de la aplicación de este test en 46 sujetos, subdivididos en dos grupos, E280A (n = 21) y DTA+E (n = 25). El primer grupo, tuvo un promedio de  $10 \pm 5.244$  puntos, en tanto que el DTA+E registró un promedio ligeramente mayor, siendo de  $13.68 \pm 20.633$ . Vale la pena destacar que la dispersión de los puntajes del grupo DTA+E es marcadamente mayor que la del grupo E280A, lo cual refleja que las puntuaciones del test son más variables en el grupo DTA+E.

La comparación de medias mediante la prueba t de Student, indica que la diferencia entre el promedio del FAST del grupo E280A y el grupo DTA+E es de -3.68 puntos. Al ser negativa la diferencia, muestra que el promedio del grupo DTA+E es mayor que el del grupo E280A. A un nivel de significación de 0.05, se acepta la hipótesis nula planteada, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Expresado en otro modo, los promedios del Test FAST del grupo E280A no son estadísticamente diferentes de los del grupo DTA+E y las pequeñas diferencias observadas en las medias muestrales son producto de variación aleatoria y no de que el grupo diagnóstico ejerza influencia en el resultado del test FAST ( $t = -0.795$ ; g.l.= 44;  $p = 0.431$ ).

De acuerdo con el Mini-Mental State Examination (MMSE), ambos grupos de diagnóstico padecen deterioro cognitivo, el grupo diagnosticado con E280A exhibieron un promedio de  $22.17 \pm 13.176$  puntos) en tanto que el grupo DTA+E tuvo un promedio marcadamente menor ( $9.17 \pm 8.963$  puntos).

Los resultados de la comparación de medias usando la prueba t de Student para muestras independientes, dejan ver una gran diferencia entre el promedio del MMSE del

grupo E280A y el grupo DTA+E, la cual fue de 13 puntos, con lo cual se puede afirmar que los donantes diagnosticados con E280A obtuvieron mayores puntajes en el test MMSE que en promedio fueron 13 veces mayor que los del grupo DTA+E, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, ya que los valores de probabilidad llevan al rechazo de la hipótesis planteada. Estos resultados llevan a concluir que las diferencias en los promedios se derivan del diagnóstico E280A o DTA+E. Es decir, el diagnóstico si influye de manera estadísticamente significativa en los resultados del test Minimal (t = 2.826; g.l.= 22; p = 0.010).

**Tabla 4.24. Tabla resumen de la prueba t de Student para muestras independientes para la comparación de medias de los tests CDR, BLESSED, FAST, MMSE y BarthelAVD, según el grupo de diagnóstico de los donantes con enfermedad de Alzheimer.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia Medellín, Colombia, 2014.

Test	Grupo	Media	Desviación típica	n	Diferencia de medias	t	gl	p
CDR	E280A	4,09	1,136	11	0.980	1.,694	18	0,107
	DTA+E	3,11	1,453	9				
BLESSED	E280A	15,50	3,064	10	6.000	2,607	13	0,022*
	DTA+E	9.50	6,021	5				
ULTIMO BLESSED	E280A	10,43	4,721	7	5,179	1,855	9	0,097
	DTA+E	5,25	3,862	4				
FAST	E280A	10,00	5,244	21	-3,680	-0,795	44	0,435
	DTA+E	13,68	20,633	25				
MMSE	E280A	22,17	13,176	12	13,000	2,826	22	0,01**
	DTA+E	9,17	8,963	12				
BERTHEL AVD	E280A	17,08	19,593	12	6,458	1,012	26	0,321
	DTA+E	10,63	14,245	16				

**Barthel AVD.** El Neurobanco de la Universidad de Antioquia disponía de los datos del test Barthel AVD de 28 donantes. Los que estaban clasificados como E280A (n = 12)

tuvo un promedio de  $17.08 \pm 19.593$  puntos y el promedio del grupo DTA+E ( $n = 16$ ) registró un promedio ligeramente menor, siendo de  $10.63 \pm 14.245$  puntos.

La comparación de medias mediante la prueba t, indica que las diferencia observadas en los promedios del test Barthel AVD de los grupos diagnóstico no son estadísticamente significativas, ya que los valores de probabilidad no permiten rechazar la hipótesis nula. Esto indica que el grupo de donantes E280A no es diferente en sus resultados en el test Barthel del grupo DTA+E. El diagnóstico no ejerce influencia estadísticamente significativa en el resultado del test Barthel ( $t = 1.012$ ; g.l.= 26;  $p = 0.321$ ).

#### 4.2.4. Marcadores neuropsiquiátricos

##### 4.2.4.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores neuropsiquiátricos.

Entre estos marcadores, solo se registraron diferencias significativas en cuanto a la desinhibición (tabla 4.25), en el resto de marcadores no hubo diferencias estadísticamente significativas (nivel de significación del 5%).

**Tabla 4.25. Clasificación de los donantes según Desinhibición y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Desinhibición	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
Si	1	2.9%	11	22.4%	12	6.176	0.023 *
No	21	61.8%	36	73.5%	71		
<b>Total</b>	34		49		83		

En los resultados se observa que el 14.5% de la totalidad de los donantes presentaron desinhibición. La proporción de donantes con diagnóstico E280A con desinhibición es 7.7 veces menor (2.9%) que la de donantes cuyo diagnóstico era DTA+E (22.4%). Vale la pena

destacar que de todos los donantes con desinhibición ( $n = 12$ ), apenas un caso (2.9%) pertenecía al grupo de diagnóstico E280A. Se aprecia entonces una tendencia de los pacientes E280A a no ser desinhibidos y los resultados de la prueba de Chi Cuadrado indican que sí existe asociación estadísticamente significativa entre estas variables. Por tanto, podemos concluir que la Desinhibición sí está asociada con el Diagnóstico ( $\chi^2 = 6.176$ ; g.l. = 1;  $p = 0.023$ ).

El resto de variables analizadas, no mostraron tener relación alguna con el diagnóstico dado a los pacientes (Tabla 4.26).

**Tabla 4.26. Resumen de los resultados del cruce de variables y los valores de probabilidad asociados en los cruces no significativos de los trastornos neuropsiquiátricos y el diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “variable” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías)

Variable	Diagnóstico (%)			p (Pearson)
	E280A	DTAE	Total	
<b>Alucinaciones</b> [ $N = 83$ ]				
Si (27.7%)	35.3	22.4	23	0.221
No (72.3%)	64.7	77.6	60	
<b>Delusiones</b> [ $N = 83$ ]				
Si (18.1%)	14.7	20.4	15	0.573
No (81.9%)	85.3	79.6	68	
<b>Obsesiones</b> [ $N = 83$ ]				
Si (7.2%)	2.9	10.2	5	0.393
No (92.8%)	97.1	89.8	44	
<b>Confabulaciones</b> [ $N = 83$ ]				
Si (6.0%)	5.9	6.1	5	1.00
No (94.0%)	94.1	93.9	78	
<b>Delirios</b> [ $N = 83$ ]				
Si (8.4%)	11.8	6.1	7	0.437
No (91.6%)	88.2	93.9	76	
<b>Fobias</b> [ $N = 83$ ]				
Si (2.4%)	2.9	2.0	2	

**Tabla 4.26. Resumen de los resultados del cruce de variables y los valores de probabilidad asociados en los cruces no significativos de los trastornos neuropsiquiátricos y el diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “variable” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías)

Variable	Diagnóstico (%)		Total	p (Pearson)
	E280A	DTAE		
No (97.6%)	97.1	98.0	81	1.000
<b>Aislamiento Social</b> [N = 83]				
Si (18.1%)	20.6	16.3	15	0.773
No (81.9%)	79.4	83.7	68	
<b>Risa</b> [N = 83]				
Si (7.2 %)	8.8	6.1	6	0.685
No (92.8%)	91.2	93.9	77	

#### 4.2.5. Marcadores neurológicos

##### 4.2.5.1. Análisis descriptivo e inferencial de los marcadores neurológicos

De los reflejos estudiados, solamente resultó mostrar asociación estadísticamente significativa el reflejo de Glabella ( $p = 0.031$ ), y la Espasticidad ( $p = 0.033$ ). El resto de los reflejos son independiente del diagnóstico ( $p > 0.05$ ), es decir que se presentan en proporciones similares en el subgrupo de E280A y en el de DTA+E. A continuación se describen los cruces de variables que estuvieron asociados y posteriormente se presenta una tabla resumen de los reflejos que no están estadísticamente asociados con el diagnóstico.

**Glabela.** Los resultados (tabla 4.27) muestran que la prevalencia del reflejo Glabellar entre los donantes es del 20.5%. Entre el grupo clasificado como E280A, la proporción de reflejo de Glabella presente es de 32.4%, siendo esta cifra casi tres veces mayor a la registrada en el grupo de diagnóstico DTA+E (12.2%). Estas diferencias observadas en las frecuencias muestrales son producto de la existencia de relación entre el reflejo de Glabella y el diagnóstico ( $\chi^2 = 4.983$ ; g.l. = 1;  $p = 0.031$ ).



**Tabla 4.27. Clasificación de los donantes según Glabela y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Glabela	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
Si	11	32.4%	6	12.2%	17	4.983	0.031 *
No	23	67.7%	43	87.8%	66		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

**Espasticidad.** El porcentaje de donantes que presentaba espasticidad en la muestra era del 15.7%. Entre los donantes del grupo E280A, el 26.5% correspondió a espasticidad, y entre los donantes del grupo DTA+E esta proporción apenas alcanzó el 8.2%, es decir, fue 3.23 veces mayor la espasticidad en los E280A que en los DTA+E (tabla 4.28). Estas diferencias en las proporciones de espasticidad de los dos grupos de diagnóstico son estadísticamente significativas, en otras palabras, la espasticidad y el diagnóstico no son independientes, sino que están relacionados desde el punto de vista estadístico ( $\chi^2 = 5.093$ ; g.l. = 1;  $p = 0.033$ ).

**Tabla 4.28. Clasificación de los donantes según Espasticidad y Diagnóstico.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \* Significativo = 0.05

Espasticidad	Diagnóstico				Total	Valor	p
	E280A		DTA+E				
Si	9	26.5%	4	8.2%	13	5.093	0.033 *
No	25	73.5%	45	91.8%	70		
<b>Total</b>	<b>34</b>		<b>49</b>		<b>83</b>		

La Tabla 4.29 presenta la clasificación y los valores de probabilidad asociados a la prueba de Chi Cuadrado del cruce de variables Reflejos según el Diagnóstico, que reflejan los

reflejos que no dependen del diagnóstico ( $p > 0.05$ ), ya que son similares las proporciones de estos reflejos en el subgrupo de E280A y en el de DTA+E.

**Tabla 4.29. Tabla resumen de las asociaciones no significativas entre las variables Reflejos y Diagnóstico.** Donantes del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. La columna “Reflejo” incluye número de casos válidos y distribución de frecuencias por categorías.

Reflejo	Diagnóstico (%)		Total	<i>p</i> (Pearson)	
	E280A	DTA+E			
<b>Hoffman</b> [N = 83]					
	Si (28.9%)	38.2	22.4	24	0.144
	No (71.1%)	61.8	77.6	59	
<b>Hipereflexión</b> [N = 83]					
	Si (42.2%)	38.2	44.9	35	0.655
	No (57.8%)	61.8	55.1	48	
<b>Marcha Postura Parkinsoniana</b> [N = 83]					
	Si (15.7%)	23.5	10.2	13	0.129
	No (84.3%)	76.5	89.8	70	
<b>Trastornos de la marcha</b> [N = 83]					
	Si (44.6%)	50.0	40.8	37	0.502
	No (55.4%)	50.0	59.2	46	
<b>Déficit motor</b> [N = 83]					
	Si (13.3%)	14.7	12.2	11	0.753
	No (86.7%)	85.3	87.8	72	
<b>Trastornos de la coordinación motriz</b> [N = 83]					
	Si (12%)	17.6	8.2	10	0.304
	No (88%)	82.4	91.8	73	
<b>Temblor</b> [N = 83]					
	Si (24.1%)	29.4	20.4	20	0.436
	No (75.9%)	70.6	79.6	63	
<b>Control de esfínteres</b> [N = 83]					
	Si (53%)	44.1	59.2	44	0.189
	No (47%)	55.9	40.8	39	
<b>Succión</b> [N = 83]					
	Si (45.8%)	52.9	59.2	38	0.371
	No (54.2%)	47.1	40.8	45	
<b>Preensión</b> [N = 83]					
	Si (19.3%)	23.5	16.3	16	0.572
	No (80.7%)	76.5	83.7	67	
<b>Búsqueda</b> [N = 83]					
	Si (4.8%)	2.9	6.1	4	0.641
	No (95.2%)	97.1	93.9	79	
<b>Marinesco</b> [N = 83]					
	Si (28.9%)	32.4	26.5	24	0.627
	No (71.1%)	67.6	73.5	59	
<b>Babinsky</b> [N = 83]					
	Si (28.9%)	29.4	28.6	24	1.000
	No (71.1%)	70.6	71.4	59	

#### 4.2.6. Marcadores neuropatológicos

##### 4.2.6.1. Análisis descriptivo de los marcadores neuropatológicos

**Atrofia del Cerebro:** El 34.5% de los donantes con EA presentaban atrofia global de algún tipo, siendo este tipo de atrofia la más predominante. Los donantes con atrofia difusa representaron poco más de una cuarta parte del total (27.3%), en tanto que la atrofia fronto-temporal abarcó el 14.5%. Otros tipos de atrofia pero en menor proporción fueron la atrofia frontal (7.3%), la parieto-frontal y temporal (5.5%) y las menos comunes fueron atrofia bitemporal (3.6%) así como las atrofia occipital, parietal y temporal como casos únicos (1.8%). En el 32.4% de los cerebros no se especificó la presencia o no de atrofia. Vale la pena resaltar que únicamente en el 3.6% de los donantes no hubo signos de atrofia. (Ver Tabla 4.30)

**Tabla 4.30. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Tipo de Atrofia presente en el Cerebro.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Tipo de Atrofia del Cerebro	Nº	%
Atrofia bitemporal	2	3.6
Atrofia difusa	15	27.3
Atrofia frontal	4	7.3
Atrofia frontotemporal	8	14.5
Atrofia global (leve, moderada o severa)	19	34.5
Atrofia occipital	1	1.8
Atrofia parieto-frontal y temporal	3	5.5
Atrofia temporal	1	1.8
Sin signos de atrofia	2	3.6
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
<b>No especificado</b>	<b>28</b>	<b>33.7</b>

**Alteraciones del Mesencéfalo:** Se contó solamente con los datos de 10 mesencéfalos. De estos, solo uno (10%) tenía aspecto normal. Entre las alteraciones encontradas de los mesencéfalos estudiados destaca la presencia de sustancia nigra bien pigmentada, con un 40%, luego el 30% de sustancia nigra con despigmentación bien sea leve o moderada (tabla 4.31).

**Tabla 4.31. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Alteraciones del Mesencéfalo.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Tipo de Alteraciones del Mesencéfalo	N°	%
Aspecto normal	1	10.0
Engrosamiento de paredes vasculares	1	10.0
Escasa neuromelanina	1	10.0
Sustancia nigra bien pigmentada	3	30.0
Sustancia nigra con despigmentación leve o moderada	4	40.0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>

**Polígono de Willis:** En la exploración del cerebro de 22 de los donantes con EA se encontró que el 36.4% presentaba arterioesclerosis en vasos, bien sea leve, moderada o severa. Este mismo porcentaje reveló ateromatosis en diversos grados. Las placas ateromatosas en la basilar tuvo una frecuencia de 18.2%. Casos únicos de placas ateromatosas en la basilar y carótidas así como de placas ateromatosas en carótidas internas (4.5%) (Tabla 4.32).

**Tabla 4.32. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Polígono de Willis.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Polígono de Willis	N°	%
Arterioesclerosis en vasos (leve, moderada o severa)	8	36.4
Ateromatosis (leve, moderada, severa)	8	36.4
Placas ateromatosas en carótidas internas	1	4.5
Placas ateromatosas en la basilar	4	18.2
Placas ateromatosas en la basilar y carótidas	1	4.5
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>

**Sistema Ventricular:** De los 21 cerebros analizados de los donantes con EA apenas uno (4.8%) no presentaba dilatación ventricular. El resto mostró algún tipo de dilatación, siendo la más frecuente la dilatación leve a moderada con un 28.6%, seguido por la dilatación ventricular laterales con 23.8%. Otros tipos de dilatación observados fueron la dilatación del tercer ventrículo y laterales que abarcó un 14.3%, la simétrica y la dilatación ventricular /

hidrocefalia del tercer ventrículo (9.5% c/u) y por último la dilatación del segundo ventrículo y la del tercer ventrículo (4.8% c/u). Ver tabla 4.33.

**Tabla 4.33. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Sistema Ventricular.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Sistema Ventricular	Nº	%
Dilatación simétrica	2	9.5
Dilatación leve a moderada	6	28.6
Dilatación ventricular / Hidrocefalia	2	9.5
Dilatación del segundo ventrículo	1	4.8
Dilatación del tercer ventrículo	1	4.8
Dilatación ventricular laterales	5	23.8
Dilatación del tercer ventrículo y laterales	3	14.3
Sin dilatación ventricular	1	4.8
<b>Total</b>	21	100.0

**Hipocampo:** Los datos de hipocampo de 8 donantes se distribuyeron del siguiente modo: presencia de atrofia en más de la mitad de los cerebros (62.5%), atrofia en ambos hipocampos en un 25% y solo un caso de gliosis (12.5%). Los resultados se muestran en la Tabla 4.34.

**Tabla 4.34. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Hipocampo.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Hipocampo	Nº	%
Atrofia	5	62.5
Atrofia en ambos hipocampos	2	25.0
Gliosis	1	12.5
<b>Total</b>	8	100.0

**Meninges:** En la Tabla 4.35 se muestran los resultados del estudio del aspecto de las meninges de los cerebros de los donantes con EA, en donde se aprecia que las meninges

calcificadas y lechosas son las más frecuentes (25% c/u). Las meninges con aspecto congestivo y las opacas representaron el 16.7% c/u. También hubo como casos únicos, meninges con aspecto fibroso o hipertrófico (8.3% c/u).

**Tabla 4.35. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Meninges.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Aspecto de las Meninges	Nº	%
Calcificadas	3	25.0
Congestivas	2	16.7
Fibrosas	1	8.3
Hipertróficas	1	8.3
Lechosas	3	25.0
Opacas	2	16.7
<b>Total</b>	12	100.0

**Circunvoluciones:** los resultados (tabla 4.36) de la revisión de las circunvoluciones de los cerebros de 11 donantes con EA se presentan en la tabla 36, en la cual se observa que el 63.7% corresponde a circunvoluciones atróficas y estrechas, y el 36.3% representa la circunvoluciones aplanadas y amplias.

**Tabla 4.36. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Circunvoluciones.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Circunvoluciones	Nº	%
Amplias y aplanadas	4	36.3
Atróficas y estrechas	7	63.7
<b>Total</b>	11	100.0

**Surcos:** el 62.5% de los cerebros de los ocho donantes con EA con información disponible, correspondió a surcos profundos, en tanto que el 37.5% restante presentó surcos amplios (tabla 4.37).

**Tabla 4.37. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Surcos.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Surcos	N°	%
Amplios	3	37.5
Profundos	5	62.5
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100.0</b>

**Temporales:** La atrofia es lo que mayormente se registró en los temporales de los cerebros de los donantes con DTA (83.3%). También se registraron un caso de edema y otro de placas b-amiloides (8.3% c/u). Tabla 4.38.

**Tabla 4.38. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer DTA, según Temporales.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Temporales	N°	%
Atrofia	10	83.3
Edema	1	8.3
Placas b-amiloides	1	8.3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>

**Occipitales:** El 57.1% de los casos estudiados de los cerebros mostró presencia de placas b-amiloides en los occipitales. También hubo un 28.6% de atrofia en occipitales y apenas un caso (14.3%) con edema (tabla 4.39).

**Tabla 4.39. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Occipitales.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Occipitales	N°	%
Atrofia	2	28.6
Edema	1	14.3
Placas b-amiloides	4	57.1
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>

**Peso del cerebro:** El peso de los cerebros de los donantes fluctuó entre 490 y 1260 gramos, con un peso promedio de  $962.73 \pm 153.91$  gramos. Más de la mitad de los cerebros (64.3%) pesaba entre 900 y 1199 gramos, por lo que fueron clasificados como cerebro de bajo peso. El 28.6% pesaba menos de 900 gramos, es decir estaban atrofiados. El 7.1% restante presentaba un peso promedio. Puede observarse que la mayor proporción son cerebros cuyo peso está por debajo del promedio (tabla 4.40).

**Tabla 4.40. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Peso del cerebro.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Peso del cerebro	N°	%
Atrofiado 100 – 899 g	16	28.6
Bajo peso 900 – 1199 g	36	64.3
Promedio 1200 – 1400 g	4	7.1
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

**Peso fosa posterior:** El peso promedio de la fosa posterior fue  $149.13 \pm 30.46$  gramos, con peso mínimo y máximo de 100 y 250 gramos respectivamente. Casi la mitad de los cerebros (46.3%) pesaba entre 150 y 199 gramos, por lo que fueron clasificados como cerebro de peso promedio. El 34.1% pesaba entre 120 y menos de 150 gramos, es decir corresponden a bajo peso de la fosa posterior. El 12.2% estaban atrofiados, ya que la fosa posterior pesaba menos de 120 gramos. El 7.3% restante presentaba un peso superior a los 200 gramos (tabla 4.41).

**Tabla 4.41. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según Peso fosa posterior.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Peso fosa posterior	N°	%
Atrofiado 70 – 119 g	5	12.2
Bajo peso 120 – 149 g	14	34.1
Peso promedio 150 – 199 g	19	46.3
Peso mayor 200 g	3	7.3
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100.0</b>



#### 4.2.6.2. Hallazgos neuropatológicos

##### Peso del cerebro y Peso de la fosa posterior

Los resultados (tabla 4.42) de los estadísticos descriptivos del peso del cerebro y el peso de la fosa posterior se presentan en la Tabla 42. Los resultados muestran que para 56 observaciones del peso del cerebro, el peso promedio es  $962.53 \pm 153.91$  gramos. En cuanto al peso promedio de la fosa posterior se registró un valor de  $149.13 \pm 30.46$  gramos ( $n = 41$ ). Los resultados del coeficiente de correlación de Pearson indican que las dos variables tienen una relación moderada, directamente proporcional y altamente significativa desde el punto de vista estadístico ( $r = 0.487$ ;  $p = 0.001$ ). Esto significa que a mayor peso del cerebro, mayor peso de la fosa posterior. Cerebros con menores pesos a su vez tienen menor peso de la fosa posterior.

**Tabla 4.42. Correlación entre Peso del cerebro y Peso de la fosa posterior.** Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014. \*\* Significativo  $p < 0.01$

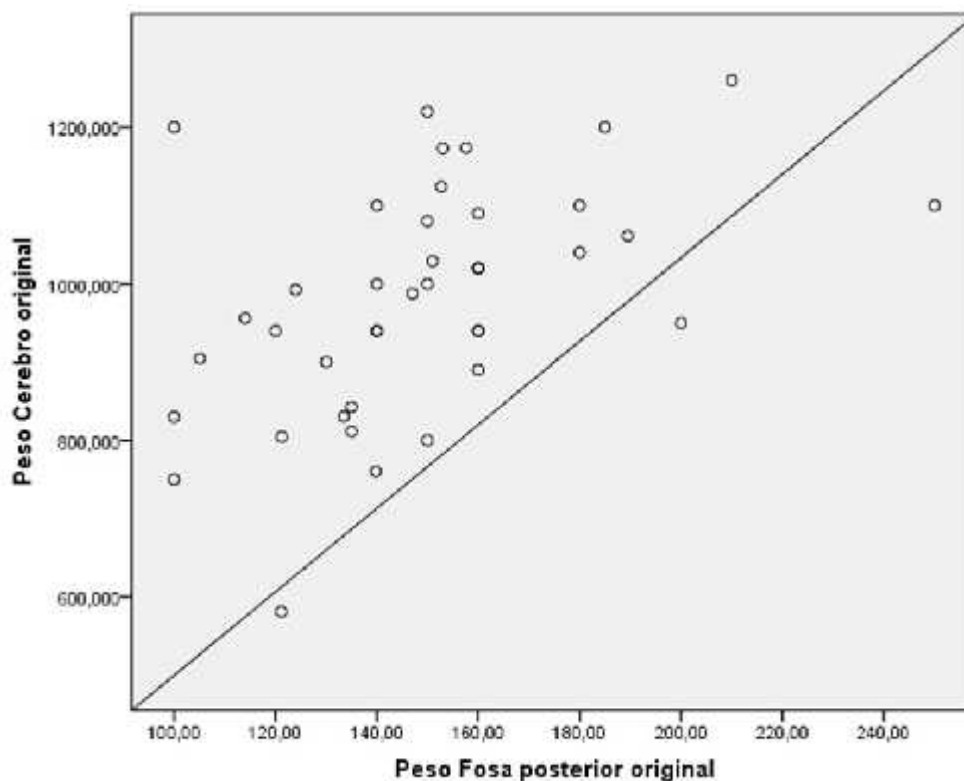
Peso	Estadísticos descriptivos			r de Pearson	p
	Media	Desviación típica	N		
Cerebro	962.73	153.91	56	0.487	0.001**
Fosa posterior	149.13	30.46	41		

El peso del cerebro y el peso de la fosa posterior constituyen dos variables escalares, por lo que para establecer la existencia de correlación entre dichas variables se empleó el Análisis de correlación lineal simple. Los resultados del análisis de correlación sirven para determinar la magnitud y la dirección de la asociación entre dos variables en caso de estar asociadas. El siguiente gráfico de dispersión muestra gráficamente la relación entre los pesos y permite apreciar que se cumple con el supuesto de que la relación entre las variables es lineal para aplicar correctamente el coeficiente de correlación de Pearson. La mayoría de los puntos se disponen alrededor de la recta, sugiriendo una relación lineal positiva.

### Peso Fosa Posterior y Duración de la Enfermedad

Para efectos del análisis de relación entre peso de la fosa posterior y duración de la enfermedad, se recodificó la variable peso de la fosa posterior, con el objetivo de dicotomizar en dos categorías de peso de la fosa posterior. En tal sentido, se agruparon en peso menor a 200 gramos (que incluía atrofiado y bajo peso) y mayor o igual a 200 gramos (promedio y mayor peso) (gráfico 4.1).

El cruce de las variables Peso de la fosa posterior y duración de la enfermedad se presentan en la Tabla 43. Se observa que entre los donantes cuya enfermedad duró entre 1 y 5 años es mayor la proporción (83.3%) del grupo con peso de la fosa posterior superior a 200 gramos. Tanto en el grupo de donantes con una duración de la enfermedad entre 6 y 10 años y los que tuvieron una duración mayor a los diez años, los porcentajes son ligeramente superiores de pesos de fosa posterior por debajo de los 200 gramos (54.2% y 52.6%) respectivamente (tabla 4.43).



**Gráfico 4.1. Gráfico de Dispersión del peso del cerebro y el peso de la fosa posterior de los donantes.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Aunque se aprecia una tendencia en los datos muestrales a mayor peso mientras menos duró la enfermedad y menor peso de la fosa posterior a la enfermedad con mayor duración, estas diferencias no se deben a la existencia de relación entre las variables. El peso de la fosa posterior es independiente de la duración de la enfermedad ( $\chi^2 = 2.867$ ; g.l. = 2;  $p = 0.239$ ).

**Tabla 4.43. Clasificación de los donantes según Peso de la fosa posterior y duración de la enfermedad.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Duración de la enfermedad	Peso fosa posterior			p
	< 200 gramos	200 gramos	Total	
1 – 5 años	16.7%	83.3%	6	0.779
6 – 10 años	54.2%	45.8%	24	
> 10 años	52.6%	47.4%	19	
<b>Total</b>	24	25	62	

**Cerebro atrofiado y Duración de la Enfermedad.** Para efectos del análisis de relación entre cerebro atrofiado y duración de la enfermedad, se procedió a agrupar las categorías de la variable peso del cerebro, de modo de constituir dos grupos, a saber, cerebro atrofiado que incluía los cerebros cuyo peso era inferior a 900 gramos, y cerebro no atrofiado en donde se incluyeron todos los demás casos.

En la Tabla 4.44 que resume las proporciones conjuntas de las variables duración de la enfermedad y cerebro atrofiado se puede apreciar que entre los tres subgrupos de duración de la enfermedad, las mayores proporciones correspondieron a cerebros no atrofiados. Los datos muestrales no revelan tendencia entre los datos. Se concluye que no existe asociación

estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y la atrofia cerebral. ( $\chi^2 = 0.499$ ; g.l. = 2;  $p = 0.779$ ).

**Tabla 4.44. Clasificación de los donantes según Duración de la enfermedad y Cerebro atrofiado.** Neurobanco del grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia, 2014.

Duración de la enfermedad	Cerebro atrofiado		Total	p
	Si (< 200 g)	No ( 200 g)		
1 – 5 años	30.0%	70.0%	10	0.779
6 – 10 años	23.3%	76.7%	30	
> 10 años	31.8%	68.2%	22	
<b>Total</b>	17	45	62	



## ***5. DISCUSIÓN***



---

El Grupo de Neurociencias de Antioquia ha identificado y estudiado durante los últimos 30 años el foco poblacional más grande del mundo con Alzheimer familiar hereditario de inicio precoz, causado por la mutación E280A en Presenilina-1. Este foco se localiza precisamente en Antioquía (Colombia), la mayoría de las familias afectadas residen en los municipios del Norte y del valle de Aburrá (Yarumal, Angostura, Don Matías).

Este grupo de investigación ha observado que de unas 3000 personas con historias de demencia de inicio precoz y con evaluación médica, neurológica y cognitiva, 2902 han sido genotipificados para la mutación E280A en Presenilina-1 resultando más de 800 portadores, por tanto la mutación E280A PS-1 es la causa más común de Alzheimer familiar hereditario de inicio precoz.

En este orden de ideas, esta investigación tiene como antecedente un estudio de aparición temprana de Alzheimer (EOAD) con una parentela (C1) fue identificado en el departamento de Antioquia, Colombia (Cornejo W, et al., 1987; Lopera F, et al., 1994); Y posteriormente se identificó a seis familias más (C2, C3, C4, C5, C8, C12) de la misma region (Lopera F, 1997).

El presente trabajo trata de describir y contrastar la variabilidad sintomatológica de los casos con demencia tipo Alzheimer (DTA) esporádico o no (DTA+E) con los datos obtenidos de los casos de donantes con demencia tipo Alzheimer familiar precoz causado por la mutación E280A en Presenilina 1 (E280A) del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia. Para ello se contrastan una serie de marcadores y/o características comportamentales, neuropsicológicas, neuropsiquiátricas, neurológicas y neuropatológicas de estos dos grupos.



---

### 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES QUE DEFINEN LA MUESTRA

De las variables generales analizadas, en las que se observó un mayor contraste entre ambos grupos fue en cuanto al sexo de los donantes, la edad de muerte de estos y la edad de inicio de la enfermedad.

Casi las tres cuartas partes de la muestra (72.3%) de los donantes correspondía al sexo femenino. De cada diez donantes con enfermedad neurodegenerativa, 7 son mujeres. Este resultado es similar a los reportados por Greicius y colaboradores. Según Greicius, en promedio las mujeres viven más que los hombres, y como la vejez es el mayor factor de riesgo para padecer Alzheimer, es lógico que las mujeres padezcan más la enfermedad. Sin embargo, la disparidad entre hombres y mujeres en el riesgo de padecer Alzheimer persiste, incluso, al corregir la diferencia en la longevidad. Esta discrepancia la explica Greicius por un impacto desigual de la apolipoproteína E4 (ApoE4) sobre las mujeres frente a hombres (Greicius, M.D., et al., 2012). En este sentido se ha descrito que el alelo E4 de la apolipoproteína E (ApoE), localizado sobre el cromosoma 19, es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de EA (Lendon C.L., 1997). La ApoE4 es el principal factor genético de riesgo de Alzheimer: entre el 60 y el 80% de los pacientes con EA tienen al menos un alelo apoE4.

Estado civil: Los datos obtenidos en esta investigación son contradictorios a lo señalado en la literatura, pues estudios como el de (Håkansson K., 2009) permitieron mostrar que los sujetos casados o que tienen un/a compañero/a permanente, el riesgo de presentar problemas a nivel cognitivo es menor que los solteros, divorciados y viudos. En esta línea, otro trabajo señala que el desarrollo de un cuadro demencial podrá estar relacionado con el hecho de ser divorciado o de no tener compañero (Mousavi-Nasab, 2012).

---

**Nivel de estudios.** Casi las tres cuartas partes de nuestra muestra alcanzó a lo sumo la secundaria incompleta (79.1%). Según Green (2000), hay evidencias de que la baja escolaridad aumenta el riesgo de padecer EA, de tal forma que la enseñanza superior o de mayor nivel intelectual puede ser protectora, una vez que la prevalencia de la EA es superior en grupos con menor escolaridad, sobre todo en los que tienen menos de 12 años de escolaridad. Estos resultados están acordes con los datos reportados en la literatura en el vínculo establecido entre el nivel educativo y la reserva cognitiva, adicional a la existencia de redes neurales compensatorias frente al proceso de deterioro cognitivo (Reitz C H. L., 2009).

Las edades de muerte de los donantes oscilaron entre 42 y 92 años, con una edad promedio al morir de  $67.46 \pm 12.43$  años (media  $\pm$  desviación típica). Todos los que murieron antes de los 50 años pertenecían al grupo E280A, ninguno de los diagnosticados como DTA+E murió antes de los 50 años. Entre los que fallecieron a edades más tardías, es decir con más de 70 años, apenas uno (3.3%) presentaba la mutación E280A-PS1. De igual modo, los mayores porcentajes de muertos después de 70 años correspondieron a DTA+E (69%). Se aprecia una tendencia de los donantes E280A a morir a menor edad, en tanto que los subgrupos de diagnóstico DTA+E murieron a edades mayores. En otros estudios similares, la edad media de muerte es de 54,8 años (rango 38 a 65), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995).

Esta muerte temprana en los donantes del grupo E280A va en la línea de lo ya descrito en literatura y parece deberse a la propia acción de la mutación. La presenilina 1 es un componente esencial del complejo  $\gamma$ -secretasa, responsable de la producción del péptido b-amiloide, considerado clave en la fisiopatogenia de la enfermedad. Esta mutación supone la sustitución de ácido glutámico por alanina en el codón 280 del gen de la PS1 en el cromosoma 14 (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995). Esta sustitución determina

---

un aumento de los depósitos de b-amiloide en la corteza cerebral pero con predominio del b-amiloide de 42 amino-ácidos (Lendon C.L., 1997; Lemere C, 1996)

Antecedentes personales: con respecto a los hábitos de consumo se observó una alta proporción de donantes que consumieron tabaco (85.2%), y este resultado está en consonancia con la evidencia científica que el hábito de fumar puede causar estrés oxidativo, que conduce a la muerte neuronal y se asocia a una peor respuesta inflamatoria que también se da en pacientes con Alzheimer. Aunque hace años era considerado como neuroprotector, pero estudios recientes han demostrado que fumar puede incrementar el riesgo e incluso agravar la enfermedad (Inés Moreno-González, et al., 2013).

Los trastornos conductuales de los donantes tuvieron baja prevalencia, siendo el de mayor porcentaje los trastornos del sueño (55.4%), mientras que las convulsiones alcanzó el 37.3% de los casos, las mioclonias el 32.5%, los trastornos alimenticios se presentaron en el 18.1% de los donantes y la menor prevalencia correspondió a la epilepsia, con un 13.3%.

En nuestra investigación se aprecia una clara tendencia de la edad de inicio de la enfermedad precoz, es decir antes de los 50 años, a pertenecer al diagnóstico E280A (65.5%), en tanto que todos los del grupo de inicio de enfermedad después de los 65 años corresponden a DTA+E.

En Antioquia, Colombia, Lopera ha descrito varias familias con la mutación E280A en PS1. Aproximadamente 5.000 personas pertenecen a estas familias incluyendo a individuos sanos y en situación de riesgo. La edad media de inicio es de 46,8 años (rango 34-62). No hay diferencias significativas en la edad de inicio entre hombres y mujeres (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Arcos-Burgos, M., & Muenke, M., 2002). De acuerdo a Lopera (2012) existe una amplia variabilidad en la edad de inicio, pero arguye que tanto el medio rural y el bajo nivel educativo son factores asociados con la aparición

---

tardía de EA en esta población. Estos resultados paradójicos se deben probablemente a un diagnóstico precoz de los individuos con un mayor grado de educación que viven en las zonas urbanas ((Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G., et al., 2003)). En cuanto a la Duración de la enfermedad encontramos un promedio de vida similar al dato nuestro, pues el cálculo propuesto desde el momento del diagnóstico hasta su muerte, fue de 10.3 años (González, 2000). Dato también corroborado por otro estudio donde se expresa que la EA se caracteriza clínicamente por el deterioro progresivo de la memoria y otros dominios cognitivos, al punto de interferir con las actividades de la vida cotidiana, con un promedio de duración de 8-10 años (Sloane, 2002); Wang X., 2008; Avramopoulos, 2009).

## **5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

### **5.2.1. Marcadores conductuales**

Los trastornos de la conducta de los donantes tuvieron baja prevalencia, siendo el de mayor porcentaje los trastornos del sueño (55.4%), mientras que las convulsiones alcanzó el 37.3% de los casos, las mioclonias el 32.5%, los trastornos alimenticios se presentaron en el 18.1% de los donantes y la menor prevalencia correspondió a la epilepsia, con un 13.3%. Este resultado tiene correspondencia positiva frente a lo promulgado en otras investigaciones (Rodrigo, 2013 que sostienen las asociaciones entre los trastornos del sueño y la demencia pueden también atribuirse a elementos fisiopatológicos comunes, por ejemplo en la EA por la pérdida de la inervación colinérgica en áreas temporales mediales, y particularmente en hipocampo y corteza entorrinal, conocidos por su importancia en el funcionamiento de la memoria declarativa.

### 5.2.2. Marcadores comportamentales

En relación a la agresividad no es un síntoma que caracterice a un subgrupo específico de la EA ( $\chi^2 = 0.064$ ; g.l. = 1;  $p = 0.826$ ), es más bien un síntoma que acompaña a ambas patologías. De igual manera, la deambulación también es un síntoma que se presentó en los dos subgrupos de EA. Por su lado, la depresión es un síntoma mayormente presente en los E280A, ya que los resultados mostraron asociación entre la depresión y el subgrupo de diagnóstico ( $\chi^2 = 5.3$ ; g.l. = 1;  $p = 0.025$ ). En cambio, encontramos que la proporción de donantes con diagnóstico E280A que presentaban cambios en su comportamiento es mayor (38.2%) que la de donantes cuyo diagnóstico era DTA+E y que manifestaron este síntoma (26.5%).

### 5.2.3. Marcadores neuropsicológicos

Del total de cruces de variables que conformaban el grupo de trastornos neuropsicológicos, solamente resultaron significativas las variables desorientación espacial ( $p = 0.038$ ), apraxia ( $p = 0.021$ ) y problemas de Atención ( $p = 0.006$ ). En una investigación dirigida por Menno Witter, y su equipo mostraron que existen conexiones directas entre la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo (Fyhn M, 2004). para convertirse en un centro de la información espacial. En relación a las apraxias coincidimos con las más frecuentes en EA como son la apraxia del vestir (el paciente no logra vestirse por sí solo), la apraxia ideomotora y la apraxia constructiva (Robles, 2006). En estudios similares concluyeron que también los problemas atencionales podrían ser los síntomas más tempranos de la EA, cuando no hay sintomatología clínica objetiva (Ardila A, Lopera F, Rosselli M, Moreno S, Madrigal L, et al., 2000). De entre los Trastornos de la memoria analizados, la

---

reiteración es el único síntoma donde se registraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio. En este sentido, se observó que es mayor el porcentaje de donantes que manifestaron reiteración cuyo diagnóstico era E280A (41.2%) que en el grupo de DTA+E, en el que se obtuvo una presencia de este síntoma en 18.4%. De esta manera, la reiteración como queja de memoria en portadores de la mutación E280A coincide con otros estudios realizados y además, podrían representar la etapa inicial de la enfermedad (Ardila, A., et al., 2000).

El lenguaje es, tras la memoria, el segundo dominio cognitivo más afectado en la EA. Las primeras manifestaciones vienen dadas por una dificultad para nominar los objetos, como consecuencia el discurso se va plagando de pausas para encontrar las palabras y de circunloquios. Es muy habitual el uso de palabras comodín como “cosa” o “eso” para suplir el déficit o el fenómeno llamado en la “punta de la lengua”.

Los trastornos del lenguaje son los síntomas más notorios de las evaluaciones realizadas a ambos grupos con EA. La pérdida progresiva del lenguaje representó la mayor prevalencia de estos trastornos (40.2%). Otro de los trastornos de mayor prevalencia en la investigación ha sido la anomia con 31.7% de prevalencia, coincidiendo con el un estudio realizado por Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S. (1982), donde también identificaron la anomia como un marcador cognitivo precoz de la EA; aparece en los estadios iniciales de la enfermedad, con conservación de los componentes fonológicos, práticos y gramaticales del lenguaje. En un estudio similar en nuestro país, Tirado et al (Tirado V, Muñoz C, Aguirre C, Pineda DA, Lopera R., 2004) encontraron que los errores semánticos cualitativos en la prueba de denominación pueden constituir un signo preclínico en los portadores de mutación de la presenilina 1 para EA. El mutismo y la afasia representaron el 24.4% y 22.9% respectivamente.

---

**Hallazgos en las pruebas neuropsicológicas.**

Las diferencias entre falsos negativos del MMSE y de la escala de Blessed no fue significativa, tampoco lo fue la diferencia entre falsos positivos. Al analizar el valor predictivo negativo y positivo entre el MMSE y la escala de Blessed tampoco hubo significancia estadística.

**BLESSED.** La diferencia entre el promedio de la Escala Blessed del grupo E280A y el grupo DTA+E es de seis puntos, es decir que los donantes que fueron diagnosticados con E280A presentaban mayores puntajes en la escala Blessed que los del grupo DTA+E, superando en promedio los primeros a los segundos en seis puntos. Estos hallazgos son contrastados con los hallados por Feggy Ostrosky-Solis y su equipo en una población hispanohablante que presentaron deterioro cognitivo o demencia entre 55 y 65 años en diferentes centros de la ciudad de México en el 2013.

**MMSE.** De acuerdo con el Mini-Mental State Examination, ambos grupos de diagnóstico padecen deterioro cognitivo, la gran diferencia entre el promedio del MMSE del grupo E280A ( $22.17 \pm 13.176$  puntos) y el grupo DTA+E ( $9.17 \pm 8.963$  puntos) fue de 13 puntos, con lo cual se puede afirmar que los donantes diagnosticados con E280A obtuvieron mayores puntajes en el test MMSE, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Hallazgos que no confirman lo descrito por la investigación realizada en México (Ostrosky-Solis, et al, 2013), pues no hubo diferencias significativas entre las dos poblaciones trabajadas.

Por el contrario, los promedios de las demás pruebas: CDR, FAST, y Barthel AVD tanto de los grupo E280A no son estadísticamente diferentes de los del grupo DTA+E y las pequeñas diferencias observadas en las medias muestrales son producto del azar y no de una influencia del grupo diagnóstico en el resultado de los mismos.

#### **5.2.4. Marcadores neuropsiquiátricos**

De los trastornos neuropsiquiátricos, solo se registraron diferencias significativas en la desinhibición, y en el resto de marcadores no hubo diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significación del 5%. Vale la pena destacar que de todos los donantes con desinhibición (n = 12), apenas un caso (2.9%) pertenecía al grupo de diagnóstico E280A. La literatura ha descrito que en fases avanzadas de la EA la falta de inhibición de respuestas motoras y verbales que puede dar lugar a comportamientos socialmente inadecuados, como desinhibición sexual o lenguaje grosero (Doody, 2001) (Martinez Lage, 2000) (Martinez Lage, 1996).

#### **5.2.5. Marcadores neurológicos**

La prevalencia del reflejo Glabellar entre los donantes es del 20.5%. Entre el grupo clasificado como E280A, la proporción de reflejo de Glabela presente es de 32.4%, siendo esta cifra casi tres veces mayor a la registrada en el grupo de diagnóstico DTA+E (12.2%). Entre los donantes del grupo E280A, el 26.5% correspondió a espasticidad, y entre los donantes del grupo DTA+E esta proporción apenas alcanzó el 8.2%, es decir, fue 3.23 veces mayor la espasticidad en los E280A que en los DTA+E. En estudios preliminares (García, Sauri Suárez, Meza Dávalos, & Suárez, 2006) encontraron el reflejo glabellar como signo de desinhibición frontal en los pacientes con DTA. De otro lado, nuestro resultado no coincidió con estos mismos autores, pues consideran que la espasticidad hace parte de signos neurológicos que dan cuenta de procesos subcorticales o mixtos como la demencia vascular (García, Sauri Suárez, Meza Dávalos, & Suárez, 2006). Sin embargo, en la literatura científica en general se presenta la espasticidad como signo neurológico que se agudiza en la fase severa, cuya duración es variable.



### 5.2.6. Marcadores neuropatológicos

**Atrofia del cerebro.** El 34.5% de los donantes con EA presentaban atrofia global de algún tipo, siendo este tipo de atrofia bilateral y relativamente simétrica la que predomina. Este patrón de progresión anatomopatológico coincide con lo evidenciado en unos pacientes que presentaron alteraciones tipificadas por atrofia generalmente simétrica y difusa de los giros cerebrales. Los donantes con atrofia difusa representaron poco más de una cuarta parte del total (27.3%), en tanto que la atrofia fronto-temporal abarcó el 14.5%.

**Circunvoluciones:** Los resultados de la revisión de las circunvoluciones de los cerebros de 11 donantes con EA se observa que el 63.7% corresponde a circunvoluciones atróficas y estrechas, resultado completamente acorde con estudios que demostraron atrofia en la que las circunvoluciones que se observaron estrechas (Komarova NL, & Thalhauser CJ., 2011).

**Surcos:** el 62.5% de los cerebros de los ocho donantes con EA con información disponible, correspondió a surcos profundos, en tanto que el 37.5% restante presentó surcos amplios que coinciden en gran medida a lo reportado como también atrofia en el mismo estudio anterior (Komarova NL, & Thalhauser CJ., 2011).

**Polígono de Willis:** En la exploración del cerebro de 22 de los donantes con EA se encontró que el 36.4% presentaba arterioesclerosis en vasos, bien sea leve, moderada o severa. Dato que se constata en un estudio que obtuvo como resultado de arterioesclerosis moderada, en corteza (Duque-Castaño et al., 1999).

**Sistema Ventricular:** De los 21 cerebros analizados de los donantes con EA apenas uno (4.8%) no presentaba dilatación ventricular. El resto mostró algún tipo de dilatación, y en este sentido particular, las tasas de dilatación ventricular están relacionados con las tasas de

---

declive cognitivo observados en un estudio realizado por (Komarova NL, & Thalhauser CJ., 2011).

**Hipocampo:** Los datos de hipocampo de 8 donantes se distribuyeron del siguiente modo: presencia de atrofia en más de la mitad de los cerebros (62.5%), atrofia en ambos hipocampos en un 25%, datos corroborados con un estudio de atrofia simétrica del hipocampo fue un hallazgo constante en todos los casos descritos en un estudio reportado por Duque-Castaño, et al (1999). Sólo encontramos un caso de gliosis (12.5%).

Temporales: la atrofia es lo que mayormente se registró en los temporales de los cerebros de los donantes con EA (91.0%), característica morfológica de muerte celular por necrosis en corteza temporal observada a partir de microscopía electrónica (Vélez- Pardo et al., 2001) que confirma este resultado nuestro.

**Hallazgos neuropatológicos.** Los cambios macroscópicos referidos en este estudio tales como la pérdida de neuronas, atrofia cerebral progresiva con profundización de surcos y cisuras, adelgazamiento de las circunvoluciones y de los hipocampos y dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, disminución del peso encefálico rectifican lo hallado en un estudio previo realizado por Lopera (1999) de individuos en los que se había demostrado su condición de portadores de la mutación E280A de la PS1 en el cromosoma 14. Con respecto a la correlación existente entre peso del cerebro y duración de la enfermedad no encontramos correlación alguna coincidiendo con algunos estudios que indagaron sobre ello, Arantxa Guimerà (2002) afirma que existe una correlación negativa entre el peso del encéfalo y el tiempo de evolución de la enfermedad. Recientemente hallamos un resultado similar al nuestro, donde tampoco se pudo demostrar alguna relación entre el peso del cerebro y la duración de la enfermedad (Amstrong R.A., 2014). Por otro lado, la correlación existente

---

referida en esta investigación entre peso encefálico y peso de la fosa posterior no se encontró en la literatura científica resultados similares que pudiéramos comparar hallazgos.

En los casos E280A se identificó una relación inversa entre peso encefálico, duración de la enfermedad, y edad de muerte, lo que confirma lo descrito tradicionalmente para la EA, y es que los pacientes cuya edad al momento de la muerte es mayor han cursado con un cuadro demencial de mayor duración y éste se asocia con una pérdida de células nerviosas de gran magnitud. Es decir, lo que se observa en el cerebro de una persona que ha fallecido con EA es un cerebro que presenta una atrofia en la que las circunvoluciones quedan estrechadas y los surcos ensanchados, además de presentar un peso inferior y sufre la mayor pérdida neuronal en el córtex entorrinal, hipocampo, córtex parietal, temporal y frontal (West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC., 1994, 2000).

## ***6.CONCLUSIONES***



---

El presente trabajo se centró en el estudio de diversas variables que nos permitieran encontrar diferencias en la sintomatología de aquellos pacientes donantes que padecían DTAF (con mutación E280A) de aquellos que fueron diagnosticados con DTA+E (incluye la modalidad esporádica de la enfermedad). Las principales conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. Los pacientes diagnosticados E280A comienzan a sufrir la enfermedad antes de los 50 años y mueren antes de los 50 años, mientras la DTA+E aparece a edades mayores ( 65 años de edad).
2. Tener un antecedente familiar de E280A, te hace susceptible a padecer DTA con mutación E280A, mientras que los antecedentes personales (tabaquismo, alcoholismo) no influyen en el diagnóstico de la enfermedad.
3. Los marcadores comportamentales que mejor clasifican la muestra son las convulsiones, las mioclonías y los trastornos alimenticios.
4. Los donantes con E280A tienen tendencia a padecer convulsiones, mioclonías, en tanto que los DTA+E en su mayoría no lo padecen, pero sí suelen presentar trastornos alimenticios, y los E280A no.
5. La depresión es el mejor marcador conductual para establecer diagnóstico ya que los donantes diagnosticados con E280A tienden a padecer depresión mientras que los DTA+E no.
6. Los marcadores neuropsicológicos que mejor clasifican la muestra son la reiteración, la apraxia, los problemas de atención y la desorientación espacial

- 
7. La reiteración, la apraxia y los problemas de atención se da con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados con E280A, mientras que los donantes del grupo DTA+E padecen en mayor proporción desorientación espacial
  8. Los test que mejor discriminan el diagnóstico son test BLESSED y el Minimental
  9. la desinhibición es el mejor marcador neuropsiquiátricos para establecer diagnóstico ya que los pacientes E280A a no ser desinhibidos
  10. El reflejo de Glabella y la espasticidad son los marcadores neurológicos que mejor clasifican la muestra, ambos aparecen en mayor proporción en los donantes diagnosticados E280A.
  11. Existen diferencias neuropatológicas entre DTA+E y E280A que pueden estar asociadas a la fisiopatología de la forma hereditaria de E280A.
  12. El peso del cerebro y de la fosa posterior tienen una correlación sistemática. Es decir, que a mayor peso del cerebro, mayor peso de la fosa posterior y viceversa. Sin embargo, no existe una correlación clara entre peso fosa posterior y duración de la enfermedad.
  13. La variabilidad puede deberse a la coexistencia e interacción de la patología propia de la DTA con otras patologías.
  14. La DTA puede manifestarse clínicamente por «variedades» neocorticales que siguen pautas alejadas a la clínica tradicional.
  15. La heterogeneidad de la DTA obstaculiza realizar el diagnóstico de la misma y revela la factible intrusión de factores etiopatogénicos de diversa complejidad no hereditarios como genéticos.

---

A la vista de estas conclusiones, se plantean las siguientes recomendaciones:

1. Estudiar la línea genealógica de los pacientes con DTA+E mínimo una generación en cada sentido.
2. Hacer siempre exámenes de neuroimagen a los pacientes con DTA+E.
3. Profundizar en el estudio de otros subtipos factibles de DTA+E.
4. Continuar en la búsqueda de nuevos biomarcadores que complementen a los existentes y nos permitan realizar un diagnóstico preciso de la DTA+E sin tener que esperar la autopsia.
5. Seguir identificando grupos homogéneos de pacientes con DTAF, con la posibilidad de diseñar mejor la prevención, los ensayos clínicos y los tratamientos a que se someten estos pacientes.





## ***10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS***



- 
- Acosta-Baena N, S.-F. D.-G.-E. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol.*
- Aizenstein HJ1, N. R. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*, 509-17.
- Allegri R., e. a. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurol Arg*, 120-137.
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetic.*
- Apostolova L. G., (2006). American psychiatric association. (2000). diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, d.c.
- Arcos-Burgos, M., & Muenke, M. (2002). Genetics of population isolates. *Clinical Genetics.*
- Ardila A, Lopera F, Rosselli M, Moreno S, Madrigal L, et al. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. . *Arch Clin Neuropsychol.*
- Auer S, R. B. (1997). The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr.* .
- Böhm, P. e. (2005). Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y validez. *Revista de Neurología*, 402-411.
- Böhmm Peter y Peña-Casanova, J. (2000). La neuropsicología básica y aplicada a las demencias degenerativas primarias. *alzheimer. Realidades e investigación en demencia*, 4-11.
- Braak E., a. B. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer- related changes. *Acta Neuropathol*, 239-259.

- 
- Braak, h. y. (1991). neuropathological staging of alzheimer-related changes. . *acta neuropathol.*, 82:239-259.
- Buschke, H. K. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. . *Neurology* , 231-238.
- Carnero-Pardo, C. (2000). Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol*, 584-592.
- Castellani RJ et al . (2007). Neuropathology and treatment of alzheimer disease: did we lose the forest for the trees? . *Expert rev neurother* , 473-485.
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., & et al. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Med Colombo*.
- Cotman CW, B. N. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* , 295–301.
- Cruts M, V. B. (1998). Presenilin mutations in Alzheimer's disease. . *Hum Mutat.* , 183–90.
- Cuchillo-Ibañez I, et al. (2015). Avanzan en la validación de nuevos marcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Mol Neurodeger*.
- Cummings J, B. F. (1992). Dementia: Definition, Prevalence, Classification, and approach to diagnosis. *Dementia a clinical approach*, 1-94.
- Cummings JL, M. J. (2008). Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* , 49-60.
- De la Courte, A., Buée, L, David, J., Sergeant, N., Vermersch, P., pasquier, F., y Di Menza, C. (1998). Lack of continuum between cerebral aging and alzheimer's disease, as related by phf-tau and abeta biochem.
- De la Vega, R. y Zambrano, A. Alzheimer [en línea]. Circunvalación del Hipocampo, octubre 2013 [Consulta: 3 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>. (s.f.).

- 
- De Leon M. J, C. A. (1997). Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 183-190.
- Dubois B, F. H.-G. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* , 1118-1127.
- Fernandez Martinez, M. y. (2007). <http://www.revistaalzheimer.com/PDF/0177.pdf>.
- Ferri C. P. M. (2005). Global prevalence of dementia: a delphi consensus study the lancet. the lancet , 9503: 2112-2117).
- Fillenbaum, G. G., Belle, G., Morris, J. C, Mohs, R.C., & Mira, S.S., D. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimers Dement*, 96-109.
- Fisher, n., rourke, b., bieliauskas, l., giordani, p., & berent, s. y. (1996). Subgroups of patients with Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 349-370.
- Fundación Saldarriaga Concha y Fedesarrollo. (2015). *Misión Colombia Envejece: desafíos de una nueva sociedad*. Bogotá, D.C. Colombi: Editorial Fundación Saldarriaga Concha.
- Fyhn M, M. S. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. . *Science.* , 1258-1264.
- García-Ribas, Guillermo et al. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurología*, 308-317.
- Gearing M., e. a. (1995). The consortium to establish a registry for Alzheimer disease., neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology.*, 461-6.

- 
- Gómez J.F et al. (1995). Capacidad funcional en el anciano. Evaluación de la salud de los ancianos, 117-39.
- Gonzalez M., I. (2013). Tabaco y demencia Fumar incrementa, en ratones transgénicos, el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. MENTE Y CEREBRO XX.
- Green, J. (2000). *Neuropsychological Evaluation of the Older Adult. A Clinician's Guidebook.*
- Greicius, M.D., et al. (2012). Gender Modulates the APOE4 Effect in Healthy Older. *The Journal of Neuroscience*, 8254 - 8262.
- Grisolia, S. (24 de mayo de 2002). Hemeroteca de El País, pág. <http://elpais.com/diario/>.
- Guimerà, A., Gironès, X., & Cruz-Sánchez., F. F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *REV ESP PATOL*, 21-48.
- Ha°kansson K., E. A. (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ* .
- Hendrie HC, O. A. (2001). Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*, 739-747.
- Hita-Yañez E, A. M. (2013). Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep* ., 1327-34.
- Hom, J. (1992). General and specific cognitive dysfunctions in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 121-123.
- Hyman, B. T., & Trojanowski JQ. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1095-7.

- 
- Inés Moreno-González, et al. (Febrero de 2013). Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Communications*. Obtenido de <http://dx.doi.o>
- Jack CR, J. A. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 257-262.
- Joanette, Y., Ska, B., & Poissant, A. y. (1992). Heterogeneity of Alzheimer's Disease. Neuropsychological aspects of Alzheimer's disease: Evidence for inter- and intra-function heterogeneity, 33-42.
- Komarova NL, et al. (2011). High Degree of Heterogeneity in Alzheimer's Disease Progression Patterns. *PLoS Comput Biol* .
- Kramer PL, X. H.-L.-B. (2010). Alzheimer disease pathology in cognitively healthy elderly: A genome-wide study. *Neurobiol Aging*.
- Lautenschlager N.T., e. a. (1996). *Neurology.*, :641-50.
- Lemere C, L. F. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med*, 1146-50.
- Lendon C.L., e. a. (1997). Genetic association studies between dementia of the Alzheimer's type and three receptors for apolipoprotein E in a Caucasian population. *Neurosci Lett.*, 187-90.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment (4th Ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lindeboom J, W. H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. . *Eur J Pharmacol.* 83-6.
- Llibre R, J., & Guerra H, M. (2002). Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Med Gen Integr [online]*, 264-269.



- 
- Lopera F., et al. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. . JAMA, 793-799.
- Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer familiar. Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 163-188.
- Mahley RW, W. K. (2006). Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A., 5644-51.
- Martin et al. (27 de octubre de 1998). Obtenido de <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/demencias.htm#toc>
- Martín, A. (1990). The case for subgroups. En Schwartz (De): Modular deficits in Alzheimer-type dementia. Cambridge, MA, the MIT press, 144-175).
- Mayeux R, S. Y. (1985). Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. Neurology, 453-60.
- Mayeux R, S. Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med .
- McKhann G, D. D. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology.
- McKhann G., E. A. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 263-69.
- Morris MC, E. D. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol , 194-200.
- Mousavi-Nasab, S.-M.-H. K.-N.-G. (2012). The effects of marital status on episodic and semantic memory in healthy middle-aged and old individuals.

- 
- Pastor, P. R. (2003). Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology*, 163- 169.
- Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G., et al. (2003). Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred . *Annals of Neurology*,, 163- 169.
- Plaum. (2000). DSM-IV und Giusdlagen psychologisch-klimischer disgnostik?. *Zeitschrift fur differetielle und diagnostische psychologie*, 152-165.
- Prinz, P. N. (1982). Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurobio- logy of Aging*, 361-370.
- Reisberg B, F. S. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. . *Am J Psychiatry* 139: 1136-1139.
- Reisberg, B., & Ferris, S. Y. (1982 ). Signs,symptoms and course of age-associated cognitive decline. En Corkin y cols., (Eds): *Alzheimer's Disease: Areport of Progress in research . Aging* , 177-171.
- Reitz C, C. R. (2011). Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease . *Arch Neurol* , 99–106.
- Reitz C, H. L. (2009). Memory performance is related to amyloid and tau pathology in the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 715-721.
- Rodrigo, M. C. (2013). Trastornos del Sueño en las. [REV. MED. CLIN. CONDES, 452-462.
- Rosenberg, R. N. (2000). the molecular and genetic basis of ad: the end of the beginning. the 2000 wartenberg lecture. . *neurology* , 2045-2054.
- Scarmeas N, S. Y. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 216-25.
- Schwart, M. (1987). Focal cognitive deficits in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*,, :27-35.

- Selkoe, D. (2004). Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies.  
Ann Int Med, 627-38.
- Shastry, B. S. (1999). Genes and susceptible loci of Alzheimer's disease. : . Brain Res Bull, 121-7.
- Sloane, P. D. (2002). The public health impact of Alzheimer's disease: potential implication of treatment advances,. Annu.Rev.Public Health, 213-231.
- Storey E. et al. (2002). Patterns of cognitive impairment in alzheimer's disease: assessment and differential diagnosis. Front biosci, 155-184.
- The Clinical Dementia Rating (CDR) . (s.f.). copyrighted instrument of the Alzheimer's Diseases Research Center.
- Thies, W. (2013). Alzheimer's Association Report. Alzheimer's & Dementia, 208–245.
- Wei Xu et al. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. 2015. . J Neurol Neurosurg Psychiatry. Digital object identifier (doi): 10.1136/jnnp-2015-310548.
- Yu P, D. R. (2012). Enriching amnestic mild cognitive impairment populations for clinical trials: optimal combination of biomarkers to predict conversion to dementia. Journal of Alzheimer's Disease, 373-385.
- Zepeda, E. (2009). Caracterización de la enfermedad de Alzheimer en Nicaragua mediante parámetros clínicos, moleculares y de imagen. Encuentro, 94-98.