

Actualización sobre la Enfermedad de Alzheimer Alzheimer's Disease Updating

Autores: Dr. Eduardo Lemes Vázquez*, Dra. Aracelys Virgen Madrazo Mejías**.

* Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Hogar de Ancianos "Rogelio Rojas Tamayo". Colombia, Las Tunas.

** Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesora Instructora. Filial Universitaria Municipal de Salud. Colombia, Las Tunas.

Correspondencia a:

Dr. Eduardo Lemes Vázquez

E-mail: edolemes@ltu.sld.cu

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento neurodegenerativo progresivo, que afecta la memoria, el pensamiento, la conducta y la capacidad de realizar actividades diarias; constituyendo un creciente problema de salud en el orden médico, económico, social y humano. Pese a décadas de investigaciones, los médicos tienen pocos tratamientos para este tipo de demencia. Identificar a los pacientes que corren riesgo de sufrir la enfermedad ayudaría a tomar las medidas necesarias para prevenir o retrasar su aparición. Por tanto, es una necesidad urgente que se realicen investigaciones dirigidas a estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad, así como sus elementos epidemiológicos. Es por ello que en la presente revisión se abordan los aspectos relacionados con la epidemiología, los factores de riesgo, el diagnóstico y las estrategias actuales de tratamiento de esta patología.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER; ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA; DEMENCIA.

Descriptor: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

SUMMARY

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that affects memory, thought, behavior and the capacity of carrying out daily activities, constituting a growing health problem in the medical, economic, social and human order. In spite of decades of investigations, doctors have few treatments for this type of dementia. To identify the patients at risk of suffering this illness would help to take the necessary measures to prevent or to delay its appearance. Therefore, there is an urgent necessity to do research directed to estimate the prevalence and incidence of the disease, as well as its epidemic elements. That is why the aspects related to the epidemiology, risk factors, diagnosis and current strategies of treatment for this pathology are dealt with in the present revision.

Key words: ALZHEIMER'S DISEASE; NEURODEGENERATIVE DISEASE; DEMENTIA.

Descriptors: ALZHEIMER'S DISEASE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer fue descrita por vez primera por el neuropatólogo alemán *Alois Alzheimer* en 1906, quien siguió el curso clínico de una mujer, cuya demencia comenzó a los 51 años y que acabó con su vida 4½ años después. (1) Las demencias en general y la enfermedad de Alzheimer en particular, se han convertido en un problema creciente en el orden médico, de salud pública, social, y económico, específicamente en los países con una alta expectativa de vida como Cuba. Se calcula a nivel mundial 23,4 millones de personas con demencia, cifra que llegará a 42 millones de personas en el 2025. (2)

Se ha estimado que alrededor de 2 millones de personas tienen la enfermedad de Alzheimer en los Estados Unidos. Afecta entre 8 y 10 millones de personas en Asia, 5 millones en Europa y 1,5 millones en América del Sur. En Cuba, padecen la enfermedad de Alzheimer o una demencia relacionada, aproximadamente 100 mil personas. En más del 90% de los casos se desarrolla después de los 65 años, con una prevalencia que se duplica cada década sucesiva de la vida, desde un 10% entre los 60-70 años a un 40% en grupos de 80 o más años. (3)

Otro estudio estimó que en el año 2006 un 0,4% de la población mundial (unos 26,6 millones) se vería afligido por la enfermedad de Alzheimer, y que la prevalencia se cuadruplicaría a 106,6 millones para el año 2050. Tales estimaciones ubican la enfermedad de Alzheimer

entre las seis afecciones incluidas como un serio y creciente problema en el orden médico, económico, social y humano, en relación con la salud mental; y dadas las tendencias demográficas actuales, esta enfermedad ha sido llamada "la epidemia del siglo". (4)

Cuba es un país que envejece y por tanto el número de enfermos aumenta proporcionalmente, en el año 2008 los adultos mayores representaban el 16,4 por ciento. En los próximos 15 años, los mayores de 80 años van a aumentar de una forma acelerada y llegarán a casi medio millón de personas, en la cual el 40 por ciento va a padecer de enfermedad de Alzheimer. (2)

El Alzheimer fue la séptima causa de muerte en Estados Unidos en el 2006, el último año para el que se tienen estadísticas. (5)

La enfermedad fue la quinta causa de muerte entre personas de 65 años y más. Entre 2000 y 2006, la tasa de muerte por las principales enfermedades descendió: la de enfermedad cardíaca un 11,1%, la de cáncer mamario un 2,6%, la de cáncer de próstata un 8,7%, la de accidente cerebrovascular (ACV) un 18,2% y la del SIDA un 16,3%. Pero las muertes por Alzheimer subieron un 46,1% durante el período. (5)

Cuando el 3 de noviembre de 1906 Alois Alzheimer presentó en el 37mo Encuentro de los Psiquiatras de Alemania su comunicación "Acerca de una enfermedad peculiar del córtex cerebral", quizás no imaginó el impacto que en un futuro tendría este descubrimiento. En efecto, posiblemente sean pocas las entidades nosológicas que han experimentado en tan poco tiempo cambios conceptuales, etiológicos, patogénicos, de diagnóstico, pronósticos y terapéuticos tan significativos como el síndrome demencial y la enfermedad de Alzheimer (EA). (6)

Por tales motivos, y teniendo en cuenta experiencia profesional y personal, así como los escasos datos estadísticos que sobre esta afección se manejan en nuestro municipio, se realizó esta revisión bibliográfica, con el objetivo de brindar una actualización sobre esta enfermedad con los aspectos más novedosos de su manejo, utilizando Infomed como buscador de información.

DESARROLLO

Concepto: La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible. Se define por placas con depósitos extracelulares del péptido β -amiloide y la

formación intracelular de ovillos neurofibrilares, integrados por proteína tau hiperfosforilada (la cual se asocia al microtúbulo hiperfosforilado) y neuritas distróficas (tales como densidades sinápticas reducidas), particularmente en la región del cerebro involucrada en el aprendizaje y la memoria; todo lo cual conduce a incapacidad cognitiva y conductual grave y a la muerte. (7)

Factores de riesgo: La enfermedad es multifactorial, entre los factores de riesgo de naturaleza no genética ya demostrados están: la edad avanzada (en todos los estudios el riesgo de demencia se incrementa con la edad), historia de demencia en uno o más familiares de primer grado, género femenino (debido a que las mujeres generalmente viven más que los hombres, por lo tanto, tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, sobre todo después de los 80 años) y padecer síndrome Down (un gran número de estos pacientes desarrollan la enfermedad). (1-8)

Otros factores de riesgo son: bajo nivel de escolaridad, bajo cociente intelectual, infección herpética, exposición a agentes anestésicos, diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo, menopausia temprana espontánea o quirúrgica, deficiencia en folatos, hipertensión arterial en la edad adulta, enfermedad tiroidea, elevación de colesterol total y colesterol LDL, homocigótico para el gen de la apolipoproteína E4, antecedentes de trauma craneal (es posible que la presencia del alelo E4 modifique el riesgo, en el sentido de que el trauma craneal solo incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en los sujetos portadores de este alelo) y niveles altos de homocisteína (químico corporal que contribuye a enfermedades crónicas como la enfermedad cardíaca, la depresión y posiblemente la enfermedad de Alzheimer). (1-8)

Diagnóstico: El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer es clínico, no existen test de laboratorio que confirmen la presencia de la enfermedad, ya que la certeza, hasta ahora, se obtiene a través de la necropsia (autopsia). (8)

Como toda demencia, las manifestaciones clínicas dependerán de la magnitud y extensión de la región afectada, de la localización de la lesión (cortical o subcortical), y además del nivel intelectual del paciente, la ocupación, las características de la personalidad premórbida, las motivaciones y el grado de integración social. (1)

- Semiología psíquica: del 20 al 40% de los pacientes presentan un síndrome depresivo, síntomas psicóticos (del 30 al 50%) que no suelen correlacionarse con la gravedad de la

demencia, la agresividad y la agitación psicomotora están presentes en el 20% de los casos, y las alteraciones del sueño en alrededor del 40 al 70%. También aparecen con frecuencia *delirium*, deterioro progresivo de la memoria reciente, conductas desinhibidas o socialmente inadecuadas, cambios de personalidad y labilidad emocional.

- Semiología somática: cuadro afaso-apraxo-agnósico:

a) Afasia: alteración del lenguaje (comprender, denominar);

b) Apraxia: deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta;

c) Agnosia: fallo en el reconocimiento o la identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta. (1-8)

Los criterios para el diagnóstico de EA de uso más actual son los del National Institute of Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), que de forma resumida se presentan a continuación:

Enfermedad de Alzheimer probable:

1. Demencia establecida por el examen clínico y documentada por el mini examen del estado mental u otras pruebas similares.
2. Evidencia de déficits en 2 o más áreas de la cognición.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognoscitivas.
4. No hay trastornos de la conciencia.
5. Comienzo entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65.
6. Ausencia de enfermedad sistémica y de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir los trastornos mencionados.

Enfermedad de Alzheimer posible:

1. Demencia establecida.
2. Variaciones en el comienzo o en el curso clínico.
3. Presencia de enfermedad sistémica o de otra enfermedad cerebral, capaz de producir demencia, pero que no se considere causa de la misma.

Enfermedad de Alzheimer definida:

Presencia, además del cuadro clínico típico, de evidencia histopatológica, obtenida por biopsia o autopsia. (9)

Perspectivas del diagnóstico:

- Una nueva técnica de escáner del cerebro permite detectar mejor los primeros signos de la enfermedad de Alzheimer en personas que gozan de buena salud, pero que presentan síntomas de pérdida de memoria. Esta técnica de representación óptica por resonancia magnética, llamada imágenes con tensor de difusión (DTI-MRI), permite estudiar la materia blanca del encéfalo y de la médula espinal, observando la dirección y la velocidad de flujo de las moléculas de agua en las fibras nerviosas. Esto permite evaluar mejor la salud del cerebro de las personas que tienen pérdida de memoria, lo que debería ayudar a los médicos a poder diferenciar mejor entre los signos de envejecimiento y los primeros síntomas de Alzheimer. (10)

- Los científicos creen posible el desarrollo de un simple análisis de sangre capaz de predecir la enfermedad de Alzheimer, hasta diez años antes de que aparezcan los primeros síntomas. Ese optimismo se debe al descubrimiento de una proteína existente en el plasma sanguíneo llamada *clusterina*, que funciona como biomarcador de esa condición. Según un equipo del Instituto de Psiquiatría del King's College de Londres, los niveles de *clusterina* en la sangre aumentan muchos años antes de que se presenten los primeros síntomas de la enfermedad. Ello significa que midiendo los niveles de esa proteína en la corriente sanguínea, los médicos podrían en el futuro determinar las posibilidades que tiene un individuo de desarrollar Alzheimer. (11)

- Investigadores estadounidenses desarrollaron una forma de aprovechar el sistema inmune para evaluar la enfermedad de Alzheimer en las personas, un enfoque que aseguran que podría llevar al desarrollo en los próximos meses de un test sanguíneo para detectar la enfermedad. Un estudio sobre esta tecnología mostró que pudo detectar con precisión el Alzheimer en muestras de sangre de seis personas con la enfermedad. El equipo usó moléculas creadas en laboratorio para evaluar la presencia de anticuerpos específicos de la EA. Tres de ellas reaccionaron fuertemente a la sangre de seis pacientes con la condición, pero no a la de personas saludables. (12)

- En la búsqueda por una mejor prueba de exploración para la enfermedad de Alzheimer inicial, los investigadores creen que han hallado un marcador de cambios en el cerebro que precede el inicio de la enfermedad en cinco a diez años. Afirman que el indicador de problemas futuros es un cambio en los niveles de componentes específicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cerebro y en la médula espinal. Entre los pacientes que ya han

sido diagnosticados con deterioro cognitivo leve, un descenso en esos niveles parece ser una señal de Alzheimer años antes de que se desarrollen síntomas. (13)

- Un equipo de investigadores encuentran altos niveles de proteína β -amiloide en pacientes con una mutación en el gen PSEN1, muchos años antes del comienzo de los síntomas. El descubrimiento se ha hecho en pacientes con un tipo de Alzheimer temprano y hereditario, en el que aparece mutado el gen PSEN1. En uno de los estudios se analizaron diversos parámetros en 44 individuos de entre 18 y 26 años, de los cuales 20 tenían la mutación y 24 no. Los autores encontraron diferencias notables en la estructura y la función cerebral. Además, el análisis del líquido cefalorraquídeo mostró que los individuos con la mutación producían mayor cantidad de proteína β -amiloide, implicada en el depósito de placas amiloides en el cerebro que están asociadas con la degeneración de las estructuras neuronales. Este estudio ha identificado altos niveles de la proteína antes de que las placas se depositen en el cerebro, y por lo tanto mucho antes de que aparezca la enfermedad. (14)

Tratamiento: No existe tratamiento efectivo concluyente para el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer. Los objetivos actuales del tratamiento son restaurar habilidades cognitivas y funcionales, y retrasar en la medida de lo posible la progresión del deterioro. (1)

- Tratamiento no farmacológico. Lo ideal es que el paciente sea evaluado por un equipo multidisciplinario, ya que su manejo involucra distintos factores, como el apoyo a la familia, al cuidador y la estimulación física y mental. Para ello, se tendrá en cuenta lo siguiente:

- a) preparar un lugar grato donde el paciente se sienta a gusto y no esté expuesto a peligros;
- b) optimizar la seguridad, evitando que el paciente tenga que utilizar escaleras;
- c) mantener una adecuada alimentación e hidratación;
- d) utilizar la menor cantidad de medicamentos posibles;
- e) eliminar factores que puedan agitarlos y precipitar conductas agresivas;
- f) es importante el apoyo a la familia y al cuidador. (8)

Dieta

- Grasas

La gran mayoría de los estudios han encontrado que una ingestión baja en grasas saturadas y trans-insaturadas y alta en monoinsaturadas y poliinsaturadas ha sido asociada a un bajo riesgo de EA. Los mecanismos exactos que explican estas asociaciones entre los lípidos de la dieta y la EA son desconocidos. Esta relación podría ser explicada a través del papel de

los lípidos en las enfermedades vasculares; la ingestión elevada de ácidos grasos poliinsaturados y baja en saturados puede disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y potencialmente el riesgo de EA a través de mecanismos vasculares, reconocidos como factor de riesgo de esta enfermedad. (15)

El consumo de pescado, por la fuente fundamental de ácidos decosahexanoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), ha sido relacionado con un menor riesgo para la enfermedad y el deterioro cognitivo. (15)

- Vitaminas

Las vitaminas del complejo B (fundamentalmente B₆, ácido fólico y B₁₂) han sido estudiadas en relación con la EA, debido a su papel como cofactores en el metabolismo de la homocisteína. La deficiencia de estas vitaminas ha sido asociada al incremento de las concentraciones de homocisteína en diversos estudios. (15)

Existe un gran número de hechos que indican que el stress oxidativo está asociado al daño neuronal en la EA. De ahí que se plantea que las sustancias antioxidantes como las vitaminas E, C y carotenos, pueden reducir el daño neuronal. (15)

Una dieta rica en aceite de oliva, nueces, pescado, aves de corral y ciertas frutas y verduras podría tener un efecto poderoso en la prevención del mal de Alzheimer. Algunos alimentos, como los ácidos grasos saturados en la carne roja, vísceras o productos lácteos ricos en grasas como la mantequilla, deben ser evitados. Debido a que esta dieta es rica en alimentos buenos para el corazón, podría proteger al cerebro de apoplejías que lo podrían volver vulnerable a la EA. (16)

Tratamiento farmacológico: Los inhibidores de la colinesterasa son en la actualidad las drogas más utilizadas en el tratamiento sintomático de la enfermedad y con mejores resultados. La acetilcolina es sintetizada en las neuronas presinápticas de sus precursores colina acetilcolina, por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT); cuya actividad se encuentra reducida en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. (8)

Éstos fármacos incrementan la concentración local y la duración de la acetilcolina en la hendidura sináptica. Lo anterior explica que son, sobre todo, eficaces en las formas ligeras y moderadas de la enfermedad cuando aún persiste una cantidad suficiente de neuronas colinérgicas, y son considerados los de más eficacia terapéutica hasta el momento. (17)

Existen cuatro inhibidores de colinesterasa aprobados por la Agencia de Alimentos y

Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la EA: tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina (**tabla 1**). (18)

TABLA 1. Inhibidores de la acetil colinesterasa (17)

Fármaco	Dosis recomendada	Frecuencia de administración	Efectos adversos
Tacrine(Cognex)	80-160 mg	3-4 veces/día	Toxicidad hepática, síntomas digestivos, vértigos
Donezepil(Aricept)	5-10 mg	Dosis única	Síntomas digestivos, vértigos
Exelon (Rivastigmina)	4-12 mg	2 veces/día	Síntomas digestivos, vértigos
Galantamina (Reminyl)	40-120 mg	2-3 veces/día	Diarreas, calambres, rinitis

Tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas: El uso de los neurolépticos es controvertido. En general se reservan para el control de los pacientes con trastornos severos de conducta, agitación, agresividad, estados paranoides e insomnio. Los antipsicóticos más utilizados incluyen la tioridazina, el haloperidol, la clorpromacina y los agentes más recientes como la clozapina, la risperidona y la olanzapina. Las dosis deben ser las mínimas efectivas en cada caso, porque pueden producir somnolencia, confusión y síntomas extrapiramidales. El haloperidol produce menos somnolencia, pero más efectos extrapiramidales. (8-17)

Los ansiolíticos del tipo de las benzodiazepinas son menos efectivos, ya que pueden tener más alta probabilidad de efectos colaterales y más baja de beneficios que los antipsicóticos, pero pueden ser útiles para tranquilizar momentáneamente a un paciente que lo requiera. El

propranolol, la carbamazepina y el valproato de sodio han sido utilizados también para el control de la agitación y la conducta agresiva con buenos resultados. (8-17)

Perspectivas del tratamiento

- Una posible vacuna basada en un spray nasal podría proteger contra el mal de Alzheimer y daños cerebrovasculares. Investigadores del Departamento de Neurología de la Universidad de Tel Aviv, en Israel, crearon este esperanzador candidato vacunal para combatir ese tipo de demencia senil y otras enfermedades cerebrovasculares. Con parte de una droga previamente probada contra la influenza, los expertos lograron inducir una respuesta inmune contra las proteínas beta amiloides en modelos biológicos animales. Cuando la vacuna activa gran número de macrófagos, se elimina la acumulación de las proteínas beta amiloides en el sistema vascular cerebral, sirviendo para combatir el deterioro mental de personas con la enfermedad de Alzheimer y pueda reparar daños cerebrovasculares. (19)

- Estudios iniciales sugieren que un medicamento experimental contra el Alzheimer apunta a dos formas diferentes de la proteína beta amiloide, una señal de que el fármaco podría combatir al máximo culpable de la enfermedad neurodegenerativa. El bapineuzumab, en desarrollo por parte de Pfizer Inc y Johnson & Johnson, se encuentra entre los más avanzados en la búsqueda de tratamientos efectivos contra el Alzheimer. Un pequeño estudio con imágenes cerebrales demostró que el bapineuzumab podía reducir un 25% las marañas cerebrales de beta amiloide en 28 pacientes. (20)

- Expertos en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas han abogado por que la terapia combinada constituya el tratamiento de referencia en pacientes con Alzheimer. El tratamiento combinado (con la asociación de un inhibidor de la colinesterasa y memantina) ha demostrado una mejoría sintomática en aspectos cognitivos, conductuales y funcionales y en escalas de valoración global, en ensayos clínicos a 6 meses, por encima de la obtenida con el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa en monoterapia. (21)

- Un fármaco ampliamente utilizado para tratar las formas leves de demencia, incluyendo el mal de Alzheimer, también resultó eficaz en la reducción de esta enfermedad en una etapa avanzada, al contrario de lo que se pensaba hasta ahora. Durante un ensayo clínico realizado para este estudio, los pacientes que continuaron tomando el fármaco Aricept (donepezil) vieron menos disminuida de forma considerable su capacidad cognitiva, de

memoria, de orientación y los conocimientos lingüísticos que los que recibieron un placebo. (22)

- Ensayos preliminares realizados con una vacuna en fase experimental por investigadores del Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer del Instituto Karolinska, en Estocolmo, mostraron que previene la formación de placas beta amiloides en el cerebro, que se cree son responsables de la enfermedad de Alzheimer. La vacuna llamada CAD-156 no provocó efectos secundarios severos entre los participantes en el estudio con personas de entre 50 y 80 años que se encontraban en las primeras etapas de desarrollo de la enfermedad neurodegenerativa. En esta prueba de seguridad, algunas de las personas tratadas con la vacuna solo presentaron síntomas leves como un resfriado o erupción en la zona donde se aplicó la inyección. (23)

- Un suplemento nutricional podría mejorar la memoria de las personas afectadas de Enfermedad de Alzheimer, según un estudio publicado en "*Journal of Alzheimer's Disease*". El suplemento Souvenaid, en forma de bebida diaria, estimularía el crecimiento de nuevas sinapsis. El compuesto combina tres ingredientes: colina, uridina y ácidos grasos omega 3. Estos nutrientes, junto con otras proteínas, son esenciales para producir las membranas de las neuronas que forman las sinapsis. Para mostrar el efecto de la bebida sobre el cerebro, los pacientes se sometieron a electroencefalografías, que sugerían un efecto sobre la conectividad funcional cerebral. (24)

- Un grupo de científicos españoles ha diseñado la primera vacuna contra el Alzhéimer, capaz de prevenir la enfermedad o revertir sus manifestaciones cuando ya se ha desarrollado, tal y como evidenciaron los ensayos realizados en ratones transgénicos. El doctor Ramón Cacabelos, director del proyecto, presentó en rueda de prensa la vacuna EB-101 y la documentación científica, por la que obtuvo ya la patente para su fabricación en Estados Unidos, donde el grupo de científicos está gestionando con varias multinacionales el inicio de los estudios clínicos en humanos. (25)

- Fármacos experimentales para el Alzhéimer de Roche y Eli Lilly & Co fueron seleccionados para un ensayo clínico de alto perfil destinado a evaluar si es posible evitar que la enfermedad neurodegenerativa se desarrolle en pacientes de riesgo. El ensayo, que debe haber comenzado a inicios del año 2013, congregará a 160 pacientes en todo el mundo con mutaciones hereditarias del gen que normalmente provoca síntomas de Alzhéimer y cuya

edad puede tener un mínimo de 30 años. Los medicamentos escogidos para el estudio son el gantenerumab de Roche Holding AG y el solanezumab de Eli Lilly & Co. También está bajo consideración un segundo medicamento experimental de Lilly, que sería un inhibidor de betasecretasa, diseñado para reducir las proteínas beta amiloides producidas por el cuerpo y ralentizar la acumulación de plaquetas tóxicas en el cerebro vinculadas al Alzheimer. (26)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pérez Martínez Víctor T. Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2005 Ago [citado 2013 Ago 06]; 21(3-4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300017&lng=es. .
2. Morales Peralta Estela, Rojas Betancourt Iris A, Marcheco Teruel Beatriz. A propósito del artículo publicado: Teorías acerca de los mecanismos celulares y moleculares en la enfermedad de Alzheimer. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2013 Ago 06]; 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200011&lng=es.
3. Pérez Perdomo Marta, Llibre Rodríguez Juan de Jesús. Características sociodemográficas y nivel de sobrecarga de cuidadores de ancianos con Enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Enfermer [revista en la Internet]. 2010 Dic [citado 2013 Ago 06]; 26(3): 110-122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192010000300003&lng=es.
4. Rivero Arias Edmundo. Prion, ¿partícula proteica estable o transformación dinámica? Un nuevo enfoque sobre las enfermedades priónicas y la enfermedad de Alzheimer. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2010 Sep [citado 2013 Ago 06] ; 49(3): 262-267. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300005&lng=es.
5. Pérez Perdomo Marta. Las intervenciones dirigidas a los cuidadores de adultos mayores con enfermedad de alzheimer. Rev haban cienc méd [revista en la Internet]. 2008 Sep [citado 2013 Ago 06]; 7(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000300009&lng=es.

6. Llibre Rodríguez Juan de J. La enfermedad de Alzheimer en los umbrales del siglo XXI. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 1998 Dic [citado 2013 Ago 06] ; 17(3): 189-189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001998000300001&lng=es.
7. Fernández Verdecia, C.; Díaz Del Guante, M.; Castillo Díaz, L.; Álvarez Blanco, J. Neurogénesis como diana terapéutica para la Enfermedad de Alzheimer [en línea]. Revista Neurología (CU) 49(4):193-201,2009. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4904/bc040193.pdf>
8. Álvarez Sintés, R. Atención al adulto mayor. En: Medicina General Integral Vol.1. Salud y Medicina. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2008: p. 274-309.
9. Llibre Rodríguez, J.; Guerra Hernández, M. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. Revista Cubana de Medicina vol.38 no.2 (abr.-jun. 1999). Ciudad de La Habana. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol38_2_99/med07299.htm .
10. AUTOCAT [en línea] Escáner detecta primeros signos de la Enfermedad de Alzheimer. Washington, enero 7/2010 (AFP). Disponible en: <http://www.neurology.org>.
11. AUTOCAT [en línea] Un análisis de sangre podría predecir la enfermedad de Alzheimer. Londres, julio 8/2010 (EFE). Disponible en: <http://www.archpsyc.ama-assn.org>.
12. AUTOCAT [en línea] Desarrollan nuevo test sanguíneo para detectar la enfermedad de Alzheimer. Chicago, diciembre 7/2011 (Reuters). Disponible en: <http://www.boletinodia.sld.cu>.
13. Buchhave, P.; Minthon, L.; Zetterberg, H.; Wallin, A.; Blennow, K.; Hansson, O. *Cerebrospinal Fluid Levels of β -Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia* [en línea]. Archives of General Psychiatry 69(1):98-106, 2012. Disponible en: <http://www.archpsyc.ama-assn.org>.
14. Reiman, E.; Quiroz, Y.; Fleisher, A.; Chen, K.; Velez Pardo, C.; Jimenez Del Rio, M.; et. al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. The Lancet Neurology 2012, doi:10.1016/S1474-4422(12)70228-4. Disponible en: <http://www.thelancet.com>.

15. Lanyau Domínguez, Y. La dieta en la enfermedad de Alzheimer [en línea]. Revista Cubana de Salud Pública vol.35 no.4 (oct.-dic. 2009). Ciudad de La Habana. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662009000400007&script=sci_arttext
16. AUTOCAT [en línea] Descubren nuevo gen con riesgo de Alzheimer. Chicago, abril 14/2010 (Reuters). Disponible en: <http://www.boletinaldia.sld.cu>.
17. Lliebre Rodríguez, J; Guerra Hernández, M. Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer [en línea] octubre 2002. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000400007
18. LLibre Guerra Juan Carlos, Guerra Hernández Milagros A., Perera Miniet Elianne. Comportamiento del síndrome demencial y la enfermedad de alzheimer. Rev haban cienc méd [revista en la Internet]. 2008 Mar [citado 2013 Ago 06] ; 7(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000100008&lng=es.
19. Sotolongo Arró Olga, Rodríguez Blanco Lidia. Prevalencia del síndrome demencial y la enfermedad de Alzheimer en pacientes del policlínico "Pedro Fonseca". Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2012 Dic [citado 2013 Ago 06] ; 28(4): 694-702. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400012&lng=es
20. Brito Sosa Germán, Iraizoz Barrios Ana María. Valoración biopsicosocial del adulto mayor desde un enfoque bioético en una población cubana. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2012 Dic [citado 2013 Ago 06] ; 28(4): 630-648. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400007&lng=es.
21. Lanyau Domínguez Yeneisy. La dieta en la enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Salud Pública [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2013 Ago 06] ; 35(4): 55-64. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000400007&lng=es.
22. Howard,R.; McShane,R.; Lindesay,J.; Ritchie,C.; Baldwin,A.; Barber,R. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893-903 Mar 8, 2012. Disponible en: <http://www.nejm.org>.
23. Winblad, B.; Andreasen, N.; Minthon, L.; Floesser, A.; Imbert, G.; Dumortier,T. Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *The Lancet Neurology*, 6 jun 2012. Disponible en: <http://www.thelancet.com>.

24. Scheltens, P.; Twisk, J.; Blesa, R.; Scarpini, E.; Von Arnim, C.; Bongers, A.; et al. Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012. Disponible en: <http://iospress.metapress.com>.
25. Reynaldo Fernández Gledys, Pardo Andréu Gilberto, Guevara García Mariela, Cascudo Barral Niurka, Carrasco García Maira Rosa. Teorías acerca de los mecanismos celulares y moleculares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev cubana med [revista en la Internet]*. 2008 Sep [citado 2013 Ago 06] ; 47(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300008&lng=es..
26. Domínguez Monterroza Andy, Garzón-Alvarado Diego. Comportamiento fractal espacial en la expansión de la distribución del flujo sanguíneo cerebral en Alzheimer. *Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]*. 2011 Sep [citado 2013 Ago 06] ; 30(3): 424-438. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002011000300012&lng=es.