



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE SICOLOGÍA CLÍNICA

**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL MODELO DE INFLAMACIÓN
MICROGLIAL VS. EL MODELO DE DEPÓSITO AMILOIDAL EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y
PROPUESTA NEUROPSICOLÓGICA DE ABORDAJE**

**TRABAJO DE TITULACIÓN O PROYECTO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
SICÓLOGA CLÍNICA**

AUTOR: SILVANA LIZETH CAMPOVERDE NARVÁEZ

DIRECTOR: DR. LAURO ESTEBAN CAÑIZARES ABRIL., MSc.

CUENCA-ECUADOR

2021

*Yo me gradúe en los
50 años de La Cato!*

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Análisis comparativo entre el modelo de inflamación microglial vs. el modelo de depósito amiloidal en la enfermedad de Alzheimer: revisión bibliográfica y propuesta neuropsicológica de abordaje

Comparative analysis between microglial inflammation model vs. amyloid deposit model in Alzheimer's disease: bibliographic review and neuropsychological approach proposal

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y el deterioro cognitivo representan algunas de las condiciones neuropatológicas de mayor impacto a escala global, la demencia constituye una de las principales causas de mortalidad del grupo poblacional de adultos mayores a nivel mundial, el factor de riesgo principal está asociado con la edad. Se caracteriza por la presencia de pérdida de conexiones nerviosas, placas cerebrales, entrelazamientos e inflamación. Clínicamente se distingue por el deterioro gradual de la pérdida de la memoria y la función cognitiva en general correlacionada con diferentes estructuras cerebrales siendo la corteza cerebral el sustrato biológico esencial, es de instauración insidiosa y evolución progresiva. En este sentido, el objetivo del presente estudio pretendió ejecutar un análisis comparativo mediante una revisión bibliográfica sistematizada de los principales aportes teóricos y empíricos proporcionados por el modelo de inflamación microglial y el modelo de depósito amiloidal en el entendimiento de las principales características patológicas las cuales se cree son el sello distintivo de esta patología neurodegenerativa que definen la enfermedad de Alzheimer. Considerando la importancia del estudio el cual contribuye a la conceptualización de la enfermedad de Alzheimer desde una visión de la caracterización etiopatogénica en el diseño de una lectura oportuna, se refleja que son grandes los nuevos desafíos por abordar en el campo neuropsicológico, entre ellos aquellos que están relacionados con el progreso de enfermedades neurodegenerativas, declive cognitivo, el cuidador y su sistema familiar, intervención terapéutica.

Palabras clave

Enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, inflamación microglial, depósito amiloidal, neurorehabilitación.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Abstract

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and cognitive impairment represent some of the neuropathological conditions with the greatest impact on a global scale, dementia constitutes one of the main causes of mortality in the population group of elder adults worldwide, the main risk factor it is associated with age. It is characterized by the presence of loss of nerve connections, brain plaques, entanglements, and inflammation. Clinically, it is distinguished by the gradual deterioration of memory loss and cognitive function in general correlated with different brain structures, the cerebral cortex being the essential biological substrate, it is insidious in its establishment and progressive evolution. In this sense, the objective of the present study was to carry out a comparative analysis by means of a systematized bibliographic review of the main theoretical and empirical contributions provided by the microglial inflammation model and the amyloidal deposit model in the understanding of the main pathological characteristics which are believed to be the hallmark of this neurodegenerative pathology that defines Alzheimer's disease. Considering the importance of the study, which contributes to the conceptualization of Alzheimer's disease from a viewpoint of the etiopathogenic characterization in the design of a propitious literary review, it is reflected that there are great new challenges to be addressed in the neuropsychological field, including those that are related to the progress of neurodegenerative diseases, cognitive decline, the caregiver and their family system, therapeutic intervention.

Keywords

Neurodegenerative disease, cognitive impairment, microglial inflammation, amyloid deposit, neurorehabilitation.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y el deterioro cognitivo representan algunas de las condiciones neuropatológicas de mayor impacto que han generado un grave efecto sobre la calidad de vida del adulto mayor alrededor del mundo, por lo que han marcado especial interés en su estudio en el campo de la neurociencia, debido a que la degeneración neuronal progresiva de poblaciones vulnerables interfiere de manera significativa, impidiendo un desenvolvimiento eficaz en diferentes contextos cotidianos, por lo que se convierte en un problema a escala global que afecta directamente a la salud mental de estas personas y quienes lo rodean (Arriagada, 2016).

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS,2014) establece que la enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y la define como un “síndrome causado por una enfermedad del cerebro usualmente de naturaleza crónica o progresiva en la cual hay una alteración de múltiples funciones corticales superiores, incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender y de realizar cálculos, y la toma de decisiones”.

A su vez, también el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), indica que las características del Alzheimer reflejan la presencia de dos estructuras aberrantes a nivel cerebral; las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como la pérdida de sinapsis (sinaptopatía), fundamentalmente entre neuronas hipocampales y corticales en conjunto con una considerable neurodegeneración (Medina et al., 2017).

Se estima que la demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas, de las cuales “alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios, por lo que se prevé que la cifra se duplicará en los próximos 20 años, con 65.7 millones para el 2030 y 115.4 millones en 2050”. En 2011, se calculó que, a nivel mundial, 35.600 millones de personas vivían con demencia, estudios epidemiológicos indican que se espera que este número aumente de manera alarmante. Las Naciones Unidas han manifestado que los trastornos mentales y neurológicos, incluyendo el Alzheimer, son una causa importante de morbilidad y contribuyen a la carga mundial de enfermedades no transmisibles siendo un reto para el siglo XXI (OMS, 2014).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Por su parte, “la prevalencia de síndrome demencial en América Latina y el Caribe es alta; por cada 100 adultos de 60 años y más, con un estimado de crecimiento en el número de personas con demencia entre el 2001 y el 2040 del 77 % en los países del cono sur americano (Argentina y Chile) y de 134 % a 146 % de incremento en el resto de América Latina, por lo que sobrepasará al de cualquier otra región del mundo. De 3,4 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe en la actualidad, la cifra se incrementará a 4,1 millones para el 2020 y a 9,1 millones en el 2040, es decir, será similar al de Norteamérica” (Llibre y Gutiérrez, 2014).

De la misma forma, en nuestro país, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) proporciona cifras registradas respecto a pacientes con enfermedad degenerativa, estipulando que el “Ecuador está constituido por aproximadamente 941.000 personas mayores de 65 años de edad, lo que representaría el 7% de la población total, y se proyecta que para el año 2050 habrá más de 3.000.000, llegando al 18%. Se calcula que en la provincia del Azuay existen aproximadamente 17.696 adultos mayores, entre las edades de 65 a 99 años; esta población representaría el 7,8%. En complemento, un estudio realizado en el Hospital del IESS Cuenca 2010 reporta un 17.1% sufren demencia” (Quizhpi et al., 2013).

A través de los hallazgos encontrados, el presente estudio tiene como objetivo ejecutar un análisis comparativo mediante una revisión bibliográfica sistematizada de los principales aportes teóricos y empíricos proporcionados por el modelo de inflamación microglial y el modelo de depósito amiloide en el entendimiento de los factores causales de la enfermedad de Alzheimer, para ello, se pretende recopilar estudios neurocientíficos sobre los modelos tanto de inflamación microglial como de placas amiloides en asociación al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas; analizar desde la objetividad argumentativa los beneficios y limitaciones de los modelos propuestos a fin de explicar en base a hallazgos empíricos y evidencia científica los factores neurobiológicos causales de la enfermedad de Alzheimer y proponer un modelo de neurorehabilitación aplicable a la población ecuatoriana que padezca de estas condiciones en base al análisis comparativo desarrollado mediante modelos cognitivo-conductuales, neuropsicológicos y farmacológicos.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Método

La presente investigación bibliográfica representa un estudio cualitativo, descriptivo y retrospectivo que inicialmente describe un desarrollo conceptual sobre las enfermedades neurodegenerativas de mayor impacto, posteriormente se describen las principales características de los modelos causales con mayor respaldo científico en relación al desarrollo de patologías neurodegenerativas (modelo de placas amiloides y modelo de inflamación microglial respectivamente). Subsecuentemente, se presentan una serie de investigaciones orientadas al entendimiento sobre el origen de estas patologías, tras lo cual se ha desarrollado una selección de artículos científicos actualizados y organizados de acuerdo a los modelos previamente descritos, que han permitido analizar comparativamente y de manera objetiva, los beneficios y limitaciones que presenta cada uno respecto del otro y también en relación a otros modelos. El último capítulo de nuestra revisión bibliográfica expone una propuesta de neurorehabilitación en base a modelos cognitivo-conductuales, neuropsicológicos y farmacológicos que integra los conocimientos abordados con anterioridad y aplicable a la población afectada en nuestro contexto.

La bibliografía seleccionada integró artículos en inglés y español publicados durante los últimos 10 años respecto de los dos modelos planteados, que se hayan realizado en instituciones de psicología clínica, neurológicas o de neurociencias médicas a nivel mundial. Los estudios estuvieron focalizados en pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Deterioro Cognitivo, y la enfermedad de Parkinson. Se incluyeron también estudios que proporcionaron evidencia empírica a nivel investigativo o clínico sobre los modelos de inflamación microglial y de depósito amiloidal. No se integraron aquellos artículos que estén fuera del rango de los últimos 10 años de publicación, tampoco se incluyeron estudios que no aborden la neurodegeneración; así mismo, no se emplearon artículos que no determinen las posibles causas de estas enfermedades; se utilizaron fuentes académicas como PubMed, APA PsycNet, Scopus, Elsevier, SciELO, Redalyc, EBSCO, repositorios universitarios, bibliotecas virtuales, entre otras. Las palabras clave utilizadas en el proceso de recopilación correspondieron a: enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, inflamación microglial, depósito amiloidal, neurorehabilitación.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Desarrollo

Enfermedades neurodegenerativas: una aproximación teórica desde la neuropsicología y la psicología clínica

Las enfermedades neurodegenerativas son condiciones neuropatológicas que afectan al sistema nervioso central (SNC), están relacionadas con la muerte neuronal, representan una de las causas más comunes de deterioro cognitivo y creciente morbilidad y mortalidad que atacan particularmente a los adultos mayores a nivel mundial; algunas de ellas son la Enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la Enfermedad de Huntington, condiciones que afectan de manera significativa tanto la salud física como mental de los pacientes. Diversas áreas en las que estas personas se desenvuelven cotidianamente también se ven afectadas; sin embargo, pese al desarrollo prolongado de estas enfermedades, la esperanza de vida no se reduce de manera directa, aunque dichas condiciones se convierten en potenciales factores predisponentes a sufrir otras enfermedades (Kovacs, 2017).

Las principales manifestaciones sintomatológicas de las enfermedades neurodegenerativas se reflejan en aspectos tales como un deterioro neurológico progresivo, fallos en la articulación lingüística, fallos en la organización psicomotriz, desinterés, agitación, en lo que respecta al espectro emocional, se reflejan sensaciones de frustración, irritabilidad, apatía, labilidad emocional, alteraciones del sueño, sentimientos de inutilidad, otras alteraciones relacionadas se evidencian en la pérdida de la capacidad de juicio, descuido de la higiene personal, cefaleas, afasias, problemas de inclusión a la sociedad y aislamiento. Es importante considerar que los síntomas se manifestarán de forma diferente y variada en cada uno de los individuos (Erkinen et al., 2018).

Si bien estas enfermedades poseen una etiología relativamente desconocida, se han considerado la presencia de diversos factores que predisponen su aparición, como, por ejemplo; causas genéticas, ambientales, socioculturales, entre otras. Entre los componentes cerebrales que principalmente se encuentran afectados de forma primaria está la corteza cerebral; lo que conlleva a la alteración de funciones cognitivas superiores, generando un malestar significativo tanto para la persona quien la padece, como a su entorno familiar. Cabe mencionar que, entre las principales enfermedades neurodegenerativas, las de mayor impacto se asocian con la enfermedad de Alzheimer, que a su vez representa el tipo de demencia más frecuente (Arriagada, 2016).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Por su parte, los avances científicos han tratado de diseñar una variedad de modelos de tratamiento para afrontar de manera adecuada las diferentes enfermedades neurodegenerativas que inciden de manera relevante en la vida del paciente; tales tratamientos no necesariamente detienen por completo el progreso de estas patologías, por lo que se han centrado en prevenir el desarrollo insidioso de los mismos, ralentizando de forma eficaz los síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que se pueden manifestar en el desarrollo de la enfermedad a medida que va avanzando, además de promover que las personas desarrollen óptimas condiciones y calidad de vida, previniendo complicaciones futuras y generando el entrenamiento de aquellas destrezas que se conservan (Erkkinen et al.,2018).

Deterioro cognitivo leve y moderado

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como la disminución sostenida de las diferentes funciones cognitivas superiores, con la particularidad de que no son consideradas severas para determinarla como una demencia. De acuerdo a diferentes estudios efectuados se ha considerado que el 15% de las personas que padecen esta enfermedad evolucionan significativamente de manera anual, por lo tanto, se considera al DCL como un estado de transición para la determinación entre envejecimiento normal y demencia especialmente de la enfermedad de Alzheimer, puesto que las demencias son consideradas como una de las primeras causas incapacitantes en el adulto mayor (Montenegro et al., 2012).

Los pacientes con DCL suelen manifestar quejas subjetivas de memoria con un declive de las funciones cognitivas, irritabilidad, dificultades de concentración, problemas de lenguaje, cambios en el estado de ánimo, desinterés por actividades que antes eran consideradas placenteras, pero no cumple los criterios para calificarla como una demencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS,2014) gracias a estudios observacionales ha generado una serie de directrices con el objetivo de proteger al cerebro humano de esta enfermedad y mantenerle activo a fin de disminuir el riesgo de un deterioro cognitivo, se recomienda entonces dejar el consumo excesivo de tabaco y bebidas alcohólicas, realizar actividad física, implementar una alimentación saludable, ofrecer un entrenamiento cognitivo oportuno, manejo de enfermedades propias de la edad.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10, 2000) determina los siguientes criterios para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, dificultades significativas en las áreas relacionadas con la memoria, pensamiento, lenguaje, atención, funcionamiento visoespacial; dificultades de aprendizaje; disminución en cuanto a la capacidad cognoscitiva; fatiga mental para llevar a cabo actividades mentales; se debe realizar el diagnóstico en asociación de algún tipo de trastorno físico para su determinación, los criterios establecidos en el mismo encaminan de manera mucho más eficiente a obtener un diagnóstico más acertado.

Hoy en día existen una serie de métodos de cribaje que orientan a comprender de manera mucho más eficiente y objetiva pacientes que con mayor probabilidad pueden padecer un DCL, entre ellos se puede mencionar los test cognitivos breves como es el “Mini Mental State Examination y Miniexamen Cognitivo de Lobo”; “Test de la alteración de la memoria”, “Fototest o Test de las Fotos”; test autoadministrados etc., son algunos de la amplia gama de instrumentos con los que se puede realizar una detección acerca del mismo, cabe mencionar que cada uno cuenta con características particulares que favorecerán a la obtención de resultados adecuados para un diagnóstico que encamina a la determinación oportuna de esta enfermedad a fin de evitar complicaciones posteriores (Freire, 2017).

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, 2014) el deterioro cognitivo moderado se caracteriza principalmente porque una persona particularmente cercana al paciente tiene la sospecha de que presenta un deterioro modesto en el desempeño cognitivo, en donde el paciente necesita la ayuda de otros para efectuar diversas actividades básicas incluso aquellas que tienen que ver con su vestimenta y alimentación cotidiana. Finalmente cabe mencionar que cuando el individuo depende en su totalidad de otros familiares para desenvolverse el deterioro cognitivo es grave, sin embargo, es importante mencionar que para su determinación se debe considerar la frecuencia e intensidad con la que se presenta la sintomatología.

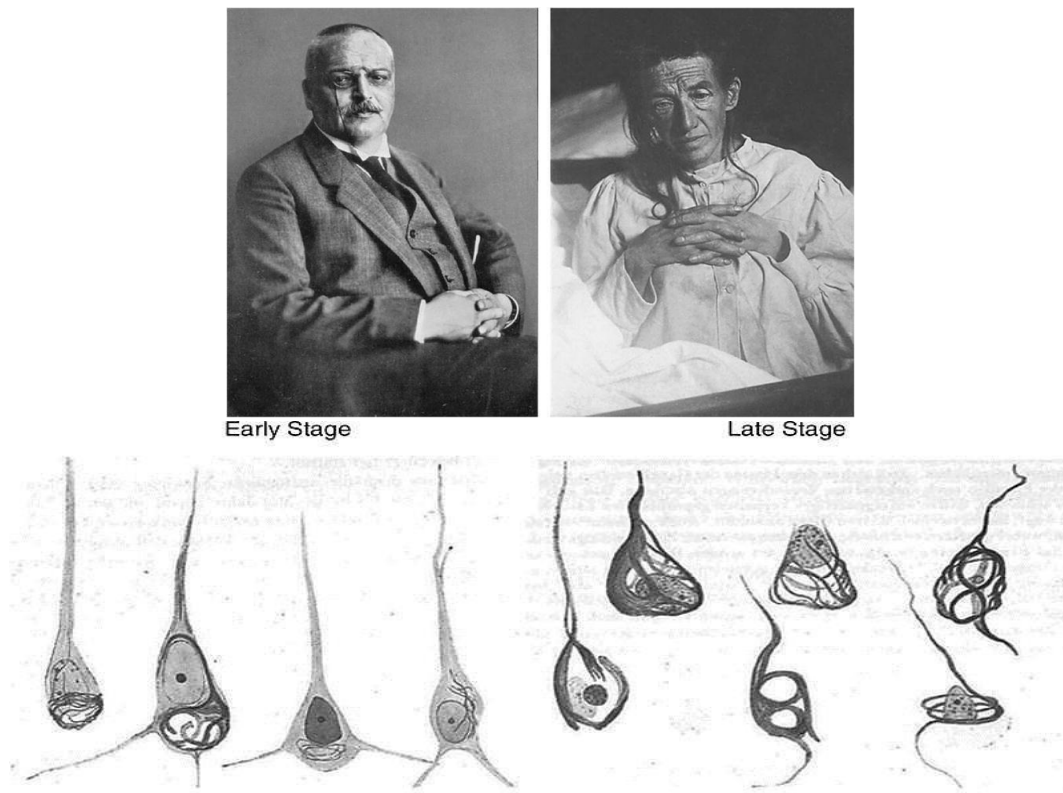
MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer fue descubierto por el neurólogo y psiquiatra Aloysius Alois Alzheimer, que en 1888 se desempeñaba como médico en el Hospital Psiquiátrico de Frankfurt y que a su vez fue quien logró identificar las lesiones patológicas de esta enfermedad a través de un estudio clínico con una de sus pacientes: *Auguste D.*, una mujer con deterioro cognitivo, alucinaciones, problemas de articulación lingüística y desorientación. La preparación histológica cerebral de la paciente, delató la presencia de atrofia cerebral y una notoria presencia de placas y filamentos proteicos que explicarían la sintomatología descrita (ver gráfico 1). Aloysius Alzheimer se convirtió en un investigador destacado en el estudio de esta enfermedad, que ahora lleva su nombre, y a la que posteriormente Kraepelin acuñara el epónimo, marcando así, un gran legado en el campo de la investigación neurodegenerativa hasta el día de hoy. Desde ese entonces, se han propuesto tanto diversos modelos causales, como formas de tratamiento que intentan abordar y entender a mayor profundidad tan misteriosa enfermedad (Custodio et al.,2018).

Gráfico 1.

Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer



Nota. Alois Alzheimer junto a su paciente *Auguste D.* Los bocetos de preparación histológica cerebral reflejan atrofia cerebral durante una etapa temprana y tardía de la enfermedad (Bondi et al., 2017).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad de Alzheimer se define como el tipo de demencia más común, en tanto afecta a millones de personas en el mundo, se caracteriza por la presencia de pérdida de conexiones nerviosas, placas cerebrales, entrelazamientos e inflamación. Clínicamente se distingue por el deterioro gradual de la pérdida de la memoria y la función cognitiva en general; es de instauración insidiosa y evolución progresiva. Las causas de esta enfermedad neurodegenerativa son aún desconocidas, sin embargo, se ha considerado que el factor de riesgo principal de esta patología está asociado con la edad, se pueden mencionar también otros factores que determinarían su desarrollo como ciertas predisposiciones genéticas, ambientales, traumatismos craneoencefálicos, antecedentes familiares, bajo nivel educativo, entre otros (Garre, 2018).

El cuadro sintomatológico más notorio de esta enfermedad, enfatiza en la incapacidad para la adquisición de nuevas memorias y la pérdida exponencial de recuerdos retrógrados autobiográficos (memoria a largo plazo), además de apatía, fatigabilidad, cambios de humor, anhedonia, insomnio, alteraciones en las funciones intelectuales, cambios comportamentales y fallos en las funciones ejecutivas, memoria episódica, áreas viso espaciales, deterioro funcional que ocasionalmente conlleva a una desadaptación significativa en el ámbito laboral, social, familiar y académico. En sus fases finales, el paciente puede volverse totalmente dependiente y sus funciones cognitivas y vitales (reguladas por el tallo encefálico) están deterioradas significativamente, conduciéndolo a una muerte inminente (Albert et al., 2014).

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10, 2000) establece los siguientes criterios para la demencia: un deterioro significativo de la memoria, especialmente en la adquisición de nueva información y en ciertas ocasiones para su evocación que puede manifestarse de manera leve, moderada o grave; por otra parte, se enfatiza también en el déficit en las habilidades cognoscitivas tales como la planificación, organización y procesamiento general de información. Cabe mencionar también, que, en el proceso de diagnóstico, se han de descartar causas reversibles o factores asociados a un proceso de envejecimiento normal, por ello la importancia de su forma de aparición y la clínica sintomatológica que presenta.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Múltiples investigaciones han pretendido ofrecer un panorama mucho más amplio en cuanto al tratamiento de esta enfermedad, por lo que continua siendo uno de los estándares analíticos principales dentro del área científica, no obstante, se conoce que no existe cura específica para la misma, sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado tanto fármacos que pretenden controlar el incremento de su sintomatología, así como programas de entrenamiento neurocognitivo y estimulación neuroplástica que persiguen la prevención y el abordaje de los problemas cognitivos, conductuales y emocionales manifiestos, fortaleciendo la importancia del papel que poseen las intervenciones psicoterapéuticas dentro del mismo, entendiendo entonces que el trabajo multidisciplinario ofrece, desde diversas áreas, una calidad de vida digna para el paciente y sus cuidadores; quienes deben también velar por su salud, puesto que son personas que dedican la mayor parte de su tiempo al cuidado pertinente de los pacientes afectados (García, 2015).

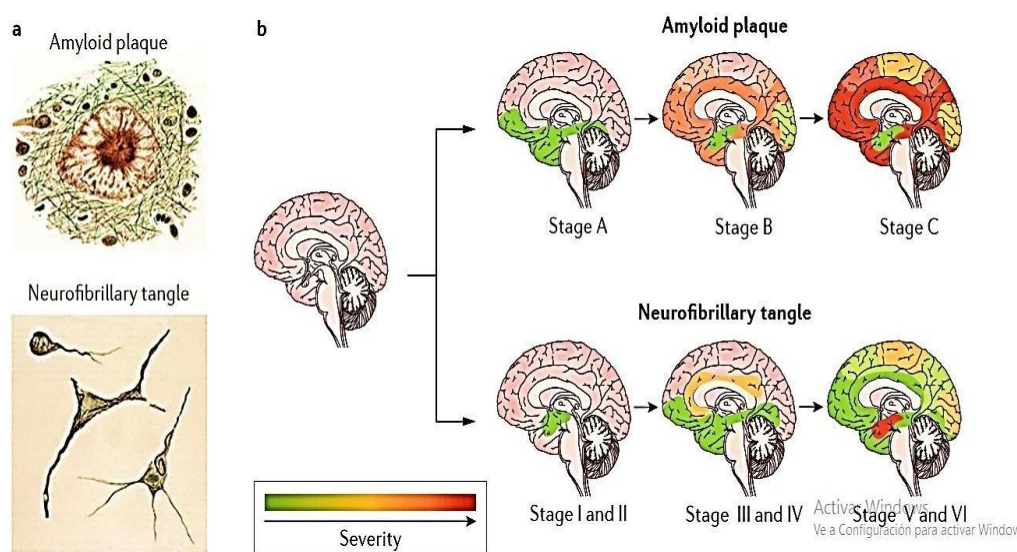
Principales modelos causales de la enfermedad de Alzheimer

Las características patológicas fundamentales que definen la enfermedad de Alzheimer comprenden aquellas que están relacionadas con el depósito de placas beta amiloides ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares (proteína Tau) respectivamente, en el cerebro humano (ver gráfico 2), las cuales se cree son el sello distintivo de esta patología neurodegenerativa, por lo que resulta de vital importancia identificarlos adecuadamente, en tanto constituyen dos hipótesis que han marcado especial interés dentro de este campo de estudio puesto que cada uno, de estos modelos establecen supuestos que permiten comprender el complejo proceso neurodegenerativo del Alzheimer desde diferentes perspectivas (Folch et al., 2018). En complemento, la hipótesis sobre inflamación microglial parece jugar un rol de elevado interés en el entendimiento de esta enfermedad. En este sentido, a continuación, se desarrolla un marco conceptual que permita al lector familiarizarse de manera objetiva con los modelos aquí descritos y sus principales características.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gráfico 2.

Características patológicas de la enfermedad de Alzheimer



Nota. Depósito amiloide y ovillos neurofibrilares en el lóbulo frontal, temporal, hipocampo y sistema límbico. Los ovillos neurofibrilares se desarrollan en los lóbulos temporales mediales y el hipocampo esparciéndose gradualmente a otras áreas del neocórtex. (Colin et al., 2015, p.2)

Modelo de Depósito Amiloide

El término “amiloide” se deriva del griego “amylon” = almidón, y fue empleado en 1854 por Rudolph Virchow, médico alemán que tras un estudio llevado a cabo con tejidos cerebrales, logra identificar la presencia de cambios en el color de los mismos (yodo - ácido sulfúrico); este hecho orientó a la determinación de que la sustancia empleada era celulosa debido a que producía anormalidad macroscópica y estaba presente en la mayor parte de patologías inflamatorias, además de su curioso parecido al almidón (Nishitsuji et al., 2016).

En 1859, fue Friedrich y Kekule, quienes proponen sus estudios de tinción en proteínas con secciones de tejidos, sugiriendo que la naturaleza del amiloide es proteica, además de que particularmente no contenían una organización. Fue entonces, en la década de 1890 cuando se llevan a cabo estudios observacionales con mamíferos (caballos, conejos y ratones) que fueron inmunizados con sueros y antígenos, los cuales desarrollaron depósitos amiloides. Más tarde en 1959, se enfatiza en el estudio de las fibras amiloides, las cuales se asocian con la mayor parte de enfermedades humanas, entre ellas el Alzheimer, en 1970 fue cuando se aisló el primer péptido amiloide (Kisilevsky et al., 2016).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En 1984, se propone por primera vez que la enfermedad de Alzheimer es un tipo de afección ocasionada por la acumulación de estas placas en el cerebro, esto se fundamenta gracias a los estudios realizados por Caine Wong y George Glenner, quienes descubrieron el *beta-amiloide* (la proteína principal de estas placas). Estos científicos lograron aislar tal componente de la corteza cerebral de enfermos con Alzheimer, definiéndolo como la causa que da origen al desarrollo del Alzheimer, representando desde ese entonces un hito importante en el campo de la neurociencia (Paroni et al., 2019).

La hipótesis amiloide fue propuesta por John Hardy y David Allsop en 1991, quienes por primera vez postularon que esta teoría explicaría el origen del Alzheimer; esto debido a la secuencia patológica de sucesos manifiestos que presentaba el desarrollo de la enfermedad y que probablemente ocurriría en la mayor parte de los casos de quienes sufren esta enfermedad neurodegenerativa. El proceso de formulación de esta hipótesis se basó en una fuerte evidencia científica a través del empleo de estudios genéticos, y los análisis longitudinales de biomarcadores clínicos y cognitivos (Fan et al., 2020).

En este aspecto, un cerebro sano contiene alrededor de 86 mil millones de neuronas, en tanto, una de ellas puede conectarse con hasta otras 10.000 neuronas mediante la transmisión de señales. No obstante, se estima que las regiones cerebrales que inicialmente son alteradas por esta patología están relacionadas con diversas estructuras del cerebro, entre ellas; las que se encuentran asociadas con procesos de aprendizaje y memoria que de cierta manera forman un amplio sistema que parece organizar comportamientos en base a dimensiones sensoriales/conceptuales, se ha evidenciado entonces la afección específica en el hipocampo y la corteza entorrinal, los cuales se encuentran ubicados en el lóbulo temporal (Rolfseing et al., 2018).

Hoy en día, se conocen un sinnúmero de proteínas amiloides ubicadas en diferentes áreas del cuerpo humano, mismas que parecen correlacionadas con patologías concretas, no obstante, los estudios genéticos, autopsias humanas, neuroimágenes cerebrales en pacientes con Alzheimer; han indicado que la acumulación de esta proteína impulsa al almacenamiento y desarrollo de la neurodegeneración progresiva de esta enfermedad, que igualmente ocasiona un deterioro psicológico significativo de quienes la padecen, así como de las personas al cuidado de los mismos (Kant et al., 2019).

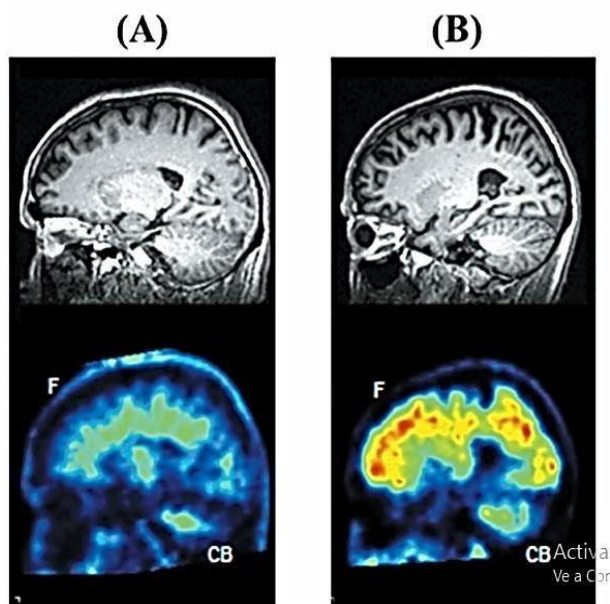
MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como se ha podido apreciar, el modelo de depósito amiloide representa una de las líneas de investigación más importantes en el área neurocientífica, siendo una teoría predominante que ha permitido la explicación de la patogénesis de esta enfermedad en razón de la acumulación y segregación de *péptido β -amiloide* en el cerebro humano, que se cree provoca el origen de un neurotóxico cascada, que actuaría como factor desencadenante del deterioro funcional cognitivo, conductual y neurodegenerativo (Ashton et al., 2018).

En el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer, se encuentran distribuidas las placas amiloides, ampliamente localizadas a nivel interneuronal (ver gráfico 3), afectando múltiples zonas corticales que conducirían a cambios cerebrales posteriores; no obstante, el retraso frente a la manifestación clínica e inicio fisiopatológico de quienes padecen esta enfermedad dificultan la determinación exacta de las regiones en las que aparentemente aparece el depósito de proteínas, por lo tanto, se considera que la acumulación aberrante de proteína en el cerebro es el principal evento que aparece de manera inicial en la cascada de la enfermedad (Mormino y Papp, 2018).

Gráfico 3.

Depósito Amiloide (fMRI)



Nota. El gráfico muestra imágenes fMRI cerebrales de un control sano (columna A) vs un paciente con enfermedad de Alzheimer (columna B) con acumulación notoria de placas amiloides (Kung et al., 2012).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El péptido amiloide ($A\beta$) es una proteína que tiende a formar fibrillas que al ser agregadas se acomplejan configurando placas amiloides en áreas cerebrales, posee propiedades nocivas y constituye una sustancia originalmente tóxica para las neuronas. Su formación es el resultado de la absición de la proteína *precursora amiloide humano* (*PPA*). Por otra parte, también provoca la aparición de poros que conllevan al desgaste de calcio celular y la disminución potencialmente de la membrana, dando lugar a la pérdida sináptica (Reiss et al., 2018).

Sin embargo, gracias a los avances científicos, a través de imágenes *PET amiloide*; se ha logrado determinar que estas placas se encuentran alrededor de la sustancia gris en la mayor parte de los casos de enfermedad de Alzheimer y que por lo general su desarrollo empieza antes del inicio y evolución de la patología. Los hallazgos han determinado también que el principal componente de estas placas es la *PPA*, que se refleja en múltiples tejidos y células que conforman parte del organismo del individuo incluido los circuitos neuronales; esta proteína posee productos de escisión extracelulares como citoplasmáticos relacionales con la enfermedad de Alzheimer (Arbour et al., 2016).

Entre los principales factores de riesgo asociados al modelo de depósito amiloidal está la edad, pues se ha corroborado que el perfil del paciente con enfermedad de Alzheimer influye significativamente en incidencia de respuestas de *Pet-amiloide positivos*, indistintamente del estado cognitivo que las personas quienes padecen esta enfermedad presenten; se estima que el 5% de personas sanas comprendidas en un rango de edad de 50-60 años respectivamente son amiloide positivos, por otra parte, se ha logrado determinar también que más del 50% de adultos mayores (80 años) resultan ser amiloide positivos, por lo que la edad posiblemente aumenta la probabilidad de sufrir demencia (Arbizu et al., 2015).

Las quejas cognitivas y aquellas asociadas con sintomatología depresiva, se han convertido en biomarcadores claves asociados a esta enfermedad neuropatológica, conformando un factor de riesgo de deterioro futuro, puesto que disminuye considerablemente el rendimiento cognitivo del individuo; sin embargo, cabe mencionar que no constituyen la única causa de quejas subjetivas, pues los signos mnésicos y ejecutivos presentes en las personas reflejan también indicios fundamentales en el desarrollo de demencias, especialmente el Alzheimer (ver tabla 1), a nivel mundial la atención frente a quejas cognitivas son significativas, representando un porcentaje importante de pacientes atendidos (García et al., 2016).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tabla 1.

Diferencias entre el Deterioro Cognitivo y Enfermedad de Alzheimer

Deterioro Cognitivo	vs. Enfermedad de Alzheimer
Comienzo claro	Comienzo insidioso y evolución progresiva
Sintomatología de corta duración	Sintomatología de larga duración
Progresión rápida con respecto a los síntomas	Progresión lenta con respecto a los síntomas
Poco esfuerzo para llevar a cabo actividades	Esfuerzos significativos para llevar a cabo actividades
No existe un esfuerzo por pretender mantenerse al día	El individuo emplea calendarios, registros, notas, etc.
“No se” son respuestas frecuentes	Son frecuentes respuestas erradas
Detalle de alteración en funciones cognitivas	Detalles vagos del problema
Inhabitualmente existe acentuación nocturna asociada a la disfunción	Deterioro nocturno significativo

Nota. Características clínicas de sintomatología depresiva (Iribarne et al.,2020).

Por su parte, el declive en la esfera anímica representa una problemática significativa para el adulto mayor, pues la correlación ánimo/cognición se manifiesta considerablemente en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer; esto explicaría que los pacientes comparten quejas subjetivas orientadas al estado de ánimo, es por ello que estos indicios implican un deterioro directo en los diferentes procesos cognitivos y emocionales, afectando no solo la calidad y bienestar de vida de quien la padece sino también de los cuidadores (Iribarne et al.,2020).

Modelo de Inflamación Microglial

De entre los primeros hallazgos microgliales se destacan los estudios realizados por Gluge en 1841, quien empleó el término “corpúsculos inflamatorios” para referirse a la microglía, logrando atribuir características tales como células de origen mesodérmico, con función de fagocitosis y ubicación en el “cerebro dañado”. En 1856, Virchow establece la investigación sobre “células espumosas”, las cuales se definen como macrófagos que contenían lípido intracelular en su interior, de origen mesodérmico, ubicadas en las paredes de las arterias; lo que en la actualidad se conoce como aterosclerosis. Posteriormente, en 1899, Nissl describe a la microglía como “células varilla”, identificadas en pacientes con parálisis cerebral (Tremblay et al., 2015).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fue en las primeras décadas del siglo XX, cuando Nicolás Achúcarro, científico precursor de la investigación cerebral, logró visualizar las células implicadas con la capacidad fagocítica que hoy en día se conoce como microglía, estableciendo que cumplen otras funciones a más de neuronas soporte y que la disfuncionalidad de células gliales conllevan al desarrollo de enfermedades cerebrales; trabajó en el laboratorio de Aloius Alzheimer, entre sus investigaciones cúspide, destacó la observación realizada en conejos con rabia y lesiones focales o inflamatorias, los cuales reflejaron células en la capa piramidal del hipocampo llenas de sustancia degenerativa grasosa, probablemente como respuesta al deterioro de estructuras cerebrales (Pérez et al.,2015).

Se enfatiza también el trabajo propuesto por Cajal a inicios de la década del año de 1900, quien fue considerado líder mundial en neuroanatomía funcional, reconocido por su teoría aislante de la microglía, quien se centralizó en la *“doctrina de las neuronas”*, definiendo los elementos básicos de la estructura cerebral. Desarrolló también el conocido método de sublimación con cloruro de oro, a través del cual consiguió teñir varias áreas cerebrales, obteniendo como resultado imágenes impresionantes de astrocitos (Sierra et al.,2019).

En 1918, se llevaron a cabo estudios precedentes efectuados con microglías gracias a las aportaciones de Pío del Río Horteiga, quien denominó a la célula microglial como el *“tercer elemento”* siendo *“el primer y segundo”* elemento; las neuronas y los astrocitos respectivamente. Descubrió este tipo de células a través del empleo del método de tinción con carbonato de plata, logrando distinguirlas del resto de células y resaltando la presencia de su destacable y diminuto tamaño, aún más reducido que el de los astrocitos. La migración de este tipo de células se refleja con mayor claridad en los procesos de neurodegeneración (Hickman et al.,2018).

El proceso inflamatorio ocasionado en el sistema nervioso, se conoce como neuro inflamación, si bien es cierto, las células gliales desempeñan un papel fundamental en la propagación significativa de la neuro inflamación, entre este tipo de células precursoras, la microglía comprende la fuente principal proinflamatoria del cerebro. Una serie de estudios genéticos han pretendido corroborar esta teoría a través de investigaciones en donde se han encontrado numerosas aportaciones acerca del papel de la microglía en la enfermedad de Alzheimer (Regen et al.,2017).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

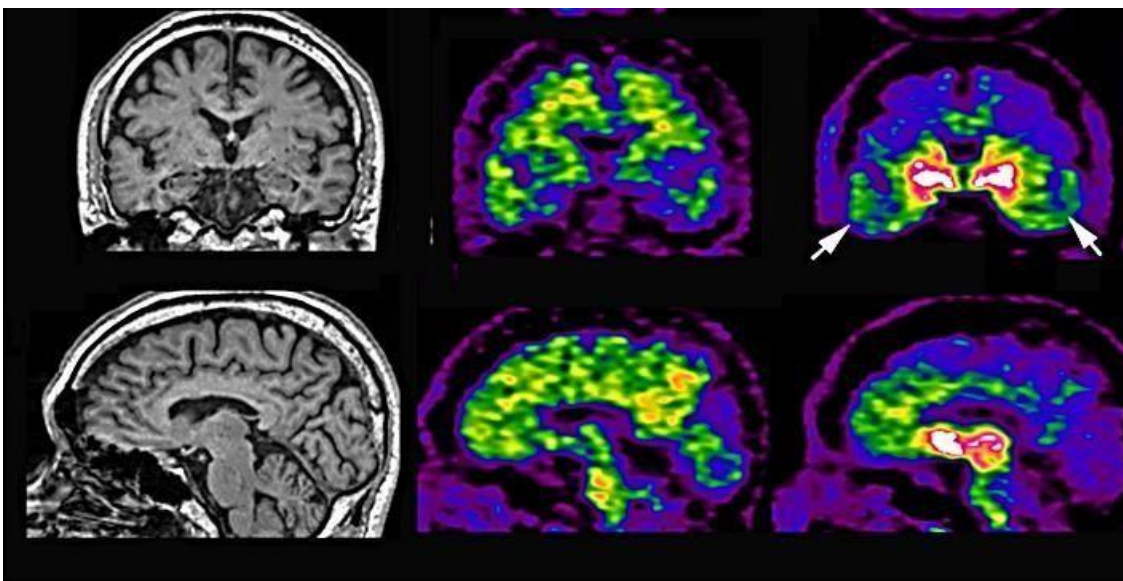
La palabra microglía se deriva del léxico griego mikros que significa “diminuto” y glía “unión”, son conocidas también con el nombre de microgliales o células de Hortega; son células inmunitarias que residen en el cerebro humano, constituyen la mayor parte de células presentes en el sistema nervioso central (5-12%), son encargadas de participar en la escultura del desarrollo de circuitos neuronales, detección de cambios, la segregación de factores que pueden resultar dañinas para las neuronas en asociación con la exacerbación de la *patología Tau*. Los perfiles de expresión génica apuntan una serie de activación microglial en el contexto del origen de diversas patologías neurodegenerativas y declive sintomático asociadas al impacto emocional, cognitivo, conductual (Hansen et al., 2018).

En adición, la microglía cumple con otras funciones como; regular el desarrollo del cerebro, desempeña fisiológicamente la función de vigilancia, es un mediador de una serie de respuestas inflamatorias ocasionadas a raíz de lesiones e infecciones, no obstante, se ha determinado que la microglía también presenta doble función en el entorno de la enfermedad de Alzheimer, pues si bien es cierto, ejecuta el rol de neuro protección, es también un acumulador de desechos frente a la reducción de neuronas moribundas y aumento de proteínas que conlleva a una respuesta proinflamatoria en reacción al amiloide (ver gráfico 4) (Du et al., 2017; Nizami et al., 2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gráfico 4.

Función de la Microglía



Nota. Las flechas indican la presencia de inflamación microglial ocasionada en el cerebro humano presente en la corteza temporal se puede visualizar desde un campo frontal (fila superior) y lateral (fila inferior) respectivamente (Matsuda et al., 2019).

Por su parte, la clasificación fenotípica relacionada con las células microgliales se han dividido en dos clases que orientan a la comprensión del desarrollo de sus funciones; por una parte, se enfatiza un fenotipo proinflamatorio también denominado M1, el cual se encuentra regulado por la activación de *la vía clásica de complemento*, y los cambios ocasionados en medio de la estructura cerebral (que son considerados perjudiciales). Por otro lado, se encuentra el fenotipo antiinflamatorio conocido también como M2, el cual es activado por *la vía alternativa del complemento*, implicada en el proceso de reparación neuronal. Se sugiere que, dependiendo de la presencia de estímulo, ambas vías pueden llegar a interconvertirse de manera significativa (Edison y Brooks, 2018).

Las células microgliales son capaces de modular las funciones cognitivas superiores en el cerebro adulto correspondientes a la aceleración en el deterioro del aprendizaje, memoria y con ello aspectos relacionales de la conducta adaptativa. Cuando ocurre la inflamación; las células Horteiga transforman las conexiones sinápticas y la plasticidad de sinapsis neuronales; estos mecanismos dan como resultado cambios potencialmente dañinos en la actividad neuronal del individuo (Sarlus y Heneka, 2017).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Frente a estos procesos de cambio neuronal, el declive correlacional correspondiente a procesos psicológicos como son alteraciones de aprendizaje y memoria conllevan al repertorio de la presencia de un cuadro sintomatológico evidente en las personas que padecen esta enfermedad neurodegenerativa. Entre los indicios más comunes se encuentra la alteración para recordar cosas, confusión, alteraciones emocionales, incapacidad para realizar operaciones matemáticas, enfado, irritabilidad, frustración, falta de autonomía, pérdida de iniciativa, descontento general, baja autoestima, orientadas a un deterioro mental significativo, no obstante, se pretende alcanzar el bienestar individual de las personas que padecen esta enfermedad multifactorial a través de una intervención oportuna (Wu et al.,2015).

Por lo tanto, se considera fundamental que el deterioro transitorio hacia un declive significativo de la estructura cognitiva en el individuo, se deberá probablemente al abordaje del comportamiento que se desarrolla en un momento en el que la célula microglial todavía se encuentra en proceso de muerte, por consiguiente, la inflamación representaría un evento crítico frente a la incidencia de la enfermedad de Alzheimer. La evidencia científica reciente establece que la serie de cambios asociados con la neuroinflamación ocurren previamente al desarrollo de la aparición de placas amiloides y de cierta forma la activación temprana en el Alzheimer por sí sola promueve la estimulación de esta enfermedad (Spangenberg y Green, 2017).

Estudios genéticos han determinado que la microglía se encuentra en un estado de reposo e inactivación en ausencia de estímulos extraños, no obstante, es capaz de escanear regiones cerebrales próximas y su entorno, monitoreando todo el parénquima cerebral. Cuando sucede una lesión inflamatoria cerebral de tipo agudo, existe una protección de defensa inicial frente a estos procesos como respuesta de las células microgliales a fin de compensar el daño ocurrido. Por otra parte, si el daño producido es de tipo crónico inflamatorio y el estímulo persiste significativamente, el proceso inmunitario cerebral se torna perjudicial para el SNC, lo que contribuye a pérdida neuronal (Calsolaro y Edison, 2016).

Los déficits de memoria manifiestos en el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa están notoriamente relacionados con defectos sinápticos situados en el hipocampo, de esta manera se considera entonces a la *proteína Tau*, como un factor promotor del ensamblaje de filamentos axonales ejecutando el mantenimiento de proyecciones neuronales proporcionando una estructura de vía en la parte interior de las

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

neuronas cerebrales, facilitando la salud neuronal a través de la purificación de la acumulación de proteínas tóxicas que impiden el correcto funcionamiento, por lo tanto, su disfuncionalidad conlleva a la alteración sináptica siendo su función principal la estabilidad de microtúbulos, además de ser abundantes en diversas células nerviosas (Naseri et al.,2019).

Investigaciones orientadas al entendimiento sobre el origen de estas patologías, de acuerdo a los modelos previamente descritos

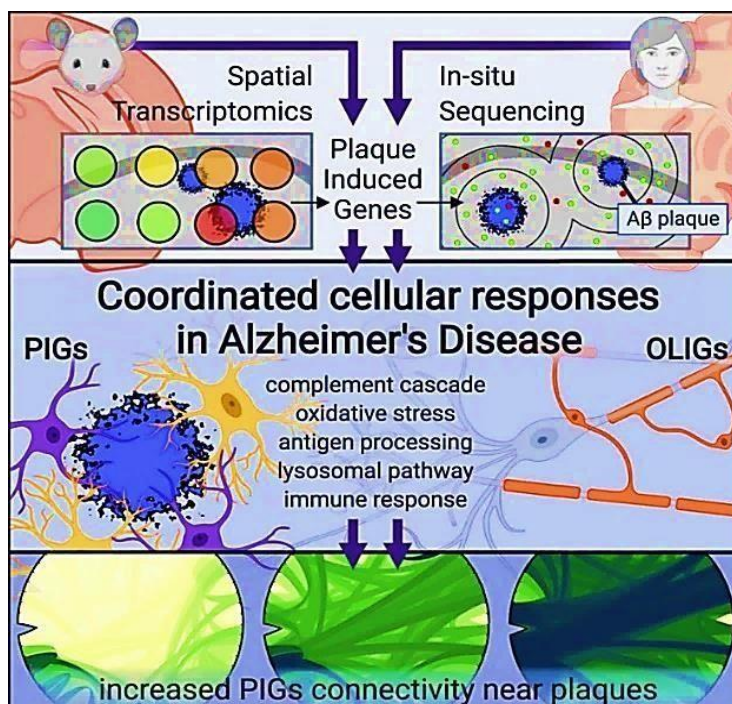
Estudios relacionales al Modelo de Depósito Amiloide

Chen et al (2020), ejecutaron una investigación a fin de estudiar la fase celular por la que atraviesa la enfermedad de Alzheimer en humanos y modelos animales; este análisis fue realizado en función del incremento frente a la acumulación de depósito amiloide en estructuras cerebrales a nivel genético; los métodos utilizados para este estudio fueron la recolección de tejido cerebral, 2D-RNaseq in situ a través de transcriptómica espacial, procedimientos histopatológicos(inmunohistoquímica), inmunotinción y procesos secuenciales in situ tanto para muestras de ratón como para humanos y RNAscope multiplexado; las muestras de ratón fueron separadas acorde a su edad y genotipo respectivamente, mientras que las muestras humanas fueron seleccionadas aquellas que presentaban demencia de Alzheimer y los que se encuentran en control sin presentar demencia. Diversos estudios han estipulado la presencia de redes regulatorias asociadas con la acumulación de proteína. Desde esta perspectiva, se demostró también las alteraciones ocurridas en una red que comprende la coexpresión de genes que las respuestas frente a PIG (Gen inducido por placas) y OLIG (Gen de oligodendrocitos) se mantienen en diferentes patologías neurodegenerativas (ver gráfico 5). Los datos encontrados en este estudio sugieren que las placas amiloides inducen un fuerte desempeño a nivel celular, las principales vías celulares asociadas fueron autolisosomales en el proceso neuronal y las gliosis, no obstante, refieren la importancia de trabajar en función de comprender si la eliminación de estos depósitos a través de la inmunización es capaz de restituir el procedimiento celular y en qué condiciones y etapas lo efectúan; además de ello, señalar que queda abierta la discusión frente a la forma de presentación de cambios patológicos a causa de una acumulación amiloidal.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Gráfico 5.

Respuestas celulares en la enfermedad de Alzheimer



Nota. Los resultados demuestran que las placas amiloide impulsan una respuesta fuerte y regularizada de los diferentes tipos de células, en el nicho citológico amiloide. Los tejidos cerebrales humanos se adquirieron del Instituto Holandés de Neurociencia, mientras que los modelos de ratón cumplieron con los códigos de bioética establecidos (Chen et al., 2020).

Por otra parte, se estudió un modelo de ratón con depósito amiloide, el propósito fue analizar el impacto que tiene esta acumulación en la enfermedad de Alzheimer, este procedimiento fue aprobado por el Comité Ciudadano Animal perteneciente a la Universidad de Toronto, Canadá; y se desarrolló con una generación de ratones transgénicos, los cuales excedían significativamente sus niveles relacionales de SUMO1 y AAP mutante (proteína precursora amiloide); entre los hallazgos más importantes destaca que las vías enlazadas con SUMO (pequeños modificadores relacionados con ubiquitina), siendo la ubiquitina una proteína localizada en todo el organismo conformada por una serie de aminoácidos, se encontró que estos modificadores se relacionan con enfermedades neurodegenerativas las cuales implican un deterioro cognitivo significativo de quienes la padecen; además de ello el modelo SUMO1-APP evidenció un proceso normal en cuanto a su funcionamiento, pero posteriormente a medida que la edad avanza es identificable un incremento de la densidad de placa y A β por lo tanto una sobreexposición de SUMO1 conlleva la deposición amiloide; el análisis llevado a cabo reflejó también efectos nocivos en el desarrollo de la columna

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

dando lugar a la obtención de modelos ratón transgénico con dificultades innatas en procesos de aprendizaje y memoria respectivamente, por lo tanto, demuestran un declive en los procesos sinápticos y fenotípica de cargas amiloide en procedimientos conductuales y cognitivos (Knock et al., 2018).

A fin de determinar el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa por acumulación amiloide, se analizó la puntuación de riesgo poligénico (PHS) en el Alzheimer, a través de contribuciones basadas en datos aportados por parte de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI), el Centro Coordinador de Alzheimer (NACC), Investigación de Órdenes Religiosas y el Proyecto Rush Memory and Aging (ROSMAP). Se valoró de forma individual el PHS de cada uno de los participantes, la muestra estuvo constituida por diversos grupos de personas cognitivamente normales y con demencia Alzheimer, los cuales fueron evaluados de formas distintas mediante el empleo de instrumentos metodológicos tales como datos clínicos, escaneos concurrentes, resonancias magnéticas; para el análisis estadístico se utilizó regresiones logísticas y lineales a fin de controlar variables como edad, sexo y educación, determinando que las puntuaciones de riesgo poligénico son copartícipes pues muestran mayor relación en 34 zonas regionales de interés asociadas al PET amiloidal y la neurodegeneración dentro de una etapa tardía, estas puntuaciones se vincularon con patologías cerebrovasculares y cuerpos de Lewy, acotando también la importancia de identificación mediante estos valores frente a la probabilidad de desarrollar demencias multietiológicas, esto conlleva también a determinar los primeros indicios que rastrean el desarrollo de esta neuropatología, además se encontró mayor tasa de probabilidad de padecer deterioro cognitivo y clínico en personas que no padecen algún tipo de demencia; esto fue estimado gracias a los datos proporcionados en los trabajos previamente mencionados. Finalmente, la presente investigación proporciona a la literatura científica la utilidad de PHS como pronóstico de la enfermedad mediante la extracción del riesgo (Tan et al., 2019).

Con el propósito de realizar una evaluación sistemática acerca de las funciones cognitivas se realizó un análisis general mediante pruebas neuropsicológicas para determinar la contribución de depósito amiloide frente a la disfunción cognitiva en etapas iniciales de la enfermedad; la muestra estuvo constituida por un grupo de 48 pacientes con diagnóstico de Parkinson, siendo la población final un sustrato de la base de datos PPMI (marcadores iniciales de progresión), los instrumentos empleados fueron MoCA

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

(breve tamizaje del deterioro cognitivo) y SDMT (Test de símbolos y dígitos), para llevar a cabo este procedimiento se consideraron características clínicas y demográficas (duración de la enfermedad, edad, sexo), características neuropsicológicas, consentimiento informado; además, los participantes fueron divididos en tres grupos respectivamente: temblor dominante, alteraciones de la marcha y fenotipo intermedio de Parkinson (Fiorenzato et al.,2018).

De este estudio se logró definir que el incremento de depósito amiloide está ligado al bajo rendimiento que se presentan en diversos dominios ejecutivos, a más de ello resaltaron la importancia que tiene el rango de edad, en el que se manifiesta que existe un incremento tres veces mayor entre los 65 y 85 años (con mayor probabilidad de atravesar un proceso degenerativo demencial), esta aportación corrobora de manera significativa cómo la edad desempeña un rol fundamental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas; factor de riesgo principal que ha sido abordado anteriormente en capítulos iniciales. Finalmente se enfatizó que, de la muestra seleccionada, un 21% fueron positivos amiloide en la evolución de la enfermedad, principalmente en un inicio temprano asociado a regiones estructurales corticales y neurocorticales. Este estudio plantea también de manera hipotética la presencia de un biomarcador (*cortical-subcortical amiloide*), que aportaría al desarrollo de deterioro cognitivo según la evaluación MoCA. Se recomienda que para próximas indagaciones se considere la metodología empleada puesto que en esta ocasión la acumulación amiloide no alteró la puntuación en áreas motoras, sin embargo, otros estudios han demostrado lo contrario (Fiorenzato et al., 2018).

A través del programa de donación voluntaria del banco de cerebros humanos en China, se obtuvo una muestra de 52 estructuras cerebrales con la finalidad de conocer la correlación existente entre el desempeño cognitivo y los procesos de cambios neuropatológicos en el cerebro de personas adultas mayores (envejecimiento) y con demencia Alzheimer. Se utilizó el análisis de Spearman para dichas correlaciones; encontrando que, con respecto a las funciones visoespaciales y planificación, las placas amiloides están asociadas con lesiones neuronales mantenidas hasta los 90 años de edad. En cuanto al deterioro funcional y cognitivo, éste se asoció de manera continua con la edad, por lo tanto, el estado cognitivo clínico y la serie de cambios neuropatológicos manifiestos en el Alzheimer se correlacionan positivamente con este factor principal (Qiu et al.,2018).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se enfatiza también que, en adultos mayores de 90 años, se sufren disociaciones significativas cognitivo-conductuales, de memoria, lenguaje y atención que se incrementan con la edad. Finalmente, se concluye que las placas amiloides poseen una relación mayormente significativa en cuanto a la pérdida de dominios de funciones cognitivas. Este estudio aporta eficientemente a la comprensión de la presente investigación sobre cómo diferentes dominios cognitivos atraviesan por un declive significativo en la demencia Alzheimer en asociación a la presencia de estos componentes proteicos, generando a más de la sintomatología base, una significativa inestabilidad emocional, síntomas depresivos, frustración, falta de empatía, entre otras manifestaciones psicológicas, lo que conlleva a que el paciente no pueda desenvolverse adecuadamente en diferentes contextos, pero sobre todo, que no pueda realizar tareas cotidianas que se convierten en actividades realmente complejas. Por último, esta investigación sugiere también que la demencia va de la mano con diferentes factores de riesgo; por lo que el envejecimiento podría no ser la causa primordial (Qiu et al.,2018).

Frente al interés del estudio cognitivo en personas con demencia, se llevó a cabo un estudio con el fin de conocer la puntuación cognitiva relacionada con la placa neurítica del Alzheimer. Este análisis refiere que múltiples investigaciones no han indagado de manera global hasta qué nivel estas puntuaciones compuestas cognitivas se relacionan con demencia Alzheimer, puesto que representan medidas primarias detectables de repentinos cambios cognitivos entre los diversos grupos de tratamiento y placebo. La población estuvo constituida por 192 participantes fallecidas, las cuales fueron sometidas a autopsia del estudio Rush Religious Order (RROS); los instrumentos estuvieron constituidos por ocho pruebas cognitivas relacionadas con características que incluían memoria lógica y retardada, atención, funcionamiento ejecutivo, matrices de Raven, orientación (auto y alopsíquica), categorización, símbolos (Malek et al.,2018).

De este estudio se obtuvo que, el género femenino conforma parte de la cohorte con mayor probabilidad a desarrollar enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve; el conjunto de personas sin EA, reflejó una muestra de cambio lenta en comparación con quienes sí atraviesan demencia; las puntuaciones cognitivas se respaldan en este estudio al ser consideradas como respuestas primarias para la prevención de la enfermedad, pese a que los objetivos terapéuticos se han centrado en la reducción de estos factores causales se debe determinar las puntuaciones correlacionales de estas lesiones. Finalmente, cabe mencionar que la contribución de este estudio proporciona de manera relevante a la

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

compresión del modelo de depósito amiloide, puesto que, la investigación apoya el requisito de que los individuos reflejen escáneres de amiloide positivo como parte de criterios de inclusión en los ensayos de prevención al desarrollo de una demencia debido a que la mayor parte posee el riesgo a desarrollar sintomatología cognitiva (Malek et al.,2018).

Una experiencia clínica llevada a cabo en América Latina, analizó el pronóstico de biomarcadores que orientan a la comprensión de Alzheimer en personas con deterioro cognitivo leve, la población estuvo integrada por 150 personas, de las cuales se trabajó con muestras seleccionadas constituidas por 43 individuos con diagnóstico de demencia de Alzheimer, 89 deterioro cognitivo leve y 18 controles sanos, cada grupo fue determinado acorde a variables demográficas, cognitivas y clínicas; los participantes se sometieron a resonancia magnética cerebral, exploración por TEP amiloide, concentraciones de $A\beta_{1-42}$ en el líquido cefalorraquídeo. Posteriormente fueron categorizados por manifestaciones neurodegenerativas y depósito amiloide como positivos y negativos respectivamente; los datos estadísticos se ejecutaron a través del Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v19.0, con frecuencias y desviaciones estándar correspondientes. De este análisis se identificó un 92% de pacientes con Alzheimer; 18% personas sanas y el 64% con deterioro cognitivo, mantenían todos amiloide positivo, así mismo, se corroboró esto después de los 30 meses de seguimiento (45% de participantes con deterioro eran amiloides positivos). Se sugiere entonces que los biomarcadores reflejarían la fisiopatología de esta enfermedad neurodegenerativa y posiblemente comprenden de entre las primeras manifestaciones en pro de un abordaje terapéutico oportuno. Acotando también que el Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de Estados Unidos han trabajado en función de determinar recomendaciones diagnósticas que apoyan a la práctica clínica para la valoración de estas patologías. Tomando en consideración los resultados de esta investigación cabe mencionar que las aportaciones orientan a distinguir de manera oportuna diferentes biomarcadores iniciales para la detección tanto de perfiles con deterioro cognitivo leve y demencia Alzheimer a través de sus características y manifestaciones clínicas las mismas fueron abordadas oportunamente en capítulos anteriores (Allegrí et al.,2018).

En el artículo de Revista Internacional de la Enfermedad de Alzheimer, se plantea un estudio genético efectuado en el Hospital Carlos Andrade Marín ubicado en la ciudad de Quito-Ecuador, constituido por una muestra de 56 individuos con demencia y 58

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

individuos de control sano no relacional, los participantes se encontraron en un rango de edad de entre 65 años o más respectivamente, todos ecuatorianos de étnica mestiza, los objetivos principales fueron estudiar la relación que tiene el alelo APOE ϵ 4 con el Alzheimer, describir la frecuencia genotípica y alelos APOE y conocer el riesgo de desarrollar demencia de inicio tardío en poblaciones mestizas ecuatorianas, pues si bien es cierto, se sabe que cuando existe la presencia de este alelo conlleva a la acumulación de péptido amiloide en áreas cerebrales lo que conduce a la aparición sintomatológica característica de esta demencia, entre ellas pérdida de la memoria, desorientación, confusión, entre otras. Para el análisis estadístico se empleó el software SPSS, en su versión 22.0 y para la genotipificación se utilizó el método PCR en tiempo real. La limitante de esta investigación fue la muestra, puesto que, representa un grupo poblacional reducido, sin embargo, a fin de superar esta limitación, mediante criterios de inclusión fueron seleccionados por un neurólogo aquellos pacientes con diagnóstico probable de Alzheimer, integración de controles sanos descartando sintomatología psiquiátrica y psicológica se excluyeron aquellas personas con una puntuación inferior a 27 en la prueba Mini Mental (Montufar et al., 2017).

De esta investigación se concluye que el alelo APOE ϵ 4 representa un factor de riesgo de inicio tardío en el desarrollo de la enfermedad, siendo propensa la aparición de riesgo factorial con mayor probabilidad en aquellas personas con posible diagnóstico de esta demencia según la evaluación efectuada en este estudio, acotando también que se deben realizar respectivas diferenciaciones en diversas poblaciones. Los datos genotípicos y alélicos reflejaron que estas frecuencias continúan con el patrón observado en la mayor parte de la población mundial. Existe también una correlación significativa entre el desarrollo tardío de la enfermedad y el alelo esto sugiere incrementar el riesgo a desencadenar neurodegeneración en poblaciones mestizas. Se infiere también que se han llevado a cabo pocos estudios relacionales con el análisis de este gen en América Latina y Ecuador puesto que solamente son dos las investigaciones aplicadas, el primer estudio efectuado en Esmeraldas Cayapas y el otro con diferentes provincias del Ecuador, no obstante, se sugiere dentro del campo científico líneas de investigación efectuadas a partir de estos planteamientos (Montufar et al., 2017). Esta información corrobora el impacto que tienen los diferentes estudios genéticos los cuales direccionan al entendimiento de modelos causales en la demencia.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Estudios relacionales al Modelo de Inflamación Microglial

La evidencia científica orientada a la comprensión de esta enfermedad neurodegenerativa, mediante estudios genéticos llevados a cabo tanto en animales como en individuos, han sugerido por su parte, que las células microgliales del cerebro, participarían como potenciales factores de riesgo de padecer Alzheimer. Por ejemplo, a través del empleo de métodos de purificación de bloques de tejidos cerebro corticales, un estudio transversal, estableció conocer el perfil de células microgliales humanas en los procesos de activación, las muestras para este estudio se obtuvieron del Programa de Donación de Cerebro y Cuerpo del Banner Sun Health Research Institute, con participantes que fueron diagnosticados con demencia Alzheimer en vida, cada uno de ellos fueron determinados de acuerdo a manifestaciones clínicas neurológicas por los programas previamente mencionados (Srinivasan et al.,2020).

Los métodos empleados para el análisis fueron la secuenciación de ARN (RNA-seq), la cual facilita la recolección de diferentes tipos de células por cada muestra de tejido, además de brindar la perfilación génica para el análisis diferencial. Así mismo, fue necesario la utilización de muestras congeladas (corteza frontal) a fin de caracterizar los perfiles correlacionales a la demencia Alzheimer tanto en humanos como en ratones. De este estudio se concluye que el daño ocasionado ocurre en los tejidos de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, tomando en consideración las diferencias en cuanto a las investigaciones de la enfermedad humana como en modelos de ratón respectivamente. Se infiere también que las señales producidas en humanos son más evidentes que las muestras con animales en los perfiles de tejido completo asociado a demencia; de este estudio también surge la interrogante del ¿Por qué las firmas genéticas son diferenciales en estos perfiles?, esto puede deberse a las diferencias en cuanto a las respuestas inmunitarias puesto que son innatas, así como a las etapas por las que atraviesan las enfermedades neurodegenerativas. Frente a este enigma, se deduce que el perfil humano refleja un envejecimiento mejorado, no obstante, se enfatiza en los mecanismos de protección y patogénesis de la demencia; tomando a consideración este último aspecto en la trayectoria de la presente investigación se han podido identificar las causas patológicas del Alzheimer siendo los supuestos más aceptados para el área neurocientífica (Srinivasan et al.,2020).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sobre la base de estudios previamente realizados acerca de envejecimiento cognitivo se efectuaron correlaciones neuropatológicas, llevando a cabo una medición sólida acerca de inflamación microglial en el cerebro humano del adulto mayor, obteniendo de esta manera un análisis causal situando a esta activación como uno de los principales eventos patológicos de la enfermedad de Alzheimer, para ello se ejecutó un análisis genómico de la escultura cerebral de activación microglial con el propósito de plantear efectos causales en diversas neuropatologías, los datos cognitivos fueron recopilados de dos estudios Proyecto de Memoria y Envejecimiento, Estudio de Órdenes Religiosas, ambas investigaciones de corte longitudinal, llevadas a cabo en Chicago y Estados Unidos respectivamente. Los criterios de inclusión se enfocaron en todos aquellos pacientes reclutados sin demencia Alzheimer, firma del consentimiento informado para llevar a cabo valoraciones respectivas dentro del proceso, admisión para realizar tanto evaluaciones neurocognitivas como clínicas anualmente, además de firmar la ley voluntaria sobre donación anatómica, la cual permite efectuar el proceso de autopsia en el momento de la muerte. Para el análisis de este estudio se empleó la matriz de genotipos, el algoritmo de Speakeasy con el fin de integrar todo el conjunto de genes funcionalmente cohesivos, el monitoreo de reacciones (SRM) que facilitó la medición de proteínas presentes en el tejido cerebral, se efectuaron también correlaciones de Spearman, método de puntuación poligénica y análisis estadístico (Felsky et al., 2019).

Se concluyó que la activación comprende un componente fundamental de la susceptibilidad de generar esta enfermedad neurodegenerativa, se sintetiza también que la activación microglial esta correlacionada fuertemente con el β - amiloide, pero sobre todo con la evidente tasa de deterioro cognitivo en el individuo, además de procesos observacionales en donde se refleja la aceleración de deterioro cognitivo con efectos frente a la acumulación Tau y la validación de cromosomas elemento de base biológica de activación . Se encontró también que la predisposición genética en un proceso de activación de la microglía orienta a la propensión de desarrollo de demencia. Finalmente, cabe mencionar que los resultados obtenidos en el presente estudio complementan eficazmente a la comprensión del papel que desempeña la neuroinflamación en el cerebro el cual conduce a ser una de sus principales causas neuropatológicas para el desarrollo de esta enfermedad aspectos que fueron analizados previamente (Felsky et al., 2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se enfatiza un estudio de corte transversal cuyo objetivo fue definir al Alzheimer prodrómico y la demencia, la población estuvo constituida por adultos con síndrome de Down, de los cuales se trabajó con una muestra seleccionada de 567 adultos mediante criterios de inclusión entre ellos adultos con síndrome de Down independientemente del nivel de discapacidad intelectual y sexo; se excluyó aquellos individuos que presenten otro trastorno neuropsiquiátrico que pudiesen afectar la funcionalidad cognitiva, y aquellos que tuviesen evaluaciones neuropsicológicas incompletas. Este proceso fue llevado a cabo por la iniciativa de la Unidad de Down Alzheimer-Barcelona, España Neuroimaging Initiative (DABNI). Los instrumentos empleados fueron la batería de pruebas neuropsicológicas constituidas por el Exámen de Cambridge (CAMCOG -DS,) mCRT (Cued Recall Test), (DLD) Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities Los reactivos permitieron explorar sintomatología orientada a demencia cognitiva asociadas al pensamiento, memoria, atención, praxis, percepción, abstracción, orientación (Benejam et al., 2020).

Tras este estudio se encontró niveles de prevalencia alto en participantes mayores con demencia prodrómica que el grupo de personas asintomáticas, además de identificar individuos con discapacidad intelectual con grado severo en el grupo de personas con demencia Alzheimer. Una de las principales fortalezas de esta investigación fue la muestra poblacional con la que se trabajó y al ser el primer estudio en detectar el rendimiento cognitivo. Destacó también la importancia de efectuar un diagnóstico confiable en adultos con síndrome de Down para determinar la presencia de demencia tras los planteamientos de este estudio, por lo tanto, este análisis contribuye eficientemente a la investigación propuesta debido a que permite identificar como la demencia Alzheimer afecta a diferentes tipos de poblaciones de manera diversa y ocasionada por la presencia de diferentes manifestaciones clínicas psicológicas, por lo que radica, la importancia de abordaje en la práctica clínica frente al diagnóstico de esta patología neurodegenerativa (Benejam et al., 2020).

Un artículo de revisión propuesto sobre la microglía, estilo de vida estrés y neurodegeneración plantea que aquellos factores ambientales relacionados con estilos de vida podrían regular el proceso de funcionamiento microglial en personas adultas mayores, el objetivo de esta revisión fue discutir diferentes estudios sobre regulación mecanicista las cuales podrían ser consideradas dianas terapéuticas a fin de mejorar las consecuencias negativas de los estilos de vida y posibles efectos que ocurren en el cerebro

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

humano; el proceso metodológico recopila información y estudios de hace 10 años desde su fecha de publicación que apoyan la incidencia de estos factores sobre el proceso neuroinflamatorio, la mayor parte de artículos fueron obtenidos de bases científicas como PubMed y Google Académico, los autores incluyeron todos los artículos sobre estrés, neuroinflamación, patrones de sueño, ejercicio, enfermedad de Alzheimer. En base a esta revisión se ha determinado que antecedentes de estrés crónico conllevan al desarrollo de déficits cognitivos y enfermedad de Alzheimer por lo que, exagera la neurodegeneración de manera significativa, la neuroinflamación representa una de las características propias de estrés con gravedad crónica, por lo tanto, el estrés psicosocial estimula la inflamación periférica producida en el sistema nervioso central del anciano. Patrones concernientes con alteraciones en hábitos de sueño, mala alimentación, promueven el proceso neurodegenerativo esto por razones tales como pérdida sináptica, incremento de neuroinflamación, acrecentamiento de estrés, no obstante, sugieren que la actividad física ha resultado restaurar potencialmente el fenotipo microglial asociado a la neurodegeneración al actuar como un factor neuroprotector de mediación de procesos inflamatorios. La información brindada en el artículo de revisión proporciona satisfactoriamente a la presente revisión pautas que dirigen al entendimiento del papel que desempeñan los factores externos sobre la neuroinflamación, acotando la importancia que permite establecer un abordaje terapéutico enfocado en estas iniciativas planteadas (Madore et al.,2020).

Los cuadros neurológicos relacionados con procesos neuroinflamatorios son cada vez más aceptados en el campo de la investigación, un estudio de revisión reciente llevado a cabo tras el desarrollo de la pandemia COVID-19 hipotéticamente plantea la posibilidad de desarrollo frente a la estimulación neuroinvasiva tras la agregación de citocinas provocado por este virus; a través de procesos microcirculatorios, la sangre puede tornarse lenta convirtiéndose en uno de los principales factores que conlleva la interacción del virus con mayor facilidad, por lo tanto, esta investigación tuvo como objetivo principal revisar las consecuencias en patologías neurológicas en un plazo de tiempo determinado con énfasis especial en enfermedades neurodegenerativas sobre el origen neuroinflamatorio a causa de esta infección aguda de afección mundial. Las palabras clave empleadas fueron SARS-CoV-2, enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, neuroinflamación, citoquinas. El proceso de metodología utilizado se basó en la revisión sistemática que abarcó todo lo referente sobre mecanismos patógenos

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

de SARS-CoV-2 y su impacto sobre el sistema nervioso central y con ello la repercusión de citoquinas (Serrano et al.,2020).

Entre los principales hallazgos encontrados destacan los siguientes aspectos es esencialmente importante comprender el punto de partida ocasionado a raíz de esta infección puesto que se trata de agentes patógenos; es conocido la acción desgastante del sistema respiratorio tras la tormenta de citoquinas, por lo que es importante señalar el caso de una adulta que tras presentar síntomas asociadas a la infección por este virus desencadenó una encefalopatía hemorrágica aguda correlacionada con la tormenta de citoquinas y barrera hematoencefálica de invasión viral indirecta. Por otra parte, también es importante indicar que en el caso de niños y adolescentes la alteración a nivel del sistema nervioso por causa de COVID-19 genera modificaciones significativas referentes al proceso sináptico/celular las cuales pueden conllevar a un desafío puesto que la manifestación de problemas colaterales pueden ser evidentes en etapas adultas. Así mismo, un estudio retrospectivo muestra que la sintomatología presentada en Wuhan es de tipo neurológico en un 36.4%, principalmente en pacientes con afección severa, además de reportar personas con invasión de SARS-CoV-2 a nivel del sistema nervioso central. Por lo tanto, si el virus es capaz de mantenerse latente, no se descarta la posibilidad de que se potencialice la cascada inflamatoria, aquella que está relacionada con el inicio y desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, Enfermedad de Huntington; sin embargo, se recomienda la exploración a nivel cognitivo, fisiológico, conductual, virológico en pacientes sobrevivientes a esta infección. Por último, cabe mencionar que es evidente la muestra de síntomas psicológicos precursores ocasionados a causa de esta pandemia que afectó a millones de personas, a lo largo de esta investigación se han podido caracterizar síntomas de las enfermedades neurodegenerativas para una adecuada comprensión (Serrano et al.,2020).

Con el repertorio de estudios analizados previamente se hace énfasis también en el proceso de actuación de células microgliales sobre el cerebro sano, el cual se presenta de manera insidiosa, se ha determinado que este macrófago está asociado con procesos cognitivos (percepción, atención, memoria, lenguaje, pensamiento, atención) y aprendizaje en la etapa adulta, por lo tanto, cuando el cerebro sufre una lesión, inmediatamente las microglías desempeñan un papel de neurotoxicidad respondiendo consecuentemente y de forma dinámica a las señales neuronales, es por ello que las

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

aportaciones brindadas por Akiyoshi y sus colegas, han logrado determinar que existe un incremento sináptico cuando la microglía entra en contacto con las espinas, por lo que representaría un desafío inmunitario en las áreas cerebrales, por lo tanto, el desequilibrio comunicativo glía/neurona frente a la correlación activación/desactivación provoca disfunciones en los procesos homeostáticos ocasionando un declive significativo conduciendo a un deterioro cognitivo en el cerebro humano (Augusto et al.,2019).

Discusión

Análisis comparativo de los modelos expuestos: beneficios y limitaciones que presenta cada uno respecto del otro y en relación a otros modelos

El trayecto desarrollado a lo largo de la presente investigación, orienta a comprender la caracterización patológica de posible origen etiológico en cuanto a la demencia Alzheimer acorde a los dos modelos planteados respectivamente: *el modelo de depósito amiloide vs. el modelo de inflamación microglial*; los cuales se han representado teorías de amplia aceptación frente al entendimiento de tan compleja enfermedad, en razón de la fuerte evidencia a favor de ambas (Long y Holtzman, 2019). Como se ha podido apreciar, cada uno de los modelos establece hipótesis corroboradas que han sido estudiadas respectivamente desde líneas de investigación amplias. Por lo mencionado previamente, a continuación, se refleja en la tabla 2, un cuadro explicativo con apreciaciones de beneficios y limitaciones de cada uno de los modelos:

Tabla 2.

Análisis comparativo de los modelos causales de la enfermedad de Alzheimer

Modelo de depósito amiloide	Modelo de inflamación microglial
La <i>hipótesis amiloide</i> está respaldada por hallazgos frente al descubrimiento de componentes genéticos específicos que permiten inducir una predisposición patológica como la enfermedad de Alzheimer por, duplicación de locus proteína precursora de β -amiloide entre otras.	La <i>inflamación microglial</i> ha evidenciado un crecimiento notable cada vez más en el contexto de progresión de la demencia frente al entendimiento de la patogénesis, el evento esencial está representado por la hiperfosforilación y el entrelazamiento de microtúbulos que eventualmente conllevaría a la degeneración neurofibrilar.

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El modelo de depósito amiloide continúa siendo uno de los principales estándares en explicar el origen de la demencia Alzheimer, estudios longitudinales y de biomarcadores estiman que la acumulación de placas neuríticas en el cerebro humano es complementaria para la diseminación de proteína Tau en correlación a las estructuras regionales implicadas.

En líneas generales, el A β preside un deterioro cognitivo de manera independiente sobre los efectos Tau, este indicio da a entender la causa de un declive significativo en la ejecución de tareas cognitivas, dando lugar a la presencia del cuadro sintomatológico evidente en el ser humano en el comportamiento cognitivo y conductual.

La acumulación de placas en el cerebro es uno de los modelos que principalmente ha brindado mayor aportación científica, una de las limitantes que presenta es la variabilidad frente a la gran cantidad de mutaciones manifiestas, por lo que inminentemente posee funciones desconocidas en donde gran parte de ellas son introducidas en las proteínas; peculiarmente la proteína precursora amiloide (APP), y las consecuencias de las mismas pueden ir más allá de la acumulación.

El tratamiento basado en amiloide ha resultado ser ineficaz al momento de efectuar modificaciones en cuanto al curso de la propagación de la enfermedad sintomática, lo que da lugar a la presencia de limitaciones frente al establecimiento de tratamientos lo que ha conllevado a los investigadores a cuestionar esta hipótesis; sin embargo, los ensayos clínicos sugieren centrar su aplicación en estrategias pre-clínicas a fin de desarrollar futuras terapias de intervención oportuna.

El modelo de inflamación microglial puede ser un impulsor de neurodegeneración relacionado con la demencia, los análisis correlacionales clínicos-neuropatológicos han demostrado la propagación de Tau sobre estructuras cerebrales, de manera estereotipada mediante la conexión de redes neuroanatómicas.

A diferencia del modelo de depósito amiloide, Tause correlaciona eficazmente con la progresión de deterioro cognitivo en el individuo, los hallazgos entre estudios longitudinales y transversales de imágenes PET, preceptúan únicamente la acumulación Tau como predictor exclusivo de deterioro cognitivo en el individuo.

Una de las principales limitaciones de activación microglial tiene que ver con la dificultad para analizar si la propagación es dañina o protectora, los autores plantean que esto puede deberse a los efectos determinados en las diferentes etapas de la enfermedad, siendo la activación protectora dentro del contexto de depósito amiloide y dañina en la inflamación microglial.

A su vez, el modelo microglial se considera uno de los objetivos más críticos al momento de desarrollar terapias modificadoras de enfermedades neurodegenerativas, los ensayos antiinflamatorios llevados a cabo con modelos en roedores, han pretendido reducir la sintomatología asociada, no obstante, las estrategias terapéuticas para limitar la patología continúan orientándose a la reducción de la expresión Tau (Alzheimer, Parkinson, Huntington).

Nota. Principales beneficios y limitaciones del modelo de depósito amiloide vs el modelo de inflamación microglial (Long y Holtzman, 2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En este sentido, la ciencia moderna ha pretendido dar explicación a la nosogénesis de la demencia Alzheimer, la constante investigación de esta enfermedad neurodegenerativa se ha convertido en un reto para científicos e investigadores, por lo que estudios futuros requieren revelar una diferenciación cada vez más clara sobre las hipótesis planteadas, en tanto han representado un trabajo arduo en el campo científico y asociado a múltiples sustentos teóricos. Sin embargo, los científicos sugieren en su mayoría, que la caracterización patológica crucial que permite una mirada integral a la enfermedad y que expone las bases para su comprensión, estaría vinculada con ambos modelos (*depósito amiloide e inflamación microglial*); los cuales intentan establecer una aproximación persuasiva al momento de realizar el diagnóstico e identificación de la patología (Chen, 2018).

Por lo anteriormente expuesto, a partir del análisis de la literatura científica, la identificación conceptual, estudios neurocientíficos y citas relevantes; cabe mencionar que los hallazgos más importantes sobre esta enfermedad y su etiología, se han propuesto desde hace algún tiempo atrás. Por ejemplo, *“El Misterio del Alzheimer”*, de Thomas Liesen (2008), representa uno de los documentales más sustanciales que nutren la información expuesta, dentro del cual se ha logrado explicar detalladamente como a lo largo de la historia, el campo investigativo ha pretendido trabajar a fin de encontrar causas que expliquen la complejidad de esta patología. David Snowdon, tras un estudio efectuado con monjas demuestra cómo al parecer el cerebro se encuentra atrofiado a través del desarrollo de la enfermedad, con el empleo de instrumentos psicométricos, evaluaciones previas se llevó a cabo este procedimiento, reflejando la presencia de ovillos y placas en etapas avanzadas de la patología siendo este hecho lo que puso en cuestión abordar el origen del Alzheimer. Pero, sobre todo, cómo el entrenamiento mental y la reserva cognitiva, parecen reflejar mecanismos protectores del avance sintomatológico de las demencias (Long y Holtzman, 2019).

El progreso de las investigaciones ha permitido conocer y describir diferentes formas de tratamientos; estudios empleados con modelos de ratones y estructuras cerebrales humanas en campos experimentales constituyen un hito para el análisis progresivo y permanente de cambios ocurridos a lo largo de la enfermedad. Por su parte, frente a la evidencia microglial, se sugiere un tratamiento antiinflamatorio preventivo, lo que implicaría una sustancial pérdida económica para la industria farmacéutica y los tratamientos estandarizados hasta ahora utilizados para esta enfermedad. Entonces surge

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

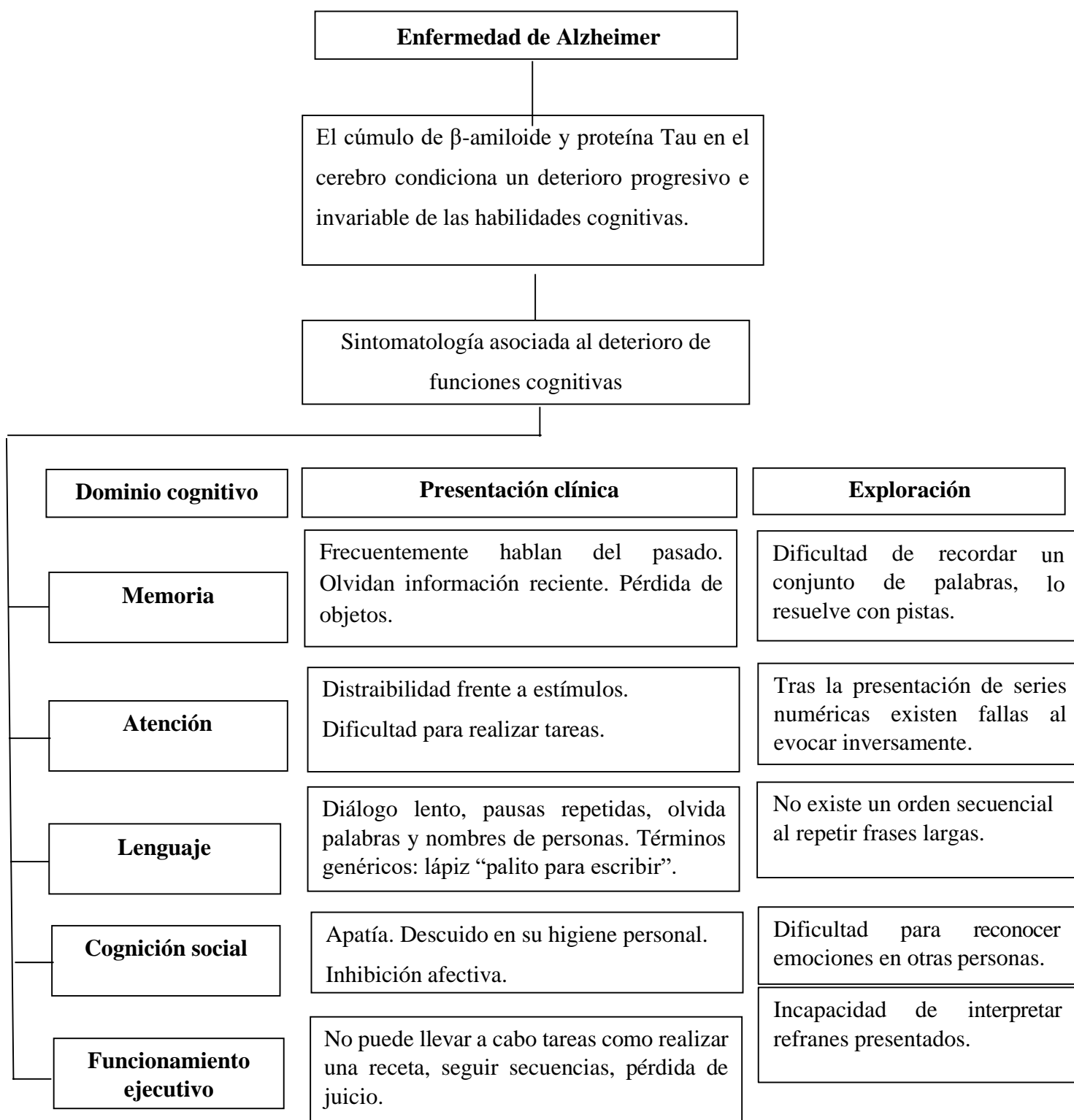
la interrogante ¿estos medicamentos estandarizados son capaces de frenar la demencia? Hasta el momento, podemos sostener que la clave sigue siendo la prevención sostenida en el entrenamiento cognitivo y la reserva neuronal como factores protectores del desarrollo de los cuadros sintomatológicos y el daño cerebral (Bermejo et al., 2016).

Por lo expuesto preliminarmente, es importante también enfatizar como la acumulación tanto de depósito amiloide como proteína Tau, desencadena una serie de sintomatología psicológica sobre las funciones cognitivas superiores del individuo (ver tabla 3), de tal forma que posteriormente se comprenda la gama de teorías con relación a los modelos propuestos, ampliando este aspecto la demencia se encarga de describir patrones intra individuales de deterioro en al menos dos dominios que afecta al proceso cognitivo (Barragán et al., 2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

Tabla 3.

Efectos de la acumulación de Proteína β -amiloide y Proteína Tau en el desarrollo de la EA



Nota. Sintomatología de la EA sobre el espectro neurocognitivo del paciente afectado (Barragán et al., 2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Relación con otros modelos

Teoría de la Mente

Investigaciones recientes han encontrado patrones correlacionales de déficits en la teoría de la mente y la memoria de destino, las cuales constituyen parte de la cohorte de capacidades cognoscitivas que están asociadas con habilidades sociales y la eficacia cognitiva. La memoria episódica implica un viaje en el tiempo mental del individuo enfocado en su experiencia, la cual permite re-experimentar acontecimientos del pasado vividos en momentos y lugares específicos., estas rememoraciones poseen la facultad de comprender la interacción con otras personas. Tomando como pilar fundamental estas particularidades, la *Teoría de la Mente* se centra en la memoria., acotando que la memoria destino permite la emisión de juicios sobre los sucesos atravesados a lo largo del transcurso de la vida, no obstante, los estudios señalan un declive significativo en el envejecimiento, enfatizando que la disfuncionalidad ejecutiva comprende la base para el deterioro de la en la teoría de la mente (El Haj et al., 2015).

Teoría de la Reserva Cognitiva

El campo científico ha centrado su estudio en la hipótesis de reserva cognitiva a fin de analizar el desajuste recíproco entre el conjunto de cambios neuropatológicos y clínicos de las demencias, se ha determinado, que la reserva cognitiva es la encargada de mantener el conjunto de funciones cognoscitivas relativamente estables en un determinado momento de la enfermedad neurodegenerativa, en el caso del Alzheimer se ha encontrado que los pacientes inicialmente presentan déficits cognitivos y acorde a su evaluación, la tasa de deterioro manifiesto es evidentemente mayor, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, puesto que esta patología se manifiesta con alteraciones motoras, por consiguiente, la afectación generalmente en las primeras etapas de su desarrollo es considerada leve a medida que progresa. Cabe destacar también, que la reserva cognitiva desempeña un papel protector en el cerebro., aunque los análisis efectuados apoyan esta hipótesis al sugerir que, en un determinado momento esta función protectora puede ser modificada con el transcurso temporal de la enfermedad. Así mismo, se ha logrado establecer que en la demencia Alzheimer, una mayor reserva cognitiva revela considerablemente una reducción más lenta de funciones afectadas, como es el caso del procesamiento ejecutivo (Guzzetti et al.,2019).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Teorías del Envejecimiento

Las teorías del envejecimiento plantean que el adulto mayor tiene alta probabilidad de padecer un deterioro cognitivo significativo a medida que envejece, manifestándose la neurodegeneración de manera insidiosa, afectando áreas del lenguaje, memoria, incapacidad para recordar nombres, rostros, pérdida del juicio, inestabilidad emocional, dependencia, entre otras características acorde a su forma de presentación y desarrollo de la patología. De entre las principales teorías del envejecimiento que apoyan estas hipótesis, se han podido clasificar dos grandes grupos: las teorías estocásticas y no estocásticas, el primer modelo propone que el envejecer está vinculado a una serie de factores ambientales y genéticos los cuales se subdividen en: la teoría de mutaciones (los cambios fisiológicos y cognitivos disminuyen a lo largo del desarrollo del individuo, con mayor proporción a padecer enfermedades por lesiones biomoleculares, primordialmente el ADN); la teoría de error-catástrofe (creación de un conjunto de proteínas aberrantes que interfieren en la replicación de ácido desoxirribonucleico); teoría de reparación del ADN (la cantidad de replicaciones determina el periodo de vida, con mayor posibilidad de mutaciones), teoría del estrés oxidativo (teoría de rotura de enlaces químicos). Por otro lado, las teorías no estocásticas, están menos relacionadas a explicar la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, puesto que el envejecimiento y sus consecuencias se encontrarían predeterminados. Las teorías del envejecimiento en efecto se asocian con el aumento significativo de población adulta mayor en diversas partes del mundo. Estudios preliminares previamente expuestos determinan la edad como principal factor de riesgo hacia el desarrollo demencial (Trevisan et al., 2019).

Contribución cerebelosa asociada a los déficits cognitivos

La hipótesis integradora de contribución cerebelosa ha marcado especial interés para el campo neurocientífico, este modelo plantea la relación del cerebelo como estructura principal de modulación del área cognitiva y emocional de quienes padecen enfermedades neurodegenerativas principalmente el Alzheimer. Los estudios llevados a cabo han determinado que el cerebelo está constituido por redes neuronales a través de circuitos cerebrocerebelosos, los cuales están en constante activación y se encuentran asociados con la mayor parte de actividades cognitivas; por lo tanto, el cerebelo es un importante partícipe de componentes afectivos y cognitivos que se intercomunican de manera organizada. De entre las principales manifestaciones que se desencadenan a causa de un

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

daño cerebeloso señalan las tareas vinculadas con el procesamiento de información, procesamiento perceptivo, memoria, entre otras. Mientras ocurre un cambio evolutivo en zonas estructurales y funcionales principalmente en el lóbulo posterior y se evidencia la topología de la patología, se reflejan cambios significativos en los pacientes relacionados con el comportamiento, la personalidad, desinhibición, anhedonia en la fase prodrómica de la enfermedad, por otra parte, el progreso avanzado de la patología y evidente afectación del lóbulo anterior son notorios los cambios en la coordinación motora. Por lo tanto, la incidencia del deterioro en lo que respecta a su inicio y desarrollo correlacionados a la velocidad, precisión, coherencia, rendimiento cognitivo favorece los planteamientos establecidos por la hipótesis de contribución para la comprensión del desempeño cerebeloso fisiológico del trastorno, acotando que estos declives se asocian por la disimetría de teorías del pensamiento (Jacobs et al.,2018).

Teoría de la deficiencia de Tiamina

La relación sostenida entre la tiamina clásica (vitamina B1) y los procesos neurológicos ha sido estudiada desde hace algún tiempo atrás, si bien es cierto, está asociada con diversos procesos cognitivos (memoria) y la demencia Alzheimer propiamente dentro de la cual se ha determinado que existe una disminución significativa en el proceso metabólico de glucosa cerebral, los análisis preclínicos han pretendido demostrar que esto conlleva a provocar anomalías asociadas a la pérdida de memoria, la formación de placas amiloides, neuroinflamación. La evaluación del estado de vitamina B1 ha reflejado que su deficiencia en áreas cerebrales es relativamente particular en pacientes con enfermedad de Alzheimer, considerando que el cerebro es capaz de emplear 10 veces más la glucosa que en otras zonas del cuerpo humano. La literatura científica documenta también que de cierta forma la ausencia de vitamina B1 transita hacia un déficit colinérgico el cual es inherente de la demencia. Así mismo, se postula la muerte celular en el cerebro por la falta de tiamina, siendo el tálamo una de las estructuras más sensibles. Cabe mencionar también, que el Síndrome de Wernicke está asociado a esta deficiencia, de la misma forma el cáncer y la diabetes. Finalmente, la evidencia que conlleva a la comprensión de patogénesis en cuanto a esta enfermedad es aquella que está relacionada con la formación de placas debido a que estudios con ratones han demostrado que la deficiencia tiaminica alrededor de 10 días sitúa una considerable acumulación de placas amiloides, incluidas aquellas regiones que por lo general no manifestaron su presencia (Kennedy, 2017).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hipótesis de Calcio

El estudio de la hipótesis de Calcio para la comprensión de la demencia de Alzheimer surgió a finales del año 1970, cuando el Instituto Nacional de Salud plantea su abordaje, proponiendo que la interrupción ocasionada en los mecanismos biomoleculares que habitualmente son los encargados de la regularización de señales intracelulares compuestas por Calcio podrían desatar cambios hostiles en el normal funcionamiento del proceso neuronal en el individuo, además de establecer, que esta disrupción no solo conduce al envejecimiento en la producción neuronal, sino que también están asociados con aquellos mecanismos propios de la degeneración subyacentes a la enfermedad de Alzheimer, como es el caso de la poda dendrítica, los procesos sinápticos, las placas amiloides, la neuroinflamación, estrés oxidativo. Un ejemplo de ello ocurre cuando una mutación genética en el manejo neuronal de Calcio se torna aberrante convirtiéndose en los principales precursores que conllevan al deterioro y disfunción estructural (Khachaturian, 2017).

Tras el análisis teórico expuesto acerca de diversos modelos que han pretendido trabajar en función del entendimiento de esta enfermedad neuropatológica y con la revisión literaria de cada una de ellas, cabe mencionar los hallazgos principales, destacando los siguientes aspectos, cada una de las teorías intentan bosquejar un perfil del paciente con demencia Alzheimer mediante métodos de identificación en cuanto a estructuras cerebrales afectadas; distinción de funciones cognitivas superiores disminuidas y/o preservadas en diferentes fases de la enfermedad; uso de una serie de elementos materiales en diferentes campos experimentales que logren definir la propagación de acumulación o inflamación del cerebro dando como respuesta señales de activación encaminados al correcto discernimiento de cada uno de los modelos quienes están respaldados adecuadamente por su aporte científico. Por otro lado, la mayor parte de los modelos presentados se enfocan en el estudio frente al deterioro cognitivo de características clínicas evolutivas en el desarrollo de la enfermedad, por lo que el campo de actuación del Psicólogo Clínico frente al envejecimiento con diagnóstico de diversas enfermedades neurodegenerativas refleja un potencial destacable al momento de ser abordado, pues, si bien, la alteración de funciones psíquicas son producidas por la acumulación de placas o inflamación, como se ha descrito previamente, la teoría de la reserva cognitiva mantiene un papel protector en el desarrollo de la patología, pues ha demostrado ser un mecanismo potencializador tras hipotetizar el rendimiento frente al

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

deterioro cognitivo en el individuo con demencia, si bien, la alteración de la memoria en el Alzheimer es considerado un referente primordial de punto de partida inicial con mayor prevalencia, seguido del declive de otras funciones, direccionan al mantenimiento de una salud cognitiva en el adulto mayor dentro de la cual se promuevan su autonomía, una calidad de vida oportuna, por lo tanto, los rasgos pagtonómicos orientan al profesional a trabajar de manera multidisciplinar frente al acercamiento epidemiológico de una caracterización mucho más certera pero sobre todo frente a una exploración mental acorde. Cabe mencionar, que el envejecimiento (no patológico) es un proceso irreversible propio del ser humano, implica una serie de cambios, tanto a nivel físico, cognitivo, social, funcional, laboral, a medida que la persona envejece por lo que el desarrollo está asociado a un adecuado funcionamiento dentro del ciclo vital, esto a diferencia de la presencia de un declive cognitivo significativo ocasionado como consecuencia de la neurodegeneración (envejecimiento patológico) relacionado a la edad el cual ha representado ser uno de los principales factores de riesgo de demencia y que de cierta manera puede llegar hasta convertir al individuo en una persona incapacitante, además de las alteraciones neuropsicológicas como es el caso de la memoria propiamente que en el Alzheimer la capacidad de recuerdo afecta al proceso de información en general; de cierta forma pueden también estar conjugados con los hábitos y estilos llevados a lo largo de la vida entre otros factores desencadenantes. Finalmente, resulta imprescindible enfatizar que el SNC al ser considerado una estructura dinámica atraviesa por diferentes procesos de cambio los cuales se traducen en remodelaciones cerebrales, posiblemente esto inclina a la moldeabilidad de como suceden esas adaptaciones, es así que, cuando particularmente surge la acumulación de placas las vías de escisión anormalmente conllevarían al depósito en zonas estructurales específicas; por otra parte, frente a la presencia de inflamación microglial en el cerebro eventualmente su correlación frente al índice gravitacional de la enfermedad y la cantidad de ovillos neurofibrilares integran la relación directa de disfuncionalidad y con ello la destrucción neuronal en diversas áreas siendo más propensa la tendencia a padecer alteraciones neurofibrilares ocasionada frente a las respuestas inflamatorias. Pese a que la evidencia científica es notablemente eficaz en cada una de las teorías dado el cambio hacia una conceptualización más equipotencial se sigue investigando a fin de determinar la causa certera que da origen a esta enfermedad, lo mencionado se ve reflejado en el contexto teórico que ha pretendido dar una explicación mucho más congruente (Scheltens et al., 2016).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Propuesta entrenamiento y reserva cognitiva aplicable a la población de adultos mayores vulnerables al desarrollo de demencia Alzheimer

En la Constitución de la República del Ecuador, sección primera, los artículos 37 y 38 respectivamente abordan el acceso que tienen las/os ciudadanas/os a ser partícipes de atención médica y psicológica oportuna a fin de prevenir enfermedades entre ellas aquellas que están asociadas con la neurodegeneración y que de cierta manera ocasionan un malestar significativo en la vida no solo de quien la padece, sino también de las personas que se encuentran en su contexto cotidiano, tomando en consideración lo mencionado a continuación se especifican cada uno de los artículos mencionados previamente: Art. 37.- El Estado garantizará a las personas adultas mayores los siguientes derechos: La atención gratuita y especializada de salud, así como el acceso gratuito a medicinas. Art. 38.- El Estado establecerá políticas públicas y programas de atención a las personas adultas mayores, que tendrán en cuenta las diferencias específicas entre áreas urbanas y rurales, las inequidades de género, la etnia, la cultura y las diferencias propias de las personas, comunidades, pueblos y nacionalidades; asimismo, fomentará el mayor grado posible de autonomía personal y participación en la definición y ejecución de estas políticas. (Constitución de la República del Ecuador, 2018, p.20)

Por lo referido previamente el Estado, toma medidas cautelares y determina que se brindará adecuadamente asistencia médica/psicológica apropiada, la cual deberá garantizar la estabilidad mental y física del adulto mayor, además de ofrecer protección y asistencia especial en caso de padecer enfermedades crónicas o neurodegenerativas, finalmente la ley sanciona los casos de abandono a personas de la tercera edad por parte de las instituciones o grupo familiar al que pertenece y que estén bajo responsabilidad de las mismas (Constitución de la República del Ecuador, 2018).

A fin de fortalecer la información planteada, es importante mencionar que el tratamiento para la demencia Alzheimer sigue en proceso de investigación, y aún existe un consenso acerca de las maneras de abordar esta enfermedad neurodegenerativa, la Revista de Neurología del Instituto de Andaluz de Neurociencia y Conducta, Malaga España, indica que el cuadro sintomatológico prevalente es el psicológico/conductual y que más del 90% de individuos manifiestan quejas relacionadas, entre ellas apatía, conductas aberrantes, irritabilidad, sensación de nerviosismo, bajo estado de ánimo, dificultad para conciliar el sueño, sentimientos de inutilidad, entre otros., lo que conlleva

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

a un declive en distintas esferas en las que se desenvuelve el individuo, acotando también los cambios en el estilo de vida tanto de la persona con diagnóstico Alzheimer como los cuidadores, estudios epidemiológicos demuestran que la ansiedad y depresión son tasas prevalentes de diagnóstico en los familiares responsables de pacientes con demencia (García, 2015).

Por otra parte, se enfatiza también la eficacia que presenta la intervención cognitiva conductual al momento de abordar un paciente con diagnóstico de demencia, durante las últimas décadas han demostrado ser mucho más empleadas que el placebo, por lo que el tratamiento se ha orientado hacia la disminución de sintomatología cognitiva sin descuidar el área conductual, dado que las quejas subjetivas manifiestas son el resultado de cambios cerebrales y están asociadas con estas áreas, por lo tanto, se ha intentado trabajar desde un ámbito preventivo a fin de reducir síntomas que en muchas de las ocasiones generan alteraciones en diferentes contextos cotidianos, los estudios sugieren también la importancia de implementar una intervención integral con actividades en donde se logre corroborar el tiempo para ejecutar una acción cotidiana, los errores, la ayuda externa que requiere y constatar de esta manera su mejora en las diferentes fases de tratamiento (Oltra et al., 2016).

La revisión de la literatura señala que en Ecuador son muy pocas las investigaciones efectuadas sobre los modelos estudiados, los expertos sugieren un trabajo multifacético por lo que la propuesta de abordaje planteada para el tratamiento con población de adultos mayores vulnerables al desarrollo demencial, se apoya en el programa denominado Córtex y el Manual de Técnicas de Intervención Cognitivo Conductuales a fin de estructurar un modelo de neurorehabilitación psicológica integral tanto para la persona quien padece demencia como para las/os cuidadores; en este marco el programa ha demostrado una contribución sumamente destacada al momento de trabajar con pacientes con demencia senil, mediante el mismo se logra estimular adecuadamente el funcionamiento cognitivo. Pino y Escárcega (2016) refieren que la meta alcanzar no es de carácter curativo ni milagroso, al contrario, consiste en el mantenimiento de funciones cognitivas superiores mediante la ejecución de procedimientos terapéuticos que sean capaces de estimular de manera global áreas cognoscitivas, emocionales, físicas, sociales, con el objetivo de mitigar la desestabilización ocasionada, por lo tanto, la intervención deberá centrar un amplio abordaje con el paciente, la familia y el cuidador a fin de mejorar la calidad de vida (Lastre et al., 2020).

MODELOS CAUSALES DE DETERIORO COGNITIVO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Córtex plantea dos niveles de intervención acorde al deterioro cognitivo (leve, moderado), los cuales trabajan en pro de la estimulación de funciones de síntesis e integración como la atención, lenguaje, memoria, gnosias, funcionamiento ejecutivo, praxias, orientación, cálculo, en función de lo manifiesto; mediante el programa de estimulación propuesto se intenta rescatar el conjunto de habilidades cognitivas en el paciente con demencia, mediante técnicas de repetición, fluidez verbal denominación, facilitación, mnemotécnicas, ecológicos, ejercicios prácticos; los ámbitos de aplicación son múltiples entre ellos centros geriátricos, familiares o cuidadores, intervención terapéutica individual, asociaciones de familiares con demencia Alzheimer, equipos de rehabilitación neuropsicológica, online intervención, acotando también que el modelo trabaja con población adulta mayor, el tiempo aproximado para cada una de las sesiones es variable, dependiendo del número de encuentros terapéuticos dispuestos (Lastre et al., 2020).

Una de las principales ventajas al plantear la propuesta de intervención es la accesibilidad de obtención al programa, el cual se encuentra en el Laboratorio de Centro de Innovación, Investigación y Transferencia de Tecnología (CITT), de la Universidad Católica de Cuenca, se accedió a los pines para la adquisición del material a través del empleo de la plataforma *TEACorrige* correspondientes a cada uno de los niveles de intervención (ver anexos 1 y 2) previamente mencionados. El esquema general de aplicabilidad del programa se contextualiza en las tablas 4, 5, 6 y 7 respectivamente: (Maroto et al.,2012).

Tabla 4.*CORTÉX Programa para la estimulación y el mantenimiento cognitivo en demencias*

Sesión	Enfoque	Dominio Cognitivo	Técnica	Instrumentos	Métodos de aplicación	Resultados esperados
1	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Técnicas de comunicación	Fortificar el proceso de intervención terapéutica con el paciente y los familiares a fin de ofrecer un contexto amplio de aspectos relacionales acerca de la demencia.	El terapeuta orienta de manera oportuna sobre la enfermedad, cambios, factores de riesgo y participación del proceso con el propósito de prevenir su incidencia.	Obtención de información apropiada en cuanto a la demencia Alzheimer, aspectos y características propios de la enfermedad, participación de redes de apoyo, dentro del proceso.
2	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Estimulación cognitiva	Potenciar eficazmente el funcionamiento cognitivo y social del paciente.	Actividades CórteX para el trabajo con las diferentes funciones cognitivas superiores.	Brindar directrices orientadas al empleo del programa CórteX.
3	Cognitivo- Conductual	Atención	CórteX-Atención	Fijar la atención del paciente sobre la actividad mental establecida y atender a más de un estímulo a la vez, de tal manera que comprenda la naturaleza y cualidades de las figuras presentadas.	El paciente deberá observar un conjunto de figuras geométricas entremezcladas y posteriormente identifica y escribe el nombre de cada una de ellas.	Determinar los elementos, tipos (atención focal o selectiva, atención sostenida, atención dividida, atención inhibida, visoespacial) y factores que intervienen en la atención.
4	Cognitivo- Conductual	Cálculo	CórteX-Cálculo	Mantener la noción de número, resolución de problemas, conteo, operaciones aritméticas, series, entre otras.	El paciente se encargará de colorear diferentes diseños (flechas de bloque, diagramas, figuras geométricas) acorde a la	El paciente será capaz de abstraer, usar una serie de símbolos, comprensión de numerales, identificación

					cantidad de números establecidos para cada uno de ellos.	adecuada de patrones de ejecución.
5	Cognitivo- Conductual	Funcionamiento ejecutivo	Córtex- funcionamiento ejecutivo	Seguir instrucciones sobre diversas tareas de acuerdo a diferentes criterios relacionados con la planificación de acciones, secuencia, resolución de problemas, organización.	El paciente deberá unir con una línea una serie de números siguiendo el orden normal del 1 en adelante.	Autoregulación de procedimientos frente a las actividades planteadas para la obtención del objetivo a realizar.
6	Cognitivo- Conductual	Gnosias	Córtex-Gnosias	Percibir, discriminar y reconocer objetos y características.	El paciente contornea con un círculo la sombra semejante al modelo establecido, posteriormente deberá designar los nombres de las imágenes que logre identificar.	Estimular la percepción a través de diferentes estímulos visuales.
7	Cognitivo- Conductual	Lenguaje	Córtex-Lenguaje	Ser capaz de denominar, repetir, categorizar, comprender.	El paciente deberá completar una serie de palabras incompletas.	Paliar áreas metodológicas lingüísticas deterioradas focalizándose en estrategias comunicativas oportunas.
8	Cognitivo- Conductual	Memoria	Córtex-Memoria	Almacenar y evocar la información frente a diversos acontecimientos.	El paciente observará la silueta representada por un animal, al ser identificado deberá pensar en cuentos o historias que conozca, respondiendo adecuadamente a una serie de preguntas.	Trabajar sobre diferentes tipos de memoria: inmediata, de trabajo, a corto plazo, procedimental, episódica, semántica.

9	Cognitivo- Conductual	Orientación	Córtex-Orientación	Estimular el trabajo sobre la orientación temporal, espacial, lateralidad, esquema corporal.	El paciente deberá marcar la hora acorde al reloj que se indica, pintando las manillas respectivamente.	Optimización de la orientación, establecimiento de rutinas cotidianas mediante el empleo de estructuras gráficas.
10	Cognitivo- Conductual	Praxias	Córtex-Praxias	Disminuir apraxias, que pueden generar en el paciente un malestar significativo.	El paciente en esta actividad completará el rostro de un niño con las partes faltantes.	Reconocimiento adecuado acerca de las funciones que cumplen diferentes objetos, eventos cotidianos.
11	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Entrenamiento cognitivo	Enseñar estrategias mediante tareas estandarizadas.	El paciente realiza tareas cotidianas, posterior a ello se trabaja en aquellas que mantenga mayor dificultad, esto se puede efectuar con la ayuda de lápiz y papel a fin de ir enseñando paso a paso como llevar a cabo.	Enlentecer el deterioro cerebral ocasionado a medida que avanza la enfermedad.
12	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Rehabilitación cognitiva	Mejorar el funcionamiento de la persona en su contexto cotidiano.	Se enseñará al paciente asociaciones con rutas, nombres completos de la persona, e incluso el mejoramiento en cuanto a dificultades relacionadas con el comportamiento.	Optimización de la ejecución en diversas tareas cognitivas, las cuales se acercan al progreso de la persona en su contexto diario.

Nota. Programa aplicado al nivel de deterioro 1 (Maroto et al., 2012).

Tabla 5.*CÓRTEX. Programa para la estimulación y el mantenimiento cognitivo en demencias*

Sesión	Enfoque	Dominio Cognitivo	Técnica	Instrumentos	Métodos de aplicación	Resultados esperados
1	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Técnicas de comunicación	Manejar diversas técnicas comunicativas dentro del proceso, de tal forma que se logre afianzar un proceso adecuado de comunicación.	De acuerdo al nivel de deterioro el profesional orienta a la comprensión de la enfermedad mediante un lenguaje sencillo y oportuno.	Comprensión de aspectos generales y globales asociados a la demencia, de acuerdo al declive ocasionado.
2	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Estimulación cognitiva	Potenciar eficazmente el funcionamiento cognitivo y social del paciente.	Actividades Córtex para el trabajo con las diferentes funciones cognitivas superiores.	Brindar directrices orientadas al empleo del programa Córtex.
3	Cognitivo- Conductual	Atención	Córtex-Atención	Seleccionar estímulos a fin de llevar a cabo diversas actividades mentales o motoras.	El paciente deberá tachar todas las letras "N" que encuentre de un conjunto amplio de representaciones gráficas.	Mantener la atención sobre las actividades requeridas, logrando implementarlas en su contexto cotidiano.
4	Cognitivo- Conductual	Cálculo	Córtex-Cálculo	Potenciar en el paciente tareas de cálculo mental, juegos numéricos, operaciones matemáticas.	El paciente ordena una serie de números de menor a mayor.	Reforzamiento adecuado de ejercicios numéricos mediante actividades asociadas con el cálculo.

5	Cognitivo- Conductual	Funcionamiento ejecutivo	Córtex- funcionamiento ejecutivo	Regular los pensamientos, control de la cognición y conducta a través de procedimientos relacionales.	El paciente escribirá el nombre de una serie de objetosseguidamente describirá que cosas tienen en común las parejas de elementos.	Fortalecimiento de procesamiento ejecutivo en el paciente asociado a la planificación, organización, velocidad, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones entre otras.
6	Cognitivo- Conductual	Gnosias	Córtex-Gnosias	Reconocer de manera visual una serie de estímulos y atribuirle el significado adecuado a cada una de ellas.	El paciente observará un conjunto de frutas, posteriormente escribe el nombre y colorcorrespondiente de cada una de ellas.	Reforzamiento adecuado de conservación de información mediante diversos canales sensitivos (visuales, auditivos, táctiles, olfativos, gustativos).
7	Cognitivo- Conductual	Lenguaje	Córtex-Lenguaje	Proporcionar un lenguaje funcional en el paciente.	De una serie de descripciones acerca de diversos objetos el paciente leerá detenidamente las pistas y escribe en el lugar correspondiente.	Mejoramiento de la comunicación en el paciente y el entorno familiar.

8	Cognitivo- Conductual	Memoria	Córtex-Memoria	Fortificar la capacidad de evocación de manera clara y correcta.	El monitor se encargará de leer un conjunto de frases y el paciente debe repetirlas, para ello tendrá que escuchar atentamente cada una de ellas. Es importante adecuar la dificultad al grado de afectación del paciente.	Trabajar la memoria a través de diferentes grados de dificultad de tal modo que exista el incremento frente a nuevos aprendizajes y sucesos.
9	Cognitivo- Conductual	Orientación	Córtex-Orientación	Preservar y mantener la orientación durante el mayor tiempo posible.	El paciente escribirá el lugar en donde se encuentra situado el animal representado en la plantilla, si está a la derecha o izquierda del árbol.	Incremento oportuno de autonomía en el paciente frente al trabajo con aspectos relacionales a la desorientación o confusión (Orientación temporal, espacial, esquema corporal, personal).
10	Cognitivo- Conductual	Praxias	Córtex-Praxias	Realizar gestos o secuencias de diversas acciones. Solicitar la evocación de la secuencia de acciones a fin de estimular las áreas cognitivas.	El paciente realiza diferentes acciones a través de gestos y mímicas.	El paciente logra realizar diferentes actividades cotidianas las cuales resultan esencialmente útiles dentro de su contexto habitual.

11	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Entrenamiento cognitivo	Enseñar estrategias mediante tareas estandarizadas.	El paciente realiza tareas cotidianas, posteriormente se trabaja en aquellas que mantenga mayor dificultad, esto se puede efectuar con la ayuda de lápiz y papel a fin de ir enseñando paso a paso como llevarlo a cabo.	Enlentecer el deterioro cerebral ocasionado a medida que avanza la enfermedad.
12	Cognitivo- Conductual	Funciones cognitivas superiores	Rehabilitación cognitiva	Mejorar el funcionamiento de la persona en su contexto cotidiano.	Se enseñará al paciente asociaciones con rutas, nombres completos de la persona, incluso el mejoramiento en cuanto a dificultades relacionadas con el comportamiento.	Optimización de la ejecución en diversas tareas cognitivas, las cuales se acercan al progreso de la persona en su contexto diario.

Nota. Programa aplicado al nivel de deterioro 2 (Maroto et al.,2012).

Tabla 6.*Micro planificación acorde al manual de técnicas de intervención cognitivo conductuales*

Sesión	Técnica	Instrumentos	Método de aplicación	Resultados esperados
1	Técnicas de comunicación	Brindar un proceso de intervención oportuno con las/os cuidadores mediante el empleo de técnicas comunicativas.	Orientar al cuidador sobre la enfermedad de Alzheimer, brindar las directrices adecuadas frente al proceso de convivencia con el paciente.	Desarrollo y mantenimiento de patrones comportamentales acorde a la situación presentada.
2	Técnicas de relajación	Entrenar gradualmente al cuidador para hacer frente situaciones que le generan malestar.	Mediante relajación muscular, respiración rítmica, armónica.	Alcanzar un equilibrio mental, sensación de tranquilidad en el cuidador.
3	Inoculación al estrés	Orientar al paciente para que logre adquirir conocimientos y habilidades necesarias de tal manera que se les facilite mejores maneras de abordar situaciones estresantes.	Enseñar a la persona a enfrentarse eficazmente a una situación estresante mediante el entrenamiento de determinadas habilidades.	Trabajar con la persona de tal manera que tenga una actitud activa para cambiar estructuras y solucionar los conflictos o dificultades.
4	Regulación emocional	Abordar sobre el espectro emocional del cuidador.	Identificación de situaciones en las que desbordantemente la intensificación de la emoción presentada genera malestar.	Manejar emociones de manera oportuna frente a diversas circunstancias.
5	Estrategias Coping	Fortalecer el conjunto de estrategias de afrontamiento que el cuidador posee a fin de hacer frente diferentes situaciones cotidianas.	Se realizará una serie de actividades dentro de las cuales el cuidador disfruta de cada una de ellas y logre integrarlas dentro de su diario vivir.	Se propone una serie de alternativas por parte del cuidador a fin de manejar demandas externas.

Nota. Propuesta de intervención terapéutica psicológica aplicabilidad profesional de la Salud Mental (Ruíz et al., 2012).

Tabla 7.

Pautas generales para cuidadores del paciente con demencia

Para las/os cuidadores

Crear rutinas diarias esto favorecerá al mantenimiento de una buena relación con el paciente, por ejemplo, al efectuar actividades diariamente en un lapso de tiempo determinado (salir a pasear, tomar un helado, mirar un álbum fotográfico).

Tratar de ignorar los fracasos y quejas manifiestas frente a los intentos de abandono de las actividades, lo esencial es hacer que el paciente tenga un momento ameno.

Dedicar el tiempo oportuno para llevar a cabo las actividades, por lo que es conveniente organizar las cuestiones personales para efectuarlas en su debido momento.

Suprimir ideas erróneas sobre la demencia o el paciente permitirá conocer y comprender acerca de la enfermedad con menos complejos de una manera más real.

Seguir estas pautas de actuación durante algunos meses, beneficiará la reducción de estrés, mejorará el estado de ánimo, fortificando la relación con el paciente en el transcurso de la enfermedad.

Nota. Pautas de contexto cotidiano aplicabilidad para el hogar acorde al programa CÓRTEX (Maroto et al.,2012).

Conclusiones

Se puede concluir, que hoy en día, continua el interés dentro del campo neuropsicológico por bosquejar un perfil del paciente con Alzheimer a nivel mundial, por lo que resultó importante contemplar un análisis integrativo de los principales modelos expuestos en este estudio debido a que respaldan el sostén teórico de entendimiento de la neuropatología que favorece a la obtención de hallazgos mucho más consistentes, el auge investigativo direcciona a que profesionales de la salud mental aporten desde diversas áreas del conocimiento la inclinación hacia la comprensión de la enfermedad y que de cierta manera se pueda trabajar frente a la ralentización sintomatológica presentada en el transcurso de la patología; el declive de las funciones cognitivas superiores y conductuales constituyen el conjunto de quejas de mayor impacto generado en el individuo presente en ambas de las teorías estudiadas de quien padece esta patología generando inestabilidad en el área emocional, cognitiva, conductual, personal, familiar y social los cuales pueden conllevar hasta imposibilitar al paciente con deterioro, por tales motivos frente a la aparición lo ideal sería que el individuo con diagnóstico de demencia obtenga un cóctel con elementos “anti amiloidales” y “anti microgliales” a fin de frenar el progreso de la enfermedad alcanzando un correcto funcionamiento en las esferas bio-psico-social.

En base al segundo objetivo específico se encontró que cada uno de los modelos continúan siendo los principales estándares en explicar el origen de la demencia y las secuelas psicológicas ocasionadas que de cierta manera son evidentes en el ser humano y su comportamiento; las principales limitantes identificadas para cada una de las teorías destacan las siguientes premisas: el modelo de depósito amiloide está vinculado con la representación de grandes mutaciones genéticas por lo que inminentemente posee funciones desconocidas en donde gran parte de ellas son introducidas en las proteínas y con ello las consecuencias pueden tornarse significativas e ir mucho más allá de la acumulación, mientras que el modelo de inflamación microglial, no es identificable al analizar si la propagación es dañina o protectora en el marco de diagnóstico de la enfermedad, por lo que puede deberse a los efectos determinados en las diferentes etapas de curso del Alzheimer.

De acuerdo al tercer objetivo, se planteó una propuesta integral de entrenamiento y reserva cognitiva aplicable a la población de adultos mayores vulnerables al desarrollo de demencia Alzheimer, tanto para el paciente como para el cuidador, la afección neurológica puede manifestarse a través de diversos factores involucrados en el desarrollo del individuo a lo largo del ciclo vital, uno de los hallazgos más destacados es la priorización de atención a las personas que padecen enfermedades neurodegenerativas y su sistema familiar, sustancialmente las líneas de atención brindadas en la mayor parte de países, deberán responder ante las primeras quejas manifiestas en los próximos años, por lo que no se descartaría la probabilidad de análisis a lo largo del espectro de la patología, por consiguiente, en esta revisión se enfatizó la importancia de potencializar el trabajo frente a la estimulación de reserva, rehabilitación y el entrenamiento cognitivo en el paciente en base a diferentes dominios cognoscitivos, equiparando la información con los modelos expuestos en esta investigación y un estudio llevado a cabo por el Departamento de Neurología y el Centro de Alzheimer, estiman que para el 2025 se deberá proporcionar a la población vislumbres preventivos y sugerencias sobre estilos de vida personalizadas y un perfil de riesgo. Asimismo, se pone en marcha una nueva era de descubrimiento vinculado con la presencia de placas, ovillos, inflamación en el cerebro, por lo que es sustentable la validez del modelo de depósito amiloidal y la presencia de imágenes cerebrales para la detección de Tau.

Una vez revisada la literatura no se encontró más que una investigación llevada a cabo en el contexto ecuatoriano de la población general en relación con los modelos etiopatogénicos de demencia, por lo que este estudio aportó hacia un conocimiento cada vez más profundo de estas teorías, cabe mencionar que existen delimitantes en el ámbito de abordaje de estas enfermedades por lo que los sistemas de intervención deberían trabajar en función de la prevención resultando imprescindible desarrollar futuras líneas de investigación en base al estudio efectuado y de esta manera acrecentar los hallazgos respecto al desarrollo en el campo investigativo de enfermedades neurodegenerativas de mayor impacto como la demencia Alzheimer dentro de la cual se garanticen la interpretación de la degeneración ocasionada y con ello la implementación de tratamientos oportunos en cuanto al declive de funcionamiento cognitivo en el adulto mayor, las tasas de prevalencia han demostrado un alto índice de envejecimiento poblacional anual a nivel mundial, por lo que se prevee que en los próximos años los sistemas de salud deben enfrentar importantes desafíos, tanto para médicos, psicólogos, psiquiatras y demás profesionales de la salud. Resulta importante señalar que al no ser una investigación de campo limita de cierta manera las interpretaciones.

Consecuentemente, es necesario indicar que, las implicaciones asociadas al desarrollo de este tipo de estudios, han de contextualizarse dentro de un marco caracterizado por la bioética y la prevención, a fin de esclarecer a mayor profundidad el panorama relacionado al deterioro cognitivo y su incidencia entre la población de adultos mayores. Asimismo, resulta imprescindible que el abordaje diagnóstico-evaluativo de las demencias, ha de ejecutarse óptimamente, durante las etapas tempranas de la vida adulta, persiguiendo los objetivos profilácticos correspondientes. Finalmente cabe mencionar que el espectro psicoemocional tanto de pacientes como de cuidadores, implicará igualmente la necesidad de establecer protocolos de atención psicoterapéutica focalizados al restablecimiento de la salud mental de los afectados, en complemento a los modelos de rehabilitación y ejercitamiento neurocognitivo propios del tratamiento para las demencias.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por la vida y permitirme alcanzar una meta más dentro de mi formación académica; a mi tutor de tesis MSc. Lauro Esteban Cañizares, por direccionar mi trabajo de titulación con todo el profesionalismo y de manera oportuna, quien con sus conocimientos hicieron posible a que el desarrollo de tesis se ejecute eficazmente en cada una de las etapas de este estudio; a mis padres por ser uno de los principales soportes en esta trayectoria, por ser constantes, creer en mí en todo momento y enseñarme el valor de la perseverancia y a no rendirme fácilmente, finalmente quiero terminar con esta frase de Eduard Punset, “dedica cuerpo y alma a practicar eso que te hace vibrar , que te apasiona, nunca dejen de aprender y compartir ese don con quienes los rodean”.

Referencias bibliográficas

- Albert, M., Martínez, R., Gutiérrez, R., Hakim, D., & Pérez, G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Farmacia*, 48 (3), 508-518.
- Allegri, R., Chrem, P., Russo, M., Cohen, G., Calandri, Y., Campos, J., . . . Sevlever, G. (2018). Biomarkers of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America. *Neurología*, 18 (), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.12.011>.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM- 5®)*. Washington, DC: Author.
- Arbizu, J., García, G. C., Garrastachu, P., Marínez, P., & Molinuevo, J. (2015). Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 34(5),303-313. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.002>
- Arbour, S., LaFontaine, M., & Cumbay, M. (2016). Amyloid-beta Alzheimer targets-protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores. *The Yale journal of biology and medicine*,89(1), 5-21.
- Arriagada, P. (2016). Neuropatología de las demencias neurodegenerativas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3),297-308. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.004>
- Ashton, NJ., Schöll, M., Heurling, K., Gkanatsiou, E., Portelius, E., Höglund, K., Brinkmalm, G., Hye, A., Blennow, K., Zetterberg, H. (2018). Update on biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Biomarkers in Medicine*, 12(7),799–812.<https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0433>
- Augusto, M., Arrifano, G., Lopes, A., Santos, L., Takeda, P., Anthony, D., . . . Crespo, M. E. (2019). What Do Microglia Really Do in Healthy Adult Brain? *Celdas*, 8(10),1293. <https://doi.org/10.3390/cells8101293>
- Barragán, D., García, M., Parra, A., & Tejeiro, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 12(74),4338-4346. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Benejam, B., Videla, L., Vilaplana, E., Barroeta, I., Carmona, M., Altuna, M., . . . Videla, S. (2020). Diagnóstico de demencia prodrómica y por enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down mediante pruebas neuropsicológicas. *Alzheimer y demencia (Amsterdam, Países Bajos)*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1002/dad2.12047>
- Benítez Pérez, M. O. (2017). Envejecimiento poblacional: actualidad y futuro. *MediSur*,15(1),8-11.
- Bermejo, F., LLamas, S., & Villarejo, A. (2016). Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. *Revista Clínica Española*, 216(9), 495-503. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.05.010>
- Bondi, M., Edmonds, E., & Salmón, D. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10),818-831.<https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement*,12(6),719-732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Chen, W.-T., Lu, A., Craessaerts, K., Pavie, B., Frigerio, C. S., Corthout, N., . . . Snellinx, U. (2020). Spatial Transcriptomics and In Situ Sequencing to Study Alzheimer's Disease. *Cell*, 182(4), 976-991. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.038>

- Chen, Y.-G. (2018). Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Chin Med J (Engl)*, *131*(13), 1618-1624. <https://doi.org/10.4103 / 0366-6999.235112>.
- CIE-10. (2000). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Madrid-España: Editorial Médica Panamericana.
- Colin, L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews*, *1*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038 / nrdp.2015.56>.
- Constitución de la República del Ecuador. Constitución de la República del Ecuador. Obtenido de Constitución de la República del Ecuador: <https://www.ambiente.gov.ec/wp-content/uploads/downloads/2018/09/Constitucion-de-la-Republica-del-Ecuador.pdf> 01 de agosto de 2018
- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuropsiquiatría*, *81*(4), 235-250. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- Edison, P., & Brooks, D. (2018). Role of Neuroinflammation in the Trajectory of Alzheimer's Disease and in vivo Quantification Using PET. *Journal of Alzheimer's Disease*, *64* (s1), 339-351. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-179929>
- El Haj, M., Gély, M., & Raffard, S. (2015). Destination Memory and Cognitive Theory of Mind in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, *48*(2), 539-536. <https://doi.org/10.3233 / JAD-150467>
- Erkkinen, M., Kim, M.-O., & Geschwind, M. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *10*(4), 1- 45. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Fan, L., Mao, C., Hu, X., Zhang, S., Yang, Z., Hu, Z., . . . Xu, Y. (2020). Nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. *Frontiers in neurology*, *10* (1312) 1-12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01312>
- Felsky, D., Roostaei, T., Nho, K., Risacher, S. L., Bradshaw, E. M., Petyuk, V., . . . De Jager, P. L. (2019). Neuropathological correlates and genetic architecture of microglial activation in elderly human brain. *Nature Communications*, *10*(1), 409. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08279-3>
- Fiorenzato, E., Biundo, R., Cecchin, D., Chiara, A., Kim, J., Weis, L., . . . Antonini, A. (2018). Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset. *J Alzheimers Dis*, *66*(1), 229-237. <https://doi.org/10.3233 / JAD-180390>
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., . . . Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Revista de Neurología*, *33*(1), 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
- Freire, A. (2017). Métodos de cribaje del deterioro cognitivo leve en atención primaria. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *52*(s1), 15-19. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30074-X](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30074-X)
- García, J. (2015). Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología*, *30*(1), 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.002>
- García, S., M, E., Jelic, V., Porta, J., Kåreholt, I., & Manzano, S. (2016). Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurology*, *31*(8), 562-571. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.007>

- Garre, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, 66(11),377-386. <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
- Guzzetti, S., Mancini, F., Caporali, A., Manfredi, L., & Daini, R. (2019). The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease. *Experimental Gerontology*, 115(),79-87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.020>
- Hansen, DV, Hanson, JE., & Sheng, M. (2018). Microglia en la enfermedad de Alzheimer. *The Journal of cell biology*, 217(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>
- Hickman, S., Izzy, S., Sen, P., Morsett, L., & El Khoury, J. (2018). Microglia en neurodegeneración. *Nature neuroscience*, 21 (10), 1359–1369. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0242-x>
- Iribarne, C., Renner, V., Pérez, C., & Ladrón de Guevara, D. (2020). Trastornos del Ánimo y Demencia. Aspectos clínicos y estudios complementarios en el diagnóstico diferencial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.001>
- Jacobs, H., Hopkins, D. A., Mayrhofer, H. C., Bruner, E., van, F. W., Raaijmakers, W., & JD, S. (2018). The cerebellum in Alzheimer's disease: evaluating its role in cognitive decline. *Brain*, 140(12),37-47. <https://doi.org/10.1093 / cerebro / awx194>
- Kant, R. v., Goldstein, L. S., & Ossenkopppele, R. (2019). Reguladores β -amiloides independientes de la patología de tau en la enfermedad de Alzheimer. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(1),21-35. <https://doi.org/10.1038 / s41583-019-0240-3>
- Kennedy, AR. (2017). Scientific evidence supporting a unified theory of alzheimer disease . *Alzheimer's & Dementia*, 13(7),1478. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.551>
- Khachaturian, Z. (2017). Hipótesis de calcio de la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento cerebral: un marco para integrar nueva evidencia en una teoría integral de la patogénesis. *Alzheimer's & Dementia*, 13(2),1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.12.006>
- Kisilevsky, R., Raimondi, S., & Belloti, V. (2016). Conceptos históricos y actuales de fibrillogénesis y amiloidogénesis in vivo: implicaciones de la focalización del tejido amiloide. *Fronteras en biociencias moleculares* ,3(17), 1-11. <https://doi.org/ 10.3389 / fmolb.2016.00017>
- Knock, E., Matsuzaki, S., Takamura, H., Satoh, K., Rooke, G., Han, K., . . . Fraser, P. E. (2018). SUMO1 impact on Alzheimer disease pathology in an amyloid-depositing mouse model. *Neurobiology of Disease*, 110, 154-165. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.11.015>
- Kovacs, G. (2017). Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handbook of Clinical Neurology*,145, 301-307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3>
- Kung, M.-P., Weng, C.-C., Lin, K.-J., Hsiao, I.-T., Yen, T.-C., & Wey, S.-P. (2012). Amyloid plaque imaging from IMPY/SPECT to AV-45/PET. *Chang Gung Med J*, 35(3),211-218. <https://doi.org/10.4103 / 2319-4170.106151>.
- Lastre, K., Aguas de la Puente, L., & Parra, K. (2020). Efectos del programa para la estimulación y el mantenimiento cognitivo en demencias (Córtex) en una institución de Sincelejo (Colombia). *Revista Virtual Universidad Católica del Norte*, (59), 133-149. <https://doi.org/10.35575/rvucn.n59a8>
- Llibre, J., & Gutiérrez, R. (2014). Demencias y Enfermedad de Alzheimer en America Latina y el Caribe . *Revista Cubana de Salud Pública* ,40(3),378-387.
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell* ,179(2), 1-54. <https://doi.org/ 10.1016 / j.cell.2019.09.001>

- Madore, C., Yin, Z., Leibowitz, J., & Butovsky, O. (2020). Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*, 52(2), 222-240. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.003>
- Malek, M., Chen, K., Pérez, S., él, A., & Mufson, E. (2018). Association of cognitive composite score with Alzheimer's disease plaque and entanglement pathology. *Alzheimers Res Ther*, 10(1),90. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0401-z>
- Maroto, M., Blanco, V., Berrocosa, J., Sánchez, T., & Saavedra, C. (2012). *Córtex*. España : TEA Ediciones .
- Matsuda, H., Shigemoto, Y., & Sato, N. (2019). Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Japanese journal of radiology*, 37(11), 735-749. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00867-7>
- Medina, M., De Arriba, J., Frontera, A., Flores, A., & Valero, S. (2017). CIBERNED . Obtenido de CIBERNED : <https://ciberned.es/images/stories/pdf/memoria-ciberned-2016.pdf> 26 de septiembre de 2016
- Montenegro, M., Montejo, Pedro, LLanero, M., & Reinoso, A. (2012). Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*,32(2), 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2012.03.002>
- Montufar, S., Calero, C., Vinueza, R., Correa, P., Carrera, A., Villegas, F., . . . Paredes, R. (2017). Association between the APOE ε4 Allele and Late-Onset Alzheimer's Disease in an Ecuadorian Mestizo Population. *Revista internacional de la enfermedad de Alzheimer*, 2017(2017),1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/1059678>.
- Mormino, E., & Papp, K. (2018). Amyloid accumulation and cognitive decline in clinically normal older individuals: implications for aging and early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 64(s1),633-646. <https://doi.org/10.3233/JAD-179928>
- Naseri, N. M., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., & Luo, W. (2019). La complejidad de la tau en la enfermedad de Alzheimer. *Neuroscience letters. Cartas de neurociencia*,705, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.022>
- Navarro, E., Conde, M., & Villanueva, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72),4306-4315. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.01.002>
- Nishitsuji, K., Saito, H., & Uchimura, K. (2016). Enzymatic remodeling of heparan sulfate: a therapeutic strategy for systemic and localized amyloidoses?. *Neural regeneration research*, 11(3),408-409. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179043>
- Nizami, S., Hall, H., Warriar, S., Cowley, S., & Di Daniel, E. (2019). Microglial inflammation and phagocytosis in Alzheimer's disease: Potential therapeutic targets. *British journal of pharmacology*, 176(18),3515–3532. <https://doi.org/10.1111/bph.14618>
- Oltra, J., Pérez, R., Espert, R., & Sohn, A. (2016). Are Cognitive Interventions Effective in Alzheimer's Disease? A Controlled Meta-Analysis of the Effects of Bias. *Neuropsicología*, 20(5), 631-652. <https://doi.org/10.1037/neu0000283>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) . (2014). Demencia una prioridad de salud pública. Obtenido de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/98377/9789275318256_spa.pdf?sequence=1
- Oviedo, D., Britton, G., & Villareal, A. (2016). Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos . *Investigación y Pensamiento Crítico*, 4(2), 61-91.
- Paroni, G., Bisceglia, P., & Seripa, D. (2019). Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(2),1-18. <https://doi.org/10.3233/JAD-180802>


- Pérez, F., Sánchez, M. V., & Matute, C. (2015). Pío del Río Hortega and the discovery of the oligodendrocytes. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(92), 1-6. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00092>.
- Qiu WY, Yang Q, Zhang W, Wang N, Zhang D, Huang &, Ma C. (2018). The Correlations between Postmortem Brain Pathologies and Cognitive Dysfunction in Aging and Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 15(5),426-473. <https://doi.org/10.2174/1567205014666171106150915>
- Quizhpi, M., Tigre, M., & Vera, G. (2013). Prevalencia de demencia en pacientes adultos mayores atendidos en el área de clínica del Hospital Vicente Corral Moscoso . Obtenido de <https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/20318/1/> 14 de agosto de 2017
- Regen, F., Hellmann, J., Costantini, E., & Reale, M. (2017). Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation. *Current Alzheimer Research*, 14 (11),1140-1148. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203141717>
- Reiss, A. B., Arain, H. A., Stecker, M. M., Siegart, N. M., & Kasselmann, L. J. (2018). Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences* ,29(6), 613-627.<https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0063>
- Rolseng, G., Navarro, T., Botne, S., White, L., & Doeller, C. (2018). Alzheimer's disease . *Current Biology Magazine*, 635-655.
- Ruíz, M. A., Díaz, M. I., & Villalobos, A. (2012). Manual de Técnicas de Intervención Cognitivo Conductuales. Bilbao : Descleé De Brouwer .
- Sarlus, H., & Heneka, M. T. (2017). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical research*, 127 (9),3240-3249. <https://doi.org/10.1172/JCI90606>
- Scheltens, Philip, Blennow, K., Breteler, M., Strooper, B., Frisoni, G., . . . Van der Flier, W. (2016). Enfermedad de Alzheimer. *The Lancet*, 388(10043),505-517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Serrano, P., Estivill, G., Cabezudo, P., Reyes, J., Ciano, N., Aguilar, M., . . . Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*, 35(4),245-251. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
- Sierra, A., Paolicelli, R., & Kettenmann, H. (2019). Cien Años de Microglía: Milestones in a Century of Microglial Research. *Trends in Neurosciences*, 42(11),778-792.<https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.09.004>
- Spangenberg, E. E., & Green, K. N. (2017). Inflamación en la enfermedad de Alzheimer: lecciones aprendidas de los modelos de agotamiento de la microglía. *Cerebro, comportamiento e inmunidad*, 61, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.003>
- Srinivasan, K., Friedman, B., Etzeberria, A., Huntley, M. A., van der Brug, M. P., Foreman, O., . . . Hansen, D. V. (2020). Alzheimer's Patient Microglia Exhibit Enhanced Aging and Unique Transcriptional Activation. *Informes de celda*, 31(13),1-14. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107843>
- Standaer, D., & Roberson, E. (2012). Tratamiento de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882§ionid=138610608> Access Medicina:
- Tan, C., Bonham, L., Fan, C., Mormino, E., Sugrue, L., Broce, I., . . . Hyman, B. (2019). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Polygenic hazard score, amyloid deposition and Alzheimer's neurodegeneration. *Brain*, 142(2),460-470. <https://doi.org/10.1093/cerebro/awy327>.

- Terraciano, A., & Sutin, A. (2019). Personalidad y enfermedad de Alzheimer: una revisión integradora. *Trastornos de la personalidad: teoría, investigación y tratamiento*, 10(1),4-12. <https://doi.org/10.1037/per0000268>
- Tremblay, M.-É., Lecours, C., Samsom, L., Sánchez, V., & Sierra, A. (2015). From the Cajal alumni Achúcarro and Río-Hortega to the rediscovery of never-resting microglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(45),1-10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00045>
- Trevisan, K., Pereira, C., Silva Amaral, D., & Aversi-Ferreira, TA. (2019). Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int*, 2019(), 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/9171424>
- Wu, Y., Lasse, D., Macvicar, B., & Stevens, B. (2015). Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends in immunology*, 36(10),605-613. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.008>

Anexos 1

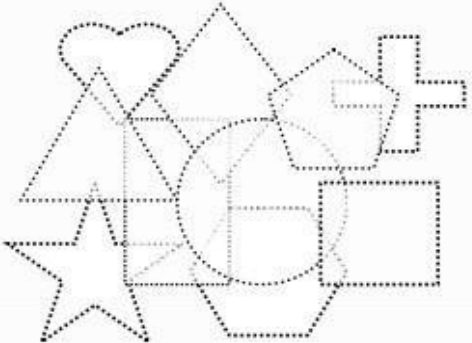
NOMBRE _____ FECHA _____

ATENCIÓN



INSTRUCCIONES

Observa atentamente las figuras que aparecen entremezcladas abajo y escribe su nombre.



1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____


6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____




Autor: CORTÉS, M. A. Marín, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Saavedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

AT nivel 1 - 01

Universidad Católica

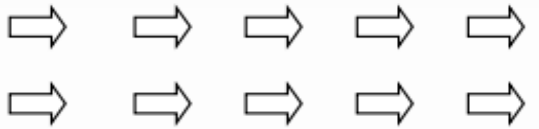
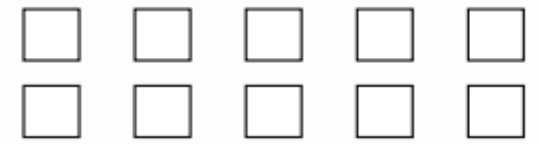
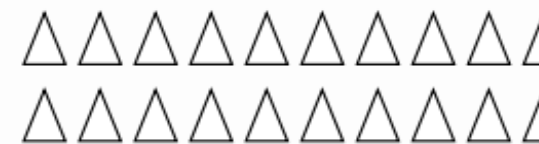
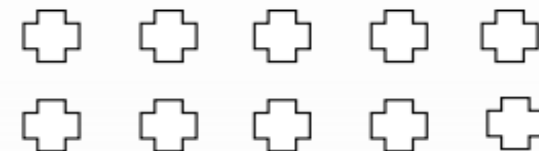
NOMBRE _____ FECHA _____


CÁLCULO



INSTRUCCIONES

Colorea tantos dibujos como te indique el número.

6	
2	
9	
5	



Autor: CORTÉS, M. A. Marín, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Saavedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

CA nivel 1 - 16

Universidad Católica

NOMBRE _____

FECHA _____

FUNCIONES EJECUTIVAS



INSTRUCCIONES

Une los siguientes números con una línea siguiendo el orden normal del 1 en adelante.

1 → 2

10

9

3

4

11

5

8

6

12

7



Autores: CORTÉS, M. A. Marín, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Sánchez.
 Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
 Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

FE nivel 1 - 14

Universidad Católica

NOMBRE _____

FECHA _____

GNOSIAS



INSTRUCCIONES

Rodea con un círculo la sombra que sea igual al modelo. A continuación, escribe los nombres de las imágenes que reconozcas.



Autores: CORTÉS, M. A. Marín, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Sánchez.
 Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
 Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

GN nivel 1 - 15

Universidad Católica

NOMBRE _____

FECHA _____

LENGUAJE



INSTRUCCIONES

Completa las siguientes palabras.

LAGAR_____

FUEN_____

LINTER_____

SOBRI_____

BOTE_____

AGUA_____

MEDA_____

AGEN_____

ARO_____

TORMEN_____

PRIME_____

CALA_____

BOMBO_____

PERSIA_____

ROME_____

DELGA_____

CARTE_____

TUE_____



Autores: CORTES, M. A. Maroto, T. Sánchez, J. L. Barrocas, V. Blanco y C. Saavedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edito: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

LE nivel 1 - 04

Universidad Católica

NOMBRE _____

FECHA _____

MEMORIA



INSTRUCCIONES

Observa la silueta del animal que hay en la imagen y piensa en cuentos o historias que conozcas sobre él.



¿Qué animal aparece en el cuadro de arriba?

.....

Escribe el nombre de algún cuento infantil en el que sea uno de los personajes:

.....

En los cuentos, ¿este animal suele hacer de personaje bueno o malo?

.....

Existe una moraleja de un pastor en la que el animal del recuadro de arriba se come a un rebaño de

Charla con ayuda del monitor sobre esta moraleja y su significado.



Autores: CORTES, M. A. Maroto, T. Sánchez, J. L. Barrocas, V. Blanco y C. Saavedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edito: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

ME nivel 1 - 31

Universidad Católica

NOMBRE _____

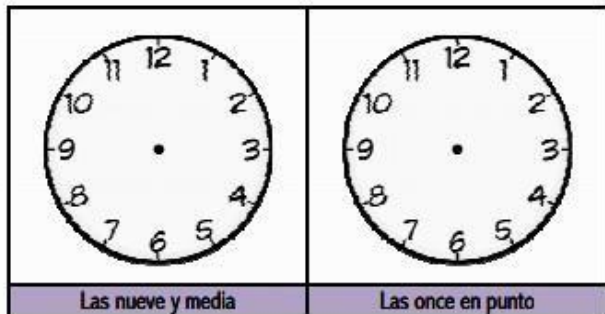
FECHA _____

ORIENTACIÓN



INSTRUCCIONES

Marca en cada reloj la hora que se indica pintando las manillas.



NOMBRE _____

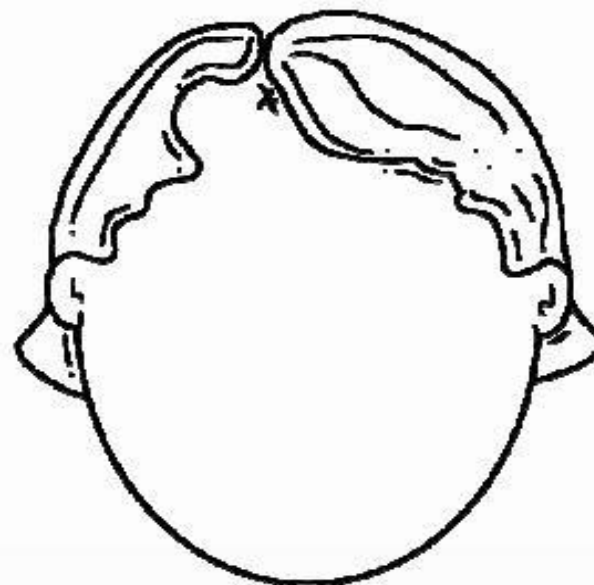
FECHA _____

PRAXIAS



INSTRUCCIONES


Completa el rostro de este niño con todo lo que le falte.



Anexos 2

NOMBRE _____ FECHA _____


ATENCIÓN



INSTRUCCIONES

Tacha en el siguiente recuadro todas las letras " N " que encuentres.

D	N	G	E	T	N
C	H	Y	A	M	
Q	N	L	P	T	N
L	Y	C	X	D	
N	L	F	I	G	A
U	N	Q	R	I	X
Y	P	L	A	M	
G	J	H	N	S	A
R	E	C	V	N	


 Autares CORTES, M. A. Maroto, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Saevedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

AT nivel 2 - 06

Universidad Católica

NOMBRE _____ FECHA _____

CÁLCULO



INSTRUCCIONES


Ordena de menor a mayor los números que aparecen en el recuadro.

17	2	28
----	---	----

Ordena de menor a mayor los números que aparecen en el recuadro:

5	26	14
---	----	----

Ordena de menor a mayor los números que aparecen en el recuadro:

 Autares CORTES, M. A. Maroto, T. Sánchez, J. L. Berrocoso, V. Blanco y C. Saevedra.
Copyright © 2012 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Edita: TEA Ediciones, S.A.
Todos los derechos reservados. Impreso en España. Printed in Spain.

CA nivel 2 - 15

Universidad Católica

NOMBRE _____

FECHA _____

FUNCIONES EJECUTIVAS



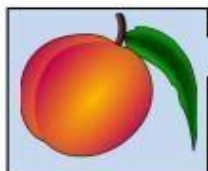
INSTRUCCIONES

Escribe el nombre y qué cosas tienen en común las siguientes parejas de elementos.









NOMBRE _____




FECHA _____

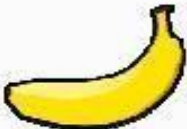


GNOSIAS



INSTRUCCIONES

Observa las siguientes frutas. Escribe su nombre y color debajo de cada una de ellas.

		
NOMBRE:	NOMBRE:	NOMBRE:
COLOR:	COLOR:	COLOR:

		
NOMBRE:	NOMBRE:	NOMBRE:
COLOR:	COLOR:	COLOR:

LENGUAJE



INSTRUCCIONES

Averigua de qué se trata leyendo detenidamente las pistas que se te dan y escríbelo en el lugar que corresponda.

Se encuentra en el baño.
Tiene púas.
Nos ayuda a arreglarnos el pelo.
Es un...

Es una prenda.
Se coloca en el cuello.
Se usa en invierno.
Es una...

Es un aparato eléctrico.
Sirve para dar luz.
Necesita bombilla para funcionar.
Es una...

MEMORIA



INSTRUCCIONES

Continúa las siguientes frases.

- El objeto que usamos para mirar la hora es el _____
- Lo que usamos para protegernos del frío es _____
- Lo que usamos para protegernos de la lluvia es _____
- Lo que utilizamos para darnos aire cuando hace calor es _____
- Lo que usamos para ver mejor son las _____
- La parte de la casa donde nos aseamos es el _____
- Por el día vemos el sol y por la noche la _____
- El objeto de cristal que usamos para beber es el _____

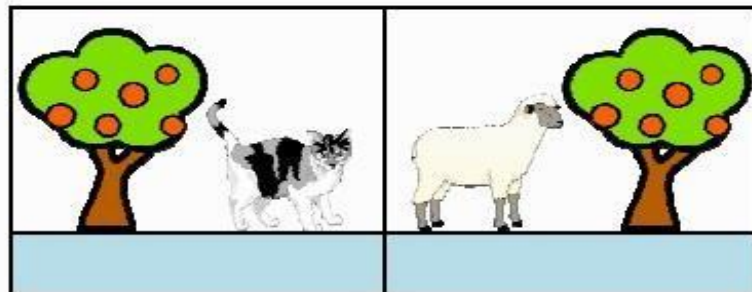
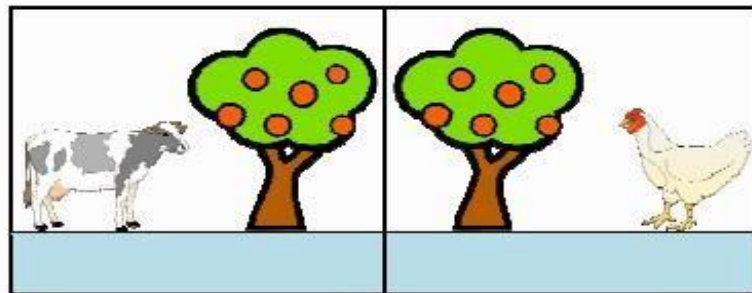
NOMBRE _____ FECHA _____

ORIENTACIÓN



INSTRUCCIONES

Escribe dónde está situado cada animal, si está a la derecha o a la izquierda del árbol.



NOMBRE _____ FECHA _____

PRAXIAS



INSTRUCCIONES

Realiza las acciones que se te indican abajo. Este ejercicio puede realizarse por imitación al monitor.

Haz como si.....

- Te peinaras
- Lavaras la cara
- Lavaras las manos
- Lavaras los dientes
- Te abanicases
- Batieras un huevo
- Hablaras por teléfono
- Cortaras con las tijeras
- Saludaras a alguien
- Comieras sopa