



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Áreas cognitivas y estructuras cerebrales afectadas en la Enfermedad de Alzheimer y su relación con la prevalencia de alteraciones de tipo emocional: Una revisión narrativa

Alumno/a: Yolanda Lourdes Navas Clares.

Tutor/a: Prof. Dña. Casandra Montoro Aguilar.
Dpto.: Personalidad, Intervención y tratamiento psicológico.

Mayo, 2021

Índice

Resumen.....	2
1. Justificación.....	3-4
2. Introducción.....	4-14
2.1. Definición.....	5-6
2.2. Criterios de diagnóstico.....	6-8
2.3. Epidemiología.....	8-9
2.4. Comorbilidad.....	9-11
2.5. Etiología.....	11-14
3. Principales estructuras cerebrales dañadas y su asociación con las principales áreas cognitivas afectadas en la Enfermedad de Alzheimer.....	14-33
3.1. Cambios en las principales áreas cognitivas en el envejecimiento sano.....	15-22
3.1.1. Memoria.....	15-16
3.1.2. Lenguaje.....	16-17
3.1.3. Habilidades espaciales.....	17
3.1.4. Funciones ejecutivas.....	18-19
3.1.5. Atención.....	19-20
3.1.6. Velocidad de procesamiento.....	20
3.1.7. Inteligencia emocional.....	20-21
3.1.8. Diferencias entre las principales alteraciones de un envejecimiento sano y la Enfermedad de Alzheimer.....	22
3.2. Estructuras cerebrales dañadas en la Enfermedad de Alzheimer y su relación con las funciones cognitivas afectadas.....	23-33
3.2.1. Memoria.....	25-28
3.2.2. Lenguaje.....	28-30
3.2.3. Habilidades visoespaciales.....	30-31
3.2.4. Funciones ejecutivas.....	31
3.2.5. Atención.....	32
3.2.6. Velocidad de procesamiento.....	33
3.2.7. Inteligencia emocional.....	33
4. Alteraciones emocionales y conductuales características en la Enfermedad de Alzheimer y su relación con las estructuras cerebrales dañadas por esta enfermedad.....	33
4.1. Alexitimia en EA.....	34
4.2. Apatía en EA.....	34
4.3. Sintomatología depresiva en EA.....	35
4.4. Sintomatología conductual.....	35-36
5. Discusión.....	36-37
6. Limitaciones de la revisión narrativa realizada.....	37-38
7. Referencias bibliográficas.....	38-55

Resumen

La Enfermedad del Alzheimer es el tipo más común de demencia y afecta a alrededor de 44 millones de personas en todo el mundo, principalmente a las personas mayores. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que produce la muerte de numerosas neuronas de forma progresiva, afectando a las múltiples estructuras cerebrales y a sus respectivas áreas del funcionamiento cognitivo asociadas. Este trabajo revisa numerosos artículos e investigaciones para concretar cuáles son los principales daños y déficits de estas áreas y estructuras, y así, finalmente, indagar en cómo éstos repercuten en las emociones y conductas de los pacientes que la sufren. De esta forma, se pretende profundizar en la etiología y los daños que conllevan la Enfermedad del Alzheimer, para facilitar de manera indirecta la investigación hacia programas de rehabilitación neuropsicológica capaces de paliar los síntomas más característicos.

Abstract

Alzheimer's disease is the most common type of dementia, affecting around 44 million people worldwide, focusing on the elderly. It is a neurodegenerative disease that causes the death of numerous neurons in a progressive way, affecting multiple brain structures and their respective associated areas of cognitive functioning. This work reviews numerous articles and researches to specify what are the main damages and deficits in these areas and structures, finally, reviewing how these affect the emotions and behaviors of patients who suffer from it. In this way, the aim is to delve into the etiology and the damage that Alzheimer's disease entails, to indirectly facilitate research into neurorehabilitation programs capable of slowing down the most characteristic symptoms.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, áreas del funcionamiento cognitivo, estructuras cerebrales, sintomatología emocional y conductual.

Keywords

Alzheimer's disease, areas of cognitive functioning, brain structures, emotional and behavioral symptoms.

1. Justificación

El aumento de la longevidad y la esperanza de vida que se está produciendo en las últimas décadas, está dando lugar a un incremento en las enfermedades crónicas que afectan a la población mayor de 65 años, donde destacan los diferentes tipos de demencia (Custodio et al., 2012). Revisando un metaanálisis de 157 estudios epidemiológicos realizados entre 1980 y 2009, la prevalencia de demencias se encuentra entre el 5-8% en mayores de 60 años, dependiendo del lugar geográfico. Estos datos se incrementarían de forma exponencial con la edad (Garre-Olmo, 2018). En España, se ha observado en varios estudios poblacionales que la prevalencia oscila entre 5,5-5,8% en mayores de 65 años y entre el 8,5-9,4% en mayores de 70 años, observándose el incremento anteriormente mencionado respecto a la edad (Garre-Olmo, 2018).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más común, representando hasta un 80% de todos los casos de demencia. La EA afecta a las funciones cognitivas, con la consecuente pérdida progresiva de autonomía y capacidades de participación social. Es por este motivo por el que afecta a la vida diaria tanto de quien la padece, como de quién se encarga de sus cuidados, llevando a estos últimos a una sensación de sobrecarga (Barbe et al., 2018).

Indagar con profundidad en esta enfermedad tiene multitud de beneficios, tanto para los propios enfermos, como para sus cuidadores. Esto se debe a que, conocer con precisión cómo actúa la EA sobre quienes la padecen, va a permitir que se produzca un avance en la investigación hacia un tratamiento dirigido a programas de intervención y rehabilitación neuropsicológica. Estos programas podrán brindar a los pacientes la oportunidad de recibir un buen tratamiento, que les ayude a suavizar lo máximo posible tanto sus síntomas cognitivos, como pueden ser las pérdidas de memoria o las dificultades para encontrar una palabra concreta o planificar metas, como sus síntomas emocionales y conductuales, donde cabe destacar la alexitimia, la sintomatología depresiva o la conducta agresiva, permitiéndoles, por tanto, permanecer siendo independientes durante más tiempo.

Establecer programas de intervención y rehabilitación neuropsicológica beneficiaría, a su vez, los costes sanitarios, familiares y personales, pues se verían reducidas las hospitalizaciones, los procesos de institucionalización, los servicios de atención domiciliaria y

los cuidados paliativos, entre otros, al contar con la capacidad de paliar los síntomas mencionados anteriormente (Grabher, 2018).

En la presente revisión, se tratarán los déficits cognitivos y los daños estructurales a nivel cerebral que originan la EA, así como las principales afecciones emocionales y conductuales características de esta enfermedad. Así, de forma indirecta, se pretende contribuir a la investigación de los mecanismos subyacentes a esta enfermedad para fomentar el desarrollo de los programas de intervención y rehabilitación neuropsicológica mencionados con anterioridad.

2. Introducción

La EA fue descrita por primera vez en el año 1906 por Alois Alzheimer, cuando detectó el caso de una mujer de 51 años llamada Auguste Deter, que presentaba alteraciones cognitivas tales como problemas de orientación o delirios. En 1906, tras el fallecimiento de la paciente, la evaluación post mortem realizada mostró la presencia de una atrofia cerebral difusa, especialmente en las células corticales (Soria et al., 2019).

El concepto preclínico de la EA surgió a finales del S.XX y fue definida como sujetos intactos cognitivamente que presentaban lesiones cerebrales en la evaluación post mortem (Dubois et al., 2016). Con el avance de las técnicas de neuroimagen, se consideró la presencia de la EA ante mortem a través de la aparición de anomalías en determinados biomarcadores (Rueda et al., 2018), que se tratarán más adelante. Como señalan estos autores, en la última década se ha producido un cambio en la conceptualización de la enfermedad con la evaluación de los factores de riesgo, lo que está suponiendo un avance para la detección y la prevención (Rueda et al., 2018).

En el presente trabajo, y con el objetivo de conocer en profundidad esta enfermedad para fomentar la investigación de programas de rehabilitación neuropsicológica capaces de mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores, se tratarán las principales estructuras cerebrales que se ven dañadas en la EA y las áreas de funcionamiento cognitivo afectadas como consecuencia de estos daños. También se tratará la relación existente entre estos daños estructurales y funcionales, y las alteraciones de tipo emocional y conductual características de

esta enfermedad. Antes de entrar en materia, se realizará un breve recorrido introductorio sobre la definición, los criterios de diagnóstico, la etiología y la prevalencia de esta enfermedad.

2.1. Definición

Según Ljubenkoy y Geschwind (2016), la demencia se define como una alteración cognitiva progresiva que conlleva una pérdida de las funciones independientes. Entre todas las personas mayores de 65 años que sufren de demencia, la EA representa alrededor del 80% de esta población (Garre-Olmo, 2018).

Clásicamente, la EA ha sido definida como una entidad clínico-patológica dual. Actualmente, los avances médicos han permitido el desarrollo de técnicas para detectar biomarcadores característicos de esta enfermedad, lo que facilita la detección de la enfermedad in vivo. Este hecho, ha abierto un debate sobre la definición de la EA, de forma que hoy por hoy esta enfermedad debe considerarse como una entidad meramente clínica, que incluye tanto la fase de predemencia como la de la propia demencia (Dubois et al., 2010).

Como señala Høgh (2017), la EA es la causa más común de demencia y es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública mundial. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que incluye tanto atrofia cerebral como pérdida neuronal. Oboudiyat et al. (2013), muestran que esta neurodegeneración es atribuida a oligómeros y a proteínas amiloides a nivel extraneuronal, y a la presencia de ovillos neurofibrilares (NFT) a nivel intraneuronal. Estos conceptos se tratarán en mayor detalle en el apartado de etiología (Ver apartado 2.4. Etiología).

Aunque los pacientes suelen presentar más funciones cognitivas dañadas, la característica más notoria de esta enfermedad es la pérdida de memoria declarativa, como consecuencia de la atrofia del lóbulo temporal medial (TML), (Ljubenkoy y Geschwind, 2016).

El avance científico llevó al Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y a la Asociación de Alzheimer (2011), a actualizar las directrices para llevar a cabo un marco de investigación, que define la EA por sus procesos patológicos subyacentes los cuáles pueden ser documentados a través de un examen post mortem o in vivo a través de biomarcadores (Clifford et al., 2018).

Para concluir con este apartado, se hará un breve recorrido por la historia de la EA desde 1970 hasta los 2000. En la década de los 70, la EA era considerada una demencia presenil, es decir, como un tipo de demencia de aparición temprana. Posteriormente, en la década de los 80, el término de EA comenzó a emplearse para referirse a la existencia de deterioro cognitivo a cualquier edad, considerando que su etiología se situaba en la presencia de placas seniles, o lo que es lo mismo, por la acumulación de la proteína beta-amiloide en los espacios interneuronales de la sustancia gris cerebral. Continuando con la década de los 90, en esta época se añadió a las causas de la EA la aparición de NFT, contando los médicos con mayores avances para diagnosticar el deterioro cognitivo, creando la categoría de deterioro cognitivo leve. Por último, la década de los 2000 se caracterizó por la realización de imágenes cerebrales para el diagnóstico de la EA, y se produjo un auge de expertos neurológicos especializados en esta enfermedad (Knopman et al., 2019).

2.2. Criterios de diagnóstico

La superposición de los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas y la cautelosa aparición de la EA, hacen que sea de gran dificultad la realización de un diagnóstico temprano y preciso (Hane et al., 2017). Numerosas investigaciones post mortem hallaron una cantidad considerable de individuos que presentaban cambios neuropatológicos relacionados con la EA tras su muerte, los cuales no habían presentado síntomas característicos de demencia en vida. Entre estas investigaciones podemos destacar la de Sperling et al. (2011), quienes demostraron que los procesos fisiopatológicos de la EA están presentes en las personas tiempo antes de que aparezcan los déficits objetivos. Por otra parte, se destaca también la investigación de Crystal et al. (1988), quienes encontraron evidencia de casos de personas mayores que se mostraban sanas cognitivamente en vida y que en la etapa cercana a la muerte presentaban un cambio neuropatológico característico de la EA.

Con el avance de las técnicas de neuroimagen, los criterios de diagnóstico han evolucionado, de forma que actualmente se puede hacer un diagnóstico temprano y algo más específico de la enfermedad. De nuevo, Høgh (2017) muestra que los criterios más recientes para el diagnóstico de EA proceden tanto del Instituto Nacional de Envejecimiento, como del Grupo de Trabajo Internacional. Estas instituciones, han incorporado fases preclínicas para el diagnóstico de EA, entre la que se encuentra una evidencia de biomarcadores de esta enfermedad antes de que aparezcan sus síntomas. Estos biomarcadores aportan una clara

evidencia de la presencia de amiloides en vida, aunque muchas características histopatológicas de la EA como la pérdida sináptica y neuronal, la degeneración granulo vacuolar y la angiopatía amiloide cerebral son difíciles de evaluar en vida, por lo que se requiere de un estudio post mortem para obtener un diagnóstico definitivo (Høgh, 2017).

Según la American Psychiatric Association, la Guía de Consulta de Criterios Diagnósticos del DSM-V, define los criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la Enfermedad de Alzheimer si:

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos los dos dominios).
- C. Se cumplen los criterios de la Enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la Enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la EA posible.

- 1. Evidencias de una mutación genética causante de la Enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
- 2. Aparecen los tres siguientes:
 - a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
 - b. Declive progresivo gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares, y aparecen los tres siguientes:

1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico (2013, p.337-341).

2.3. Epidemiología

Según la OMS (2020), actualmente la demencia afecta alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Se calcula que en 2050 el número de personas con demencia ascenderá a 152 millones de casos.

Se estima que en la actualidad alrededor de 44 millones de personas en el mundo padecen EA (Dumurgier y Sabia, 2020). Apareciendo unos 4,3 millones de casos nuevos cada año. Se calcula que esta cifra se puede triplicar, al menos, hasta 2040. A medida que aumenta la esperanza de vida, es mayor el número de población que envejece, por lo que el riesgo de padecer esta enfermedad también se ve incrementado (Høgh, 2017).

En América del Norte y Europa Occidental se encuentra la mayor tasa de prevalencia de esta enfermedad a los 60 años de edad, padeciéndola entre el 5,4 y el 6,4% de los mayores de 60. A continuación, se encontraría América Latina, con el 4,9% y China y los países del

Pacífico Occidental con el 4'0%. Comparado con Asia, Europa y África, se ha encontrado que la prevalencia es significativamente mayor en EEUU. Por último, se ha encontrado un aumento de aproximadamente 15 veces en la prevalencia de la EA entre los 60 y los 85 años (Reitz y Mayeux, 2014).

Con respecto a la incidencia por cada mil habitantes, se ha observado que es de 10,5 para América del Norte, 8,8 para Europa Occidental, 9,2 para América Latina y 8,0 para China y el Pacífico Occidental (Reitz y Mayeux, 2014).

En cuanto al género, la EA afecta más a mujeres que a hombres, siendo la carga de la enfermedad también mayor en esta población. El principal factor que explica este hecho es que, en las mujeres, la esperanza de vida es mayor (Nebel et al., 2018). Según Beam et al. (2018), la incidencia de EA es similar en hombres y mujeres hasta los 75-80 años, y a partir de esta edad, se observan diferencias significativas, encontrándose mayor incidencia en las mujeres. Según estos autores, el número de hombres mayores de 90 años que fallecen como consecuencia de esta enfermedad, es mayor con respecto a las mujeres, aunque los datos a partir de esta edad son más difusos a causa de los escasos datos que existen hoy en día sobre esta población (Beam et al., 2018).

2.4. Comorbilidad

En este apartado se van a presentar las principales enfermedades que con frecuencia muestran comorbilidad con la EA, así como los diferentes tipos de demencia que pueden dar lugar a confusión a la hora de diagnosticarla.

Wang et al. (2018), señalan que las comorbilidades más frecuentes con la EA son la hipertensión, la artrosis, la depresión, la diabetes y la enfermedad cerebrovascular, con un 55,1%, 38,25%, 32,3%, 25,7% y 22,7%, respectivamente.

Con respecto a la hipertensión, Goldstein et al. (2008) encontraron que esta se relacionaba con los déficits de las funciones ejecutivas y el deterioro del funcionamiento cognitivo característico en las personas con EA. Por último, también encontraron que aquellas personas que tenían mayor hipertensión podrían haber sufrido una mayor cantidad de accidentes

cerebrovasculares silenciosos, haciendo este hecho que el deterioro cognitivo sea mayor en población con EA, y figurando así la hipertensión como un factor de riesgo para las demencias.

En cuanto a la artrosis, Kyrkanides et al. (2011) descubrieron que la gran cantidad de personas con artrosis que padecen EA, puede deberse a que la artrosis promueve la inflamación del cerebro a través de las citocinas, lo que haría que la artrosis fuera un factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

En relación a la diabetes, Matsuzaki et al. (2010) encontraron que existe relación entre la hiperinsulinemia y la hiperglucemia con la EA, causada como consecuencia de la resistencia a la insulina, acumulando así placas seniles inmunorreactivas, sobre todo en aquellas personas que presentan el alelo APOE 4. Por otra parte, Ramos-Rodríguez et al. (2017) descubrieron que la hiperinsulinemia grave puede desembocar en atrofia cerebral severa y en un estrechamiento de las paredes corticales cerebrales.

Finalmente, Gutzmann y Qazi (2015) ponen de manifiesto que la presencia de depresión es bastante frecuente en los diferentes tipos de demencia, ocasionando angustia y reduciendo la calidad de vida de la persona que la padece. Hasta los niveles más leves de depresión son capaces de aumentar el deterioro funcional de personas con demencia. El síndrome depresivo mayor de la EA, se encuentra entre los trastornos del estado de ánimo más comunes entre la población anciana (Gutzmann y Qazi, 2015).

Una vez se han visto las principales comorbilidades existentes en la EA, se van a tratar los diferentes tipos de demencia que pueden dar lugar a confusión con esta enfermedad.

Entre los diferentes tipos de demencias neurodegenerativas se encuentran la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia en la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal y la demencia vascular (Rojo et al., 2019).

La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, siguiendo a la EA. Este tipo de demencia surge de la acumulación de cuerpos de Lewy, que consisten en agregados de proteína α -sinucleína mal plegada que se depositan en el Sistema Nervioso (SN), provocando la muerte neuronal, con sus respectivas consecuencias. Debido a

su similitud patológica con otras demencias, es común que se infradiagnostique o se diagnostique erróneamente (Sanford, 2018).

La enfermedad de Parkinson es otro tipo de enfermedad degenerativa cuyas principales características son los temblores y la bradicinesia (Hayes, 2019). Esta enfermedad se relaciona con una pérdida neuronal en la sustancia negra (Samii et al., 2004).

La demencia frontotemporal, se refiere a un conjunto de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por problemas en el lenguaje, en las funciones ejecutivas y en el comportamiento. Debido a sus características puede confundirse con otras patologías psiquiátricas, por lo que es de gran importancia hacer un adecuado diagnóstico (Bang et al., 2015).

Por último, la demencia vascular, junto con la demencia por cuerpos de Lewy, es una de las causas más comunes de demencia después de la EA (O'Brien y Thomas, 2015). Esta enfermedad, está compuesta por un conjunto de afecciones causantes de la enfermedad cerebrovascular. En la actualidad, es uno de los principales tipos de demencia menos investigados y no cuenta con un tratamiento (Frederiksen, 2017).

2.5. Etiología

En la actualidad, se considera que en el 70% de los casos de EA se deben a causas genéticas (Muñoz et al., 2019). El principal factor de riesgo para la aparición de la EA temprana es la presencia de mutaciones genéticas autosómicas dominantes, y el factor de riesgo más importante para la EA de aparición tardía, es el alelo E4 del gen APOE. Este gen, codifica la apolipoproteína E, comúnmente conocida como apoE, que cuenta con tres isoformas diferentes: El apoE 3, que es un alelo común que se encuentra con frecuencia en la población mundial; el apoE 2, que disminuye el riesgo de padecer esta enfermedad; y el apoE 4, que aumenta dicho riesgo (Muñoz et al., 2019).

Estas tres isoformas del gen apoE incluyen: proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21 (Goate et al., 1991), presenilina 1 en el cromosoma 14 (Sherrington et al., 1995) y presenilina 2 en el cromosoma 1 (Levy-Lahad et al., 1995; Rogaev et al., 1995). La isoforma

apoE 4 se ha relacionado con la acumulación de placas amiloides y NFT, que contendrían péptidos β amiloides y proteínas tau hiperfosforiladas, respectivamente (Muñoz et al., 2019).

Los efectos de la proteína tau en el papel de la neurodegeneración no están aún claros hoy en día. Sin embargo, sí se sabe que esta proteína tiene un papel importante en la unión de microtúbulos, en el transporte axonal y en la modulación de las vías de señalización (Holtzman et al., 2016). La proteína tau anormalmente fosforilada, como consecuencia de modificaciones postraduccionales, se encuentra en las espinas dendríticas y puede afectar de manera tanto post como presinápticamente al deterioro de la señalización, a la función mitocondrial y al transporte axonal. Una acumulación de proteína tau hiperfosforilada en las espinas dendríticas, precede a la formación de NFT, unos filamentos helicoidales que se encargan de destruir microtúbulos y microfilamentos, llegando a producir la muerte neuronal, de forma que, a mayor cantidad de NFT, mayor deterioro cognitivo. Una vez la proteína tau ha causado la formación de NFT se propaga a neuronas conectadas, resultando esto en la patogénesis de la EA (Muñoz et al., 2019).

Por otra parte, el papel de β amiloide aún es desconocido, pero se sospecha que está involucrada en la escala sináptica u homeostática (Jang y Chung, 2016), en la inmunidad y en el procesamiento de lípidos (Kumar et al., 2016; Bis et al., 2018; Kunkle et al., 2019). El aumento de la proteína precursora de amiloide (APP) afecta las vías endocíticas, que son aquellas vías a través de las cuales las células absorben sustancias extracelulares mediante vesículas, induciendo así a la disfunción axonal y a la neurodegeneración (Muñoz et al., 2019).

Dejando a un lado los factores genéticos, Sochocka et al. (2017) indican que otro factor asociado a la aparición de la EA hace referencia a la existencia de virus neurotrópicos de la familia Herpesviridae, sobretudo el herpesvirus humano 6 (HHV-6), el citomegalovirus (CMV), el herpesvirus humano 2 (HHV-2) y el virus de la hepatitis C (VCH).

En relación al HHV-6, este es el responsable de la roséola, cuya aparición es frecuente en la infancia, quedando latente en el cerebro de la persona que lo padece durante toda su vida. Con respecto a la EA, se ha encontrado que aquellas personas que han padecido HHV-6 tienen mayor probabilidad de padecerla, puesto que este virus potencia el daño que causan otros microorganismos, como, por ejemplo, el HSV-1, presente en más de la mitad de personas con EA (Caballo, 2018).

Respecto al CMV, este es el virus causante de la mononucleosis infecciosa y se transmite mediante fluidos corporales, o bien de forma congénita. Una vez que se ha producido esta infección, lo cual es característico a edades tempranas, el virus se encuentra latente en los monocitos durante toda la vida de la persona que lo ha padecido. Con respecto a la EA, se ha encontrado que las personas que presentan mayores niveles de IgG frente al CMV, muestran un mayor declive cognitivo, que la presencia de este virus duplica las posibilidades de padecer EA en el futuro, y que la seropositividad del virus se vincula con la aparición de los ovillos neurofibrilares (Caballo, 2018).

Finalmente, estudios como el de Chiu et al. (2014), demuestran que el VCH aumenta el riesgo de padecer EA. Sin embargo, se necesitan investigaciones para poder demostrar cuáles son los mecanismos subyacentes a este hecho.

Con respecto a los factores ambientales, podemos destacar la dieta, el ejercicio y los factores psiquiátricos (Armstrong, 2019).

Comenzando con la dieta, los factores principales en este ámbito serían la desnutrición y la obesidad (Armstrong, 2019). En cuanto a la desnutrición, Abalan (1984) encontró que las personas con niveles bajos de suero sanguíneo, hierro, ácido fólico, triptófano, vitamina B12 y metabolismo cerebral de la glucosa y el oxígeno, contaban con una mayor probabilidad de desarrollar NFT, los cuáles acabarían desencadenando la psicopatología de la EA. Siguiendo con la obesidad, Mazon et al. (2017) hallaron que los cambios metabólicos que tienen lugar como consecuencia de la obesidad, son responsables de los daños en el SN que producen la muerte neuronal y las modificaciones en la plasticidad neural que afecta al desarrollo de la EA.

Con respecto al deporte, se ha observado que el riesgo de padecer EA disminuye conforme aumentan los niveles de ejercicio físico (Buchman et al., 2012). Sin embargo, la acción de la actividad física en personas que ya padecen algún tipo de demencia no está clara aún hoy en día, teniendo solo claro que el ejercicio se relaciona de forma positiva con el volumen del cerebro y la cantidad de materia blanca cerebral (Burns, 2008).

Para finalizar, Heyman et al. (1984) indicaron que la existencia de factores psiquiátricos estaba asociada a la aparición de EA, poniendo el énfasis en la sintomatología depresiva. Posteriormente, Bannerjee et al. (2017) descubrieron que la depresión era un factor de riesgo

de la EA. Por otra parte, también se considera el estrés como un factor de riesgo de la EA, pues este puede desencadenar en la formación de placas amiloides características de esta enfermedad (Hoeijmakers et al., 2017).

Para finalizar con este apartado, se tratarán los factores etiológicos asociados a la sintomatología emocional-afectiva de la EA. En la actualidad, se cree que la apatía puede ser consecuencia de déficits en la corteza prefrontal orbito-basal (Perri et al., 2018). Por otra parte, se ha encontrado que la sintomatología depresiva que con frecuencia acompaña a la EA, puede ser consecuencia del polimorfismo Val66Met, que se encuentra en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Respecto a la regulación afectiva, técnicas de neuroimagen ponen de manifiesto la existencia de deficiencias en las redes cortico-subcorticales (Wenzler et al., 2017).

A día de hoy, la etiología de la EA sigue siendo difusa, pero se estima que es el resultado de factores genéticos y ambientales (Hoeijmakers et al., 2017).

3. Principales estructuras cerebrales dañadas y su asociación con las principales áreas cognitivas alteradas en la Enfermedad de Alzheimer

En este apartado se hará un breve recorrido sobre las principales áreas cognitivas que se ven alteradas en el envejecimiento sano, para posteriormente abordar las alteraciones en estas áreas asociadas a la EA.

3.1. Cambios en las principales áreas cognitivas en el envejecimiento sano

En los siguientes subapartados se tratarán las principales áreas cognitivas (memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia emocional) que van sufriendo modificaciones conforme nos adentramos en la vejez sana desde la perspectiva de Nilton et al. (2012).

3.1.1. Memoria

Comenzando por la memoria, podemos diferenciar entre aquellos aspectos de la memoria que se mantienen relativamente estables, y aquellos que tienden a empeorar con la

llegada de la vejez. En el primer caso, nos encontramos con la memoria semántica, encargada del recuerdo de información específica, si bien los adultos mayores pueden sufrir un deterioro a la hora de recordar esta información, como en el caso de recordar un nombre. Por otro lado, nos encontramos con la memoria procedimental, encargada de hábitos y habilidades, como montar en bicicleta. En este último caso, los adultos mayores suelen necesitar mayor tiempo para la adquisición de nuevos aprendizajes, lo que es debido a que los niveles de plasticidad cerebral disminuyen con la edad (Nilton et al., 2012). Conforme las personas envejecen, la plasticidad cerebral se ve reducida, lo que explica el hecho de que esta población adquiera nuevos aprendizajes más lentamente que los adultos jóvenes (Mahncke et al., 2006).

Con respecto a los tipos de memoria afectados en la vejez, nos encontramos con la memoria de trabajo, encargada de aspectos como mantener la información mientras se realizan otras tareas, determinar la velocidad de trabajo y controlar el aprendizaje verbal y visoespacial, siendo este último tipo de aprendizaje el que se ve más afectado. Por otra parte, se ve afectada la memoria episódica, encargada de las experiencias individuales de cada persona. También la memoria prospectiva, que comprende la capacidad para recordar realizar una actividad en el futuro, como tener cita en el médico la semana que viene. Por último, la memoria semántica, encargada del significado de conceptos y hechos. De entre todos los tipos de memoria la semántica y la de trabajo son las que se verían más afectadas con el envejecimiento sano (Nilton et al., 2012).

Las pérdidas de memoria en el envejecimiento sano no le suceden a todo el mundo, ni ocurre en los mismos tipos de memoria a todos los individuos. Este hecho, está muy relacionado con las diferencias individuales y con el estilo de personalidad de cada individuo, por lo que se han encontrado una serie de factores capaces de explicar este deterioro cognitivo, entre estos factores caben destacar los factores educativos, culturales, afectivos, sociales y el estilo de vida (Valhondo, 2013).

En torno al párrafo anterior, se ha encontrado que aquellas personas que padecen algún trastorno de la personalidad suelen presentar mayores quejas de problemas de memoria cuando son adultos mayores (Arbari et al., 2015). Con respecto a los factores educativos, se ha observado que aquellas personas que cuentan con niveles educativos similares o inferiores a educación secundaria, son aquellos que presentan más quejas sobre problemas de memoria, encontrándose menos quejas en aquellas personas que cuentan con un alto nivel educativo y

que han dedicado gran cantidad de tiempo a estudiar y leer (Arbari et al., 2015). En cuanto a los factores culturales, se ha hallado que cuanto mayor es el nivel de culturización y alfabetización, menores son las posibilidades de padecer problemas de memoria en el futuro, puesto que estos valores se han asociado con una mayor reserva cognitiva (Rodríguez et al., 2020). Continuando con los factores afectivos, se ha descubierto que el recuerdo es mucho mejor si la persona se encuentra en el mismo estado afectivo cuando memoriza algo y cuando lo intenta recordar, es decir, si una persona estaba triste a la hora de memorizar una información, le resultará mucho más sencillo recordarla si está triste (Derouesné et al., 2000). Dando paso a los factores sociales, se ha encontrado que aquellos adultos mayores que tienden a aislarse, sufren mayores pérdidas de memoria, de esta forma sería el aislamiento social el que llevaría a las pérdidas de memoria y no a la inversa, como se pensaba hasta los últimos años (Read et al., 2020). Por último, en cuanto al estilo de vida, se ha encontrado que una dieta con gran cantidad de antioxidantes y la realización de ejercicio físico de manera habitual, se relacionan con menores problemas de memoria en los adultos mayores (George y Reddy, 2019).

3.1.2. Lenguaje

Continuando con el lenguaje, el envejecimiento parece no afectar a la capacidad de denominar objetos, aunque sí podría observarse este problema en casos donde existiera un bajo nivel educativo. Tampoco se han descubierto problemas importantes a la hora de definir palabras, reconocer definiciones correctas o corregir oraciones con problemas sintácticos. Sin embargo, sí se ha hallado que, en la vejez, los adultos tienden a hacer definiciones más largas, utilizando muchas palabras y descripciones (Nilton et al., 2012).

Los procesos semánticos que no necesitan mecanismos conscientes, como el priming semántico, se mantienen preservados, mientras que aquellos que necesitan un esfuerzo consciente, sí se suelen ver afectados con la edad. Por último, se ha encontrado que en la vejez existe mayor dificultad para procesar estructuras sintácticas complejas y para realizar inferencias a la hora de comprender frases o discursos (Nilton et al., 2012).

3.1.3. Habilidades visoespaciales

Las habilidades visoespaciales son aquellas que se refieren a la capacidad de manejar el espacio corporal y extracorporal. Las tareas que involucran estas habilidades requieren la

activación del área de Brodmann V5, el lóbulo temporal parietal superior, la unión parieto-occipital y las áreas premotoras 1, 2 y 3. Existen dos vías que se encargan de procesar la información visual; por un lado está la vía del “dónde”, que se proyecta a través del fascículo longitudinal superior desde la corteza occipital dorsal hasta la parietal posterior; y por otro lado, la vía del “qué”, que va desde la corteza occipital ventral hasta la temporal inferior a través del fascículo longitudinal inferior (Pal et al., 2016).

En el test de Wechsler, se ha encontrado una disminución en la capacidad para ordenar figuras, símbolos, dígitos y construir figuras con cubos. Respecto a las tareas de dibujo, se evidencia una mayor fragmentación, una mala realización de figuras tridimensionales y una incapacidad para reconocer si han realizado las tareas adecuadamente. También se ha encontrado un descenso en la capacidad para realizar pruebas de reconocimiento facial y aprendizaje espacial (Nilton et al., 2012).

En la vejez, se observa un descenso en la orientación espacial, no pudiendo visualizar un patrón complejo, como puede ser un dibujo o una figura, después de ver las partes que lo conforman por separado, es decir, después de visualizar las diferentes partes que componen un jarrón, serían incapaces de visualizar el jarrón como un todo (Nilton et al., 2012).

Finalmente, se ha observado una disminución en la posibilidad de identificar figuras incompletas, codificar y recordar la localización espacial, así como en la memoria de localización táctil (Nilton et al., 2012).

3.1.4. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas, hacen referencia a una serie de habilidades cognitivas que promueven el comportamiento adaptativo enfocado a la consecución de metas u objetivos (Jurado y Rosselli, 2007).

Entre estas habilidades, cabe destacar la capacidad de inhibir la información irrelevante para dichos objetivos, la manipulación de información, el pensamiento flexible y la planificación de acciones para lograr estas metas (Jurado y Rosselli, 2007).

Existen tres funciones ejecutivas principales, que son la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición y la flexibilidad cognitiva (Diamond, 2013). Las funciones ejecutivas maduran hasta finales de la adolescencia a medida que ocurre la mielinización y sinaptogénesis de los lóbulos frontales, y en la edad adulta comienzan a sufrir déficits como consecuencia de defunciones en las funciones prefrontales (Buckner, 2004).

Las actividades de las que se encargan las funciones ejecutivas requieren la excitación de las redes neuronales de la corteza prefrontal, la corteza parietal, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo (Collete et al., 2005). Estas funciones se pueden ver fácilmente afectadas por lesiones en la sustancia blanca o por problemas en los sistemas de neurotransmisión de noradrenalina, acetilcolina, dopamina y/o serotonina, por lo que estas funciones son vulnerables a un amplio repertorio de problemas neurológicos, psiquiátricos y médicos (Barnes et al., 2011).

Las funciones ejecutivas son frágiles al deterioro cognitivo que tiene lugar como consecuencia de la edad (Reuter-Lorenz et al., 2016).

Una revisión en la literatura señala la existencia de al menos tres teorías explicativas del déficit de las funciones ejecutivas en el envejecimiento cognitivo (Craig y Salthouse, 2011):

1. Teoría del déficit inhibitorio (Hasher et al., 1988; Hasher et al., 1991): Estos autores propusieron la existencia de un déficit central en el envejecimiento, relacionado con la capacidad inhibitoria de las personas, y se centraron en la memoria de trabajo, exponiendo que la disfunción inhibitoria producía en los adultos mayores déficits para impedir que la información irrelevante entre en la memoria de trabajo, suprimir información no importante de este tipo de memoria y facilitar que la información relevante permanezca dominante en la memoria de trabajo.
2. Déficit de mantenimiento de metas (Braver y West, 2008): Estos autores plantean que el envejecimiento se asocia directamente con los déficits en la memoria de trabajo, a causa de alteraciones neurofisiológicas en la corteza prefrontal lateral. Por este motivo, los adultos mayores presentan problemas para controlar el procesamiento estratégico, necesario para las actividades que necesitan capacidades perceptivas o respuestas conflictivas.

3. Hipótesis del lóbulo frontal del envejecimiento cognitivo (West, 1996): Propuso que los déficits en las funciones del lóbulo frontal podían deberse a la edad. Estos déficits son las primeras señales de la existencia de envejecimiento cognitivo.

3.1.5. Atención

La atención es un proceso neuropsicológico que activa otros procesos cerebrales más complejos, como la memoria o la percepción. Cuenta con cuatro componentes: atención selectiva, alerta, atención dividida y atención sostenida (Sánchez y Pérez, 2008).

Los adultos mayores ven disminuida esta función, sobre todo en los casos en los que deben permanecer atentos voluntariamente de forma sostenida. Este déficit, se pone de manifiesto con una disminución en los procesos de detección de señales, lo que podría significar una reducción en los niveles de alerta (Sánchez y Pérez, 2008).

En cuanto a la atención selectiva, los déficits asociados a la misma en adultos mayores se han explicado por los problemas que presentan para discriminar estímulos importantes de los no relevantes, lo que estaría relacionado a su vez con problemas perceptivos (Sánchez y Pérez, 2008).

Por último, es importante señalar que los déficits atencionales que pueden darse en los adultos mayores, están estrechamente relacionados con lo motivante que sea la tarea que requiere atención para el adulto mayor (Sánchez y Pérez, 2008).

La atención es un proceso básico que se relaciona con los demás procesos, de forma que es necesaria para el resto de funciones, como son la memoria de trabajo o las funciones ejecutivas. Por ejemplo, no se es capaz de memorizar algo correctamente sino se atiende a aquello a lo que hay que memorizar, ni se puede inhibir la información irrelevante sino se presta atención a lo relevante (Saunders y Summers, 2011).

3.1.6. Velocidad de procesamiento

La velocidad de procesamiento se define como aquella velocidad a la que las personas realizan actividades motrices, perceptivas y toman decisiones. La velocidad de procesamiento es uno de los mejores predictores para el rendimiento cognitivo en adultos mayores (Salthouse y Ferrer-Caja, 2003).

Los cambios en la velocidad de procesamiento ocasionados por la edad, se han explicado como consecuencia de la disminución cortical del neuropilo y la mielina, además de por la reducción del volumen de sustancia gris cerebral y por la anisotropía fraccional de sustancia blanca. Todos estos cambios no hechos, parecen ser consecuencia de déficits estructurales de la corteza prefrontal y de una disminución de la corteza motora y la corteza sensorial, consecuencia de una reducida conectividad que afecta a los diferentes sistemas funcionales cerebrales (Miller, 1994; Kochunov et al., 2010).

3.1.7. Inteligencia emocional

Una revisión disponible en la literatura, muestra que la inteligencia emocional (IE) se relaciona positivamente con el estado de salud mental (Martins et al., 2010). De esta forma, cuanto mayor es el nivel de IE, menores niveles de estrés y mejor estado de ánimo presenta el adulto mayor (Mikolajczak et al., 2009). Por otra parte, las personas mayores con alta IE, presentan también menores niveles de tensión y mayor facilidad a la hora de resolver problemas, por lo que, esta población presenta a su vez, mayor probabilidad de tener éxito en aquello que se proponen (George, 2000).

La evidencia señala que la IE es de gran importancia para el autocontrol emocional y la capacidad adaptativa de las personas ante situaciones estresantes, teniendo un papel fundamental para disminuir las emociones negativas y potenciar las positivas (Martínez et al., 2011). Los adultos mayores con buenas habilidades de regulación emocional, cuentan con mayores estrategias adaptativas para la reflexión y el afrontamiento positivo y activo, por el contrario, aquellos adultos mayores que cuentan con pobres habilidades de claridad emocional, no prestan atención, ni entienden sus emociones y tienden a emplear técnicas desadaptativas (Meléndez et al., 2019).

Recientemente, la IE se ha propuesto como un constructo estrechamente ligado a la personalidad en la población general, además, también se ha descubierto que cuatro de los cinco grandes rasgos de personalidad (extroversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad) podrían considerarse predictores de la IE en los adultos mayores, mientras que este hecho no ocurre en población joven (Delhom et al., 2019).

Existen dos tipos de modelos para la IE (Mayer et al., 2008). Los incluidos en el primer tipo, denominados modelos mixtos, asumen que la IE es un conjunto de características, entre las que destacan la empatía, la motivación, la persistencia y las habilidades sociales. La IE mixta se relaciona con el bienestar emocional y psicológico y con los rasgos de personalidad (Oconnor y Little, 2003 ; Grubb y McDaniel, 2007 ; Webb et al., 2013). Los que forman parte del segundo tipo de modelos, se denominan modelos de capacidad. En este caso, la IE se ve como una integración de habilidades (Mayer y Salovey, 1997), de forma que podríamos destacar cuatro: percibir, facilitar, comprender y manejar las emociones (Mayer et al., 2003).

En cuanto a los estudios sobre cómo la edad afecta a la IE, y a pesar de algunas controversias, se ha observado que los adultos mayores suelen presentar mayores puntuaciones en las cuatro habilidades mencionadas en el párrafo anterior (Mayer et al., 1999). Otros estudios han puesto de manifiesto que con la edad se ve reducida la percepción emocional (Day y Carroll, 2004) de forma que, los adultos mayores, presentan déficits para reconocer las emociones (Ruffman et al., 2008). Una gran limitación para la investigación de la IE en una población de edad avanzada, es la escasez de estudios que se centran en este rango de edad, pues la mayoría de investigaciones se realizan con población en edad universitaria.

3.1.8 Diferencias entre las principales alteraciones de un envejecimiento sano y la Enfermedad de Alzheimer

Tanto en el envejecimiento normal como en la EA, ocurren una serie de cambios tanto estructurales como funcionales en el cerebro. En el caso de la EA, esta enfermedad se acompaña de una pérdida neuronal cortical generalizada y de una pérdida de conexiones entre los diferentes sistemas cerebrales. Este hecho hace que se vean interrumpidas algunas funciones cerebrales. En el envejecimiento sano tienden a reducirse la conectividad y la integridad de las redes neuronales, proceso que se ve más acelerado en la EA (Dennis y Thompson., 2014).

En el envejecimiento sano, aunque la conectividad funcional se reduce con la edad, no lo hace de forma uniforme en todo el cerebro. Estudios realizados siguiendo la teoría de grafos, han descubierto disminuciones en la conectividad y en la eficiencia del cerebro, además de un cambio en el equilibrio entre la integración y la segregación. Por otra parte, estudios realizados con enfoques de semillas y análisis de componentes independientes, han demostrado que con la edad se produce una disminución de la red de modo predeterminado (Dennis y Thompson., 2014).

En la EA, esta reducción es exagerada, siendo la red de modo predeterminado el sistema más afectado, estando esta red compuesta en su mayoría por la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior. Estos centros, presentan gran vulnerabilidad ante la acumulación de amiloide, lo que contribuye a la reducción de la conectividad funcional de esta red, aunque se desconoce el motivo. La estructura, la función y la conectividad pueden ser complementarias, de forma que los cambios ocurridos en uno pueden producir cambios en los otros dos, de manera que a cada cambio se le atribuye una comprensión más íntegra de la enfermedad (Dennis y Thompson., 2014).

A continuación, se verán las principales estructuras y funciones cerebrales dañadas en la EA para que se pueda hacer una comparación más exhaustiva entre estas alteraciones en el envejecimiento sano y en la EA.

3.2. Estructuras cerebrales dañadas en la Enfermedad de Alzheimer y su relación con las funciones cognitivas afectadas

Con la aparición de las nuevas técnicas de neuroimagen, se está abriendo una oportunidad a la comprensión de los mecanismos neuropatológicos que subyacen a la EA, de forma que se está facilitando la identificación clínica de estos pacientes (Chandra et al., 2019).

Diversas imágenes estructurales han revelado la existencia de atrofia cerebral y otras anomalías tisulares estáticas. Según la clasificación de Braak and Braak sobre la progresión de los cambios neurofibrilares en el progreso de la EA, la atrofia cerebral se observa por primera vez en el MTL, incluyendo la corteza entorrinal (ERC) y el hipocampo (Chandra et al., 2019).

El volumen del hipocampo en pacientes con EA, se ve reducido en torno al 26-27% y el de la corteza entorrinal en un 38-40%, en comparación con sujetos sanos. La existencia de atrofia hipocampal difusa, se relaciona con déficits en las funciones ejecutivas y en la memoria. A medida que la enfermedad va avanzando, la atrofia va afectando al resto del MTL, produciéndose una pérdida de sustancia gris en la circunvolución temporal medial, en el parahipocampo, en las circunvoluciones fusiformes y en el polo temporal (Chandra et al., 2019).

La atrofia en el MTL, diferencia la EA del deterioro cognitivo leve, y la mayor reducción hipocampal la discrimina también de la demencia con cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Parkinson con demencia (Nesteruk et al., 2016).

Siguiendo con Chandra et al. (2019), cuanto más avanza la enfermedad, esta atrofia se va extendiendo a las regiones corticales y a las zonas frontal, parietal y temporal, las cuales sufren una reducción de su volumen. Esta disminución, también la sufren el putamen y el prosencéfalo basal colinérgico. La atrofia afecta también a la corteza olfatoria primaria, al cerebelo y al tronco encefálico.

En la resonancia magnética estructural (RMe), se han observado hiperintensidades en la sustancia blanca, que indicarían que se está produciendo desmielinización y pérdida axonal. Los sujetos que padecen EA muestran mayor hiperintensidad en el lóbulo frontal, lo que estaría relacionado con la atrofia del hipocampo y el deterioro neurodegenerativo (Chandra et al., 2019).

Dentro de las estructuras límbicas, la amígdala, el tracto del bulbo olfatorio, la circunvolución cingulada y el tálamo se ven afectadas, dando lugar a la patogénesis de la EA. La pérdida de sustancia gris de estas zonas, se asocia con la disfunción cognitiva y la sintomatología neuropsiquiátrica (Chandra et al., 2019). Por ejemplo, la pérdida de sustancia gris en la amígdala se relaciona con los déficits en el reconocimiento emocional, influyendo también en la presencia de apatía y una alta alexitimia, características de la EA (Muñoz del Marzo, 2016).

La técnica de tensor del difusor, una técnica de resonancia magnética que analiza la anatomía de las células nerviosas, emplea el desplazamiento de moléculas de agua para evaluar la integridad de la sustancia blanca, la cual incluye la difusividad media (MD), que indica la

media de movimiento molecular, y la anisotropía fraccional (FA), que muestra la capacidad o incapacidad del agua para moverse libremente. En la EA se observa un incremento de la difusividad media en las áreas occipital, frontal, temporal y parietal, hipocampo incluido. Respecto a la anisotropía fraccional, el decremento se observa en el cuerpo calloso, el cíngulo, el fascículo uncinado, el fascículo lateral superior, en todo el lóbulo occipital y temporal y en la sustancia blanca del lóbulo frontal. Las anomalías en la anisotropía fraccional y difusividad media, se relacionan con el deterioro de la memoria y las funciones ejecutivas (Chandra et al., 2019).

Mediante la resonancia magnética, pueden observarse modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral. En la EA, se ha encontrado que este flujo es menor en la corteza de las áreas frontal, parietal, temporal y orbitofrontal, además del hipocampo, la amígdala, y el tálamo (Chandra et al., 2019).

Respecto a la resonancia magnética funcional (RMf), esta técnica hace representaciones de la actividad cerebral al medir anomalías tanto en el flujo como en el volumen sanguíneo. En el caso de pacientes con EA a los que se les pide que realicen tareas de memoria, se ha observado una menor activación de las áreas temporales mediales y del hipocampo, en comparación con sujetos sanos. Este hallazgo se ha extendido también a la memoria de trabajo, a las habilidades visoespaciales, a la atención, al rendimiento motor y al conocimiento semántico. Si la RMf se realiza estando el paciente con EA en reposo, se observa una disminución de la actividad del hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza cingulada posterior (Chandra et al., 2019).

En cuanto a la electroencefalografía (EEG), el principal objetivo de esta es identificar la existencia de biomarcadores electrofisiológicos, incluida la conectividad funcional, midiendo la actividad neuronal con gran resolución temporal. La EEG cuenta con gran multitud de ventajas al tratarse de una técnica no invasiva, reproducible y de bajo coste (Gaubert et al., 2019). Los biomarcadores electroencefalográficos en pacientes con EA, son capaces de explicar los daños estructurales que causan la acumulación de placa amiloide y la neurodegeneración a nivel cerebral (Gaubert et al., 2019).

Finalmente, la ecografía Doppler transcraneal permitió observar un menor índice de contención de la respiración y un mayor índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media en

pacientes con EA, llegando a la conclusión de que los niveles de contención de la respiración pueden suponer un buen indicador de la posible presencia de esta enfermedad (Lim et al., 2018).

En los siguientes subapartados se tratarán las principales funciones cognitivas (memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia emocional) alteradas en la EA.

3.2.1. Memoria

En la fase inicial de la enfermedad, uno de los primeros síntomas que suelen poner en alerta a la familia o al propio paciente de la presencia de EA es la pérdida de memoria. La memoria de trabajo, la memoria declarativa y la memoria olfativa son las primeras en verse afectadas (Jahn H, 2013). Por el contrario, en la última fase de la enfermedad, la memoria está ya muy deteriorada, aunque se pueden evocar ciertos recuerdos. A nivel general, la memoria a corto y medio plazo son las que se encuentran más afectadas (Klimova et al., 2015).

La memoria de trabajo, se encarga de actividades cognitivas que van desde la atención selectiva hasta la toma de decisiones complejas. Específicamente, mantiene la información a corto plazo para poder acceder a ella y manipularla con posterioridad. La memoria de trabajo contiene información tanto auditiva como visual. Según los modelos conductuales, estos subsistemas son controlados por el ejecutivo central, que selecciona la información visual y auditiva que será almacenada para su posterior manipulación (Baddeley, 1992).

Castel et al. (2009), midieron la eficiencia y la capacidad de la memoria de trabajo en personas con EA en comparación con adultos mayores sanos. Los resultados mostraron que las personas con EA eran capaces de recordar un menor número de palabras (de una lista previamente aprendida), mostrando así una menor capacidad de la memoria de trabajo, incluso en aquellos casos en los que se les facilitaban claves para el recuerdo, lo que indicó a su vez, que las personas que padecen EA tienen mayores déficits de atención selectiva, lo que se tratará con mayor profundidad en uno de los siguientes apartados (Ver apartado 3.2.5 Atención).

Según Zokaei y Husain (2019), los déficits en la memoria de trabajo surgen cuando los sujetos no son capaces de recordar con exactitud las características distintivas de elementos que tienen almacenados en su memoria, produciéndose por tanto errores de vinculación.

Estos déficits en la memoria de trabajo, se han relacionado con un déficit en los lóbulos temporales mediales, que afectarían sobre todo al hipocampo, consecuentes de la atrofia comentada en el punto anterior (Zokaei y Husain, 2019).

Con respecto a la memoria declarativa, podemos dividir esta en memoria episódica, la cual al comienzo de la enfermedad se vería más afectada en el ámbito de hechos recientes, y en memoria semántica, la cual se vería más afectada que la episódica al comienzo de la EA (Riedel y Blokland, 2015).

Según Tulving (1983), la memoria semántica se define como el conocimiento general de significados, conceptos, palabras y hechos sobre-aprendidos, que no necesitan de un marco de referencia para su recuperación. Este tipo de memoria estaría relacionada con los conocimientos generales del sujeto (Tromp et al., 2015).

La evidencia señala, que los déficits en la memoria semántica en la EA muestran una amplia neurodegeneración en el circuito de Papez (agrupación de estructuras nerviosas cerebrales que pertenecen al sistema límbico e implicadas en el control emocional), donde se ve involucrado el tálamo límbico, compuesto por los núcleos talámicos anterior, dorso lateral y dorsal medial (Aggleton et al., 2016).

Según Aggleton et al. (2016), las anomalías que tienen lugar en el tálamo suelen aparecer al principio de la enfermedad, por lo que actualmente se cuestiona que estos cambios se deban en exclusividad a los déficits del MTL, idea que se refuerza por la interdependencia que muestran los núcleos talámicos anteriores y la corteza retroesplenial, puesto que las anomalías de esta última región cortical ocasionan alguna de las primeras disfunciones.

Los núcleos talámicos anteriores, contribuyen, por tanto, de manera vital y junto al hipocampo, a la memoria declarativa, abriendo paso al circuito de Papez como una posible alternativa al MTL (Aggleton et al., 2016).

Con respecto a esto último, aunque la hipótesis del lóbulo temporal para explicar la pérdida de memoria es viable, actualmente se ha descubierto que la región del cíngulo posterior, incluida la corteza retroesplenial y el tálamo límbico, pueden ser responsables de los déficits de memoria. Tanto estos núcleos del tálamo (anterior, dorso lateral y dorsal medial), como la

región cingulada posterior, forman parte del circuito de Papez, por lo que se puede decir que actualmente este circuito está en el punto de mira para explicar los déficits de memoria que caracterizan a la EA (Aggleton et al., 2016).

Los déficits en la memoria episódica, ocurren como consecuencia de los cambios que suceden en el hipocampo y en la corteza entorrinal al comienzo de la EA (Tchakoute et al., 2017). Investigaciones recientes, han demostrado que sujetos con EA muestran su memoria semántica más dañada que los sujetos sanos, y que, en esta enfermedad, aparece un colapso en la estructura y la organización del conocimiento semántico a medida que avanza la neurodegeneración hasta las cortezas de asociación, donde se encuentran almacenadas las representaciones semánticas (Salmon, 1999).

En cuanto a la memoria episódica, Tromp et al. (2015) la delimitan en base a la definición de Tulving (1972), como un sistema cognitivo cuya finalidad es codificar, almacenar y recuperar información acerca de vivencias y contextos personales, espaciales y temporales. Esta memoria, hace referencia a las experiencias personales y al contexto en el que estas tienen lugar, de forma que abarca la evaluación emocional y subjetiva de los recuerdos y un sentimiento de veracidad de estos recuerdos (Cabeza y Jacques, 2007). El hipocampo, alterado en esta enfermedad, es considerado la estructura principal para la memoria episódica (Aggleton et al., 2016).

Por último, con respecto a la memoria olfativa, la hiposmia es uno de los primeros síntomas en aparecer en la EA, lo que se ha relacionado con la formación de placas neurales en la corteza entorrinal al inicio de la enfermedad. El deterioro neuronal de esta región, provoca problemas para almacenar y recuperar información olfatoria. Los sujetos tienden a informar de la presencia de olores desagradables y cambios en el sabor de las comidas, lo que puede llevar a delirios de intoxicación e incluso a la desnutrición, provocando problemas de comportamiento (Jahn H, 2013).

3.2.2. Lenguaje

La comunicación es algo esencial para la integración social de un individuo. En la EA, los déficits en el lenguaje suelen dar lugar a problemas de exclusión social en los pacientes que la padecen (Klimova et al., 2015).

En la primera fase de esta enfermedad, los pacientes suelen presentar un habla fluida, aunque en ocasiones muestran dificultades para encontrar la palabra adecuada para expresarse. Cuando la enfermedad pasa a un estado moderado, el paciente muestra dificultades para comprender una conversación entera, para responder preguntas y para expresar lo que piensa, lo que afectaría en mayor medida a la calidad de vida de los pacientes, puesto que éstos son más conscientes de esta clase de déficits. En ocasiones, los pacientes bilingües comienzan a hablar en su idioma nativo, aunque lleven mucho tiempo sin utilizarlo, esto puede deberse a que, como se comentó en el apartado anterior (Ver apartado 3.2.1. Memoria), la memoria declarativa se ve afectada fundamentalmente en lo que respecta a los aprendizajes más nuevos, de manera que la lengua natal de los enfermos de EA no se vería afectada, al menos, hasta fases muy avanzadas. También es común la repetición de sonidos. Por último, en la última fase de la EA, la comunicación se vuelve muy difícil, puesto que la persona comprende muy poco de la conversación (Klimova et al., 2015).

Por tanto, los déficits en el lenguaje aparecen de manera progresiva a lo largo de las tres fases de la enfermedad, de esta forma, en la primera etapa suelen aparecer problemas de tipo léxico-semántico. En la segunda etapa, problemas relacionados con la formación de conceptos, las habilidades gráficas y semánticas y el acceso al léxico. Y por último, la tercera fase incluye todo lo anterior, pero de manera más grave (Frank, 1994).

Siguiendo con Klimova et al. (2015), entre las principales dificultades del lenguaje se encuentran dificultades para nombrar y encontrar palabras, problemas de comunicación, repetición de palabras, déficits en la comprensión de palabras y frases y en la lectoescritura. A continuación, se presenta una tabla con las habilidades de comunicación que se ven afectadas y la fase de la enfermedad en la que se produce (Ver tabla 1).

TABLA 1. Habilidades de comunicación afectadas en función de la fase de la Enfermedad de Alzheimer

Habilidad de comunicación afectada.	Afectación en fase leve.	Afectación en fase severa.
Nombrar palabras.	Habilidad levemente	Habilidad afectada.

	afectada.	
Encontrar la palabra adecuada.	Habilidad afectada.	Habilidad afectada.
Comunicación.	Suave y fluida.	Mediante neologismos y no fluida.
Repetición.	Habilidad no afectada.	Habilidad afectada.
Comprensión de palabras.	Habilidad no afectada.	Habilidad afectada.
Comprensión de frases.	Habilidad no afectada.	Habilidad afectada.
Problemas de lectura.	Habilidad no afectada.	Habilidad afectada.
Problemas de escritura.	Habilidad no afectada.	Habilidad afectada.

Fuente: Klimova et al., (2015).

A pesar del acuerdo con respecto a los déficits en el lenguaje asociados a esta enfermedad, hay autores que defienden que los déficits del lenguaje en la EA parecen tener una naturaleza semántica (Emery, 2000). Sin embargo, existe gran variabilidad de conclusiones contradictorias sobre los efectos que esta enfermedad tiene sobre el lenguaje (Altmann y McClung, 2008).

Los problemas asociados al reconocimiento de palabras, han sido menos estudiados que aquellos asociados a la recuperación o la producción de palabras en la EA (Cuetos et al., 2017). Las teorías actuales proponen que existe una relación entre la edad de adquisición del lenguaje y la probabilidad de perder o retener la información con el tiempo, de forma que aquellas palabras que se aprenden de forma más temprana tienden a perdurar más y a ser accesibles durante más tiempo, que aquellas que se aprenden de forma más tardía. Teniendo en cuenta esto, en las personas con EA, determinados aspectos del reconocimiento de palabras también deberían verse beneficiados por su temprana adquisición. Se ha observado, que los déficits en el reconocimiento de palabras avanzan conforme también lo hace esta enfermedad (Cuetos et al., 2010).

Con respecto a la recuperación de palabras, se ha observado que el déficit en la fluidez de las palabras en la EA, se relaciona con el grosor cortical de las regiones prefrontal, parietal lateral y temporal, y los déficits en la denominación y la fluidez categorial con el grosor de la circunvolución frontal media izquierda, la circunvolución temporal media posterior y la lateral. Por último, la confrontación visual está relacionada con atrofia de la corteza de asociación visual y temporal inferior (Putcha et al., 2020).

Por último, en cuanto al lenguaje no verbal, este surge de representaciones semántico-conceptuales, por lo que teniendo en cuenta lo visto en los párrafos anteriores, es de esperar que se encuentren déficits a la hora de la comunicación gestual. Se ha observado que las personas con EA presentan una disminuida capacidad de producir un lenguaje no verbal, caracterizándose este por la realización de gestos ambiguos, empleando menos gestos, tanto complejos como metafóricos (Glosser et al., 1998).

3.2.3. Habilidades visoespaciales

Las habilidades visoespaciales pueden verse afectadas desde el inicio de la enfermedad, observándose un mayor deterioro a medida que avanza el tiempo. La EA, afecta a prácticamente todos los aspectos del procesamiento visual, presentando una deficiencia en la vía del dónde, afectando tanto a la percepción del movimiento como a la discriminación de ángulos, y en la vía del qué, apareciendo déficits tanto en la discriminación perceptiva como en el reconocimiento de caras, objetos y colores (Mapstone et al., 2008).

En cuanto a la percepción del movimiento en la vía del dónde, las personas que padecen EA cuentan con umbrales mayores para percibir movimientos en comparación con personas sanas. A pesar de esto, no se encuentran diferencias relevantes en la agudeza visual y en la discriminación de la dirección del movimiento. La investigación, nos lleva a una patología retiniana, aunque por sí misma esta no puede explicar la totalidad de los déficits en la percepción del movimiento característico de la EA, siendo necesario el aumento de la investigación en este ámbito (Rizzo et al., 1998).

Respecto al reconocimiento de caras, la prosopagnosia asociativa se refiere a la dificultad para reconocer caras familiares sin la presencia de déficits en la función de codificación (Bruce y Young, 1986). Esta, se ha relacionado con la degeneración fronto-

temporal derecha (Gainotti et al., 2008). Actualmente, se ha descubierto que los pacientes con EA que sufren este problema, no tendrían dificultad para identificar a una persona si trata de hacerlo a través de un medio diferente a su rostro (Lucchelli y Spinnler, 2008).

3.2.4. Funciones ejecutivas

Los déficits en las funciones ejecutivas son característicos de la EA, ocasionando problemas en estas personas a la hora de realizar sus actividades de la vida cotidiana. Las deficiencias en las funciones ejecutivas aparecen en una etapa bastante temprana de la EA y preceden a las alteraciones en el lenguaje y en la atención sostenida (Nelson, 1976).

Se ha encontrado, que los déficits en las funciones ejecutivas en pacientes con EA se deben a un hipometabolismo cerebral en las regiones cerebrales frontal y posterior, salvo en el caso de la EA temprana, donde se presenta hipometabolismo en las zonas temporal y parietal (Collette et al., 2001).

Amieva et al. (2004), descubrieron que la inhibición es, muy probablemente, la función ejecutiva más dañada en personas con EA, hipótesis que se ha visto respaldada por varias investigaciones, como la de Collette et al. (2009), que utilizaron la prueba de terminación de oraciones de Hayling (prueba que consiste en dos conjuntos de 15 oraciones a las cuales le falta la última palabra y se utiliza para evaluar el funcionamiento ejecutivo en personas con trastornos neurológicos), donde los resultados indicaron que las puntuaciones eran significativamente menores en personas con EA, lo que demostraba que el proceso de inhibición se mostraba dañado en estas personas.

Con respecto a la memoria de trabajo, los déficits en esta capacidad implican la interrupción del ejecutivo central (Belleville et al., 2007). En las fases más avanzadas de la EA se ven afectadas todas las facetas de la memoria de trabajo (Baddeley et al., 1991).

3.2.5. Atención

En la EA, la atención se ve afectada desde el comienzo de la enfermedad, sobre todo en aquellos casos de inicio temprano (Malhotra, 2019). Posner y Petersen, proponen la existencia de tres redes para tratar los diferentes aspectos de la atención. Por un lado, una red de alerta,

encargada de activar y mantener la atención. Por otro lado, una red de orientación, para centrar la atención sobre algo específico. Y, por último, una red ejecutiva, que permite al cerebro enfrentarse a estímulos problemáticos. Esta explicación sigue vigente hoy en día para explicar los problemas atencionales que se dan en la EA (Posner y Petersen, 1990).

En cuanto a la red de alerta, los estados de alerta y excitación se relacionan con las vías noradrenérgicas originadas en el locus coeruleus, en la protuberancia (Berridge y Waterhouse, 2003). En la EA, el locus coeruleus se ve afectado en la fase más temprana de la enfermedad. Investigaciones, afirman que es la primera estructura en verse afectada por la proteína Tau (Braak y Del Tredici, 2015). Las vías noradrenérgicas del locus coeruleus tienen una importante función en la excitación de la mayor parte del cerebro, impulsando a las neuronas para que se activen ante la presencia de estímulos, modulando así diferentes vertientes de la atención (Gelbard-Sagiv et al., 2018).

Respecto a la red de orientación, involucra a las redes frontotemporales de la atención. La red ventral, se compone de la circunvolución frontal inferior y la unión temporoparietal posterior. Esta red, se encarga de la reorientación de la atención. En cuanto a la red dorsal, se compone de los campos oculares frontales y el surco intraparietal, y está encargada de la atención espacial (Corbetta y Shulman, 2002). Estas funciones están gravemente afectadas por la EA, como consecuencia de la atrofia cortical posterior de las regiones parietal y occipital (Crutch et al., 2012).

Por último, la red ejecutiva se relaciona con el cíngulo anterior. Las personas con EA no tienden a presentar déficits en esta región cuando están en una fase leve, pero posteriormente muestran gran cantidad de déficits en estos procesos atencionales (Stopford et al., 2012).

3.2.6. Velocidad de procesamiento

Las principales técnicas empleadas para evaluar la velocidad de procesamiento son el test de Stroop, el Trail-Making Test y el test del mapa del zoo. Las personas con EA, obtienen puntuaciones inferiores a las personas del mismo rango de edad que no presentan ningún tipo de deterioro cognitivo en las tres pruebas, necesitando además más tiempo para la realización de dichas pruebas (Warkentin et al., 2008).

Por tanto, se puede afirmar que el procesamiento de la información se encuentra ralentizado en personas que padecen EA, lo que se manifiesta en la necesidad de una mayor cantidad de tiempo para la realización de las pruebas de evaluación, y en un mayor número de fallos cometidos en estas. Esta evidencia, hace posible plantearse que los procesos cognitivos necesarios para la ejecución de estas tareas no están solamente ralentizados, sino que se encuentran alterados (Perea et al., 2019).

3.2.7. Inteligencia emocional

A diferencia de la relación observada entre la IE y el envejecimiento (Ver apartado 3.1.7), en la EA no hay estudios disponibles al respecto por lo que no podemos conocer si se da tal relación. A pesar de esto, sí se han observado alteraciones a nivel emocional en estas personas, por lo que a continuación se presentan datos más detallados sobre el procesamiento emocional en estos pacientes.

4. Alteraciones emocionales y conductuales características en la Enfermedad de Alzheimer y su relación con las estructuras cerebrales dañadas en esta enfermedad

Las emociones son fundamentales para la supervivencia humana. En la EA, se ven afectadas las regiones cerebrales encargadas del funcionamiento emocional, lo que hace que se produzcan multitud de experiencias emocionales incongruentes con la situación en la que se encuentra el paciente (Chen et al., 2021).

En este apartado se tratará la alexitimia, la apatía, la sintomatología depresiva y la sintomatología conductual, enfocadas en la EA.

4.1. Alexitimia en EA

En 1940, Ruesch y Sifneos utilizaron el término de alexitimia para describir las dificultades asociadas con la descripción de los propios sentimientos (Sifneos, 1973). En 1977, este término se utilizó para describir un rasgo de personalidad (Freyberger, 1977). Actualmente, Arroyo-Anlló et al. (2020) han definido la alexitimia refiriéndose a la dificultad para poder identificar, comunicar y expresar emociones.

En la actualidad, existen escasas investigaciones sobre la Alexitimia en personas que padecen EA, aunque las tres grandes investigaciones que se han encontrado en este ámbito señalan que los niveles de alexitimia, evaluados mediante la Escala de Alexitimia de Toronto (TAS), eran superiores en personas con EA en comparación con personas sanas (Arroyo-Anlló et al., 2020). Estos resultados, se mostraron desde la fase leve de la EA, por lo que la alexitimia puede ser un buen punto de partida para buscar sintomatología psicológica del comportamiento en población con problemas cognitivos (Yuruyen et al., 2017).

4.2. Apatía en EA

La apatía, es un síntoma muy característico de esta enfermedad que suele llegar a ser incapacitante para quien la padece. La apatía en la EA puede deberse a diversas razones, entre las que destacan, los problemas de comunicación tratados con anterioridad, la alexitimia, la probable presencia de depresión y la neurodegeneración de áreas importantes para la experiencia emocional, especialmente de las redes límbico-cortical-reticular (Drago et al., 2010). Aparentemente, puede parecer un síntoma leve en comparación con otros síntomas característicos de la enfermedad. Sin embargo, existe evidencia científica de que es un síntoma bastante perjudicial. Esto se debe, a que la apatía influye en la discapacidad funcional, la institucionalización y la mayor probabilidad de muerte (Van der Linde et al., 2017).

Los cuidadores, se dan cuenta de la presencia de la apatía de los enfermos al inicio de la aparición de los déficits en la memoria, cuando notan un marcado desinterés y desapego (Sultzer, 2018).

4.3. Sintomatología depresiva en EA

En la Enfermedad de Alzheimer, se observa también gran comorbilidad con la depresión. Sin embargo, los fármacos actuales capaces de combatir los síntomas depresivos en sujetos que no presentan EA, no son eficaces en aquellos pacientes que sí lo presentan. Se cree, que esto puede deberse a que estos síntomas, más que a una depresión clínica, hacen referencia a la progresión de la EA, al ser consecuencia del proceso de neurodegeneración (Elsworthy y Aldred, 2019).

La depresión, supone a su vez un factor de riesgo de EA, y los adultos mayores que presentan ambas enfermedades, sufren modificaciones más rápidas en su actividad funcional y muestran una salud más deteriorada (Cuijpers et al., 2014).

Tradicionalmente, la depresión se explica a través de la hipótesis de la monoamina, según la cual la depresión se relaciona con una falta de norepinefrina, serotonina y dopamina (Stahl et al., 2003).

Según Stahl et al. (2003), imágenes funcionales muestran que el estado de ánimo deprimido se relaciona con las áreas cerebrales que reciben proyecciones serotoninérgicas del núcleo de rafe del mesencéfalo y de las proyecciones noradrenérgicas del locus coeruleus, así como de proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral.

Piggott et al. (1999), encontraron en un estudio post mortem, que los pacientes con EA no presentan menores niveles de dopamina en el putamen, como sí ocurre en el caso de otras demencias, como la demencia por cuerpos de Lewy. Tampoco hallaron cambios relacionados con la absorción de dopamina.

4.4. Sintomatología conductual

La sintomatología conductual, es característica en todos los tipos de demencia, contando con gran cantidad de consecuencias tanto para quienes la padecen como para quienes los cuidan. La sintomatología conductual, se caracteriza por cambios en la personalidad (Aarsland et al., 2005). Estos cambios en la personalidad, pertenecen al grupo de síntomas no cognitivos, siendo una herramienta útil a la hora de realizar un diagnóstico (Fernández et al., 2010).

Desde que Alois Alzheimer detectó el primer caso de EA, se han encontrado cambios de personalidad en las personas que padecen esta enfermedad (Hippius y Neundorfer, 2003), llegando a ser este cambio uno de los dominios utilizados para el diagnóstico de la EA (McKhann et al., 2011). Los principales cambios estudiados en estos pacientes han sido un aumento en el neuroticismo y una disminución en la extraversión, la conciencia, la apertura mental y la amabilidad. Siendo los más significativos los cambios en neuroticismo, extraversión y conciencia, puesto que estos cambios son 10 veces mayores que los ocurridos en adultos mayores sanos (Terracciano et al., 2005).

Estas alteraciones conductuales, al igual que los demás déficits cognitivos, pueden volver incapacitante a la persona que los padece, de forma que esta no es capaz de realizar las actividades de la vida diaria por sí sola. Esto, hace que la carga de los cuidadores aumente, incrementándose a su vez sus niveles de estrés (Swearer et al., 1988). Además, las alteraciones conductuales incrementan la velocidad del deterioro cognitivo y suelen ser uno de los principales motivos de institucionalización (Steele et al., 1990).

5. Discusión

La EA es el tipo de demencia más común a nivel mundial, esperándose que en el futuro las cifras de personas que sufren esta enfermedad se incrementen. Esto, hace que la investigación sea de gran importancia en este campo de estudio, así como en el avance en medicina y en las técnicas de neuroimagen.

En esta revisión narrativa, se ha comprobado como funciones cognitivas tales como, la memoria, el lenguaje, las habilidades espaciales, las funciones ejecutivas, la atención, la velocidad de procesamiento y la inteligencia emocional, se ven alteradas como consecuencia de los daños ocurridos en las regiones cerebrales que dan lugar a la psicopatología de la EA.

También, se ha comprobado cómo esta enfermedad, da lugar a alteraciones de tipo emocional y conductual, como la alexitimia, la apatía, la sintomatología depresiva y a alteraciones de tipo comportamental.

A pesar de que la EA es la enfermedad neurodegenerativa más estudiada, y considerando el avance actual en las técnicas de neuroimagen, numerosas investigaciones señalan la necesidad de seguir ampliando la investigación, puesto que hoy en día aún existen numerosas lagunas acerca de sus causas y su tratamiento.

Indagar en la etiología y en las alteraciones y déficits que conllevan a la patología de esta enfermedad, es de vital importancia para conseguir avanzar en el tratamiento.

Por otra parte, también es fundamental centrarse en el enfermo y en su entorno, atendiendo a cuáles son sus necesidades y emociones para facilitarles el proceso de la enfermedad y ayudarles a vivir con ella de la forma más amena posible.

El avance científico de esta enfermedad, también es de gran relevancia en este aspecto, pues puede proporcionar las claves para frenar las alteraciones que se relacionan con la EA, y permitir que las personas con esta enfermedad puedan seguir desarrollando su vida sin las dificultades a las que en la actualidad se enfrentan.

Como bien señaló Oliver Sacks “Al examinar la enfermedad, obtenemos sabiduría sobre anatomía, fisiología y biología. Al examinar a la persona con la enfermedad, obtenemos sabiduría sobre la vida”.

6. Limitaciones de la revisión narrativa realizada

En la realización de esta búsqueda narrativa se han encontrado numerosas limitaciones, las cuales se exponen a continuación.

Una limitación hallada, ha sido la existencia de artículos que se centraban exclusivamente en la población de un país o una ciudad en concreto. Estos artículos no se han podido incluir en el presente trabajo, puesto que lo que aquí se expone es una consideración general de la EA y no se centra en una población en concreto. En el caso de haber encontrado información de gran relevancia en los artículos que presentaban esta limitación, toda esta información ha sido extraída de los apartados que sí tratan la EA como algo general, sin centrarse en un lugar geográfico concreto. Entre estos apartados destaca sobre todo la introducción.

Otra limitación que se puede considerar, es la existencia de gran cantidad de artículos de pago, por lo que desafortunadamente se ha tenido que prescindir de esta información, y solo se ha podido aprovechar la información proporcionada en el resumen de estos artículos.

La existencia de numerosos artículos con información de gran importancia para esta revisión, pero fechados en el S. XX, es otra de las grandes limitaciones que se han encontrado en la búsqueda bibliográfica del presente documento. En este caso, se ha optado por dos opciones. La primera de ellas, fue hacer una búsqueda dentro de una fecha más próxima sobre el mismo tema. La segunda fue, después de haber acudido a la primera sin obtener respuesta, utilizar esos artículos especificando en esta revisión las fechas en las que se escribieron dichos artículos.

Finalmente, otra limitación encontrada ha sido la existencia de una gran cantidad de estudios relevantes para abordar este trabajo que se centraban solo en edades concretas o en fases específicas de la enfermedad. En este caso, se decidió no incluirlos en esta revisión, puesto que, como se comentó en párrafos anteriores, la finalidad de este trabajo era abordar la EA desde una perspectiva global y generalizable.

Todas estas limitaciones en conjunto, pueden haber hecho que la presente revisión no contenga toda la información detallada que podría contener.

7. Referencias bibliográficas

- Aarsland, D., Sharp, S., y Ballard, C. (2005). Psychiatric and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and other dementias: etiology and management. *Current neurology and neuroscience reports*, 5(5), 345–354. <https://doi.org/10.1007/s11910-005-0058-4>
- Abalan F. (1984). Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis. *Medical hypotheses*, 15(4), 385–393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3)
- Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J., y Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain: a journal of neurology*, 139(7), 1877–1890. <https://doi.org/10.1093/brain/aww083>
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., y Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue neurologique*, 169(10), 695-708.
- Altmann, L. J., y McClung, J. S. (2008). Effects of semantic impairment on language use in Alzheimer's disease. *Seminars in speech and language*, 29(1), 18–31. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1061622>
- American Psychiatric Association (2013). *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-V*. (5ª Ed.), 37-41.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., y Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(5), 949-964.

- Arbabi, M., Zhand, N., Eybpoosh, S., Yazdi, N., Ansari, S., y Ramezani, M. (2015). Correlates of memory complaints and personality, depression, and anxiety in a memory clinic. *Acta medica Iranica*, 53(5), 270–275.
- Armstrong, R. A. (2019). Factores de riesgo de la enfermedad de alzheimer. *Folia Neuropathologica*, 57, 87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Arroyo-Anlló, E. M., Souchaud, C., Ingrand, P., Chamorro Sánchez, J., Melero Ventola, A., y Gil, R. (2020). Alexithymia in Alzheimer's Disease. *Journal of clinical medicine*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.3390/jcm10010044>
- Arroyo-Anlló, E. M., Souchaud, C., Ingrand, P., Chamorro Sánchez, J., Melero Ventola, A., y Gil, R. (2020). Alexithymia in Alzheimer's Disease. *Journal of clinical medicine*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.3390/jcm10010044>
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., y Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, 114(6), 2521-2542.
- Banerjee, A., Khemka, V. K., Roy, D., Dhar, A., Sinha Roy, T. K., Biswas, A., Mukhopadhyay, B., y Chakrabarti, S. (2017). Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Vitamin D in Probable Alzheimer's Disease with Depression. *Aging and disease*, 8(3), 267–276. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1017>
- Bang, J., Spina, S., y Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *Lancet*, 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Barbe, C., Jolly, D., Morrone, I., Wolak-Thierry, A., Dramé, M., Novella, J. L., y Mahmoudi, R. (2018). Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. *BMC geriatrics*, 18(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0855-7>
- Barnes, J. J., Dean, A. J., Nandam, L. S., O'Connell, R. G., y Bellgrove, M. A. (2011). The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biological psychiatry*, 69(12), e127–e143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.040>
- Beam, C. R., Kaneshiro, C., Jang, J. Y., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L., y Gatz, M. (2018). Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and

- Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 64(4), 1077–1083.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180141>
- Belleville, S., Chertkow, H., y Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458.
- Berridge, C. W., y Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain research reviews*, 42(1), 33-84.
- Braak, H., y Del Tredici, K. (2015). The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, 138(10), 2814-2833.
- Braver, T. S., y West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging.
- Bruce, V., y Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British journal of psychology*, 77(3), 305-327.
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., y Bennett, D. A. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78(17), 1323–1329. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d35>
- Buckner R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195–208.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.006>
- Burns, J. M., Cronk, B. B., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Thomas, G. P., Harsha, A., Brooks, W. M., y Swerdlow, R. H. (2008). Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71(3), 210–216.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317094.86209.cb>
- Cabello, R., Navarro, B., Latorre, J. M., y Fernández-Berrocal, P. (2014). Ability of university-level education to prevent age-related decline in emotional intelligence. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 37.
- Cabeza, R., St Jacques, P., 2007. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cognit*, 11, 219–227, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.02.005>

- Carballo, A. L. (2018). Alzheimer, virus y aportaciones de las plantas medicinales como antivirales. *Doctoral dissertation*.
- Castel, A. D., Balota, D. A., y McCabe, D. P. (2009). Memory efficiency and the strategic control of attention at encoding: impairments of value-directed remembering in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(3), 297–306. <https://doi.org/10.1037/a0014888>
- Chandra, A., Dervenoulas, G., Politis, M., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of neurology*, 266(6), 1293–1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>
- Chen, K. H., Hua, A. Y., Lwi, S. J., Haase, C. M., Rosen, H. J., Miller, B. L., y Levenson, R. W. (2021). Smaller Volume in Left-Lateralized Brain Structures Correlates with Greater Experience of Negative Non-target Emotions in Neurodegenerative Diseases. *Cerebral cortex*, 31(1), 15–31. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa193>
- Chiu, P. Y., Wang, C. W., Tsai, C. T., Li, S. H., Lin, C. L., y Lai, T. J. (2017). Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PloS one*, 12(6), e0179399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179399>
- Chiu, W. C., Tsan, Y. T., Tsai, S. L., Chang, C. J., Wang, J. D., Chen, P. C., y Health Data Analysis in Taiwan (hDATa) Research Group (2014). Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *European journal of neurology*, 21(8), 1068–e59. <https://doi.org/10.1111/ene.12317>
- Collette, F., Delrue, G., Van der Linden, M., y Salmon, E. (2001). The relationships between executive dysfunction and frontal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 47(1/2), 272-275.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., y Salmon, E. (2009). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 30(6), 875-889.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., y Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human brain mapping*, 25(4), 409–423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20118>

- Corbetta, M., y Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215.
- Corey-Bloom J. (2002). The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *International psychogeriatrics*, 14(1), 51–75. <https://doi.org/10.1017/s1041610203008664>
- Craik, F. I., y Salthouse, T. A. (2011). The handbook of aging and cognition. *Psychology press*.
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, 11(2), 170-178.
- Crystal, H., Dickson, D., Fuld, P., Masur, D., Scott, R., Mehler, M., Masdeu, J., Kawas, C., Aronson, M., y Wolfson, L. (1988). Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology*, 38(11), 1682–1687. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.11.1682>
- Cuetos, F., Arce, N., Martínez, C., y Ellis, A. W. (2017). Word recognition in Alzheimer's disease: Effects of semantic degeneration. *Journal of neuropsychology*, 11(1), 26–39. <https://doi.org/10.1111/jnp.12077>
- Cuetos, F., Herrera, E., y Ellis, A. W. (2010). Impaired word recognition in Alzheimer's disease: the role of age of acquisition. *Neuropsychologia*, 48(11), 3329–3334. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.017>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Pot, A. M., Park, M., y Reynolds, C. F., 3rd (2014). Managing depression in older age: psychological interventions. *Maturitas*, 79(2), 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.027>
- Custodio, Nilton, Herrera, Eder, Lira, David, Montesinos, Rosa, Linares, Julio, y Bendezú, Liliana. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), 321-330.
- Custodio, Nilton, Montesinos, Rosa, y Alarcón, Jorge O. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(4), 235-249. <https://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- Day, A. L. y Carroll, S. A. (2004). Using an ability-based measure of emotional intelligence to predict individual performance, group performance, and group citizenship behaviors. *Personality and Individual Differences*, 36, 1443-1458

- Delhom, I., Gutierrez, M., Lucas-Molina, B., Satorres, E., y Meléndez, J. C. (2019). Personality and Emotional Intelligence in Older Adults: A Predictive Model Based on Structural Equations Modeling. *The Journal of psychology*, 153(2), 237–246. <https://doi.org/10.1080/00223980.2018.1511516>
- Dennis, E. L., y Thompson, P. M. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology review*, 24(1), 49–62. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6>
- Derouesné C. (2000). Mémoire et affectivité (Memory and affect). *Revue neurologique*, 156(8-9), 732–737.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135-168.
- Drago, V., Foster, P. S., Chanei, L., Rembisz, J., Meador, K., Finney, G., y Heilman, K. M. (2010). Emotional indifference in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(2), 236–242. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.2.236>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., ... Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dumurgier, J., y Sabia, S. (2020). Nouvelles tendances épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer (Epidemiology of Alzheimer's disease: latest trends). *La Revue du praticien*, 70(2), 149–151.
- Elsworthy, R. J., y Aldred, S. (2019). Depression in Alzheimer's Disease: An Alternative Role for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors?. *Journal of Alzheimer's disease*, 69(3), 651–661. <https://doi.org/10.3233/JAD-180780>

- Emery V. O. (2000). Language impairment in dementia of the Alzheimer type: a hierarchical decline?. *International journal of psychiatry in medicine*, 30(2), 145–164. <https://doi.org/10.2190/X09P-N7AU-UCHA-VW0>
- Fernández, M., Gobartt, A. L., Balañá, M., y COOPERA Study Group (2010). Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC neurology*, 10, 87. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-87>
- Frank E. M. (1994). Effect of Alzheimer's disease on communication function. *Journal of the South Carolina Medical Association*, 90(9), 417–423.
- Frederiksen K. S. (2017). Ugeskrift for laeger, 179(12).
- Freyberger H. (1977). Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychotherapy and psychosomatics*, 28(1-4), 337–342. <https://doi.org/10.1159/000287080>
- Gainotti, G., Ferraccioli, M., Quaranta, D., y Marra, C. (2008). Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right fronto-temporal degeneration. *Cortex*, 44(3), 238-248.
- Gallardo, G., y Holtzman, D. M. (2019). Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1184, 187–203. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurol*, 66(11), 77-386.
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M. C., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M. O., Dubois, B., De Vico Fallani, F., Bakardjian, H., Epelbaum, S., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 142(7), 2096–2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>
- Gelbard-Sagiv, H., Magidov, E., Sharon, H., Hendler, T., y Nir, Y. (2018). Noradrenaline modulates visual perception and late visually evoked activity. *Current Biology*, 28(14), 2239-2249.

- George, E. K., y Reddy, P. H. (2019). Can Healthy Diets, Regular Exercise, and Better Lifestyle Delay the Progression of Dementia in Elderly Individuals?. *Journal of Alzheimer's disease*, 72(s1), S37–S58. <https://doi.org/10.3233/JAD-190232>
- George, J. M. (2000). Emotions and leadership: The role of emotional intelligence. *Human relations*, 53(8), 1027-1055.
- Glosser, G., Wiley, M. J., y Barnoski, E. J. (1998). Gestural communication in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.1.1.1484>
- Goldstein, F. C., Ashley, A. V., Endeshaw, Y. W., Hanfelt, J., Lah, J. J., y Levey, A. I. (2008). Effects of hypertension and hypercholesterolemia on cognitive functioning in patients with alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 22(4), 336–342.
- Grabher B. J. (2018). Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. *Journal of nuclear medicine technology*, 46(4), 335–340. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.218057>
- Grubb, W. L., y McDaniel, M. A. (2007). The Fakability of Bar-On's emotional quotient inventory short form: catch me if you can. *Hum. Perform*, 20, 43–59. doi: 10.1080/08959280709336928
- Gutzmann, H., y Qazi, A. (2015). Depression associated with dementia. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*, 48(4), 305–311. <https://doi.org/10.1007/s00391-015-0898-8>
- Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., y Albert, M. S. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's disease*, 57(3), 645–665. <https://doi.org/10.3233/JAD-160907>.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., y Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of experimental psychology: Learning, memory, and cognition*, 17(1), 163.
- Hasher, L., y Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *Psychology of learning and motivation*, 22, 193-225.
- Hayes M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>

- Heyman, A., Wilkinson, W. E., Stafford, J. A., Helms, M. J., Sigmon, A. H., y Weinberg, T. (1984). Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of neurology*, 15(4), 335–341. <https://doi.org/10.1002/ana.410150406>
- Hippius, H., y Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101–108. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius>
- Hoeijmakers, L., Ruigrok, S. R., Amelanchik, A., Ivan, D., van Dam, A. M., Lucassen, P. J., y Korosi, A. (2017). Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain, behavior, and immunity*, 63, 160–175. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.023>
- Høgh P. (2017). Ugeskrift for læger, 179(12). <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318188e80d>
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jahn H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445–454. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn>
- Jurado, M. B., y Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review*, 17(3), 213–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kirova, A. M., Bays, R. B., y Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed research international*. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Klimova, B., Maresova, P., Valis, M., Hort, J., y Kuca, K. (2015). Alzheimer's disease and language impairments: social intervention and medical treatment. *Clinical interventions in aging*, 10, 1401–1407. <https://doi.org/10.2147/CIA.S89714>

- Knopman, D. S., Petersen, R. C., y Jack, C. R., Jr (2019). A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology*, 92(22), 1053–1059. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007583>
- Kochunov, P., Coyle, T., Lancaster, J., Robin, D. A., Hardies, J., Kochunov, V., Bartzokis, G., Stanley, J., Royall, D., Schlosser, A. E., Null, M., y Fox, P. T. (2010). Processing speed is correlated with cerebral health markers in the frontal lobes as quantified by neuroimaging. *NeuroImage*, 49(2), 1190–1199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.052>
- Kyrkanides, S., Tallents, R. H., Miller, J. N., Olschowka, M. E., Johnson, R., Yang, M., Olschowka, J. A., Brouxhon, S. M., y O'Banion, M. K. (2011). Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *Journal of neuroinflammation*, 8, 112. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-112>
- Lim, E. Y., Yang, D. W., Cho, A. H., & Shim, Y. S. (2018). Cerebrovascular Hemodynamics on Transcranial Doppler Ultrasonography and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 65(2), 651–657. <https://doi.org/10.3233/JAD-180026>
- Ljubenkov, P. A., y Geschwind, M. D. (2016). Dementia. *Seminars in neurology*, 36(4), 397–404. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585096>
- Lucchelli, F., y Spinnler, H. (2008). A reappraisal of person recognition and identification. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(3), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2006.11.001>
- Mahncke, H. W., Bronstone, A., y Merzenich, M. M. (2006). Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Progress in brain research*, 157, 81–109. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)57006-](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)57006-)
- Malhotra P. A. (2019). Impairments of attention in Alzheimer's disease. *Current opinion in psychology*, 29, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.11.002>
- Mantzavinos, V., y Alexiou, A. (2017). Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer research*, 14(11), 1149–1154. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>

- Mapstone, M., Dickerson, K., y Duffy, C. J. (2008). Distinct mechanisms of impairment in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 131(6), 1618–1629. <https://doi.org/10.1093/brain/awn064>
- Martínez, A. E., Piqueras, J. A., y Inglés, C. J. (2011). Relaciones entre inteligencia emocional y estrategias de afrontamiento ante el estrés. *Revista electrónica de motivación y emoción*, 37, 20-21.
- Martins, A., Ramalho, N., y Morin, E. (2010). A comprehensive meta-analysis of the relationship between emotional intelligence and health. *Personality and individual differences*, 49(6), 554-564.
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K., Matsui, Y., Sekita, A., Suzuki, S. O., Kanba, S., Kiyohara, Y., y Iwaki, T. (2010). Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*, 75(9), 764–770. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee25f>
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T. E., Callicott, J. H., y Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience letters*, 392(1-2), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.025>
- Mayer, J. D., Caruso, D. R., y Salovey, P. (1999). Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence*, 27, 267–298. doi: 10.1016/S0160-2896(99)00016-1
- Mayer, J. D., Roberts, R. D., y Barsade, S. G. (2008). Human abilities: emotional intelligence. *Annu. Rev. Psychol*, 59, 507–536. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093646
- Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R., y Sitarenios, G. (2003). Measuring emotional intelligence with the MSCEIT V2.0. *Emotion* 3, 97–105. doi: 10.1037/1528-3542.3.1.97
- Mayer, J. D., y Salovey, P. (1997). “What is emotional intelligence?,” in Emotional Development And Emotional Intelligence: Implications for Educators. *Sluyter*, 3–31.
- Mazon, J. N., Mello, A. H., Ferreira, G. K., y Rezin, G. T. El impacto de la obesidad en las enfermedades neurodegenerativas. *Life Sci* 2017, 182, 22-28.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C.,

- Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., y Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meléndez, J. C., Delhom, I., y Satorres, E. (2019). El poder de la inteligencia emocional sobre la resiliencia en adultos mayores. *Ansiedad y Estrés*, 25(1), 14-19.
- Mikolajczak, M., Petrides, K. V., Coumans, N., y Luminet, O. (2009). The moderating effect of trait emotional intelligence on mood deterioration following laboratory-induced stress. *International journal of clinical and health psychology*, 9(3), 455-477.
- Miller, E. M. (1994). Intelligence and brain myelination: A hypothesis. *Personality and individual differences*, 17(6), 803-832.
- Muñoz del Mazo, E. (2016). Práctica musical, alexitimia y empatía.
- Muñoz, S. S., Garner, B., y Ooi, L. (2019). Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochemical research*, 44(6), 1297–1305. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2629-1>
- Nebel, R. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Gallagher, A., Goldstein, J. M., Kantarci, K., Mallampalli, M. P., Mormino, E. C., Scott, L., Yu, W. H., Maki, P. M., y Mielke, M. M. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(9), 1171–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.008>
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12 (4), 313-324.
- Nesteruk, T., Nesteruk, M., Styczyńska, M., Barcikowska-Kotowicz, M., y Walecki, J. (2016). Radiological Evaluation of Strategic Structures in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Polish journal of radiology*, 81, 288–294. <https://doi.org/10.12659/PJR.896412>
- Oboudiyat, C., Glazer, H., Seifan, A., Greer, C., y Isaacson, R. S. (2013). Alzheimer's disease. *Seminars in neurology*, 33(4), 313–329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359319>

- O'Brien, J. T., y Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *Lancet*, 386(10004), 1698–1706.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
- O'Connor, R., y Little, I. (2003). Revisiting the predictive validity of emotional intelligence: self-report versus ability-based measures 35, 1893–1902.
- Organización Mundial de la Salud (2020). Demencia.
- Pal, A., Biswas, A., Pandit, A., Roy, A., Guin, D., Gangopadhyay, G., y Senapati, A. K. (2016). Study of visuospatial skill in patients with dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), 83–88. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.168636>
- Perea, M. V., García, R., Cañas, M., y Ladera, V. (2019). Velocidad de procesamiento de la información en la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 57(3), 228-237.
- Perri, R., Turchetta, C. S., Caruso, G., Fadda, L., Caltagirone, C., y Carlesimo, G. A. (2018). Neuropsychological correlates of cognitive, emotional-affective and auto-activation apathy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 118(B), 12–21.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.039>
- Piggott, M. A., Marshall, E. F., Thomas, N., Lloyd, S., Court, J. A., Jaros, E., Burn, D., Johnson, M., Perry, R. H., McKeith, I. G., Ballard, C., y Perry, E. K. (1999). Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain: a journal of neurology*, 122 (8), 1449–1468.
<https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1449>
- Posner, M. I., y Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13(1), 25-42.
- Putcha, D., Dickerson, B. C., Brickhouse, M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., y Papp, K. V. (2020). Word retrieval across the biomarker-confirmed Alzheimer's disease syndromic spectrum. *Neuropsychologia*, 140.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107391>
- Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., y Possin, K. L. (2015). Executive dysfunction. *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry*, 646–659.
<https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466658.05156.54>

- Ramos-Rodriguez, J. J., Spires-Jones, T., Pooler, A. M., Lechuga-Sancho, A. M., Bacskai, B. J., y Garcia-Alloza, M. (2017). Progressive Neuronal Pathology and Synaptic Loss Induced by Prediabetes and Type 2 Diabetes in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 54(5), 3428–3438. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9921-3>
- Read, S., Comas-Herrera, A., y Grundy, E. (2020). Social Isolation and Memory Decline in Later-life. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 75(2), 367–376. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz152>
- Reitz, C., y Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Reuter-Lorenz, P. A., Festini, S. B., y Jantz, T. K. (2016). Executive functions and neurocognitive aging. *Handbook of the Psychology of Aging*, 245-262.
- Riedel, W. J., y Blokland, A. (2015). Declarative memory. *Handbook of experimental pharmacology*, 228, 215–236. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_7
- Rizzo, M., y Nawrot, M. (1998). Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 121 (12), 2259–2270. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2259>
- Rodriguez, M., Mendoza, L., Rodriguez, I., Rosselli, M., Loewenstein, D., Burke, S., Orozco, A., y Duara, R. (2020). Cultural factors related to neuropsychological performance and brain atrophy among Hispanic older adults with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI): A pilot study. *Applied neuropsychology. Adult*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1761368>
- Rojo, A., Ayuso, L., García, M. A., y González, C. (2019). Other degenerative dementias. Dementia with lewy bodies, dementia in parkinson's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4347-4356. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.013>
- Rueda-O., Del Pilar, A., y Enríquez-S., (2018). Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud*, 17(2), 59-90.

- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., y Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 863–881. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.01.001
- Salmon, D. P., Butters, N., y Chan, A. S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne De Psychologie Expérimentale*, 53(1), 108-117. <http://dx.doi.org/10.1037/h0087303>
- Salthouse, T. A., y Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables?. *Psychology and aging*, 18(1), 91–110. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.91>
- Samii, A., Nutt, J. G., y Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363(9423), 1783–1793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8)
- Sánchez Gil, I. Y., y Pérez Martínez, V. T. (2008). El funcionamiento cognitivo en la vejez: atención y percepción en el adulto mayor. *Revista cubana de medicina general integral*, 24(2).
- Sanford A. M. (2018). Lewy Body Dementia. *Clinics in geriatric medicine*, 34(4), 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.007>
- Saunders, N. L., y Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25(2), 237–248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., y Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *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)
- Sifneos P. E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, 22(2), 255–262. <https://doi.org/10.1159/000286529>
- Silva, M., Loures, C., Alves, L., de Souza, L. C., Borges, K., y Carvalho, M. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>

- Sochocka, M., Zwolińska, K., y Leszek, J. (2017). The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 15(7), 996–1009. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313122937>
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., y Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stahl, S. M., Zhang, L., Damatarca, C., y Grady, M. (2003). Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(14), 6–17.
- Steele, C., Rovner, B., Chase, G. A., y Folstein, M. (1990). Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 147(8), 1049–1051. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.8.1049>
- Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neary, D., Richardson, A. M., y Snowden, J. S. (2012). Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 48(4), 429–446.
- Sultzer D. L. (2018). Why Apathy in Alzheimer's Matters. *The American journal of psychiatry*, 175(2), 99–100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17111258>
- Swearer, J. M., Drachman, D. A., O'Donnell, B. F., y Mitchell, A. L. (1988). Troublesome and disruptive behaviors in dementia. Relationships to diagnosis and disease severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36(9), 784–790. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1988.tb04260.x>

- Tchakoute, C. T., Sainani, K. L., Henderson, V. W., y Raloxifene in Alzheimer's Disease Investigators (2017). Semantic Memory in the Clinical Progression of Alzheimer Disease. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 30(3), 81–89. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000131>
- Terracciano, A., McCrae, R. R., Brant, L. J., y Costa, P. T. (2005). Hierarchical linear modeling analyses of the NEO-PI-R scales in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Psychology and aging*, 20(3), 493–506. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.3.493>
- Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., y Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing research reviews*, 24(Pt B), 232–262. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>
- Tulving, E. (1983). Elements of episodic memory. New York: Oxford University Press.
- Valhondo, A. M., y Cadavieco, J. F. (2013). Envejecimiento y funciones cognitivas: las pérdidas de memoria y los olvidos frecuentes. *International Journal of Developmental and Educational Psychology: INFAD. Revista de Psicología*, 2(1), 317-326.
- Van der Linde, R. M., Matthews, F. E., Denning, T., y Brayne, C. (2017). Patterns and persistence of behavioural and psychological symptoms in those with cognitive impairment: the importance of apathy. *International journal of geriatric psychiatry*, 32(3), 306–315. <https://doi.org/10.1002/gps.4464>
- Wang, J., Wu, J., Tee, L., y Lo, Y. (2018). Medical Comorbidity in Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Study. *Journal of Alzheimer's disease*, 63(2), 773–781. <https://doi.org/10.3233/JAD-170786>
- Warkentin, S., Erikson, C., y Janciauskiene, S. (2008). rCBF pathology in Alzheimer's disease is associated with slow processing speed. *Neuropsychologia*, 46(5), 1193–1200. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.029>
- Webb, C. A., Schwab, Z. J., Weber, M., DelDonno, S., Kipman, M., y Weiner, M. R. (2013). Convergent and divergent validity of integrative versus mixed model measures of emotional intelligence. *Intelligence*, 41, 149–156. doi: 10.1016/j.intell.2013.01.004

- Weis, S., Leube, D., Erb, M., Heun, R., Grodd, W., y Kircher, T. (2011). Functional neuroanatomy of sustained memory encoding performance in healthy aging and in Alzheimer's disease. *The International journal of neuroscience*, 121(7), 384–392.
- Weller, J., y Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Wenzler, S., Knochel, C., Balaban, C., Kraft, D., Kopf, J., Alves, G. S., Prvulovic, D., Carvalho, A. F., y Oertel-Knochel, V. (2017). Integrated Biomarkers for Depression in Alzheimer's Disease: A Critical Review. *Current Alzheimer research*, 14(4), 441–452. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160603011256>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological bulletin*, 120(2), 272
- Yuruyen, M., Akcan, F. E., Batun, G. C., Gultekin, G., Toprak, M., Yavuzer, H., y Emul, M. (2017). Alexithymia in people with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *Aging clinical and experimental research*, 29(6), 1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0725-8>