


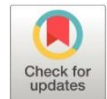


## Enfermedad de Alzheimer: reporte de caso

### *Alzheimer's disease: case report*

- <sup>1</sup> Rosa Beatriz Morocho Saquinula  <https://orcid.org/0009-0001-1730-8015>  
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.  
[rosa.morocho.84@ucacue.edu.ec](mailto:rosa.morocho.84@ucacue.edu.ec)
- <sup>2</sup> Rosa Veronica Sumba Portilla  <https://orcid.org/0000-0002-1788-4389>  
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.  
[maria.merchan@ucacue.edu.ec](mailto:maria.merchan@ucacue.edu.ec)
- <sup>3</sup> Rodrigo José Mendoza Rivas  <https://orcid.org/0000-0001-6020-9226>  
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Ecuador.  
[rodrigo.mendoza@ucacue.edu.ec](mailto:rodrigo.mendoza@ucacue.edu.ec)



#### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 16/06/2024

Revisado: 14/07/2024

Aceptado: 08/08/2024

Publicado: 13/09/2024

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.3.3182>

Cítese: Morocho Saquinula, R. B., Sumba Portilla, R. V., & Mendoza Rivas, R. J. (2024). Enfermedad de Alzheimer: reporte de caso. Anatomía Digital, 7(3.3), 92-128. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.3.3182>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>  
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)



Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

**Palabras claves:**

Enfermedad de Alzheimer;  
Disfunción Cognitiva; Trastorno Depresivo leve; Memoria.

**Resumen**

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo con cambios neuropatológicos característicos, es la forma más común de demencia. como un diagnóstico definitivo requiere un examen neuropatológico, se han establecido criterios clínicos para el diagnóstico de una probable enfermedad de Alzheimer, su prevalencia aumentará considerablemente en los próximos años, al ritmo del aumento de la proporción de personas mayores, las medidas para mitigar el riesgo en la mediana edad pueden potencialmente prevenir o posponer hasta el 40 % de los casos de demencia.

**Objetivo:** Determinar el manejo y terapéutica de la enfermedad de Alzheimer en un caso clínico con el fin de establecer elementos novedosos e instructivos de la enfermedad. **Metodología:** estudio de caso clínico de tipo descriptivo, retrospectivo. La técnica empleada para la recolección de la información del caso será mediante la revisión de historia clínica y para la descripción de la patología será mediante la recopilación de artículos extraídos de bases de datos reconocidas como: Scopus, PorQuest, Pubmed, web of science, lilacs. Como criterio de inclusión: artículos publicados en los últimos 5 años, en español e inglés. El proceso ético legal se cumple con la firma del consentimiento del paciente. **Resultados:** paciente femenino de 40 años, que presenta sintomatología importante neuropsicológica, mediante exámenes de extensión catalogan como cuadro de Alzheimer moderado, con MOCCA 6/30, se implementó el tratamiento multidisciplinario y farmacológico con rivastigmina, sertralina y memantina, con posterior mejoría de MOCCA 11/30, y luego a 17/30, evidenciando una evolución clínica favorable. **Conclusión:** un diagnóstico preciso, mediante una adecuada historia clínica, en donde recabe los factores de riesgo es vital para aproximarse al diagnóstico, posterior a ello debe ser ubicado en su nivel de gravedad mediante estudios complementarios, finalmente, si el paciente recibe un abordaje multidisciplinario, tendrá una evolución clínica favorable, mejorando la calidad de vida del paciente como de su familia. **Área de estudio general:** medicina. **Área de estudio específica:** cardiología. **Tipo de estudio:** Casos clínicos.

**Keywords:**

Alzheimer's disease;  
Cognitive  
dysfunction; Mild  
depressive disorder;  
Memory.

**Abstract**

**Introduction:** Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder with characteristic neuropathological changes, it is the most common form of dementia. As a definitive diagnosis requires neuropathological examination, clinical criteria have been established for the diagnosis of probable Alzheimer's disease, its prevalence will increase considerably in the coming years, at the rate of increase in the proportion of older people, measures to mitigate risk in middle age can potentially prevent or postpone up to 40 % of dementia cases. **Objective:** To determine the management and therapeutics of Alzheimer's disease in a clinical case to establish novel and instructive elements of the disease. **Methodology:** descriptive, retrospective clinical case study. The technique used for the collection of the information of the case will be through the review of clinical history and for the description of the pathology will be through the compilation of articles extracted from recognized databases such as: Scopus, PorQuest, Pubmed, web of science, lilacs. Inclusion criteria: articles published in the last 5 years, in Spanish and English. The legal ethical process is fulfilled with the patient's consent signatura. **Results:** 40-year-old female patient, presenting significant neuropsychological symptoms, classified by extension tests as moderate Alzheimer's disease, with MOCCA 6/30, multidisciplinary and pharmacological treatment was implemented with rivastigmine, sertraline and memantine, with subsequent improvement of MOCCA 11/30, and then to 17/30, showing a favorable clinical evolution. **Conclusion:** an accurate diagnosis, by means of an adequate clinical history, where the risk factors are collected, is vital to approach the diagnosis, after which the patient should be placed in his level of severity by means of complementary studies, finally, if the patient receives a multidisciplinary approach, he will have a favorable clinical evolution, improving the quality of life of the patient and his family.

## 1. Introducción

El aumento en la frecuencia de la demencia hace importante el reconocer los factores implicados, tanto genéticos como ambientales. Se calcula que para el año 2030 habrá un incremento del 35% en el número de individuos que sufren de demencia, y esta cifra se triplicará para el año 2050 (1). La finalidad de este informe de caso clínico es detallar la situación de una paciente que padece de Alzheimer, para ello se recurrió a describir los datos clínicos, de laboratorio y terapéuticos de la paciente. La paciente presentó algunos factores de riesgo, y clínica importante con el que fue diagnosticada de este cuadro clínico, se aplicó un esquema de tratamiento enfocado en la fase en la que se encontraba, evidenciando una evolución satisfactoria (2).

Las proyecciones estadísticas para el año 2020 muestran cifras considerablemente superiores en naciones en desarrollo que cuentan con una población joven a comparación con la población europea o estadounidense (3, 4). Menos de una persona de cada 4000 habitantes menores de 50 años sufre esta enfermedad, y factores como la demografía, los cambios en el modo de vida, el perfil de enfermedades vasculares y la variedad de métodos de diagnóstico y criterios, alteran las cifras estadísticas (5, 6).

Es crucial identificar los elementos, ya sean de origen genético o ambiental, que están relacionados con el aumento en la frecuencia de la demencia. Se calcula que para el año 2030 habrá un incremento del 35% en el número de individuos con demencia, y se espera que se triplique para el año 2050 (7). Según el informe mundial sobre el Alzheimer, la prevalencia de demencia por Alzheimer se duplica cada 5 años en personas mayores de 65 años. En el año 2022, se estima que 6.5 millones de estadounidenses de 65 años en adelante vivían con esta enfermedad, de estos el 73% tenían más de 75 años, al menos los dos tercios son mujeres, la raza negra es casi dos veces más propensa a padecer esta patología, así como los hispanos son 1.5 veces más susceptibles de padecer una demencia (8).

Durante el último siglo desde la publicación original de Alzheimer, hemos sido testigos de una explosión de trabajo en la neuropsicología de la demencia, y todavía tenemos mucho trabajo por completar. Tomando prestado de otro destacado psicólogo que habló de su perspectiva para comprender mejor la esquizofrenia hace casi 2 décadas, Irving Gottesman sugirió deliberadamente que ninguna disciplina comprometida con la comprensión de ninguno de los principales trastornos tiene el monopolio de las cantidades de incertidumbre que quedan. Para las generaciones presentes y venideras de investigadores (9). Al unir fuerzas entre disciplinas y reunir los hechos más ciertos e importantes, los investigadores pueden lanzar nuevas iniciativas nunca imaginadas, tal esfuerzo será necesario para resolver el complejo rompecabezas sobre el Alzheimer (10).

Se refiere a un problema mental frecuente en personas mayores de 65 años, que aumenta mucho y necesita ser detectado a tiempo mediante una buena evaluación médica, examen físico y pruebas adicionales (11). El Alzheimer es una enfermedad cerebral muy complicada y que empeora con el tiempo. Es un gran problema de salud en la actualidad, a pesar de los avances en la investigación sobre esta enfermedad, aún se desconoce la causa principal, pero se conoce la relación con más de un factor ambiental y no existe cura a pesar de los tratamientos disponibles (12).

En Ecuador no hay datos precisos sobre cuántas personas tienen Alzheimer, pero un estudio en Cuenca indicó que existe al menos 24 casos por cada 1000 adultos mayores y de estos el 42.84% padecían de EA (Enfermedad de Alzheimer) con una edad entre 85 a 90 años y predominantemente en mujeres (13). Existen dos alteraciones conocidas y evidenciadas histopatológicamente acerca de las cuales se basan los síntomas progresivos característicos en esta patología. La presencia de acumulación de ovillos neurofibrilares, neuritas distróficas, placas amiloideas, entre otros; también denominadas lesiones positivas. la atrofia cerebral marcada por pérdida de la masa neural y función sináptica se conoce como lesión negativa (14).

La neuropsicología ha sido muy importante para identificar cómo cambian las habilidades mentales en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos similares. Esto ha ayudado a diagnosticar mejor la enfermedad de Alzheimer y distinguirla de otros problemas de memoria, a detectar cambios leves en el pensamiento en las etapas tempranas de la enfermedad y a seguir cómo avanza a medida que la persona envejece. Los nuevos avances en la creación de señales biológicas para detectar la enfermedad de Alzheimer cambiarán esta función. En el futuro, los médicos y científicos deberán usar diferentes señales biológicas para descubrir las causas neurológicas de los cambios mentales en una persona y para detectar problemas en el cerebro antes de que afecten la mente (15).

## 2. Metodología

El presente artículo presenta el reporte de un caso clínico de tipo descriptivo, retrospectivo con una revisión bibliográfica en la descripción de la enfermedad bloqueo nodal sinoauricular. Para la recopilación de información del caso se realizó la verificación y análisis de la historia clínica. En relación con la redacción se utilizó para referenciar el estilo Vancouver; para la descripción de la patología, se aplicó la estructura: definición de la patología, fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico, pronóstico, signos y síntomas, consecuencias, plan de atención de enfermería y tratamiento médico. Para la descripción de la patología se trabajó mediante la recopilación de artículos extraídos de bases de datos reconocidas como: *Scopus*, *Porquest*, *PubMed*, *Web of Science*, *Lilacs*, etc.

Se efectuó una sistematización de la información del caso clínico, los datos se obtuvieron de acuerdo a la historia clínica del paciente (base secundaria), para obtener la información se solicitó la firma del consentimiento informado y en la redacción se tomó en cuenta la siguiente estructura: motivo de consulta, enfermedad actual del paciente al ingreso, impresión diagnóstica (IDX), antecedentes personales, antecedentes familiares, medicamentos de uso habitual del paciente, examen físico, laboratorios iniciales tomados al paciente, plan de manejo terapéutico, exámenes complementarios, desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte).

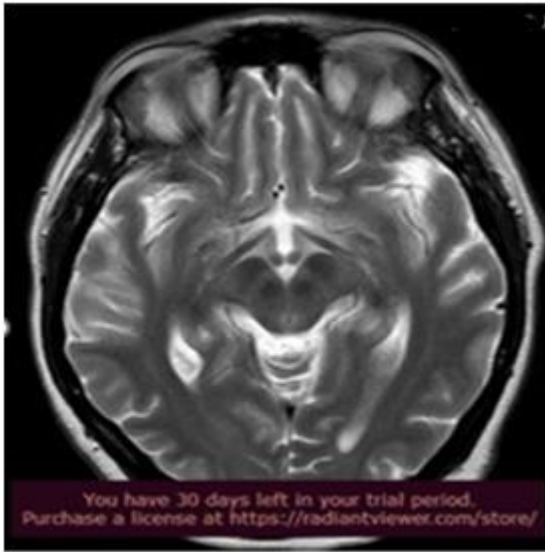
En la última parte se hizo una discusión y síntesis de conocimiento las particularidades que inciden de forma holística en el desenlace del paciente, finalmente se compararon los datos obtenidos con los de otras investigaciones para poder estructurar el artículo de caso clínico en la discusión.

### 3. Resultados

Paciente adulto mayor acude con la hija a la consulta médica, quien refiere que presenta pérdida de la memoria y episodios de depresión. La paciente presenta un pensamiento lento, y en ocasiones se pierde por completo, menciona, además, que tuvo una infancia complicada, en donde su madre le trataba muy mal a los hijos. Durante la pandemia por Covid 19, desarrolló una depresión importante, teniendo que recurrir a terapia psicológica, bajo el diagnóstico de Alzheimer. En su valoración inicial, se evidencia según la escala de MOCCA un puntaje de 6/30, se inicia tratamiento cognitivo conductual y farmacológico con rivastigmina, sertralina y memantina.

En los análisis adicionales se observa que los resultados de los análisis de sangre, electrolitos, hígado, tiroides, glucosa y orina son normales, perfil metabólico hipercolesterolemia, perfil renal normal; en la resonancia magnética se aprecia atrofia temporal y disminución del tamaño del hipocampo con predominio del lado izquierdo (figura 1 y 2).



**Figura 2.-** Corte axial secuencia T2

**Descripción 1.-** las cisuras de Silvio y surcos subaracnoideos son profundas, nótese los hipocampos que están adelgazados y con discreta hiperintensidad.

**Figura 1.-** Corte sagital secuencia T1

**Descripción 2.-** marcada disminución del volumen global del cerebro, con surcos subaracnoideos profundos.

Posteriormente, en su segundo control psiquiátrico, se evidencia una mejoría clínica leve, a la valoración se aprecia paciente con bradipsiquia, MOCCA con un puntaje de 11/30, en el test neuropsicológico se reporta funciones ejecutivas con alteración grave en la velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, planificación, solución de problemas y razonamiento; además, se observa un deterioro cognitivo grave, memoria de trabajo baja, escala de memoria de Weschler 3, considerada muy bajo y muy inferior en todos sus ítems; nivel ejecutivo extremadamente bajo, test de luria muy bajo, test de adas 27 confirmando de esta manera una demencia de enfermedad de Alzheimer con nivel moderado grave de inicio precoz, comprometiendo sus labores de vida diaria, volviéndose semidependiente.

En su evolución destaca una adecuada rehabilitación, con una mejoría en el trabajo de memoria, se ha independizado en muchas de las tareas asignadas, emocionalmente se ha estabilizado, e inclusive no ha presentado recaídas durante 15 días que se le indicó que suspenda la medicación, concilia adecuadamente el sueño, el puntaje de la clasificación de MOCCA es de 17/30; en los 10 meses de seguimiento, la paciente se encuentra estable, realiza todas sus actividades diarias de manera independiente, sin embargo, mantiene leve apraxia, incorporándose a su entorno social y familiar de forma efectiva.

#### 4. Discusión

El Alzheimer es la principal causa de pérdida de memoria en todo el mundo. El número de casos aumentará mucho en los próximos años a medida que más personas mayores

haya. En este momento, no hay ningún tratamiento que pueda cambiar la enfermedad disponible. Las acciones para evitar riesgos en la mediana edad pueden ayudar a prevenir o retrasar alrededor del 40% de los casos de demencia en un grupo de personas (16, 17). En este caso, se puede ver que es importante seguir el tratamiento con medicamentos y otras recomendaciones, ha sido de gran ayuda para evitar reagudizaciones o complicaciones.

Kvello-Alme et al. (18), en su estudio explica que, la demencia es un problema causado por enfermedades que afectan la capacidad de pensar, alteración del comportamiento y mal autocuidado. La edad es el factor principal que aumenta el riesgo de demencia, de hecho nuestra paciente presenta este factor de riesgo. Los ancianos suelen tener causas multifactoriales de demencia debido a comorbilidad. Entre los más jóvenes, la patología mixta es menos común. Aproximadamente entre el 2% y el 5% de quienes desarrollan demencia desarrollan la afección antes de los 65 años (18). Livingston et al. (19), en su investigación indica que, en aproximadamente el 40% de los casos, el riesgo aumenta debido a condiciones potencialmente modificables como bajo nivel educativo, hipertensión, obesidad, audición reducida, depresión, diabetes, actividad física reducida, tabaquismo y aislamiento social (19).

Según McKhann et al. (20), en el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA), se produce un progresivo surgimiento de signos vinculados con la disminución de capacidades corticales. Desde un punto de vista clínico, se pueden identificar dos tipos de manifestaciones de la enfermedad: la variante amnésica y la variante no amnésica (20). En su manifestación amnésica, el trastorno se inicia con una disminución en la capacidad de recordar sucesos recientes o diálogos (memoria episódica) y dificultades para ubicarse en el tiempo. Conforme pasa el tiempo, surgen señales como disminución en la capacidad de entender, razonar, pensar y comunicarse. En su presentación no amnésica, la enfermedad comienza con alteraciones en la conducta, tristeza, trastornos del habla, desorientación o complicaciones visuales. En el caso de nuestra paciente, se observa que presenta la variante amnésica, ya que ha mostrado bradipsiquia (20).

Strand et al. (21), indica que, con el tiempo, todo el mundo desarrolla un deterioro cognitivo global, diversos síntomas conductuales y psicológicos, presentan una disminución notable en su expectativa de vida en contraste con otros individuos de su misma edad, situación que no ha sido confirmada en nuestra paciente ya que sigue con vida (21). En su investigación Bertram et al. (22), señala que la mayoría de los casos son aislados, es decir, no tienen antecedentes familiares identificados. Según Kern et al. (23), el genotipo APOE-ε4 es el alelo con mayor probabilidad de riesgo para padecer la enfermedad y se presenta en aproximadamente el 15% de la población en la región nórdica (23). Scheltens et al. (31), manifiesta que la enfermedad de Alzheimer hereditaria que se manifiesta en edades tempranas debido a mutaciones en la proteína precursora de



amiloide (APP), la presenilina-1 (PSEN1) o la presenilina-2 (PSEN2) es poco común (24, 25).

Según Lukiw et al. (24), en el ámbito clínico, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se establece a partir de los síntomas característicos y la evolución de la enfermedad, y precisamente es el abordaje inicial que se le dio a nuestro paciente, al valorar todo lo recabado en la historia clínica. El desarrollo de nuevos biomarcadores de diagnóstico ha aumentado la comprensión biológica de la enfermedad, pero también ha hecho visible que a menudo existe una patología mixta (24). La investigación para desarrollar nuevos biomarcadores diagnósticos ha sido intensa en las últimas décadas en áreas como la genética, la epigenética, La sangre, el fluido en el cerebro y la médula espinal, y la orina. Además, se están investigando imágenes estructurales y funcionales avanzadas (24).

Helsedirektoratet (25), en su investigación dice que, la detección de demencia se fundamenta en una mezcla de datos recopilados de la historia clínica (también de familiares), presentación de síntomas, pruebas cognitivas, examen somático y exámenes estructurales y funcionales del cerebro. En nuestro paciente, inclusive se hizo estudios de tomografía para determinar el daño orgánico (25). Nasjonal et al, comenta que, las herramientas de evaluación y las orientaciones para su uso tanto en la evaluación básica como en la extendida deberían ser utilizadas para un mejor abordaje integral (26).

Según Jack et al. (27) y su equipo, los procesos anómalos en el cerebro podrían dar inicio de 10 a 20 años antes de que los síntomas se manifiesten. Gracias a la creación de biomarcadores innovadores, es posible identificar transformaciones relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en una fase en la que no se presentan síntomas (27). La enfermedad comienza con la formación y depósito extracelular de placas amiloides insolubles, que es lo que se encontró en la tomografía del paciente, depósitos de materia amiloide importante. Intracelularmente, las proteínas tau se fosforilan, lo que da como resultado la formación de ovillos neurofibrilares. Las neuronas se dañan, el sistema inmunológico se activa y se producen cambios vasculares. Los receptores de las sinapsis nerviosas se dañan y se reduce la producción de varias sustancias neurotransmisoras (24).

Jansen et al. (28), indica que es posible cuantificar los niveles de amiloide soluble, tau fosforilada y tau total en el líquido cefalorraquídeo para su empleo en el diagnóstico. Existe una relación inversa entre el amiloide del líquido cefalorraquídeo y las placas de amiloide en el órgano cerebral. En individuos que padecen Alzheimer y en aquellos que son portadores de APOE-ε4, se observa una disminución en los niveles de amiloide soluble, pero también disminuyen algo con la edad, en nuestro paciente no se optó por estudios el líquido cefalorraquídeo siendo una consideración importante a tomar en cuenta para futuros casos (28).

Schoonenboom (29), explica que, las personas que sufren de demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal también podrían presentar niveles ligeramente inferiores de amiloide (29). Total-tau es un marcador no específico de daño neuronal y aumenta en muchas condiciones. La tau fosforilada, por otro lado, se considera específica de la EA (28, 31). Al interpretar las respuestas de los marcadores de demencia, no se deben enfatizar los resultados individuales, sino verlos en contexto. Al menos dos de cada tres marcadores deben ser patológicos cuando se realiza un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, este marcador no fue posible solicitarle a nuestro paciente por la falta de dicho insumo (28, 31).

Scheltens et al. (31), explica que, los cambios cerebrales comienzan en la mayoría de las personas en la corteza entorrinal. En la resonancia magnética (MRI) del cerebro (posiblemente tomografía computarizada (TC) si existe una contraindicación para un examen de MRI), en los casos clásicos se puede observar atrofia del hipocampo en los lóbulos temporales mediales, clasificada desde 0 (sin atrofia) a 4 (atrofia pronunciada), en nuestro paciente la atrofia tuvo un grado 2, por los surcos acentuados que se observaron en la TAC (31). Es factible emplear la técnica de imagen PET con FDG marcado con flúor 18 para realizar tomografías, que mide la actividad metabólica en el cerebro, especialmente cuando los hallazgos de la resonancia magnética son menos pronunciados y no hay seguridad sobre el diagnóstico (31).

Se puede considerar la PET con amiloide con flutemetamol cuando no se recomienda la punción espinal. Este examen detecta depósitos de amiloide en la corteza, y justamente es el protocolo que se siguió en nuestro paciente, pero fue una tomografía simple. Es fundamental considerar que la acumulación de amiloide es algo habitual a medida que envejecemos, por lo tanto, los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta la edad del paciente y su situación clínica (21). El genotipo APOE-ε4 tiene una penetrancia reducida, por lo que este marcador no puede utilizarse a nivel individual. En consecuencia, no se aconseja la utilización del genotipado en la atención médica. El análisis genético está disponible y puede considerarse en casos de acumulación de demencia familiar.

Ossenkoppele et al. (32), se menciona que se han creado diversos compuestos de 18F para identificar la enfermedad de Alzheimer relacionada con la proteína tau, sin embargo, en Noruega no se cuenta con la tecnología PET para tau en la actualidad. En investigaciones, se ha descubierto que la PET-tau es más específica para la enfermedad de Alzheimer que los marcadores del LCR y la PET-amiloide (32). Palmqvist et al. (33), dice que, también se están investigando otros marcadores en el líquido cefalorraquídeo. Cullen et al. (34), además dice que, las pruebas de diagnóstico basadas en sangre aumentarían la disponibilidad y reducirían los costos. Actualmente no existen marcadores sanguíneos

con buena validez, en nuestro medio aún no se cuenta con estos marcadores relevantes (34).

El tratamiento farmacológico disponible hoy en día en el mundo occidental alivia los síntomas con efectos individuales, moderados y de duración limitada, de hecho, nuestro paciente recibió rivastigmina, sertralina y memantina. En Noruega, hay dos conjuntos de medicamentos distintos disponibles: los que bloquean la colinesterasa y la memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA. La guía profesional nacional sobre demencia recomienda que todas las personas con un grado leve a moderado sean tratadas con un inhibidor de la colinesterasa, como lo fue nuestro paciente (14).

La memantina sólo se recomienda cuando los inhibidores de la colinesterasa no se toleran o no tienen ningún efecto en la demencia avanzada por EA, pero en nuestro caso se consideró ya que inicialmente el cuadro fue de inicio grave (14). Livingston G, comenta que, se considera que los tres inhibidores de la colinesterasa, rivastigmina, donepezilo y galantamina, tienen efectos clínicos similares, pero perfiles de efectos secundarios algo diferentes (35). BirksJ., dice que, el efecto en la demencia avanzada es más incierto (36). Según Tan CC, también se señala que los inhibidores de la colinesterasa ayudan a estabilizar o disminuir las alteraciones en la cognición, el comportamiento y la funcionalidad general (AVD) (37). Tan ECK, dice que, también tienen algún efecto sobre las alucinaciones visuales, Especialmente en individuos que sufren de demencia con cuerpos de Lewy (38).

Entre los efectos secundarios habituales se encuentran los trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), además de ser comunes los vértigos, las cefaleas y los problemas para conciliar el sueño, incluidas las pesadillas, nuestro paciente no refirió ninguno de estos efectos secundarios. Como los inhibidores de la colinesterasa pueden causar bradicardia, se debe tener cuidado en personas con trastornos de la conducción cardíaca o cuando se usan otros medicamentos que afectan la conducción cardíaca (por ejemplo, betabloqueantes). La memantina inhibe el efecto del glutamato actuando antagonicamente sobre el receptor NMDA. La indicación es demencia por EA de moderada a grave (38).

La creación de medicamentos innovadores se puede clasificar en dos categorías: medicamentos que alteran la enfermedad y tratamientos paliativos que potencian la cognición y los síntomas conductuales y psicológicos (36). La creación de medicamentos innovadores para modificar la enfermedad ha buscado transformar la presencia de amiloide o tau en la patología (38). La mayoría de los ensayos han tenido como objetivo prevenir la formación de placas amiloides (inhibidores de la  $\beta$ -secretasa), contrarrestar la agregación o aumentar la descomposición del amiloide (inmunoterapia antiamiloide) y prevenir la fosforilación de tau (inmunoterapia antitau). Actualmente, hay cinco

medicamentos en fase de prueba, pero hasta ahora ninguno ha podido documentar un efecto clínico seguro, de todas formas, fue utilizado en nuestro paciente.

Tanto los pacientes como sus familiares demandan el desarrollo de nuevos fármacos contra la dolencia de Alzheimer. La extensa etapa inicial de la enfermedad de Alzheimer, por otro lado, hace que el desarrollo de nuevos fármacos sea éticamente exigente. Los medicamentos modificadores de la enfermedad deben iniciarse en un momento sin o con pocos síntomas en el contexto de cambios detectados por biomarcadores, posiblemente muchos años antes de que hubieran desarrollado síntomas, en este sentido, nuestro paciente no tuvo la posibilidad de realizarse este tipo exámenes (36).

Se han planteado diversas estrategias de fomento de la salud con el objetivo de disminuir la posibilidad de padecer demencia (19, 37). En sintonía con la disminución del peligro personal de padecer enfermedades cardiovasculares, se destaca la potencial influencia positiva de realizar ejercicio físico, la prevención de traumatismos craneoencefálicos, el abandono del hábito de fumar, una dieta saludable, una ingesta moderada de alcohol, el manejo del peso y la presión sanguínea, un adecuado control de la diabetes y recursos para mejorar la pérdida de la audición. Además, sabemos que la educación aumenta la reserva cognitiva y, por tanto, protege contra el deterioro cognitivo, en nuestro paciente se dosificó el ejercicio físico y actividades recreacionales (35).

En la fase intermedia del Alzheimer, los pacientes pueden experimentar dificultades para moverse de manera independiente. Pueden presentar problemas de equilibrio y coordinación, lo que aumenta el riesgo de caídas. La marcha puede volverse lenta y tambaleante, y algunos pacientes pueden tener dificultades para mantenerse erguidos. Además, la desorientación espacial puede llevar a que los pacientes se pierdan incluso en entornos familiares, lo que aumenta el riesgo de accidentes, hecho que se abordó con la familia, para limitar eventualidades (29).

En la fase crítica del padecimiento de Alzheimer, la movilidad puede estar gravemente comprometida. Muchos pacientes se vuelven completamente dependientes de la ayuda de cuidadores para llevar a cabo tareas fundamentales de la rutina diaria, Cómo salir de la cama por la mañana, caminar o incluso moverse de una silla a otra. La rigidez muscular y la pérdida de fuerza contribuyen a la inmovilidad, y algunos pacientes pueden experimentar contracciones musculares involuntarias que dificultan aún más el movimiento, esta realidad inicialmente la vivió nuestra paciente, sin embargo, con la rehabilitación ofrecida mejoró sustancialmente (34).

Las secuelas de movilidad en la enfermedad de Alzheimer no solo tienen implicaciones físicas, sino también emocionales. La pérdida de la capacidad para moverse de manera independiente puede resultar frustrante y desmoralizadora para los pacientes, lo que puede aumentar el riesgo de depresión y ansiedad. Además, la inmovilidad puede

aumentar el riesgo de complicaciones físicas, como úlceras por presión, neumonía por aspiración y trombosis venosa profunda, dichas medidas fueron adaptadas a nuestro paciente (30).

Para atender a los pacientes que sufren de Alzheimer en fases avanzadas, es esencial adoptar un enfoque completo que atienda tanto sus requerimientos físicos como emocionales. Es importante proporcionar un entorno seguro para prevenir caídas y lesiones, así como fomentar la actividad física suave para mantener la movilidad en la medida de lo posible. Los cuidadores también deben estar capacitados para ayudar a los pacientes con movilidad reducida de manera segura y respetuosa, preservando su dignidad y autonomía en la medida de lo posible, por ello se capacitó a los familiares de nuestro paciente (3).

El progreso de la enfermedad de Alzheimer hacia fases intermedias y avanzadas causa un efecto notable en la calidad de vida del individuo afectado. La pérdida progresiva de la memoria y las habilidades cognitivas dificulta la independencia y la autonomía. Los pacientes pueden experimentar dificultades para reconocer a sus seres queridos, realizar tareas simples como vestirse o comer, y pueden volverse agresivos o ansiosos debido a la confusión que experimentan, por ello actividades de inclusión social y familiar son indispensables tal como se hizo con nuestra paciente (4).

Además del impacto físico y cognitivo, la enfermedad de Alzheimer en etapas avanzadas también conlleva secuelas emocionales y sociales. Los pacientes pueden experimentar depresión, ansiedad y frustración al darse cuenta de su deterioro cognitivo, realidad que lo vivió nuestra paciente, puesto que presentó depresión importante, y peor aún con el factor estresante como lo es, el asesinato que presenció. Las familias y cuidadores enfrentan una carga emocional considerable al presenciar la progresión de la enfermedad y al tener que asumir roles de cuidado cada vez más demandantes (14).

En las fases finales del Alzheimer, es esencial proporcionar cuidados paliativos enfocados en elevar la calidad de vida del individuo afectado. Esto implica proporcionar un entorno seguro y comprensivo, gestionar los signos como el malestar o la inquietud., promover la comunicación no verbal y garantizar una atención integral que aborde tanto las necesidades físicas como emocionales del paciente, siendo una parte importante la terapia física, que se le sugirió a nuestra paciente y se apreció una mejoría clínica relevante (18).

La inmovilización en pacientes con Alzheimer severo es un aspecto crucial que requiere atención especializada y cuidados específicos con el objetivo de asegurar el confort y la protección del paciente, nuestra paciente inicialmente no recibió este servicio, sin embargo, con la terapia se observó una mejoría importante en la escala de MOCCA. La inmovilidad en pacientes con Alzheimer severo puede derivar en complicaciones graves, como úlceras por presión, rigidez muscular, pérdida de masa ósea y muscular, entre otras.



Por lo tanto, es fundamental implementar técnicas adecuadas de movilización e inmovilización para prevenir estas complicaciones y preservar el bienestar del paciente. (25).

Es fundamental contar con un equipo multidisciplinario que incluya profesionales capacitados en el manejo de pacientes con demencia. Se deben seguir técnicas específicas para la transferencia de pacientes en diferentes situaciones, como traslados a consultas médicas, exploraciones o traslados a otros servicios. Entre las técnicas Específicas: se encuentra a la Transferencia Silla-Camilla: Esta transferencia se realiza en diversas situaciones y requiere la presencia de personal capacitado para movilizar al paciente de manera segura, que se usaron en la evolución de nuestra paciente con buenos resultados . Se deben seguir pasos específicos y utilizar el material adecuado para garantizar una transferencia sin riesgos (28).

Es fundamental mantener el eje cabeza-cuello-columna durante la movilización para prevenir lesiones adicionales al paciente. En casos de lesiones en extremidades, se debe inmovilizar y alinear adecuadamente para evitar complicaciones. El síndrome de inmovilización es común en pacientes geriátricos y puede agravar las condiciones de salud existentes. Es esencial conocer los métodos de prevención y cuidados idóneos para disminuir la incidencia de enfermedades y muertes relacionadas a la inmovilidad en pacientes con Alzheimer severo, en nuestra paciente se acopló adecuadamente a estos ejercicios ya que no presentaba afecciones osteomusculares relevantes (28).

Entre las recomendaciones para pacientes con Alzheimer avanzado se encuentran las técnicas de contención física. Método de enfoque en la realidad (MER): Este método se emplea para guiar a los pacientes en su entorno y facilitar su ubicación y a recordar quiénes son y dónde están. Por otro lado, tenemos a la, técnica de reminiscencia: Esta técnica consiste en recordatorios de eventos pasados, como fotos u objetos que recuerden momentos importantes de la vida del paciente. Técnica de estimulación sensorial: Esta técnica se utiliza para estimular los sentidos del paciente, al igual que los sentidos de la vista, el oído, el tacto y el olfato, se utilizan para captar su atención y mantener su interés en lo que le rodea. En nuestro paciente se usó esta última para promover la movilidad efectiva.

La técnica de terapia psicomotriz, esta técnica se utiliza para mantener la movilidad y la coordinación motora del paciente, a través de ejercicios físicos y cognitivos. La técnica de rehabilitación específica funcional: Esta técnica se utiliza para mantener y mejorar las habilidades funcionales del paciente, como la caminata, la alimentación y la higiene personal. La técnica de mantenimiento de las actividades de la vida diaria: Esta técnica se utiliza para mantener la independencia del paciente en actividades básicas de la vida diaria, como la higiene personal, la vestimenta y la alimentación. Estas técnicas fueron adaptadas parcialmente para mejorar la calidad de vida de nuestra paciente (19).

Al inmovilizar a una paciente con Alzheimer severo, es fundamental tomar precauciones específicas con el objetivo de asegurar su protección y felicidad. Entre las medidas preventivas sugeridas se encuentran: Evitar la Formación de Úlceras por Presión: Para evitar la formación de úlceras por presión, es esencial alternar la postura del paciente con frecuencia, emplear colchones y almohadas específicas que ayuden a mantener la piel sana tras periodos prolongados de inactividad. La movilización Controlada: Es importante movilizar al paciente con cuidado y suavidad, evitando movimientos bruscos que puedan causar lesiones o malestar, estas medidas preventivas han sido utilizadas por el paciente para un mejor apego al tratamiento (32).

Mantener una supervisión continua del paciente para prevenir caídas, golpes o situaciones de riesgo que puedan surgir debido a la inmovilidad. Para lograr una comunicación efectiva y serena con el paciente, es esencial emplear un tono de voz apacible y reconfortante, detallar de manera clara las acciones a llevar a cabo y mantener una conexión empática durante la interacción. Asegurarse de que el entorno en el que se encuentra el paciente esté adaptado para su seguridad, eliminando objetos peligrosos, manteniendo pasillos despejados y proporcionando un ambiente tranquilo y acogedor, y el apoyo Emocional: Brindar apoyo emocional al paciente durante el proceso de inmovilización, mostrando empatía, paciencia y comprensión ante sus necesidades y emociones, en nuestra paciente, la familia fue un pilar importante puesto que fomentaba todo el apoyo requerido (32).

Dentro de un grupo de 81 individuos diagnosticados con Alzheimer con un MMSE  $\geq 15$ , seguidos durante una media de 5,53 años, Kraemer et al (1994) sugirieron que la tasa de progresión de la enfermedad podría ser más importante que la gravedad de la enfermedad para predecir el curso clínico (39). Del mismo modo, Doody et al (2001) encontraron que los que disminuyeron rápidamente en el momento de la inclusión continuarían disminuyendo más rápidamente (alcanzando el umbral de pérdida de 5 puntos en MMSE en 1,6 años) en comparación con los que disminuyeron lentamente inicialmente (umbral en 2,3 años), en nuestra paciente no se dio seguimiento estricto al MMSE, siendo una recomendación que nace de estos argumentos (40, 41).

En su estudio de 91 pacientes con Enfermedad de Alzheimer, Capitani y su equipo (2004) exploraron la capacidad predictiva de la velocidad de avance inicial de la enfermedad sobre la evolución de etapas posteriores. Descubrieron que el curso del deterioro tendía a permanecer constante a lo largo del tiempo (42, 43). En un estudio prospectivo de 5 años, Holtzer et al (2003) investigaron cómo la velocidad de declive cognitivo al comienzo de la enfermedad se relaciona con la probabilidad de alcanzar hitos clínicos en los años posteriores. En su investigación participaron 236 pacientes que recibían tratamiento de forma ambulatoria y que padecían la Enfermedad de Alzheimer, con una edad promedio de 73 años.

Los análisis de Cox mostraron que una rápida disminución durante el primer año estaba relacionada con una mayor discapacidad y con recibir un nivel de atención equivalente a la atención institucional (44). De acuerdo con este hallazgo, Dumont et al (2005) demostraron en la cohorte ELSA que los pacientes con declive rápido, identificados en los primeros 6 meses de seguimiento, se volvieron más dependientes, medidos por la escala ADL, durante los 6 meses siguientes que los que no declinaban rápidamente, hecho que marca la importancia de tener escalas que midan discapacidad y evolución de una manera rápida y fidedigna especialmente en lugares en donde no hay insumos invasivos como en nuestro paciente (45).

En un grupo de 354 personas mayores con Enfermedad Alzheimer Hui et al (2003) (46) Se encontró que la tasa de fallecimiento en la enfermedad de Alzheimer está estrechamente vinculada con la velocidad de declive cognitivo. Cada uno de los pacientes se sometió a una evaluación clínica anual que incluyó la administración de 17 pruebas de función cognitiva durante un período de 4 años. Los modelos de Cox mostraron que, en comparación con aquellos con el menor descenso, el riesgo de muerte aumentó más de 3 veces en el subgrupo con un descenso leve, más de 5 veces en aquellos con un descenso moderadamente rápido. En nuestra paciente, todas las comorbilidades fueron controladas para mejor su pronóstico de vida.

Además, la RCD suele asociarse a una peor evolución de la enfermedad, independientemente del criterio de valoración elegido (muerte, mortalidad, pérdida de autonomía). Los estudios epidemiológicos de la enfermedad de Alzheimer han documentado una enorme variabilidad (47), no sólo en las medidas tasas de progresión, sino también en factores asociados y predictivos de una rápida progresión de la enfermedad.

Esta heterogeneidad informada probablemente refleja múltiples fenómenos, incluidos 1) diferencias reales en las tasas de progresión de la enfermedad entre pacientes, como las lesiones anatomopatológicas; 2) diferentes propiedades, es decir, piso y techo, de las medidas seleccionadas; 3) diferencias en los puntos finales seleccionados para representar la progresión (deterioro cognitivo, deterioro funcional, internación en un hogar de ancianos o muerte); 4) Otras disparidades en la metodología incluyen la cantidad de pacientes, la extensión del seguimiento y el lapso entre las visitas; 5) diferencias en las comorbilidades médicas; y 6) diferencias en la atención al paciente.

Existen varios factores que pueden estar inmersos en la evolución de la enfermedad, entre ellos, la edad, O'Hara et al (2002) encontraron que la edad durante la visita a la clínica < 75 años era un factor predictivo de deterioro clínico rápido, en esta denominación entra nuestro paciente que es menor a 75 años (48). Los pacientes con EA que comenzaron antes de los 65 años disminuyeron significativamente más rápido que los pacientes con aparición tardía. Los resultados revelaron una tendencia de más de 2 años en el MMSE

modificado ( $p < 0,001$ ) (49). En otra comparación de 178 pacientes con EA, los que tenían 70 años o menos demostraron un deterioro mayor y más rápido junto con una patología más grave los pacientes que superan los 70 años de edad (50).

Igualmente, el nivel de educación puede actuar como una "reserva cognitiva" que debe ser utilizada hasta cierto límite antes de que la demencia se presente de manera clínica y pueda afectar la velocidad de declive cognitivo. En etapas educativas superiores, los individuos con enfermedad de Alzheimer pueden presentar un mayor grado de progresión al momento de experimentar los signos de la demencia. Posteriormente, estos pacientes experimentan una mayor progresión clínica. En apoyo de esta hipótesis, Stern et al (1992) Se comunicó una conexión entre la cantidad de años de formación académica y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Nuestro paciente tenía una instrucción básica, por lo que se ha implementado ejercicios neurocognitivos para lograr mejorar este aspecto en nuestro paciente (51).

Para una gravedad clínica determinada, el flujo sanguíneo parietotemporal se redujo aún más en pacientes con niveles más altos de educación, lo que indica una patología más grave. Varios escritores estuvieron de acuerdo con esta idea, al descubrir que un nivel educativo más alto puede ser un factor de riesgo para el rápido empeoramiento de la enfermedad de Alzheimer. En el caso de nuestra paciente, que tenía una educación básica, esto pudo haber contribuido a que su condición se haya vuelto grave (52, 53). Aunque la educación avanzada puede acelerar el declive cognitivo, logra postergarlo en individuos mayores con enfermedad de Alzheimer (54). Endesacuerdo con estos hallazgos, Guk-Hee Suh et al (2004) no encontraron que la duración de la educación formal fuera un predictor significativo del deterioro cognitivo (55).

Se percibió la influencia de otros elementos en la velocidad a la que avanza el deterioro cognitivo. En un reciente escrito, se estableció una conexión entre la institucionalización y una rápida disminución cognitiva a corto plazo en 432 personas mayores con EA que vivían en la comunidad (56). Los niveles más altos de espiritualidad ( $p < 0,05$ ) y prácticas religiosas privadas ( $p < 0,005$ ) se asociaron con una tasa más lenta de deterioro cognitivo (57). Ni el sexo, ni la carga del cuidador no han aparecido como factores de riesgo de deterioro clínico rápido. Este resultado, ha hecho considerar el incluir a nuestra paciente en un grupo de pacientes con el mismo diagnóstico para que puedan desarrollar sus actividades sociales.

En relación al estado de nutrición en la cohorte ELSA, se consideró un deterioro clínico acelerado cuando se observaba una disminución de 4 puntos o más en el MMSE en un lapso de 6 meses. La evaluación crítica de regresión multivariante de 312 pacientes con EA que viven en la comunidad mostró que un estado nutricional óptimo, medido mediante la Mini Evaluación Nutricional (MNA), podría retrasar la RCD (58). En realidad, una puntuación MNA superior (que señala un menor peligro de desnutrición) actuó como un

escudo contra la disminución rápida en el MMSE durante un periodo de 6 meses (OR = 0,86; IC del 95 %: 0,75 a 0,99). Por lo tanto, se descubrió en un grupo de 160 pacientes con Alzheimer en etapa muy temprana que aquellos con una puntuación más baja en el MNA y , por tanto, un estado nutricional más deficiente, predecía una progresión cognitiva más rápida al año, en nuestra paciente el estado nutricional no era el óptimo por lo que se solicitó nutrición (59).

Diversas investigaciones han evidenciado que los individuos con enfermedad de Alzheimer que mostraban síntomas extrapiramidales (SEP), como temblor, rigidez y bradicinesia sufrían un posterior deterioro cognitivo más rápido. Sin embargo, en un artículo reciente, Capitani et al, intentaron verificar si los SEP se asociaban con una alta velocidad de decrecimiento mental en individuos con demencia con inicio amnésico. Los análisis de 1.082 pacientes no hallaron ninguna conexión relevante entre el nivel socioeconómico y un declive cognitivo más rápido., nuestra paciente no mostraba síntomas extrapiramidales ventajosamente (60).

Manifestaciones de la demencia causada por cuerpos de Lewy, los síntomas extrapiramidales, psicóticos y subcorticales son comunes en pacientes con demencia con presencia de cuerpos de Lewy. (DLB), pueden estar presentes en la EA. Kraybill et al (2005) confirmaron que los pacientes con EA con síntomas de patología DLB tienen más probabilidades de tener una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con los pacientes con EA o patología LB sola, en nuestra paciente estuvo pendiente su confirmación mediante biopsias. La tasa de disminución en pacientes con EA con síntomas de DLB fue significativamente más rápida en la Mattis Dementia Rating Scale durante 18 meses ( $p < 0,03$ ) y en el MMSE durante 6 meses ( $p < 0,04$ ) en comparación con los pacientes con AD o LB (61).

En el momento del diagnóstico, el estado cognitivo del paciente también podría ser un predictor útil del curso de la enfermedad: Atchinson et al (2004) dividieron su población con EA en declinantes rápidos, intermedios y lentos. Los pacientes que mostraron un rendimiento significativamente deteriorado en las medidas de atención y función ejecutiva al inicio del estudio tuvieron una disminución más rápida durante 1 año en el MMSE que aquellos que no lo hicieron, a pesar de puntuaciones MMSE equivalentes al inicio para todos los grupos, nuestra paciente debutó con niveles bajo de adaptabilidad, conocimientos escasos, siendo un pilar fundamental el reforzar su espacio cognitivo (62).

O'Hara et al encontraron que los pacientes en la primera visita que presentaban afasia moderada a severa y un MMSE > 7 eran también factores de riesgo para ECR (63). Marra et al (2000) encontraron que las habilidades de control mental y las tareas que demandaban atención eran predictores de RCD (64). En este estudio, los declinantes rápidos y lentos se definieron en función de su tasa de decaimiento en la puntuación MMSE. Buccione et al (2007) mostraron la copia a mano alzada de figuras geométricas



y la fluidez de palabras como predictores de RCD (65). En consecuencia, otros estudios diferentes han analizado el deterioro del rendimiento al inicio del estudio en medidas neuropsicológicas, estas medidas como a nuestro paciente fueron implementadas, evidenciando una mejoría (66- 68).

En un estudio con 43 pacientes que padecían de enfermedad de Alzheimer y fueron observados durante 2 años, se descubrió que los signos de psicosis predecían un rápido declive en sus capacidades cognitivas (69). En este estudio, los declinantes lentos y rápidos se definieron sobre la base de índices cognitivos de progresión de la enfermedad. En análisis controlados, las alucinaciones visuales se asociaron con un deterioro cognitivo global más rápido. Nuestra paciente mostró signos evidentes e importantes de deterioro cognitivo severo (70). Otros artículos también corroboraron el valor predictivo de las alucinaciones visuales para acelerar la tasa de deterioro cognitivo (71, 72).

También se ha asignado un valor predictivo de una tasa más rápida de deterioro cognitivo a diversos síntomas conductuales y psicológicos, como un comportamiento agresivo, y justamente con esto debuta la paciente (73), agitación (74) o alteraciones del sueño (75). Recientemente, se examinó el comportamiento disruptivo (deambulación, arrebatos verbales, amenazas/violencia física, agitación/inquietud y puesta de sol) Con el objetivo de evaluar su habilidad para anticipar el declive cognitivo. El tamaño simple incluyó a 497 pacientes con EA en etapa temprana, seguidos durante una media de 4,4 años. Se encontró que tener al menos un comportamiento disruptivo está vinculado a un incremento en el peligro de sufrir un deterioro cognitivo (HR 1,45). Especialmente, se vinculó la caída del sol y la inquietud con una aceleración en el declive cognitivo (76).

Aunque hay mucha información epidemiológica que indica que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) incrementan la probabilidad de desarrollar enfermedad arterial (EA), pocos análisis se han dedicado a investigar su impacto en la evolución una vez que se ha diagnosticado la EA. En un primer artículo, Barghava et al (2006) siguieron a 247 pacientes. Los pacientes que progresaron a la etapa moderada (Clasificación clínica de demencia (CDR) 2) fueron designados como progresores rápidos, y aquellos que permanecieron en la etapa temprana (CDR 1) fueron designados como progresores lentos, nuestra paciente entra en la denominación de progresores lentos por su contexto neuropsicológico. Los FRCV, como antecedentes de problemas cardíacos, accidentes cerebrovasculares, hipertensión, diabetes o tabaquismo actual o pasado, no difirieron entre los grupos (77).

De acuerdo con estos hallazgos, el estudio realizado por Regan y colaboradores en 2006, se descubrió tras un seguimiento de 18 meses que no se observaron variaciones relevantes en la velocidad de declive entre 224 pacientes con enfermedad de Alzheimer que tenían factores de riesgo cardiovascular y aquellos que no los tenían, excepto los eventos cerebrovasculares que se asociaron con una mayor rapidez. Nuestra paciente presentaba

evidentemente importantes períodos de pérdida de la memoria (78). Abellan et al (79) estudiaron a 620 pacientes con EA de la cohorte REAL.fr. Los resultados no encontraron diferencias en la tasa de progresión, ni en las escalas MMSE ni en ADAS-cog, al comparar el grupo con FRCV (presencia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia al inicio del estudio) con el grupo sin FRCV después de 2 años de seguimiento.

Sin embargo, estos hallazgos son inconsistentes con el estudio de Mielke et al (2007). Un total de 135 personas con EA incidente, un grupo de personas mayores en una muestra poblacional fue observado durante un promedio de 3,0 años. En cada encuentro se aplicaron el MMSE y el CDR. La fibrilación auricular, la presión arterial alta y la angina se vincularon con un declive acelerado, mientras que haber tenido una cirugía de bypass coronario, diabetes y el uso de fármacos para la presión arterial se relacionaron con un ritmo de deterioro más pausado. Se descubrió una relación con la edad que vincula la presión arterial alta, la angina de pecho y el ataque al corazón se asociaron con una mayor disminución a medida que aumentaba la edad inicial, por ello en nuestra paciente se indica tener un buen control de sus factores de riesgo (80).

Un metaanálisis reciente ha evaluado la asociación del tabaquismo con la demencia y el deterioro cognitivo. Se incluyeron diecinueve estudios prospectivos con al menos 12 meses de seguimiento con un total de 26374 participantes seguidos por demencia durante 2 a 30 años. La edad media del estudio fue 74 años. En contraste con aquellos que nunca han probado el tabaco, al comienzo de la investigación, los fumadores actuales mostraron mayores descensos anuales en las puntuaciones del MMSE durante el período de seguimiento, nuestra paciente tuvo una edad media menor a la (81).

Los factores genéticos pueden ser una de las causas subyacentes desconocidas de la variación en las variaciones de la velocidad de declive en los individuos que padecen de enfermedad de Alzheimer. Se ha establecido una conexión entre la velocidad de avance del Alzheimer y dos elementos genéticos. la proteína E de la apolipoproteína (39) (ApoE  $\epsilon$ 4) y el genotipo de butirilcolinesterasa (BuChE). El valor predictivo del genotipo ApoE en la EA ya diagnosticada sigue siendo controvertido. Los portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 con EA leve (puntuación MMSE de 22 a 26) disminuyeron más rápido en el ADAS-cog durante 6 meses en comparación con los no portadores, mientras que los portadores moderados de ApoE  $\epsilon$ 4 con EA (puntuación MMSE de 10 a 21) disminuyeron más lentamente que aquellos sin el alelo. (82). Un estudio reciente demostró que ApoE  $\epsilon$ 4 puede influir más significativamente en la tasa de deterioro cognitivo es común en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer, por lo tanto, la investigación genética es esencial en estas situaciones (83).

Sin embargo, muchos estudios no han logrado vincular la presencia de ApoE  $\epsilon$ 4 con la tasa de progresión, posiblemente debido a que la gravedad de la enfermedad es un factor determinante (56). La tasa de deterioro cognitivo se ajusta mejor a los modelos no lineales

(84). Un incremento en los niveles de BuChE podría estar vinculado a una velocidad mayor de declive cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Las variantes K y A de BuChE codifican una menor expresión o una disminución en la actividad de la enzima BuChE en el plasma. Por tanto, los pacientes que poseen estas variantes de alelos tienen menos probabilidades de experimentar un curso agresivo de la enfermedad, y se puede tomar esta sugerencia para que pueda acceder a su diagnóstico genético y determinar morbimortalidad precoz (85, 86).

Algunos autores encontraron una que las tasas de atrofia (hipocampo, corteza entorrinal, cerebro completo y ventrículo) eran mayores entre los progresadores de EA rápidos que lentos (87). Según esto Kinkingnéhun et al. en 2008, se propusieron determinar si la atrofia regional podría predecir la tasa de deterioro en individuos que padecen Alzheimer leve. Al final de los 3 años de seguimiento, los pacientes fueron dicotomizados en pacientes con declive correlación entre la tasa de cambios morfológicos del cerebro, medidos mediante imágenes por resonancia magnética (MRI) y la tasa de deterioro cognitivo.

Jack et al. (27), encontraron lento o con declive rápido según su disminución en la puntuación MMSE a lo largo del tiempo. El análisis de morfometría basado en vóxeles demostró que los pacientes, que tendrán un declive más rápido a los 3 años, ya tenían una atrofia cortical más extensa que los pacientes con declive lento, especialmente en las áreas occipitoparietales mediales, que aún no se había detectado mediante evaluación clínica y neuropsicológica. (88) Estos datos respaldan el uso de tasas de cambio en estudios seriados de resonancia magnética, además de las medidas clínicas/psicométricas estándar como indicadores alternativos para seguir la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

Además, parece que los volúmenes de hiperintensidad de la sustancia blanca (WMH) están relacionados con la atrofia cortical y el deterioro neuropsicológico (89). Recientemente, se evaluó la asociación entre la gravedad de WMH y las mediciones iniciales de atrofia cerebral por resonancia magnética con la tasa de disminución en el MMSE modificado por Columbia en 84 pacientes con EA del Estudio de Predictores. Los modelos de ecuaciones de estimación generales demostraron que tanto el grado de atrofia cerebral como la gravedad de la WMH están asociados con la rapidez del deterioro cognitivo. Sugieren que la atrofia y la WMH pueden tener un efecto sinérgico en la disminución futura de la EA, en nuestra paciente precisamente se evidenciaron surcos marcados en la tomografía (90).

El flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) se midió en grupos de pacientes con EA de progresión rápida y lenta mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único y se comparó entre los grupos. El FSCr en las cortezas posterodorsal derecha, anterior y prefrontal superior y en la corteza parietal inferior fue significativamente menor en los pacientes que progresaban rápidamente. Además, una menor perfusión en estas regiones

se correlacionó significativamente con un rápido deterioro en el MMSE, no se pudo evaluar el flujo sanguíneo en nuestra paciente (91).

Los indicadores convencionales presentes en el fluido cefalorraquídeo (LCR), como la beta amiloide soluble 1-42 (Abeta1-42) y la proteína tau total (t-tau) puede contribuir a la precisión del diagnóstico de los subtipos de demencia. Sin embargo, no se ha aclarado su sensibilidad para evaluar los diferentes grados de deterioro cognitivo. Un estudio demostró que los marcadores del LCR no están relacionados con los diferentes grados de deterioro cognitivo (92). Otro estudio mostró que las medidas de Abeta1-42 y ttau en el LCR por genotipo APOE se mantuvieron estables en la EA. Estos hallazgos pueden sugerir que la concentración soluble de Abeta1-42 y t-tau en el LCR tiene una correlación insignificante con la progresión clínica (93).

Sin embargo, un estudio longitudinal más reciente de 122 pacientes con EA seguidos durante una media de  $4,2 \pm 2,6$  años encontró una relación entre los biomarcadores plasmáticos y la tasa de progresión de la enfermedad. Los niveles plasmáticos bajos de Abeta40, Abeta42 y la proteína C reactiva de alta sensibilidad se asociaron con un deterioro cognitivo significativamente más rápido, según lo indexado mediante la Escala de Demencia Bendita, que los niveles altos, estos biomarcadores no han sido solicitados puesto que no se tenían en el hospital para nuestra paciente (94).

La ausencia de un acuerdo en la definición y en las herramientas utilizadas para evaluar en el ámbito clínico consensuadas es una de las principales barreras para establecer una atención apropiada a los pacientes que experimentan un rápido declive cognitivo en el ámbito clínico. Actualmente, el tratamiento de los pacientes con declinación rápida en la EA sigue siendo un desafío a la espera de conocer mejor los factores predictivos de una ECR. Hasta la fecha no existen pautas específicas para el seguimiento o tratamiento de pacientes con esta afección, por ello, nuestra paciente principalmente fue abordada desde el enfoque clínico.

Dos terapias farmacológicas probadas han demostrado una posible eficacia en pacientes con ECR: rivastigmina (fármaco anticolinesterásico con una inhibición adicional de BuChE) (95, 96) y memantina (97). Se observó un efecto protector de todos los AChEI al desarrollar un episodio de RCD, que se definió como una pérdida de 3 o más puntos en el MMSE en un año (98). Por lo tanto, queda por confirmar si estos efectos beneficiosos son causados por la inhibición adicional de BuChE por parte de rivastigmina en contraste con otros medicamentos que inhiben selectivamente la enzima AChE. En nuestra paciente se pudo ver que, la combinación de la terapia farmacológica, ha sido de mucha ayuda, puesto que en las valoraciones por la escala de MOCCA han ido mejorando importantemente.

## Conclusiones

- Se describió un caso médico de una paciente mujer con un diagnóstico de Alzheimer en etapa avanzada, que fue captada cuando la paciente demostró sintomatología importante que inclusive le torno dependiente de terceros, sin embargo, tras aplicar las medidas diagnósticas y terapéuticas que la evidencia actual exige, la paciente evolucionó favorablemente, con una adecuada inserción a su medio familiar y social.
- En resumen, la etapa avanzada de la enfermedad de Alzheimer plantea un reto significativo tanto para los individuos afectados como para sus seres queridos. Las secuelas físicas, cognitivas, emocionales y sociales son profundas y requieren un enfoque integral que combine cuidados médicos especializados con apoyo emocional y social. Es fundamental concienciar sobre esta enfermedad, promover la investigación para encontrar tratamientos efectivos y garantizar una atención digna y respetuosa para aquellos que padecen esta condición debilitante.

## 5. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

## 6. Declaración de contribución de los autores

Autor 1: Participo activamente en la planificación y diseño de la revisión de bibliografía. Además, llevó a cabo una evaluación crítica de los estudios seleccionados analizando tanto la calidad metodológica como la validez de los resultados.

Autor 2: Contribuyó significativamente en la interpretación y discusión de los hallazgos obtenidos en el caso clínico. Asimismo, desempeñó un papel importante en la redacción y revisión del contenido del manuscrito.

Autor 3: Realizó valiosos aportes al proporcionar comentarios que mejoraron la claridad y coherencia del trabajo. Participó activamente en la elaboración de los resultados y conclusiones del estudio.

## 7. Costos de financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad con fondos propios de los autores

## 8. Referencias Bibliográficas

1. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. Medical Clinics of North America [Internet]. 2019 [citado el 5 de marzo de



- 2023];103(2):263–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>  
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704681/>
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. The Lancet [Internet]. 2016 [citado el 5 de marzo de 2023];388(10043):505–17. Available from: Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
3. Gauthier S, Webster C, Servaes S, Morais JA RNP. World Alzheimer report 2022: life after diagnosis: navigating treatment, care and support. Alzheimer's Disease International [Internet]. 2022 [citado el 5 de marzo de 2023];1–414. Citado 05 febrero 2023. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2022/>
4. Hodson R. Alzheimer's disease. Nature [Internet]. 2018 [citado el 5 de marzo de 2023];559(7715): S1. doi:10.1038/d41586-018-05717-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046078/>
5. Costandi M. Ways to stop the spread of Alzheimer's disease. Nature [Internet]. 2018 [citado el 5 de marzo de 2023]; 559(7715): S16-S17. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA572728090&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00280836&p=HRCA&sw=w&userGroupName=anon%7Ec0cda2fe&aty=open-web-entry>
6. Forner S, Baglietto-Vargas D, Martini AC, Trujillo-Estrada L, LaFerla FM. Synaptic impairment in Alzheimer's disease: a dysregulated symphony. Trends Neurosci [Internet]. 2017 [citado el 5 de marzo de 2023];40(6):347-357. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236\(17\)30069-3](https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236(17)30069-3)
7. Beyond amyloid: new approaches to Alzheimer's disease treatment. EBioMedicine [Internet]. 2020 [citado el 5 de marzo de 2023]; 51:102648. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2020.12>
8. Zetterberg H, Mattsson N. Understanding the cause of sporadic Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother [Internet]. 2014 [citado el 5 de marzo de 2023];14(6):621-630. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.2014.915740>
9. Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. Neuron [Internet]. 2015 [citado el 5 de marzo de 2023];85(6):1162-1176. Disponible en: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(14\)01173-8](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(14)01173-8)
10. Sala Frigerio C, De Strooper B. Alzheimer's Disease Mechanisms and Emerging Roads to Novel Therapeutics. Annu Rev Neurosci [Internet]. 2016 [citado el 5 de

marzo de 2023]; 39:57-79. Disponible en:

<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-neuro-070815-014015>

11. Han P, Shi J. A Theoretical analysis of the synergy of amyloid and tau in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016 [citado el 5 de marzo de 2023];52(4):1461-1470. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad151206>
12. Beata BK, Wojciech J, Johannes K, Piotr L, Barbara M. Alzheimer's disease- biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 5 de marzo de 2023];24(2):1059. Published 2023 Jan 5. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1059>
13. Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations. *Semin Neurol* [Internet]. 2019 [citado el 5 de marzo de 2023];39(2):213-226. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1681041>
14. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease- pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 5 de marzo de 2023];24(7):6518. Published 2023 Mar 30. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6518>
15. Penney J, Ralvenius WT, Tsai LH. Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 5 de marzo de 2023];25(1):148-167. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0468-3>
16. Mejía Quizhpi, J. A., Mero Vera, L. K., Apolinario Pincay, J. J., & Guillen Godoy M. A. Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con Alzheimer en Ecuador. *INSPILIP* [Internet] (2021) [citado el 5 de marzo de 2023]; 5(2), 1–9. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagcd%3A14%3A11175614/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A155407899&crl=c>
17. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute [Internet]. 2020 [citado el 14 de febrero de 2023]; 25, Available from: [/pmc/articles/PMC7764106/](https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789) Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789>

18. Kvello-Alme M, Bråthen G, White LR, Sando SB. The prevalence and subtypes of young onset dementia in central Norway: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2019 [citado el 14 de febrero de 2023]; 69(2): 479-487. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad181223>
19. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* [Internet]. 2023 Sep 30 [citado el 5 de marzo de 2023]; 396(10248): 413-446. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext?inf\\_contact\\_key=779905f3c1735bf89533cbb79fb3e8eaf651f238aa2edb b9c8b7cff03e0b16a0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext?inf_contact_key=779905f3c1735bf89533cbb79fb3e8eaf651f238aa2edb b9c8b7cff03e0b16a0)
20. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet] 2011 [citado el 5 de marzo de 2023]; 7: 263–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526011001014>
21. Strand BH, Knapskog AB, Persson K et al. Survival and years of life lost in various aetiologies of dementia, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline in Norway. *PLoS One* [Internet] 2018 [citado el 5 de marzo de 2023]; 13: e0204436. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204436>
22. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* [Internet]. 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 39(1):17-23. doi:10.1038/ng1934. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ng1934>
23. Kern S, Mehlig K, Kern J, et al. The distribution of apolipoprotein E genotype over the adult lifespan and in relation to country of birth. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015 [citado el 5 de marzo de 2023]; 181(3):214-217. doi:10.1093/aje/kwu442 Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/181/3/214/2739276?login=false>
24. Lukiw WJ, Vergallo A, Lista S, Hampel H, Zhao Y. Biomarkers for Alzheimer's Disease and the Application of Precision Medicine. *J Pers Med* [Internet]. 2020 [citado el 5 de marzo de 2023]; 10(3):138. Published 2020 Sep 21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/3/138>

25. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om demens [Internet] 2021 [citado el 5 de marzo de 2023]. Lest 21.1.2021. Disponible en: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/demens>
26. Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse [Internet] 2021 [citado el 5 de marzo de 2023]. [hps://www.aldringoghelse.no/demens/](https://www.aldringoghelse.no/demens/) Lest 21.1.2021. Disponible en: <file:///C:/Users/ASUS/Downloads/emilie,+Engedal.pdf>
27. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2018 [citado el 5 de marzo de 2023];14(4):535-562. 2018.02.018 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526018300724>
28. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2015 [citado el 5 de marzo de 2023];313(19):1924-1938. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2293295>
29. Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* [Internet]. 2012 [citado el 5 de marzo de 2023];78(1):47-54. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0>
30. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2015 [citado el 5 de marzo de 2023];11(1):58-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526014000661>
31. Scheltens P, Leys D, Barkhof F et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet] 1992 [citado el 5 de marzo de 2023]; 55: 967–72. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/55/10/967.short>
32. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R et al. Discriminative Accuracy of [18F] flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* [Internet] 2018 [citado el 5 de marzo de 2023];320: 1151–62. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2702872>
33. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkertrajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease.

- EMBO Mol Med [Internet] 2019 [citado el 5 de marzo de 2023]; 11: e11170. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201911170>
34. Cullen NC, Leuzy A, Palmqvist S et al. Plasma amyloid, phosphorylated tau, and neurofilament light for individualized risk prediction in mild cognitive impairment. medRxiv. Preprint [Internet] 24.7.2020 [citado el 5 de marzo de 2023]. [hps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.20159129v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.20159129v1) Lest 21.1.2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.20159129v1>
35. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet [Internet]. 2017 [citado el 5 de marzo de 2023]; 390(10113): 2673-2734. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31363-6/abstract?website=main%3Fpostid%3D128582%3Fmemberid&postid=128582&parentid=0&memberid=](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31363-6/abstract?website=main%3Fpostid%3D128582%3Fmemberid&postid=128582&parentid=0&memberid=)
36. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet] 2006 [citado el 5 de marzo de 2023]; nr. 1: CD005593. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005593/abstract>
37. Tan CC, Yu JT, Wang HF et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis [Internet] 2014 [citado el 5 de marzo de 2023]; 41: 615–31. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad132690>
38. Tan ECK, Johnell K, Bell JS et al. Do acetylcholinesterase inhibitors prevent or delay psychotropic prescribing in people with dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry. Am J Geriatr Psychiatry [Internet] 2020 [citado el 5 de marzo de 2023]; 28: 108–17. doi: 10.1038/aps.2017.28. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/aps201728>
39. Holmes C, Lovestone S. Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications. Age Ageing [Internet]. 2003 [citado el 5 de marzo de 2023]; 32(2):200-204. Disponible en: <https://academic.oup.com/ageing/article/32/2/200/29098?login=false>
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res [Internet] 1975 [citado el 5 de marzo de 2023]; 12(3):189-198. Disponible en:



[https://nesdo.onderzoek.io/wp-content/uploads/2016/08/MMSE\\_Folstein-1975.pdf](https://nesdo.onderzoek.io/wp-content/uploads/2016/08/MMSE_Folstein-1975.pdf)

41. Morris JC, Edland S, Clark C et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet] 1993 [citado el 5 de marzo de 2023]; 43: 2457-2465. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.43.12.2457>
42. Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F et al. Recent Data on the natural history of Alzheimer disease: Results from the REAL.FR study. *J Nutr Health Aging* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 9: 86-94 Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/15791351>
43. Kraemer HC, Tinklenberg J, Yesavage JA. "How far" vs "how fast" in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 1994 [citado el 5 de marzo de 2023]; 51:275–79 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/592788>
44. Hui JS, Wilson RS, Bennett DA et al. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet] 2003 [citado el 5 de marzo de 2023]; 61:1356-1361 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.WNL.0000094327.68399.59>
45. Dumont C, Voisin T, Nourhashemi F et al. Predictive factors for rapid loss on the Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 9:163-167 Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Thierry-Voisin-2/publication/7874592\\_Predictive\\_factors\\_for\\_rapid\\_loss\\_on\\_the\\_Mini-Mental\\_State\\_Examination\\_in\\_Alzheimer's\\_disease/links/00b495315c55af1714000000/Predictive-factors-for-rapid-loss-on-the-Mini-Mental-State-Examination-in-Alzheimers-disease.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Thierry-Voisin-2/publication/7874592_Predictive_factors_for_rapid_loss_on_the_Mini-Mental_State_Examination_in_Alzheimer's_disease/links/00b495315c55af1714000000/Predictive-factors-for-rapid-loss-on-the-Mini-Mental-State-Examination-in-Alzheimers-disease.pdf)
46. Holtzer R, Wegesin D, Albert S et al. The rate of cognitive decline and risk of reaching clinical milestones in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 2003 [citado el 5 de marzo de 2023]; 60:1137- 1142. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/784525>
47. Doody RS, Massman P, Dunn K. A method for estimating progression rates in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 2001 [citado el 5 de marzo de 2023]; 58:449-454 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/778784>

48. O'Hara R, Thompson JM, Kraemer HC et al. Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? J Geriatr Psychiatry Neurol [Internet] 2002 [citado el 5 de marzo de 2023]; 15: 233-238 Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/089198870201500409>
49. Atchinson TB, Bradshaw M, Massman PJ. Investigation of profile difference between Alzheimer's disease patients declining at different rates: Examination of baseline neuropsychological data. Arch Clin Neuropsychol [Internet] 2004 [citado el 5 de marzo de 2023]; 19:1007-1015 Disponible en: <https://academic.oup.com/acn/article-abstract/19/8/1007/2381?login=false>
50. Helmer C, Andrieu S, Pérès K, Orgogozo JM, Vellas B, Dartigues JF. Predictive value of decline in ADAS-cog for survival without severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disor [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 168-174 Disponible en: <https://karger.com/dem/article-abstract/23/3/168/97906/Predictive-Value-of-6-Month-Decline-in-ADAS-cog>
51. Gauthier S, Vellas B, Farlow M, Burn D. Aggressive course of disease in dementia. Alzheimer's and Dementia [Internet]. 2006 [citado el 5 de marzo de 2023]; 2:210-217 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526006000495>
52. Dumont C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cantet C, Ousset PJ, Vellas B, groupe REAL.FR. Baisse rapide du Mini-Mental State Examination: etude REAL.FR. Rev Med Int [Internet] 2003 [citado el 5 de marzo de 2023]; 24:345s-350s Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S024886630380694X>
53. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry [Internet] 1984 [citado el 5 de marzo de 2023]; 141:1356-1364 Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/6496779>
54. Farlow MR, Hake A, Messina J et al. Response of patients with Alzheimer's disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. Arch Neurol [Internet] 2001 [citado el 5 de marzo de 2023]; 58:417-422 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/778871>
55. Farlow MR, Small GW, Quarg P, Krause A. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: Results of a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 20:192-197 Disponible en: <https://karger.com/dem/article/20/2-3/192/98799/Efficacy-of-Rivastigmine-in-Alzheimer-s-Disease>

56. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 24:138-145 Disponible en: <https://karger.com/dem/article-abstract/24/2/138/98239/Analysis-of-the-Effect-of-Memantine-in-Reducing>
- 57.- Soto ME, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, the REAL.FR group. Rapid cognitive decline: searching for a definition and predictive factor among elderly with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 9: 158-161 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864395/>
58. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum CG, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer's disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 1999 [citado el 5 de marzo de 2023]; 56:857-862 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/775209>
59. Carcaillon L, Pèrès K, Péré JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 23:439-445 Disponible en: <https://karger.com/dem/article/23/6/439/98361/Fast-Cognitive-Decline-at-the-Time-of-Dementia>
60. Soto ME, Andrieu S, Cantet C et al. Predictive Value of Rapid Decline in Mini-Mental State Examination in Clinical Practice for Prognosis in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet] 2008 [citado el 5 de marzo de 2023]; 26:109-116 Disponible en: <https://karger.com/dem/article-abstract/26/2/109/98665/Predictive-Value-of-Rapid-Decline-in-Mini-Mental>
61. Capitani E, Cazzaniga R, Francescani A, Spinnler H. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? *Neurol Sci* [Internet] 2004 [citado el 5 de marzo de 2023]; 25:198-204 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-004-0322-4>
62. Noda A, MS, Kraemer H, Taylor JL, Schneider B, Ashford JW, Yesavage JA. Strategies to reduce site differences in multisite studies: a case study of Alzheimer disease progression. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet] 2006 [citado el 5 de marzo de 2023]; 14:931-938 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064748112608720>

63. Jacobs D, Sano M, Marder K et al. Age at onset on Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* [Internet] 1990 [citado el 5 de marzo de 2023]; 40:8-14 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.44.7.1215>
64. Ho GJ, Hansen LA, Alford MF et al. Age at onset is associated with disease severity in Lewy body variant and in Alzheimer's disease. *Neuroreport* [Internet] 2002 [citado el 5 de marzo de 2023]; 13:1825-1828 Disponible en: [https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/2002/10070/age\\_at\\_onset\\_is\\_associated\\_with\\_disease\\_severity.28.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/2002/10070/age_at_onset_is_associated_with_disease_severity.28.aspx)
65. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeaux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* [Internet] 1992 [citado el 5 de marzo de 2023]; 32:371-375. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410320311>
66. Teri L, McCurry SM, Edland SD et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet] 1995 [citado el 5 de marzo de 2023]; 50:M49-M55 Disponible en: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/50A/1/M49/616783?login=false>
67. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology* [Internet] 1999 [citado el 5 de marzo de 2023]; 53:1942-1947 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/WNL.53.9.1942>
68. Hall CB, Derby C, Le Valley A, Katz MJ, Vergueuse J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023] 6: 1657-1664 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000278163.82636.30>
69. Guk-Hee Suh, Young-Su Ju, Byeong Kil Yeon, Ajit Shah. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive decline and functional decline. *Int J Geriatr Psy* [Internet] 2004 [citado el 5 de marzo de 2023]; 19:817-824 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.1168>
70. Wilson R, McCann J, Li Yan, Aggarwal N, Gilley D, Evans D. Nursing home placement, day care use, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 164: 910-915 Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2007.164.6.910>

71. Kaufman Y, Anaki D, Binns M, Freedman M. Cognitive decline in Alzheimer's disease: impact of spirituality, religiosity, and QOL. *Neurology* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023] 68: 1509-1514 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000260697.66617.59>
72. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* [Internet] 2008 [citado el 5 de marzo de 2023];22(1):66-71. Disponible en: [https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/2008/01000/nutritional\\_status\\_is\\_associated\\_with\\_disease.10.aspx](https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/2008/01000/nutritional_status_is_associated_with_disease.10.aspx)
73. Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. Extrapiramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 1994 [citado el 5 de marzo de 2023]; 51:676-681 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/592949>
74. Miller TP, Tinklenberg JR, Brooks JO, Yesavage JA. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: differences in patients with and without extrapiramidal signs. *Alzheimer Dis* [Internet] 1991 [citado el 5 de marzo de 2023]; 5:251-256 Disponible en: [https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/1991/00540/cognitive\\_decline\\_in\\_patients\\_with\\_alzheimer.4.aspx](https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/1991/00540/cognitive_decline_in_patients_with_alzheimer.4.aspx)
75. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, Dekosky ST. Extrapiramidal signs in patients with probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* [Internet] 1997 [citado el 5 de marzo de 2023]; 54:969-975 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/594672>
76. Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A et al. Motor signs during course of Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet] 2004 [citado el 5 de marzo de 2023]; 63:975-982 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.WNL.0000138440.39918.0C>
77. Capitani E, Francescani A, Spinner H. Are hallucinations and extrapiramidal signs associated with a steeper cognitive decline in degenerative dementia patients? *Neurol Sci* [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 28:245-250 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-007-0830-0>
78. Kraybill MI, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023];



64:2069-2073 Disponible en:

<https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.WNL.0000165987.89198.65>

79. Marra C, Silveri Maria C, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probably Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet] 2000 [citado el 5 de marzo de 2023]; 11:212- 218 Disponible en: <https://karger.com/dem/article-abstract/11/4/212/96637/Predictors-of-Cognitive-Divine-in-the-Early-Stage>
80. Buccione R, Perri R, Carlesimo A, Fadda L, Serra L, Scalmana S, Caltagirone. Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 14:1468-1331 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2007.01693.x>
81. Shaufele M, Bickel H, Weyerer S. Which factors influence cognitive decline in older adults suffering from dementing disorders? *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet] 2002 [citado el 5 de marzo de 2023]; 17:1055- 1063 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.748>
82. Coen RF, Maguire C, Swanwick GR, Kirby M, Burke T, Lawlor BA, et al. Letter and category fluency in Alzheimer's disease: a prognosis indicator of progression. *Dementia* [Internet] 1996 [citado el 5 de marzo de 2023]; 7:246-250 Disponible en: <https://karger.com/dti/article-abstract/7/5/246/118455/Letter-and-Category-Fluency-in-Alzheimer-s-Disease>
83. Beatty WW, Salmon DP, Tröster AI, Tivis RD. Do primary and secondary measures of semantic memory predict cognitive decline in Alzheimer's disease? *Aging, Neuropsychology, and Cognition* [Internet] 2002 [citado el 5 de marzo de 2023]; 9:1-10 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/anec.9.1.1.838>
84. Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, Evans DA. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 26:68-75 Disponible en: <https://karger.com/ned/article-abstract/26/2/68/210342/Hallucinations-Cognitive-Divine-and-Death-in>
85. Mortimer JA, Ebbit B, Jun SP et al. Predictors of cognitive and functional progression in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet] 1992 [citado el 5 de marzo de 2023]; 42:1689-1696 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.42.9.1689>

86. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D et al. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer Disease. Arch Neurol [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 64:1755-1761 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/794894>
87. Bhargava D, Weiner M, Hynan L, Diaz-Arrastia R, Lipton A. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol [Internet] 2006 [citado el 5 de marzo de 2023]; 19:78-82 Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0891988706286505>
88. Regan C, Katona C, Walker Z, Hooper J, Donovan J, Livingston G. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. Neurology [Internet] 2006 [citado el 5 de marzo de 2023]; 67:1357-1361 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000240129.46080.53>
89. Abellan G, Rolland Y, Nourhashémi F, Cantet C, Andrieu S, Vellas B. Cardiovascular risk factors and progression of Alzheimer's disease. Alz Dis Assoc Disord [Internet] [citado el 5 de marzo de 2023]. In press Disponible en: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.12415>
90. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. Neurology [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 69:1850-1858 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000279520.59792.fe>
91. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol, [Internet] 2007 [citado el 5 de marzo de 2023]; 166:367-378 Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/166/4/367/96440?login=false>
92. Lane R, Farlow M. Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression in Alzheimer's disease. J Lipid Res [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 46:949-968 Disponible en: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)33978-X/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)33978-X/fulltext)
93. Consentino S, Scarmeas N, Helzner E et al. APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. Neurology, [Internet] 2008 [citado el 5 de marzo de 2023]; 70:1842-1849 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000304038.37421.cc>
94. Holmes C. Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. Br J Psy [Internet] 2002 [citado el 5 de marzo de 2023]; 180:131-134 Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of->

[psychiatry/article/genotype-and-phenotype-in-alzheimers-disease/531A17CDC7C104C94029A866DF7B6FFF](https://www.psychiatry/article/genotype-and-phenotype-in-alzheimers-disease/531A17CDC7C104C94029A866DF7B6FFF)

95. Martins CAR, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 65:1888-1893 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000188871.74093.12>
96. Holmes C, Ballard C, Lehman D, David S, Beaumont H, Day IN, et al. Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: Effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet] 2005 [citado el 5 de marzo de 2023]; 76:640- 643 Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/76/5/640.short>
97. O'Brien KK, Saxby BK, Ballard CG et al. Regulation of attention and response to therapy in dementia by butyrylcholinesterase. *Pharmacogenetics* [Internet] 2003 [citado el 5 de marzo de 2023]; 13: 231-239 Disponible en: [https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/abstract/2003/04000/regulation\\_of\\_attention\\_and\\_response\\_to\\_therapy\\_in.8.aspx](https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/abstract/2003/04000/regulation_of_attention_and_response_to_therapy_in.8.aspx)
98. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al RC. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. [Internet] 2004 [citado el 5 de marzo de 2023] 24; 62:591-600 Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.WNL.0000110315.26026.EF>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones

