

BIOMARCADORES EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER: SISTEMA SANITARIO Y EDADISMO

Balea-Fernández, Francisco Javier

Doctor en Psicología (USAL)
Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
fbalea@cop.es

Alonso-Ramírez, Javier

Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
xaalonso86@gmail.com

Recepción Artículo: 31 enero 2020
Admisión Evaluación: 4 marzo 2020
Informe Evaluador 1: 1 enero 2020
Informe Evaluador 2: 1 enero 2020
Aprobación Publicación: 20 abril 2020

RESUMEN

El envejecimiento de la población en España es una cuestión que no solamente atañe a la salud de la población y a Sanidad, sino que tiene importantes repercusiones en la economía, estructura familiar, sostenibilidad del sistema de pensiones, etc. Supone un elevado gasto sanitario, como ejemplo: el 52% del gasto de Atención Especializada se dedica a mayores de 65 años y los mayores de 70 años son los responsables del 40% del total del gasto sanitario. Los datos anteriormente expuestos denotan que el sistema sanitario no ha sabido adaptarse a la nueva situación social, aumentando el edadismo y responsabilidad de la sostenibilidad del sistema a la población anciana. Los biomarcadores de depósito amiloide y de neurodegeneración (obtenidos del líquido cefalorraquídeo: péptido A β 1-42 y las proteínas Tau total y Tau fosforilada), o bien por técnicas de neuroimagen (resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa PET-FDG). Los biomarcadores en sangre periférica aún no están estandarizados para el diagnóstico clínico. Por ello, la utilización de técnicas de imagen hiperespectral para la determinación de biomarcadores, así como la aplicación de estas técnicas en la clínica, favorecerán tanto el diagnóstico como el tratamiento de los pacientes con DTA.

Palabras clave: alzheimer; edadismo; sistema sanitario; biomarcadores en Alzheimer

ABSTRACT

Biomarkers in alzheimer's dementia: health system and ageism. The aging of the population in Spain is an issue that not only concerns the health of the population and Health, but also has important repercussions on the economy, family structure, sustainability of the pension system, etc. It involves a high health expenditure, as an example: 52% of the Specialized Care expenditure is dedicated to people over 65 and those over 70 are responsible for 40% of the total health expenditure. The data presented above denote that the health system has failed to adapt to the new social situation, increasing the age and responsibility for the sustainability

of the system to the elderly population. The biomarkers of amyloid deposition and neurodegeneration (obtained from the cerebrospinal fluid: A 1-42 peptide and Tau total and phosphorylated Tau proteins), or by neuroimaging techniques (magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET with 18F- PET-FDG fluorodeoxyglucose.) Biomarkers in peripheral blood are not yet standardized for clinical diagnosis, therefore, the use of hyperspectral imaging techniques for the determination of biomarkers, as well as the application of these techniques in the clinic, will favor both diagnosis as the treatment of patients with DTA.

Keywords: alzheimer; ageism; sanitary system; Alzheimer s biomarks

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Los datos sociodemográficos alertan que “*nunca en la historia de la humanidad se había producido un envejecimiento poblacional como el que se observa en los países desarrollados en la actualidad*”. Este dato tiene repercusiones tanto a nivel social con sanitario. Con esta perspectiva, tanto de presente como de futuro, es prioritario abordar con eficacia y eficiencia los cambios esperados, tanto en el sistema sanitario como en el social (Conde-Ruiz y Alonso, 2006; Estévez y Guerrero, 2015; González-Rodríguez y Martín-Martín, 2002).

En el año 2016, la OMS consigna como estrategia 3 una reorientación del modelo asistencial, entre otras, destaca (OMS, 2016):

Reorientación en favor de la atención ambulatoria. La sustitución de servicios es el proceso por el cual se reemplazan ciertas formas de atención por otras que aporten mayor eficacia al sistema de salud. Este enfoque implica encontrar el equilibrio adecuado entre la atención primaria, la atención ambulatoria especializada y la atención hospitalaria, sabiendo que cada una de ellas cumple una importante función dentro del sistema de salud.

Para el cumplimiento de las estrategias propuestas por la OMS es necesario que las opciones políticas e intervenciones se centren en la atención domiciliaria, unidades de media estancia, residencias y centros de cuidados paliativos. Para ello, dispone una redefinición de los objetivos de los hospitales de niveles secundario y terciario, reservando éstos solamente para casos agudos. Por todo ello, lejos de poder culpabilizar a los ancianos del gasto relacionado con su atención, es importante tener en cuenta que no se ha realizado una adecuada adaptación del sistema sanitario a la realidad social anteriormente expuesta (Inglada-Galiana et al., 2020; Losada-Baltar, 2004; Miranda, 2016).

El segundo cambio propuesto en la adaptación del sistema Sanitario es responsabilizar y hacer participar a las personas de su propia salud. Proporcionar a los ciudadanos competencias y recursos que necesitan para constituirse en usuarios inteligentes y responsables de los servicios de salud y en promotores de un sistema de salud reformado.

La principal herramienta para poder implantar el renovado sistema es la educación sanitaria. La segunda es que las decisiones clínicas sean compartidas entre el enfermo, sus familiares, los cuidadores y los proveedores de asistencia sanitaria. Ambas herramientas cumplen el principio de autonomía del paciente (González, 2020).

Las medidas anteriormente expuestas van en la dirección de asegurar una adecuada equidad y calidad en el sistema sanitario. Una importante parte de la población se encuentra en zonas insuficientemente atendidas, ya sea por distancia del hospital de referencias o bien por aislamiento poblacional. Con la implantación de los cambios propuestos por la OMS se podría lograr (OMS, 2016):

- Una integración de objetivos de equidad sanitaria: proporcionar a cada usuario los recursos más adecuados en cada situación clínica.

- La adecuada prestación de servicios: concerniente con las poblaciones insuficientemente atendidas.

- Aplicación de programas extrainstitucionales: relacionadas con la educación sanitaria. Así, podrán recibir una cobertura sanitaria eficaz sin tener en cuenta los obstáculos relacionados con factores como los ingresos, el lugar de residencia o distancia al hospital de referencia.

En España hay aproximadamente 800.000 personas con Demencia, de las cuales, entre el 60-80% son diagnosticadas como Demencia Tipo Alzheimer (DTA). Con el aumento en la esperanza de vida, aumenta de manera proporcional el número de personas con Demencia y deterioro cognitivo. Con estos datos, no es desproporcion-

nado denominar a la DTA como uno de los mayores problemas de salud en España (sanitario, social y económico) (Martínez-Lage et al., 2018; Soto-Gordoa et al., 2015).

DIAGNÓSTICO DE DTA

El proceso de diagnóstico de DTA comienza cuando el paciente, solo o bien con algún familiar, acude a la consulta de atención primaria con quejas de memoria y/o alteraciones en el comportamiento. En esta primera consulta, lo más frecuente es que la demencia se encuentre en fase leve/moderada (Martínez-Lage et al., 2018).

La historia de la demencia, previa al diagnóstico pasa por las siguientes fases:

Fase preclínica o prodrómica, deterioro cognitivo subjetivo, deterioro cognitivo leve y demencia. Por ello, lo más frecuente es que el proceso de diagnóstico de DTA comience cuando el paciente, solo o bien con algún familiar, acude a la consulta de atención primaria con quejas de memoria y/o alteraciones en el comportamiento. En esta primera consulta, lo más frecuente es que la demencia se encuentre en fase leve/moderada (Martínez-Lage et al., 2018). Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad se basan fundamentalmente en las clínicas (criterios DSM-V), apoyadas por pruebas neuropsicológicas. En esta fase, el objetivo del tratamiento es la prevención secundaria, debido fundamentalmente al desconocimiento actual sobre los factores etiológicos. Aunque se han propuesto diferentes hipótesis que ayudan a entender el complejo proceso neurodegenerativo de esta enfermedad, no se conocen realmente las causas exactas que originan su desarrollo. En relación con la prevención secundaria, se desarrollan en la actualidad diversos tratamientos para disminuir el desarrollo de pérdida de funciones, así como el retraso en la dependencia (APA, 2013; Folcha et al., 2018; Martínez-Lage et al., 2018; Molina, 2016; Press y Alexander, 2017).

La principal característica de la DTA en la actualidad es que se trata de una enfermedad neurodegenerativa de etiología aún no está establecida. En la búsqueda etiológica se han estudiado casos determinados genéticamente: autosómico dominante supone menos del 1 % de todos los casos; formas de inicio en edades tempranas y vinculadas a tres genes: APP (Cr 21, isoforma A 42), PSEN1 (Cr. 14) y PSEN2 (Cr. 1). La asociación entre el gen de la APOE (Cr. 19, alelo 4 aumenta el riesgo). Además, se han establecido factores de riesgo como aquellas situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, se dividen en: modificables (HTA, DM,...) y no modificables (genética, edad, sexo,...) (Sagrario-Manzano et al., 2018).

En la última década, se han producido unos importantes cambios en relación con el diagnóstico de DTA, de manera resumida, son los siguientes (APA, 2013; Dubois et al., 2007, 2014; Jack et al., 2018; Mckhann et al., 1984; Mckhann et al., 2011; Sagrario-Manzano et al., 2018):

- Antes del año 2007: Criterios NINCDS-ADRDA el diagnóstico se basaba en criterios clínicos apoyados en pruebas complementarias.

- Desde el 2007 hasta el 2011 el International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD (IWG-1) y el National Institute of Aging and the Alzheimer s Association: Criterios NIA-AA modificaban los anteriores criterios, concretando y especificando la probabilidad o posibilidad en el diagnóstico de DTA.

- 2014: tanto la IWG-2 como la NIA-AA especifican en el criterio diagnóstico la presencia de un fenotipo clínico apropiado (típico o atípico) y un biomarcador; Se publica una nueva edición del DSM. Se establecen los nuevos criterios en fase preclínica: positividad en los biomarcadores; asintomáticos con riesgo, pero con positividad solamente en un biomarcador.

- 2018: criterios NIA. define DTA de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores. No se tiene en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico.

Durante en el diagnóstico como en el desarrollo de demencia, se establecen estadios o fases. La herramienta para el estadiaje más usada es la escala GDS. Ésta establece los siguientes criterios: **GDS 1:** Ausencia de déficit cognitivo y funcional. **GDS 2:** déficit cognitivo muy leve. **GDS 3:** déficit cognitivo leve. **GDS 4:** déficit cognitivo moderado. **GSD 5:** déficit cognitivo moderadamente grave. **GSD 6:** déficit cognitivo grave. **GDS 7:** déficit cognitivo muy grave (Reisberg et al., 1982; Sagrario-Manzano et al., 2018).

BIOMARCADORES EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER: SISTEMA SANITARIO Y EDADISMO

Existen en la actualidad investigaciones para poder determinar Ab42 en sangre que asocian similares concentraciones en LCR

En la última década, existen avances en la búsqueda de la etiología de la DTA tanto mediante biomarcadores en LCR como en sangre e imagen. Además, se están investigando la relación causal entre el desarrollo de DTA y los factores de riesgo. Estos factores de riesgo están sobre todo en relación con el desarrollo de hábitos de vida saludables lo que supone una importante disminución de los costes tanto sanitarios como sociales y económicos (Armstrong, 2009; Balea-Fernández, 2007; Jaillard et al., 2019; Ovod et al., 2017; Rubí et al., 2018).

Las herramientas de las que se dispone en la actualidad son (Abu-rumeileh et al., 2020; Blennow y Zetterberg, 2018; Lin et al., 2019; Niikado et al., 2018; Sagrario-Manzano et al., 2018):

Biomarcadores en pruebas de imagen: La resonancia magnética cerebral (RMN): usada tanto para excluir patologías específicas como la tumoral u otras como para la identificación de patrones de atrofia cerebral característicos de la DTA y otras enfermedades neurodegenerativas; **PET-FDG** (estudio de imagen molecular con trazadores fluorodesoxiglucosa o 18FDG): la disminución en la captación de 18FDG indica hipo-metabolismo de la glucosa en zonas cerebrales; **PET-AMILOIDE** (3 trazadores de Aβ para su uso clínico, florbetapir, florbetaben y flutemetamol): marcan de forma precisa la carga de amiloide Aβ fibrilar cerebral; **PET-TAU:** En fase de investigación.

Biomarcadores en Líquido Ceforraquídeo (LCR): La sensibilidad y especificidad en la DTA del uso conjunto de estos 3 biomarcadores principales es mayor del 85%: **péptido Aβ1-42**; **Proteína tau** (t-tau); **proteína tau fosforilada** (treonina 181 o p-Tau₁₈₁).

Biomarcadores en Sangre periférica: Neurofilamentos de cadena ligera (NFL): componente estructural primario del citoesqueleto neuronal y un marcador de desintegración axonal. Biomarcador relacionado con la DTA, demencia froto-temporal (DFT) y Parkinson atípico; **Neurogranina (Ng):** es una proteína post-sináptica que se encuentra predominantemente en las espinas dendríticas de las neuronas dentro de áreas corticales asociativas; **YKL-40:** glicoproteína expresada por células de la glía (microglía y astrogía) en el sistema nervioso central.

Diversos estudios correlacionan los nuevos y tradicionales biomarcadores en LCR con el siguiente resultado (Hampel et al., 2018; Mattsson et al., 2016):

Tabla 1: Correlación entre biomarcadores de DTA. Fuente: Hampel et al. (2018). Prueba de correlación:

	p-tau	t-tau	NFL	YKL-40	neurogranina
Aβ1-42	-0.305*	-0.339**	-0.180	0.002	-0.171
p-tau		0.900***	0.461***	0.574***	0.808***
t-tau			0.553***	0.554***	0.830***
NFL				0.619***	0.387***
YKL-40					0.539***

Spearman después de haber ajustado por edad, sexo y sitio. Los valores de P se corrigieron para comparaciones múltiples. *P≤ 0.05; **P≤ 0.01; ***P≤.001.

En la actualidad se están realizando trabajos para la determinación de biomarcadores en sangre periférica utilizando imagen hiperespectral. Esta técnica tiene como objetivo la búsqueda de diferencias entre plasma de pacientes con DTA y ancianos sin DTA. Este trabajo está en la actualidad en fase de experimentación.

TRATAMIENTO DE LA DTA

Tratamiento farmacológico (Carrasco et al., 2019; Custodio et al., 2012; Sagrario-Manzano et al., 2018; Santonja LLabata, 2017):

Síntomas o dominio cognitivos:

- **Inhibidores de la Acetilcolinesterasa:** han demostrado mejoría sintomática en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales en la DTA.

- **Antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA:** Ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en DTA moderada y grave.

Síntomas no cognitivos o dominio comportamental: suelen alcanzar su punto máximo en la tarde o noche, fenómeno que se denomina "síndrome crepuscular". Los más frecuentes son Trastornos del sueño (insomnio), alteración en la esfera emocional (Síndrome confusional agudo hipoactivo, Depresión y Apatía), trastornos de ansiedad (Síndrome confusional agudo hiperactivo, Agitación y Agresividad) y trastornos psicóticos (Psicosis). Los tratamientos farmacológicos más usados son:

- **Antipsicóticos:** muy usados, aunque no existe evidencia científica que apoye el uso de neurolepticos como tratamiento profiláctico de la alteración conductual.

- **Neuroleptico típicos:** son los más utilizado por su breve vida media, sus escasos efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sobre la función respiratoria, y la disponibilidad por vía parenteral.

- **Neurolepticos atípicos:** autorizado para DTA: Risperidona. De elección dentro de este grupo y el único aceptado en el tratamiento de alteraciones conductuales en mayores de 75 años. En este grupo: Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazol.

- **Benzodiacepinas y antidepressivos:** puede agravar el deterioro cognitivo en personas con demencia y producir agitación paradójica y desinhibición; clonazepam: indicado en posible etiología neurológica del Síndrome Confusional Agudo y en abstinencia por alcohol, citalopram; Sertralina: con especial indicación cuando predomina la apatía; Mirtazapina: antidepressivo, con efecto sedante y perfil de seguridad importante. Muy indicado en pacientes ancianos pluripatológicos; clometiazol: tratamiento del delirium tremens.

- Trastornos del sueño (insomnio): zolpidem y zopiclona; trazodona (en ancianos con trastornos conductuales e irritabilidad, agresividad e inversión del sueño vigilia); melatonina (Indicación especial en insomnio de anciano).

Tratamiento no farmacológico (Balea-Fernández, 2007; Duque-Fernández et al., 2020; Gómez et al., 1995; Martins et al., 2018; Montes, 1999; Peña-Casanova, 1999; Rolland et al., 2008; Sobera y Celedonio, 2002):

La estimulación cognitiva: El objetivo principal es el mantenimiento de la funcionalidad instrumental y básica encaminada al mantenimiento de la calidad de vida. Según Sobera y Celedonio (2002) la estimulación cognitiva es *"una intervención con finalidad rehabilitadora, basada en un estudio detallado de las capacidades mentales para poder establecer la estrategia más apropiada en cada caso. Las personas con demencia mantienen cierta plasticidad cognitiva, o de aprendizaje, que puede ser estimulada o activada por medio del entrenamiento, con el fin de optimizar su adaptación al medio. Con estas técnicas conseguiremos una mejoría tanto funcional como social"*. La intervención cognitiva ha de abarcar todos los aspectos de la persona: desde los cognitivos y emocionales hasta los cambios en el comportamiento. Estos tratamientos se basan en la Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo: entrenamiento de la memoria; técnicas de reminiscencia; técnicas de orientación a la realidad; técnicas de comunicación; terapia ocupacional; psicoterapia específica.

Prevención y tratamiento del deterioro funcional: Enfocados a la prevención y tratamiento funcional, tanto en las actividades instrumentales como básicas de la vida diaria. Tanto la fisioterapia como la terapia ocupacional tienen un importante papel en esta esfera: actividad física; tablas de gimnasia; movilización; deporte.

Prevención y tratamiento del deterioro social: El tratamiento social puede ser entendido como todas aquellas formas de ayuda (material, emocional, etc.) que ofrece la sociedad y que los individuos requieren en las diferentes etapas de su vida. Es especialmente importante en el proceso de envejecimiento. Se clasifica en:

- **Familiar o informal:** este tipo de apoyo es ofrecido por los miembros de la familia (red primaria), vecinos, amigos o parientes (red secundaria). La familia, como sistema social, cumple con dos funciones básicas: la

primera es asegurar la supervivencia, el bienestar físico, la suficiencia de alimento y vestido y la seguridad a los miembros de ella; la segunda se centra en proporcionar los vínculos afectivos de los mismos miembros. En la población adulta mayor, la familia juega un papel importante. Aunque, hay que tener muy presente la aparición de patologías en el proceso de envejecimiento, dichas situaciones afectan a varias de las esferas de los familiares que tienen que hacerse cargo de la persona mayor: económica, social, psicológica, física, laboral, ...

- **Institucional o formal:** este tipo de apoyo lo ofrecen organismos públicos y/o privados que tienen la función y objetivo de asistir a la población.

CONCLUSIONES

Una vez analizados los avances en los biomarcadores, éstos no proporcionan mejoría en el manejo de la DTA en la actualidad. La información proporcionada por los biomarcadores se centra en el diagnóstico, pero no proporciona información adicional para el adecuado tratamiento. Aunque cuando se aplica en la fase preclínica, puede mejorar el pronóstico ya que se puede intervenir con las herramientas disponibles antes de aparecer sintomatología de deterioro cognitivo.

Por ello, los biomarcadores proporcionan un nuevo horizonte sobre el diagnóstico en fase preclínica y aportan datos sobre la etiología de la DTA. Estos horizontes proporcionan nuevas líneas de investigación tanto para el diagnóstico etiológico como para la aportación de tratamientos efectivos en la DTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abu-rumeileh, S., Steinacker, P., Polisch, B., Mammana, A., Bartoletti-stella, A., Oeckl, P., Baiardi, S., Zenesini, C., Huss, A., Cortelli, P., Capellari, S., Otto, M., y Parchi, P. (2020). CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia. *Alzheimer's Research y Therapy*, 4, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0562-4>
- APA. (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*.
- Armstrong, R. (2009). Alzheimer's Disease and the Eye. *Jour Optometry*, 2, 103–111.
- Balea-Fernández, F. J. (2007). *Programa de estimulación neuropsicológica Integral en población mayor sana. Diseño, aplicación y resultados*. Universidad de Salamanca.
- Blennow, K., y Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease : current status and prospects for the future. *The Journal of Internal Medicine*, 284, 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Carrasco, M. M., Agüera Ortíz, L., Sánchez Ayala, M. I., Mateos Álvarez, R., Franco Martín, M., Castellano Arroyo, M., Villanueva Cañadas, E., Sánchez Pérez, M., y Cervilla Ballesteros, J. (2019). *Consenso Español sobre Demencias* (S. Sociedad Española de Psicogeriatría (ed.); 2ª edición).
- Conde-Ruiz, J., y Alonso, J. (2006). El sistema de pensiones en España ante el reto del envejecimiento. *Presupuesto y Gasto Público*, 44, 51–73.
- Custodio, N., Altamirano, J., Bendejú, L., Montesinos, R., y Escobar, J. (2012). ¿ Demencias reversibles o demencias tratables ? La importancia del diagnóstico precoz. *Rev Per Neuro*, 12(1), 4–14.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., y Cappa, S. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., y Al, E. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6, 734–746.
- Duque-Fernández, L. M., Ornelas-Contreras, M., y Benavides-Pando, E. V. (2020). Actividad física y su relación con el envejecimiento y la capacidad funcional: una revisión de la literatura de investigación. *Psicología y Salud*, 30(1), 45–57.
- Estévez, J., y Guerrero, M. (2015). *Soluciones para la gestión de la cronicidad*. <http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/INFORME SEDISA.compressed.pdf>

- Folcha, J., Ettchetoc, M., Petrovc, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., y Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína B-amiloide. *Neurología*, 33(1), 47–58.
- Gómez, J. F., Curcio, C. L., y Gómez, D. E. (1995). *Evaluación de la Salud de los Ancianos* (Manizales:).
- González-Rodríguez, V., y Martín-Martín, C. (2002). Demencias en atención primaria. *Fomeco*, 10(3), 128–150.
- González, D. E. P. (2020). *Implicaciones médico-legales del consentimiento informado del paciente ante el final de la vida* [Universidad de la Laguna]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=264442>
- Hampel, H., Toschi, N., Baldacci, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., Teipel, S. J., Cavedo, E., Melo dos Santos, A., Epelbaum, S., Lamari, F., Genthon, R., Dubois, B., Floris, R., Garaci, F., y Lista, S. (2018). Alzheimer's disease biomarker-guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: A 1–42, total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 492–501. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.11.015>
- Inglada-Galiana, E., Pérez-Chinarro, E., y Manuel-Sastre, J. (2020). Economía social, crisis económicas y reestructuración del estado de bienestar. *Cooperativismo y Desarrollo*, 28(116), 1–23.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Budd, S., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Luis, J., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jaillard, A., Vanhoutte, M., Maureille, A., Schraen, S., Skrobala, E., Delbeuck, X., Rollin-Sillaire, A., Pasquier, F., Bombois, S., y Semah, F. (2019). The relationship between CSF biomarkers and cerebral metabolism in early-onset Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(2), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4113-1>
- Lin, S., Lin, K., Lin, P., Huang, C., Chang, C., y Lee, Y. (2019). Plasma amyloid assay as a pre-screening tool for amyloid positron emission tomography imaging in early stage Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 11(1), 1–10.
- Losada-Baltar, A. (2004). *Edadismo: consecuencias de los estereotipos, del prejuicio y la discriminación en la atención a las personas mayores. Algunas pautas para la intervención.*
- Martínez-Lage, P., Martín-Carrasco, M., Arrieta, E., Rodrigo, J., y Formiga, F. (2018). Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 53(1), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.07.006>
- Martins, F. M., de Paula Souza, A., Nunes, P. R. P., Michelin, M. A., Murta, E. F. C., Resende, E. A. M. R., de Oliveira, E. P., y Orsatti, F. L. (2018). High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled cl. *Experimental Gerontology*, 107(December 2017), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.016>
- Mattsson, N., Insel, P. S., Palmqvist, S., Portelius, E., y Zetterberg, H. (2016). neurofilament light in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, 8(10), 1184–1196. <https://doi.org/10.15252/emmm>
- Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939.
- Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., y Mohs, R. C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- Miranda, J. G. (2016). *El maltrato hacia las personas mayores The abuse against older people*. July, 139–159. <https://doi.org/10.15257/ehquidad.2016.0012>. Correspondencia

- Molina, M. (2016). El rol de la evaluación Neuropsicológica en el Diagnóstico y en el seguimiento de las demencias. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27(3), 319–331.
- Montes, O. V. (1999). *Relaciones familiares y redes sociales. Envejecimiento Demográfico de México* (CONAPO).
- Niikado, M., Chrem-Méndez, P., Barbieri-Kennedy, M., Calandri, I., Martinetto, H., Serra, M., Calvar, J., Campos, J., Russo, M. J., Pertierra, L., Allegri, R., Sevlever, G., y Surace, E. I. (2018). Evaluation of CSF neurofilament light chain levels as a routine biomarker in a memory clinic. *The Journals of Gerontology: Series A*, 8(10), 1–4. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly179>
- OMS. (2016). *Marco sobre servicios de salud integrados y centrados en la persona. 69.ª asamblea mundial de la salud*. <http://www.who.int/healthinfo/indicators/2015/en/>
- Ovod, V., Ramsey, K., Mawuenyega, K., Bollinger, J., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Holtzman, D., Morris, J., Benzinger, T., Fagan, A., Patterson, B., y Bateman, R. (2017). Amyloid b concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Jour Alzheimer's y Dementia*, 13, 841–849.
- Peña-Casanova, J. (1999). *Colección "activemos la mente": libros 1,2,3,4*. Fundación la Caixa.
- Press, D., y Alexander, M. (2017). Treatment of dementia. *UpToDate*.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., y Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139, 1136–1139.
- Rolland, Y., van Kan, G. A., y Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: From prevention to therapeutic perspectives. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL DIRECTORS ASSOCIATION*, 9(6), 390–405.
- Rubí, S., Noguera, A., Tarongí, S., Oporto, M., García, A., Vico, H., Espino, A., Picado, M., Mas, A., Peña, C., y Amer, G. (2018). Concordancia entre la PET cerebral con 18F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Jour Esp Med Nucl Imagen Mol.*, 37(1), 3–8.
- Sagrario-Manzano, M., Fortea, J., Villarejo, A., y Sanchez del Valle, R. (2018). *Guías diagnósticas y Terapéuticas de la Sociedad Española de neurología* (Luzan 5).
- Santonja LLabata, J. M. (2017). Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer. In *Grupo de Neurología Cognitiva de la Sociedad Valenciana de Neurología, COGVAL* (Vol. 37).
- Sobera, E., y Celedonio, R. (2002). *Manual para la estimulación de los enfermos de Alzheimer en el domicilio* (Fundación).
- Soto-Gordoa, M., Arrospide, A., Moreno-Izco, F., Martínez-Lage, P., Castilla, I., y Mar, J. (2015). Projecting burden of dementia in Spain, 2010–2050: impact of modifying risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(3), 721–730.