

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS
DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tamara Idelisa Ixmucané Caballeros Camposeco
Brandon Fernando Mazate Mazariegos
Médico y Cirujano

Guatemala, agosto 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. TAMARA IDELISA IXMUCANÉ CABALLEROS CAMPOSECO 201400145 2897464930101
2. BRANDON FERNANDO MAZATE MAZARIEGOS 201400318 3002505330101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS
DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Trabajo asesorado por el Dr. José Domingo Barrientos Guerra y, revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el nueve de septiembre del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora


**COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**


Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano


UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|-------------------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. TAMARA IDELISA IXMUCANÉ CABALLEROS CAMPOSECO | 201400145 | 2897464930101 |
| 2. BRANDON FERNANDO MAZATE MAZARIEGOS | 201400318 | 3002505330101 |

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS
DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el nueve de septiembre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora





USAC
TRICENTENARIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 9 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. TAMARA IDELISA IXMUCANÉ CABALLEROS CAMPOSECO
2. BRANDON FERNANDO MAZATE MAZARIEGOS

Tamaralaballeros

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS
DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. José Domingo Barrientos Guerra

Revisora:

Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado
Registro de personal: 30040392

Dr. José D. Barrientos G.
Neurólogo Clínico
E.N. 14938

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5981



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, por sus enseñanzas y acompañamiento con amor a lo largo del camino de nuestros sueños.

A nuestros tíos, tías, hermanos, primos y demás familia, por su compañía y cariño en nuestras vidas.

A nuestros familiares y amigos que han fallecido, esperamos que puedan vernos y estar orgullosos de nuestros logros.

A nuestros pacientes, maestros y amigos durante la universidad, no seríamos médicos sin su aporte a nuestra formación.

A nuestra revisora, Dra. Palencia, y nuestro asesor Dr. Barrientos, por dedicar su tiempo y esfuerzo para guiarnos en la elaboración de esta monografía.

Índice

Prólogo	i
Introducción	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos.....	v
Método y técnicas	vi
Contenido Temático.....	7
Capítulo 1. Panorama actual del diagnóstico y las medidas terapéuticas para el paciente con enfermedad de Alzheimer	7
Capítulo 2. Métodos diagnósticos novedosos: análisis genético, biomarcadores y estudios de imagen.....	18
Capítulo 3. Medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas recientes.....	31
Capítulo 4. Análisis	44
Conclusiones.....	51
Recomendaciones.....	53
Referencias bibliográficas	54
Anexos	67

Prólogo

En modalidad de monografía, se presenta el siguiente trabajo de graduación de la carrera de Médico y Cirujano, por la Facultad de Ciencias Médicas. Se realizó con el objetivo de describir los avances en los últimos cinco años en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer a nivel mundial.

El motivo por el cual se decidió abordar esta temática fue por las experiencias personales ligadas a personas con demencia, y también interés por la neurología que busca explicar el cerebro humano. La enfermedad Alzheimer es un misterio, una de tantas que la medicina moderna no ha podido encontrar una cura.

El proceso fue desafiante para comprender muchos aspectos de ensayos de investigación y medicamentos novedosos, requiriendo gran esfuerzo de los autores para entender, sintetizar y redactar la monografía como tal.

Está dividida en cuatro capítulos; en el primero se muestra el panorama actual del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el segundo encontramos los métodos diagnósticos novedosos, en el tercero las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas recientes y en el cuarto capítulo se realizó un análisis, fundamentado en lo descrito en los capítulos anteriores, que fue formulado por los autores en donde se presentan las ideas fundamentales que fueron encontradas durante la revisión de la literatura disponible.

Al terminar, se tienen sentimientos encontrados porque no hay mucha claridad del impacto de todos estos avances en la vida de pacientes con enfermedad Alzheimer. Sin encontrar un tratamiento efectivo, todas las investigaciones son esperanzas de aún lograrlo próximamente.

Por lo que los invitamos a leer esta interesante monografía.

Msc. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Revisora.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo con gran impacto social y económico que disminuye la funcionalidad e independencia de los pacientes, compuesto por cambios neuropatológicos específicos y un síndrome clínico que se caracteriza por amnesia, un deterioro cognitivo leve, moderado o severo, que puede progresar a demencia. Al inicio de su estudio, la EA solo podía diagnosticarse de manera clínica-patológica, con evidencia *post-mortem* de ovillos neurofibrilares y placas seniles¹. Actualmente, los cambios fisiopatológicos asociados a EA se aprecian en imágenes cerebrales que muestren atrofia y depósitos cerebrales de proteína tau y amiloide beta ($A\beta$), además de hipo metabolismo medido por tomografía por emisión de positrones (PET), así como cuantificación de proteína tau en líquido cefalorraquídeo (LCR).²

La constante investigación de la EA ha permitido un entendimiento mayor de la patogenia de dicha enfermedad a lo largo de los años, aun así, los tratamientos actuales se dirigen únicamente hacia los síntomas.³ Inhibidores de colinesterasa como donepezilo, rivastigmina y galantamina aportan mejoría en funciones cognitivas y actividades de la vida diaria. La memantina, antagonista glutaminérgico, tiene un pequeño beneficio en la gravedad de problemas de comportamiento, así como el estado de ánimo.⁴ Para los 9.9 millones de personas que desarrollan demencia cada año, siendo la EA la primera causa, no hay disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad. Otro desafío es realizar un diagnóstico temprano, con la intención de recibir tratamiento precoz que reduzca la discapacidad a largo plazo.⁵

Por lo tanto, se hace necesario investigar: ¿cuáles son los avances en el diagnóstico y medidas terapéuticas del paciente con enfermedad de Alzheimer? Para ello, los investigadores deciden realizar una monografía de tipo compilatoria, diseño descriptivo. Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones en línea, con 5 años de antigüedad, en español e inglés, en plataformas como PubMed, Hinari, *Google Scholar*, entre otras. Se priorizó la revisión de metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados fases 2 y 3, por la relevancia y nivel de evidencia que estos aportan a la presente investigación. Los términos utilizados para la búsqueda están descritos en el Anexo 3. Se realizó una lectura crítica de las fuentes encontradas, organizando la información pertinente en el gestor bibliográfico Mendeley. Luego, se sintetizó la información en tres capítulos para responder a los objetivos específicos de la investigación.

El primer capítulo se centra en el panorama actual de diagnóstico y tratamiento de la EA, incluyendo una breve reseña histórica de la enfermedad. En el segundo y tercer capítulos describen, respectivamente, los métodos diagnósticos y medidas terapéuticas novedosas que los autores lograron identificar. Finalmente, se elabora un cuarto y último capítulo, para un análisis crítico de la información detallada en esta monografía.

A través del presente estudio, los autores concluyen que los avances en el diagnóstico y tratamiento de la EA se ven limitados por el diagnóstico en fases tardías de la enfermedad. Sin embargo, las investigaciones sobre estudio genético, biomarcadores séricos y radiología especializada permitirían un diagnóstico más temprano. Respecto a tratamientos, se encuentra en desarrollo el campo de los anticuerpos monoclonales, así como el uso para tratamiento de EA de medicamentos aprobados para otras patologías.

Planteamiento del problema

Descripción del problema

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome compuesto por cambios fisiopatológicos asociados a síntomas de amnesia y deterioro cognitivo leve, moderado o severo, que progresa a demencia. Al inicio, la EA era un diagnóstico clínico patológico. Dicho enfoque presentaba ciertas desventajas como la ausencia de certeza hasta la evaluación *post-mortem*, poco discernimiento con otros trastornos neurocognitivos y un diagnóstico en fases tardías de la enfermedad. Con el tiempo se introdujeron pruebas de laboratorio y de imagen en el estudio de pacientes con probable EA, como la observación, por métodos de imagen, de atrofia y depósitos cerebrales de proteína tau y A β , así como hipometabolismo en una tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la medición de proteína tau en líquido cefalorraquídeo. Dichos métodos agregaron distintos grados de certeza al diagnóstico de EA en su fase clínica y facilitaron su discernimiento en relación con otras patologías con manifestaciones similares como la demencia frontotemporal o la demencia por cuerpos de Lewy.¹

Sin embargo, el diagnóstico temprano de la enfermedad sigue siendo un reto para el campo de la neurología. Respecto al tratamiento, existen dos terapias farmacológicas aprobadas por la *Food and Drugs Administration* (FDA): los inhibidores de la colinesterasa, específicamente donepezilo, rivastigmina y galantamina, y la memantina, un antagonista de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA). Ambas estrategias se encaminan al tratamiento sintomático de la enfermedad.² Se han realizado estudios dirigidos a la modificación de la enfermedad con resultados insatisfactorios. El hecho de que dichos estudios hayan sido realizados en pacientes en fase leve o moderada de la enfermedad ha conducido a un aumento en el interés en las medidas terapéuticas orientadas a la prevención secundaria e incluso primaria de la enfermedad³. Los anticuerpos monoclonales han sido los preferidos para este tipo de estudios, sin embargo, la falta de herramientas para hacer un diagnóstico preclínico de la EA ha sido la limitación principal en estos casos. También existen estrategias no farmacológicas para mejorar el estilo de vida.⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2015, 47 millones de personas padecían demencia, con la EA como primera causa, por lo que compone un problema creciente de salud, conforme aumenta la esperanza de vida de la población. Se estima que 9.9 millones de personas desarrollan demencia cada año, con un 71% de los casos esperados en países de ingresos bajos y medios, donde vive el 60% de personas con demencia.⁵ La incidencia de EA aumenta exponencialmente con la edad hasta alcanzar un punto de inflexión a los 85 años. Se

ha reportado que las personas mayores de 65 años sobreviven un promedio de 4 a 8 años después del diagnóstico de EA, pero podrían vivir hasta 20 años más sin EA.⁶

Actualmente, los esfuerzos investigativos buscan estrategias terapéuticas orientadas a modificar el curso de la enfermedad, como el anticuerpo monoclonal donanemab, que apunta a los depósitos de beta amiloide y conduce a una mejora en el desenvolvimiento cognitivo y actividades diarias, aunque sus efectos a largo plazo siguen en estudio⁷. Además, se han desarrollado métodos para el diagnóstico temprano con el uso de biomarcadores en sangre como la medición sérica de beta amiloide y proteína tau, o las pruebas de microARN como parte de la prevención primaria y secundaria⁸. Además, con la magnitud del problema a nivel mundial, el uso de métodos para el diagnóstico temprano y la prevención primaria y secundaria sería de especial interés para la salud pública.⁹

Delimitación del problema

El presente estudio pretende recopilar la información disponible en la actualidad sobre el diagnóstico y las medidas terapéuticas de la EA. Asimismo, permitirá la discusión sobre las tendencias terapéuticas y métodos diagnósticos en desarrollo, tomando en cuenta el estadio de la enfermedad y el cuadro clínico. El resultado final será un recurso de beneficio para los profesionales de la salud en el área asistencial y de investigación, quienes encontrarán en la presente investigación, una compilación de estudios para renovar la atención a los pacientes que padezcan esta enfermedad, lo que supone un beneficio indirecto para ellos.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los avances en el diagnóstico y las medidas terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer en los últimos 5 años a nivel mundial?

Objetivos

General

Describir los avances en el diagnóstico y las medidas terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer en los últimos 5 años a nivel mundial.

Objetivos específicos

1. Determinar qué criterios diagnósticos y medidas terapéuticas son utilizados en el año 2022 para la enfermedad de Alzheimer.
2. Identificar los métodos diagnósticos novedosos, desde 2017 hasta 2022, para los distintos estadios de la enfermedad de Alzheimer.
3. Exponer las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que se encuentran en estudio desde 2017 hasta 2022 para los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Método y técnicas

Para describir los avances en los últimos 5 años en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer a nivel mundial, se utilizó una monografía tipo compilación, con diseño descriptivo.

Para la búsqueda de información, se utilizaron los descriptores especificados en el Anexo 1. Se incluyeron términos en español y en inglés, y se procuró eliminar distractores, como patologías similares, que no se encuentran dentro del planteamiento de esta investigación. Dichos descriptores fueron introducidos en los metabuscadores *NCBI-PubMed*, *Medline* y *Cochrane*. Los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta fueron los estudios publicados dentro de los últimos 5 años y que presentaran afinidad a los objetivos de investigación. Esto último fue determinado por ambos investigadores por medio de la lectura y análisis de los resúmenes o abstractos de dichos estudios. En el proceso de selección de estudios, se realizó una selectiva búsqueda bibliográfica independiente, en la cual se incluyeron textos completos, resúmenes, artículos y ensayos clínicos, según los criterios de inclusión.

La información obtenida de la revisión bibliográfica se organizó de manera que se expusiera inicialmente el panorama actual del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y las medidas terapéuticas utilizadas. Posteriormente se procedió a exponer las medidas terapéuticas y avances diagnósticos que se encuentran actualmente en desarrollo y sus resultados. De esta manera se estructuró la información en los capítulos que se describen a continuación:

1. Panorama actual del diagnóstico y las medidas terapéuticas para pacientes con enfermedad de Alzheimer
2. Métodos diagnósticos novedosos: análisis genético, biomarcadores y estudios de imagen
3. Medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas recientes
4. Análisis

Contenido Temático

Capítulo 1. Panorama actual del diagnóstico y las medidas terapéuticas para el paciente con enfermedad de Alzheimer

SUMARIO

- Evolución histórica de Enfermedad de Alzheimer
- Patogénesis
- Criterios de diagnóstico actual
- Medidas terapéuticas actuales para el paciente con enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia, descrita por primera vez en 1906. Desde entonces, ha evolucionado de un diagnóstico *post mortem* a una entidad clínico-patológica con distintos estadios, los cuales se establecen con criterios clínicos, biomarcadores y estudios de imagen. El tratamiento actual para EA se dirige a los síntomas, sin medidas terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad. A continuación, se presenta el panorama actual de diagnóstico y tratamiento de EA.

1.1. Evolución histórica de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome compuesto por cambios fisiopatológicos y elevación de biomarcadores, como placas de (A β) y proteína tau patológica, asociados a síntomas de amnesia y deterioro cognitivo. Sin embargo, esta definición ha cambiado a lo largo de la historia.¹⁰

La palabra “demencia” tiene un origen latín: se compone del prefijo ‘de’, que significa privación o pérdida, la raíz ‘ment’, que significa mente, y el sufijo ‘ia’, que indica un estado. Por lo tanto, la palabra demencia indica “un estado de pérdida de mente”. Algunos filósofos como Pitágoras, Hipócrates y Platón describieron un declive en las funciones mentales de personas de edad avanzada, pero fue Aretheus, un médico turco, quien describió la demencia como una entidad crónica e irreversible. Durante la Edad Media, las alteraciones cognitivas se atribuyeron a causas sobrenaturales: castigo divino, brujería, y posesiones sobrenaturales. En la Edad Moderna, Pinnel y Esquirol fueron los primeros en describir la demencia como un diagnóstico.¹¹

Alois Alzheimer, pionero en la investigación de demencia, observó y caracterizó a la paciente Auguste Deter. A los 51 años, Auguste inició con pérdida de la memoria de progresión rápida y según su esposo, descuidó tareas del hogar y se volvió incapaz de cocinar. Asimismo,

presentaba dificultad para escribir o mantener una conversación coherente, deambulaba sin rumbo por las calles, se volvió conflictiva y lloraba por horas durante la noche. Por lo tanto, fue admitida a un hospital psiquiátrico, donde el doctor Alzheimer identificó diversos síntomas: podía reconocer ciertos objetos, como un cigarrillo o un lápiz, pero, unos momentos después, era incapaz de recordar los mismos objetos. El esposo de la señora Auguste fue eximido de todos los costos de hospitalización, a cambio de otorgarle al doctor Alzheimer el expediente médico de su esposa, así como su cerebro después de su muerte. Auguste agravó progresivamente, hasta que perdió toda habilidad cognitiva y falleció a los 55 años, debido a neumonía y septicemia.¹¹

En 1906, Alzheimer realizó un estudio *post mortem* del cerebro de Auguste, encontrando una corteza cerebral adelgazada y con placas seniles, así como ovillos en las fibras nerviosas. En esa época, se habían descrito placas seniles en pacientes mayores de 70 años, pero los ovillos neurofibrilares eran un nuevo hallazgo. Se realizó la publicación de caso sobre una paciente de 55 años con “un desorden cognitivo progresivo, con síntomas neurológicos, alucinaciones, delirio y discapacidad social psicológica”, asociado a placas seniles, ovillos neurofibrilares y alteraciones ateroescleróticas en biopsia cerebral. Sin embargo, fue Emil Kraepelin, profesor de Alzheimer, quien nombró este síndrome de demencia presenil como “Enfermedad de Alzheimer” en una publicación realizada en 1910.¹¹

Fue hasta 1963 que Terry y Kidd sometieron tejido cerebral de dos pacientes con EA avanzada a microscopía electrónica y describieron los ovillos neurofibrilares de manera más detallada. En 1968, Blessed et al describieron una asociación entre mediciones cuantitativas de demencia y cambios patológicos en tejido cerebral¹². Para 1984, Glenner y Wong identificaron la proteína amiloide como el mayor componente de las placas seniles, y en 1985 fueron Brion et al. quienes establecieron que la proteína tau es el componente principal de los ovillos neurofibrilares. Dichos estudios permitieron caracterizar la EA a nivel molecular, permitiendo enfoques neuropatológicos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.³

Al mismo tiempo, en 1984, se publicaron criterios por parte del *National Institute on Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA). Se definió la EA como una entidad clínico-patológica, caracterizada por la aparición gradual de un desorden cognitivo, comúnmente de la memoria, que lleva a que la persona sufra una discapacidad funcional para las actividades diarias y sea identificada como una persona con demencia. Al descartar etiologías comunes de demencia, podía etiquetarse como EA probable y solamente podía comprobarse el diagnóstico definitivo luego de la identificación de placas neuríticas de amiloide y ovillos neurofibrilares de tau en el estudio cerebral post mortem.³

En los años siguientes, se hallaron ciertos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, como el A β 42, tau total (t-Tau) y tau fosforilado (p-Tau, del inglés *phosphorylated Tau*), además del descubrimiento de la utilidad de PET en 2004. Dichos hallazgos cambiaron el paradigma de la EA, identificando pacientes con disociación entre los datos clínicos y de biomarcadores o imágenes. Por lo tanto, Jack et al plantearon un modelo de cronología teórica sobre el desarrollo de EA, la cual indica que los depósitos de amiloide son el primer suceso, seguido de la acumulación de ovillos neurofibrilares de tau y luego, se altera la estructura cerebral mostrando atrofia del hipocampo y cortical. Todos estos hallazgos preceden a las alteraciones de memoria, que progresa a un deterioro cognitivo leve o moderado, pero finalmente se alcanza la demencia.³

Debido a los nuevos hallazgos, surgió la necesidad de actualizar los criterios de definición de EA. Por lo tanto, en 2011, el *National Institute on Aging y Alzheimer Association* (NIA-AA) revisaron los criterios de 1984 y crearon nuevas recomendaciones diagnósticas, estableciendo que la EA puede presentarse en tres espectros: preclínica asintomática, prodrómica con ciertos síntomas y manifiesta, caracterizada por la presencia de demencia. Estos espectros van emparejados con varias combinaciones de biomarcadores para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico¹. En el 2018, NIA-AA publicaron un marco de investigación para unificar las guías del 2011 con nuevos métodos diagnósticos y determinar criterios para llevar a cabo investigación observacional e intervencionista, mas no para el cuidado clínico.³

1.2. Patogénesis

La patogenia de la EA sigue siendo un tema de investigación y constantes descubrimientos. Una de las hipótesis principales sobre su origen señala la acumulación de proteínas defectuosas como amiloide beta y proteína tau como responsables de la EA. Según esta hipótesis, la EA está causada por una acumulación de A β en el cerebro. La A β es una molécula resultante del metabolismo de la proteína precursora de amiloide ([APP], del inglés *amyloid precursor protein*). La APP es una proteína transmembrana expresada en el tejido neuronal, implicada en la adhesión de las conexiones sinápticas. Normalmente el metabolismo de la APP, mediado por secretasas alfa, beta y gamma, se divide en vías amiloidogénicas y no amiloidogénicas. En la vía no amiloidogénica, mayormente metabolizada por las secretasas alfa ADAM9, 10 y 17, el fragmento extracelular de la APP se libera como APP soluble alfa mientras que el fragmento transmembrana, denominado C83, es procesado por gamma secretasas como presenilina 1 y 2 (PSEN 1 y 2), nicastrina, PEN2 y A β 1. La vía amiloidogénica es inicialmente mediada por el complejo formado por la secretasa beta, BACE1, y las gamma secretasas. El resultado de este proceso es la APP soluble beta y un fragmento transmembrana denominado C99, el cual es posteriormente escindido por una gamma secretasa en puntos variables de la

molécula, formando péptidos amiloides de diferentes longitudes. Los A β con 42 (A β 42) y 40 (A β 40) aminoácidos conforman los principales productos cerebrales de la vía amiloidogénica. La hidrofobicidad de los monómeros de A β 42 predispone a su agregación en especies oligoméricas de A β que se añaden y desarrollan resistencia a la degradación hidrolítica, formando placas amiloides cerebrales cruciales en la disfunción sináptica observada en la EA.¹³

La proteína tau actúa estabilizando la estructura de los microtúbulos y se encuentra implicada también en la plasticidad neuronal. Tau se expresa a partir del gen MAPT (del inglés *microtubule associated protein tau*, proteína tau asociada a microtúbulos) en el cromosoma 17. A partir de su traducción, puede sufrir varias modificaciones que modulan su función dentro de cuadros fisiológicos y fisiopatológicos. La hiperfosforilación de tau, común en las fases tempranas de la EA, afecta la unión de tau a los microtúbulos y promueve su agregación en forma de ovillos neurofibrilares. Los efectos fisiopatológicos de la hiperfosforilación de tau han llevado a considerar a esta proteína como biomarcador.¹³

La acumulación de A β puede ser un desencadenante de la formación de especies defectuosas de tau, que ejerce retroalimentación en la disfunción neuronal, según se ha comprobado en estudios en animales, los cuales demostraron que la presencia de alteraciones en tau no induce alteraciones en los A β . Sin embargo, la presencia de placas de A β se encuentra asociada a la hiperfosforilación de tau. A su vez, la hiperfosforilación de tau se ha establecido como un factor determinante en la neurotoxicidad de las placas de amiloide, como se ha observado en estudios *in vitro* que demuestran que la eliminación de Ttau previene la muerte neuronal inducida por A β .¹³

Muchas formas de EA de inicio temprano se encuentran asociadas a mutaciones en genes relacionados con la proteína precursora de amiloide y su metabolismo (APP, PSEN1, PSEN2). En el caso de la EA de inicio tardío, la acumulación de A β se puede explicar por una falla en los mecanismos de aclaramiento de A β ; tales como el aclaramiento por medio de la barrera hemato-encefálica, consumo celular, degradación enzimática o, aclaramiento vía líquido cerebral intersticial, que son afectados en diferentes grados por la inflamación crónica o la presencia de predisposición genética.¹⁴

A pesar de la existencia de la EA de inicio temprano, típicamente la EA se encuentra asociada al envejecimiento. Dicha consideración obliga a incursionar en los mecanismos del envejecimiento. En términos generales las teorías del envejecimiento se dividen en dos grandes grupos, las que responsabilizan a la acumulación de lesiones aleatorias y las que se enfocan en la limitada capacidad de mitosis a lo largo de la vida. Dado que en el cerebro no ocurre la mitosis

con la misma frecuencia en que ocurre en otros órganos, es más probable que la acumulación de lesiones celulares sea responsable de esta asociación. La formación de especies tóxicas de amiloide beta, una molécula fuertemente asociada a la evolución de la EA, por culpa de estas lesiones aleatorias explica la conexión entre el envejecimiento y la EA. Debido a que la EA no aparece invariablemente con el envejecimiento, su patogenia no puede ser simplemente explicada por la edad¹⁵. Otros enfoques asocian algunas enfermedades infecciosas, específicamente a las reacciones inflamatorias con el apareamiento de la EA. Según esta hipótesis, la inflamación crónica es un factor promotor de la neurodestrucción por medio de la disminución de la capacidad de aclaramiento de proteínas anormales, reducción de sinaptogénesis y fagocitosis, y causa de la muerte neuronal. Algunos agentes infecciosos, como el virus herpes humano 1, virus herpes humano 2, citomegalovirus o el virus de la hepatitis C y sus efectos inflamatorios, se encuentran asociados a la EA.¹⁶

La apolipoproteína E (APOE) es una glicoproteína de 34 kDA con un rol importante en el transporte de amiloide en el parénquima cerebral. Existen tres variantes comunes de la APOE: los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. La APOE $\epsilon 4$ representa un riesgo aumentado de sufrir EA de inicio tardío. Estudios *post mortem* del cerebro de pacientes con EA muestran que la APOE $\epsilon 4$ se asocia a un aumento de acumulación de $A\beta$, placas de depósito en el parénquima cerebral y oligómeros neurotóxicos de $A\beta$. Aunque no todos los pacientes homocigotos para APOE $\epsilon 4$ desarrollarán EA, su presencia sobrepasa el factor protector de la APOE $\epsilon 2$ o APOE $\epsilon 3$. El alelo $\epsilon 2$ posee cierto grado protector frente a la EA dado que reduce el número de placas neuríticas, mientras que $\epsilon 3$ juega un papel neutral en la patogenia de la enfermedad.¹⁷

Otra de las hipótesis implicadas en la patogenia de la EA introduce la disfunción de las vías colinérgicas del cerebro desde fases tempranas de la enfermedad. Esta teoría es reforzada por la utilidad de los inhibidores de la colinesterasa como tratamiento de la EA. La evidencia señala que la disfunción de las vías colinérgicas del cerebro inicia en las neuronas presinápticas, señalando el núcleo basal de Meynert como sitio anatómico de daño inicial en la EA. Varios estudios señalan que la presencia de ovillos neurofibrilares en el núcleo basal de Meynert constituye un estímulo inicial para la disfunción de las vías colinérgicas, lo que asocia esta hipótesis con la hipótesis amiloide de la EA. El papel de la acetilcolina en la fisiopatogenia de la EA se apoya en estudios que señalan que el uso de anticolinérgicos en pacientes de la tercera edad se asocia a una menor función cognitiva y un deterioro de la memoria, lo que puede ser explicado por el papel que tiene la acetilcolina en potenciar el hipocampo a largo plazo, componente de la memoria y el aprendizaje.¹⁸

Estos avances y descubrimientos han abierto la brecha para un mejor entendimiento de la EA. Sin embargo, aún quedan muchos aspectos de la patología por descifrar y tratamientos por encontrar que retrasen su progresión o lleven a una cura.

1.3. Criterios de diagnóstico actual

1.3.1. Criterios clínicos de diagnóstico

En la práctica, dado que la EA es la principal causa de deterioro cognitivo y demencia en la población de la tercera edad, su diagnóstico inicia con el reconocimiento de dicho deterioro cognitivo. La demencia es un síndrome clínico caracterizado por deterioro progresivo en dos o más aspectos cognitivos, incluyendo el lenguaje, la memoria, las funciones ejecutivas o visuoespaciales, personalidad y comportamiento. Estas deficiencias limitan la habilidad de los pacientes para realizar actividades cotidianas, como el trabajo o la vida doméstica.¹⁹

Según el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales*, quinta edición (DSM-5, por sus siglas en inglés), el deterioro cognitivo se divide en leve y severo. Ambos se caracterizan por presentar un deterioro cognitivo una o dos desviaciones estándar debajo de lo normal, de acuerdo con una prueba cognitiva, que no se debe a *delirium* u otro desorden médico o psiquiátrico. El deterioro severo se diferencia del leve en que este último no interfiere con la independencia del paciente en tareas de la vida diaria, como manejar las finanzas o conducir. A diferencia de versiones anteriores del DSM, esta versión no incluye la disfunción en la memoria como uno de los criterios diagnósticos para deterioro cognitivo debido a que formas atípicas de EA y algunos tipos de demencias distintos a la EA, como la demencia vascular o la frontotemporal, se presentan con menor frecuencia con este síntoma.²

El NIA-AA cuentan con sus propios criterios para el diagnóstico de demencia, que además consideran la EA en sus tres estadios principales: preclínica, prodrómico y EA manifiesta. Como se resume en el anexo 2, estos criterios no consideran el deterioro de la memoria como único determinante del diagnóstico de demencia. En vez de eso, se busca el deterioro en dos componentes cognitivos o un componente cognitivo y uno de comportamiento con deterioro de la funcionalidad diaria. Los criterios de la NIA-AA reconocen también la utilidad de los biomarcadores que han demostrado suficiente sensibilidad, especificidad y validez. Existen dos biomarcadores de neurodegeneración con estas características: la atrofia mesial del lóbulo temporal y el hipometabolismo con predominancia posterior e involucramiento del giro cingulado posterior en tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET por sus siglas en inglés). La concentración baja de AB en líquido cefalorraquídeo (LCR) y la positividad de una PET amiloide también son biomarcadores aceptados en el diagnóstico de EA.²

El diagnóstico de la fase preclínica o asintomática de la EA aún es un reto. Siguiendo la teoría amiloide de la patogenia de la EA, los depósitos de A β pueden iniciar a acumularse años, o incluso décadas, antes de la aparición de la EA sintomática. La acumulación del A β en el cerebro puede disminuir su consideración en el LCR. Sin embargo, los depósitos de amiloides en pacientes asintomáticos no se asocian invariablemente con la aparición de EA por lo que, en este estadio de la fase preclínica, se considera al paciente asintomático en riesgo de desarrollar EA². En etapas más avanzadas de la fase preclínica de la EA, se positivizan otro tipo de biomarcadores que tienen mayor utilidad diagnóstica, como la disminución de tau en LCR, hipometabolismo del giro cingulado posterior en FDG-PET y adelgazamiento de la corteza, mientras el paciente se mantiene asintomático. En etapas aún más avanzadas, el paciente puede notar síntomas sin cambios en el resultado de pruebas de función cognitiva como la “*Montreal Cognitive Assessment* (Evaluación cognitiva Montreal, MoCA por sus siglas en inglés)” o el “*Mini-Mental Status Examination* (Mini Examen del Estado Mental, MMSE por sus siglas en inglés)”. Este estadio es conocido como fase prodrómica de la EA. La principal limitación del diagnóstico en esta fase es que no existen métodos para una selección adecuada de pacientes que sean sometidos a los estudios de imagen mencionados mientras continúen asintomáticos. Además, el diagnóstico de la EA preclínica puede suponer una carga emocional importante para el paciente, al considerar que no se cuenta con terapias modificadoras de la enfermedad en este estadio.⁵

En el caso de la disfunción cognitiva leve, es importante la exclusión de causas metabólicas o estructurales de demencia como deficiencias de vitamina B12, folatos o alteraciones en los niveles de glucosa, hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), función renal y función hepática. Aunque las pruebas cognitivas y los biomarcadores se encuentran disponibles, el diagnóstico de disfunción cognitiva leve cuenta con un componente subjetivo por parte del médico. En estos pacientes, se espera una disminución en las funciones cognitivas, de memoria, de lenguaje y ejecutivas en comparación con sus niveles previos o lo esperado para la edad y el nivel educativo, independientemente de si la familia es capaz de notarlo o no. En esta fase de declive cognitivo, medido de manera objetiva con pruebas de valoración cognitiva como la MoCA o MMSE, el paciente conserva la autonomía y es un miembro funcional de la sociedad.⁵

1.3.2. Biomarcadores e imágenes

El papel de los biomarcadores en el diagnóstico de la EA, aunque con utilidad demostrada, sigue estando en discusión. El A β en LCR y la PET, que han demostrado suficiente especificidad y sensibilidad para apoyar el diagnóstico de la EA, no son adecuados para hacer dicho diagnóstico por sí solos. Se propone que la patología de la EA puede ser identificada solamente

por la presencia de alteraciones en la memoria y la evidencia de depósitos de A β por medio de biomarcadores en LCR o en imagen. Sin embargo, la alteración de la memoria no es propia de la EA, limitando esta propuesta a confiar en los biomarcadores como método diagnóstico por sí solos. Dadas estas limitaciones, los biomarcadores continúan siendo un tema de estudio con el fin de encontrar métodos diagnósticos más precisos y con mayor utilidad en fases tempranas de la EA, momento en el cual los síntomas son incluso más inespecíficos.⁵

Para la realización de PET amiloide, se inyecta un agente trazador radiomarcado y luego los pacientes son sometidos a un PET escáner que detecta A β como placas de depósito en el cerebro. Según un estudio del 2012, este método tiene una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%. Los ligandos aprobados para este estudio son florbetapir, florbetaben y flutemetamol. Sin embargo, el estudio tiene un alto costo que no suele ser cubierto por compañías aseguradoras. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes que se someten a este estudio por imagen, son participantes de ensayos clínicos.¹⁹

Asimismo, existe el análisis de LCR para detectar A β -42, péptido tau hiperfosforilado y t-Tau. Sin embargo, tiene ciertas desventajas: alcanza una exactitud diagnóstica de 85-90%, conlleva riesgos e inconvenientes debido al proceso invasivo de una punción lumbar y puede tomar semanas en obtenerse un resultado. Aun así, se considera que no hay diferencia estadística para el uso de PET o A β en LCR para el diagnóstico de EA en el contexto clínico adecuado. Por lo tanto, la mejor prueba para cada paciente debe ser individualizada según la disponibilidad, costos y la preferencia del mismo paciente, así como del proveedor de salud.¹⁹

1.3.3. Otras consideraciones diagnósticas

La EA de inicio temprano, o precoz (EAIP) se presenta en pacientes menores de 65 años, siendo esta la causa más común de demencia neurodegenerativa de inicio temprano. Sin embargo, suele ser de presentación atípica y difícil diagnóstico, retrasando hasta 1.6 años el diagnóstico en comparación a pacientes mayores. Al ser pacientes más jóvenes, presentan menor incidencia de comorbilidades como diabetes, obesidad o trastornos circulatorios. No obstante, suelen asociarse a mayor prevalencia de lesión cerebral traumática que reduce la edad de inicio de demencia. También experimentan mayores problemas psicosociales, como una pérdida inesperada de su independencia y duelo al sentir que la demencia no corresponde a su edad joven. El curso de la enfermedad suele ser agresivo, y presentar variantes focales no amnésicas, como apraxia, afasia, agnosia o deficiencia ejecutiva. De manera correspondiente, se han descrito variantes fenotípicas según la afectación principal en síntomas y neuroimagen:

afasia progresiva primaria de variante logopénica, atrofia cortical posterior, apraxia ideomotora progresiva y la variante frontal de EA.²⁰

Cuando se sospecha de EAIP, suele asociarse la preocupación de un componente genético de la enfermedad. alguna mutación debe sospecharse cuando un padre presenta EAIP a una edad similar que el paciente, aunque un antecedente familiar de EA luego de los 65 años no tiene significancia. Sin embargo, solo el 11% de pacientes con EAIP, que representan cerca de 0.6% de la totalidad de pacientes con EA, presentan alguna mutación autosómica dominante asociada a la enfermedad²⁰. Se reportan estudios con una prevalencia de mutaciones de APP de 0.8%, para PSEN1 de 1.1% y hasta 13% para PSEN2. Además, la presencia del alelo para APOE ε4 disminuye la edad de inicio de EA, mientras que el alelo APOE ε3 suele asociarse a variantes fenotípicas de EAIP. Por lo tanto, al encontrar un paciente con presentación de edad o síntomas atípicos de EA, puede considerarse un estudio genético que valore dichas mutaciones.²¹

1.4. Medidas terapéuticas actuales para el paciente con enfermedad de Alzheimer

En la actualidad, la terapia farmacológica autorizada por la FDA para la EA se compone de dos grupos farmacológicos. El primer grupo se trata de inhibidores de la colinesterasa, específicamente donepezilo, rivastigmina y galantamina. El segundo grupo está constituido solo por la memantina, la cual es un antagonista del receptor de NMDA aprobado para los casos moderados y severos. Aunque no está aprobada por la FDA, la huperzina A también se utiliza para el tratamiento de la EA con resultados diversos. Se ha contemplado el uso de antiinflamatorios no esteroideos siguiendo la hipótesis de que la EA es causada, al menos en parte, por la inflamación crónica. Sin embargo, estos estudios no han demostrado mayor beneficio.¹⁹

Los inhibidores de la colinesterasa se consideran un tratamiento sintomático más que modificador de la enfermedad. No obstante, se ha observado que la terapia a largo plazo con este grupo de fármacos y las dosis altas se asocian a un retraso en la institucionalización de los pacientes con EA y a una percepción menor de la carga para los cuidadores. También se ha registrado una mejoría en los síntomas cognitivos y de comportamiento en un plazo inicial de 3 a 6 meses de tratamiento. A pesar de sus beneficios, es común la insuficiente prescripción de estos medicamentos.²²

El uso de medicamentos colinérgicos tiene como base la implicación de la disfunción colinérgica en el cuadro clínico de la EA. El donepezilo, el inhibidor más utilizado de la colinesterasa ha demostrado ser un medicamento con buena relación costo-beneficio que aporta

mejorías en las funciones cognitivas y en la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria de los pacientes con EA leve, moderada y severa, aunque no ha manifestado beneficio en los síntomas conductuales. Se recomienda el inicio de su uso con una dosis de 5 mg al día, para aumentar la dosis a 10 mg por día en 4 a 6 semanas. Después de al menos 3 meses de tratamiento con dicha dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 23 mg por día. El aumento de la dosis se asocia con un aumento de los efectos adversos, aunque también ha demostrado ser eficaz en la reducción de síntomas en pacientes con EA leve y moderada. Existe preocupación respecto al uso de inhibidores de la colinesterasa en pacientes con EA severa debido al posible aumento del declive cognitivo. En general, el donepezilo, como otros fármacos colinérgicos, puede ser discontinuado en presencia de efectos adversos como diarrea, agitación, náusea e insomnio¹⁸. La galantamina es otro inhibidor de la colinesterasa que se administra en esquemas de 8 a 12 mg dos veces al día, o de 16 a 24 mg una vez al día en el caso de tabletas de acción extendida. Junto con la rivastigmina, han demostrado tener una menor tolerabilidad con respecto al donepezilo²³. La rivastigmina se administra en esquemas de 3, 4.5 y 6 mg al día. Existe un sistema transdérmico en forma de parche para la liberación de rivastigmina que ha demostrado tener menores efectos secundarios en comparación al donepezilo, galantamina y rivastigmina oral.²⁴

La memantina es un antagonista glutaminérgico que se administra en dosis de 20 mg al día y es indicado en pacientes con EA moderada y severa. Cuenta con poca frecuencia de efectos adversos en comparación con dosis altas de donepezilo u otros inhibidores de la colinesterasa, por lo que es uno de los medicamentos más tolerables en todas las fases de la EA. Aun con estas ventajas, los inhibidores de la colinesterasa han demostrado una eficacia global mejor que la memantina en pacientes con EA leve o moderada, por lo que la memantina es un fármaco mayormente considerado en la EA moderada y severa. Recientemente, ha obtenido mayor apoyo el uso de memantina en combinación con donepezilo que el uso de memantina sola; la comparación de resultados de estudios aleatorizados sugiere que esta terapia combinada tiene un mayor efecto en mejorar las actividades de la vida diaria del paciente con EA.²⁵

La huperzina A es un inhibidor reversible y selectivo de la colinesterasa descubierto en China que ha justificado su uso por su efecto positivo en la función cognitiva del paciente con EA leve y moderada, en niveles similares a los esperados por otros inhibidores de la colinesterasa, además de la relativamente baja frecuencia de efectos adversos, los cuales disminuyen aún más conforme aumenta la duración del tratamiento²⁶. Esta droga no se encuentra aprobada por la FDA para su uso en la EA y, uno de los inconvenientes en su uso, es la escasez de estudios estadísticamente significativos que realicen comparaciones con otros fármacos inhibidores de la colinesterasa para evidenciar su utilidad y costo-efectividad.²⁷

La terapia no farmacológica de la EA incluye el control de los riesgos cardiovasculares. El aceite de pescado, por su aporte de omega-3, se ha asociado a una mejoría de la memoria, tanto por su beneficio cardiovascular como por la interacción directa con la enfermedad. La implementación de dieta mediterránea y la práctica de ejercicio aeróbico regular por períodos prolongados se encuentran asociadas a un menor declive de las funciones cognitivas.¹⁹

La influencia que tiene la adherencia a la dieta mediterránea en la prevención y la evolución de la EA ha obtenido resultados inconsistentes en distintos ensayos clínicos. En general la información señala que la dieta mediterránea es un factor protector para la EA: la explicación de esto puede ser por el control de los riesgos cardiovasculares que a largo plazo mejora la perfusión cerebral. En segundo lugar, la dieta mediterránea contiene cantidades abundantes de antioxidantes como vitamina E, vitamina C y polifenoles. Dado que los radicales libres forman parte de los mecanismos de envejecimiento del sistema nervioso central, tiene sentido que la suplementación de antioxidantes tenga cierto efecto preventivo en la EA.¹⁰ La dieta mediterránea también se asocia a una menor concentración de biomarcadores inflamatorios que podría asociar sus efectos benéficos con la hipótesis que dicta que la EA tiene su inicio en la neuroinflamación crónica. La dieta mediterránea también se encuentra asociada a una menor incidencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, que son factores de riesgo conocidos para EA, por lo que el efecto protector de la dieta puede estar asociado al control de factores de riesgo bien establecidos. Como se mencionó, el apego a la dieta mediterránea tiene un efecto mayor cuando se acompaña de actividad física aeróbica moderada y constante; los hallazgos señalan que el efecto de la actividad es mayor cuando esta inicia en fases tempranas de la EA o como prevención.²⁸

Las medidas terapéuticas disponibles para el manejo de la EA se encuentran casi irremediablemente orientada a la fase sintomática de la enfermedad y las medidas preventivas no farmacológicas no han demostrado resultados suficientemente consistentes, por lo que las investigaciones se dirigen a la búsqueda de fármacos diseñados para su uso durante fases asintomáticas de la enfermedad una vez superado el obstáculo de un diagnóstico temprano de la EA.

Capítulo 2. Métodos diagnósticos novedosos: análisis genético, biomarcadores y estudios de imagen

SUMARIO

- **Análisis genético en pacientes con enfermedad de Alzheimer**
- **Biomarcadores para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer**
- **Estudios de imagen para diagnóstico de enfermedad de Alzheimer**

La investigación de métodos diagnósticos novedosos tiene múltiples enfoques. A través del estudio genético y de la biología molecular, se busca desarrollar métodos de diagnóstico, que involucren biomarcadores y estudios de imagen. Estos métodos novedosos deben proveer un diagnóstico certero de la enfermedad, en un momento oportuno y temprano para el paciente.

2.1. Estudio genético en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Desde el punto de vista genético la EA se puede dividir entre una forma familiar o autosómica dominante correspondiente a la EAIP y una forma esporádica correspondiente con la EAIT. Clásicamente, los genes APP, PSEN1 y PSEN2 se asocian a la aparición de EAIP; sin embargo, estos explican solo el 5% a 10% de los casos de EA familiar.⁵ Todos ellos se involucran en el procesamiento de los amiloides, apoyando la teoría amiloide de la patogenia de la EA. Se ha descrito un total de 39 mutaciones de APP en familias con EAIP y una variante protectora en la población islandesa. También se ha detectado una mutación de APP con características protectoras en los individuos heterocigotos, que representa un factor de riesgo en individuos homocigotos, sugiriendo que las combinaciones de las variantes de APP también tienen un rol en la formación de placas de amiloide. La mutación en PSEN1 típicamente se presenta con mayor frecuencia que las mutaciones de los otros genes. A pesar de esta asociación, las mutaciones en estos genes constituyen un porcentaje variable en los estudios genéticos de EA familiar, alcanzando incidencias de 12% a 77%, lo que indica la presencia de otros genes y otros factores como parte del problema²⁹. Más recientemente, se han identificado otros genes asociados a la EAIP, como el gen NOTCH3 (del inglés *Neurogenic locus notch homolog protein 3*), TREM2 (del inglés *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) y PLD3 (del inglés *Phospholipase D Family Member 3*), todos involucrados en mecanismos inflamatorios o en el metabolismo de lípidos.³⁰

En el caso de la EA de inicio tardío (EAIT), no se han identificado mutaciones genéticas que conduzcan invariablemente a la aparición de EA y su interacción con otros factores parece más compleja. El gen responsable de la codificación de la apolipoproteína E ha sido ampliamente estudiado y la presencia del alelo codificador de la APOE4 se ha establecido como un factor de riesgo para la aparición de EAIT.⁵

En estudios de asociación genética, se ha identificado una amplia variedad de genes con una posible asociación a la EA, como el gen CLU (apolipoproteína J), CR1 (receptor de complemento tipo 1), PICALM (proteína de unión a lípidos involucrada en la endocitosis y formación de vesículas), entre otros⁵. Los estudios posteriores orientados a la verificación de estos hallazgos han revelado una posible interacción entre PICALM y el alelo APOE ε4, señalando que la presencia de apolipoproteína E4 potencia el efecto de otros genes como factor de riesgo para la EA.³¹

Los diversos estudios genéticos sobre la EA han aportado la información suficiente para crear el *Poligenic Risk Score* (PRS, Puntuaciones de riesgo poligénico) y el *Poligenic Hazard Score* (PHS, Puntaje poligénico de peligro) para EA. Ambos puntajes sirven como predictor del riesgo de vida de que se presente EA en el paciente, considerando la sumatoria de riesgo genético según los alelos asociados a EA encontrados y el sexo del paciente. El PRS ha logrado obtener una precisión de 75% a 84% en la predicción de riesgo de aparición de EA e incluye en su cálculo el genotipo de APOE y edad. El PHS se diferencia del PRS en que provee el riesgo específico para la edad de desarrollar EA. Ambos han demostrado ser métodos confiables, sin evidenciar ventajas entre sí; sin embargo, los dos métodos aún no han sido validados para ser utilizarse clínicamente y los costos de su implementación en la práctica no sopesarían el beneficio, ya que no existen terapias preventivas definitivas para la EA, por lo que su uso se limita a la investigación científica³². Por otro lado, el uso de PRS y PHS depende del peso genético de las variantes genéticas comunes, lo que excluye variantes raras, como el gen TREM2, implicado en la inmunidad mediada por microglía. También se ha demostrado la asociación de genes típicos de la EAIP como APP, lo que sugiere que las terapias en investigación para la EAIP también pueden funcionar para la EAIT.³³

El estudio genético para el diagnóstico de la EA aún se encuentra en desarrollo. El tamizaje en busca de genes causales de EAIP como APP, PSEN1 y PSEN2 es útil en pacientes con historia familiar de EA³⁰. El avance de los estudios genéticos, como los métodos de secuenciación de siguiente generación, ha demostrado que los genes clásicamente asociados a la aparición de EA presentan un fuerte peso genético; sin embargo, representan un porcentaje pequeño de la población con EA, tanto tardía como precoz. Estos métodos han permitido la

identificación de otros métodos con, probablemente, la misma importancia y que han sido subestimados. Un ejemplo de lo anterior es el gen NOTCH3, implicado en la señalización celular y el desarrollo embrionario, así como en la arteriopatía cerebral autosómica dominante y la leucoencefalopatía. La importancia de este hallazgo radica en su puesta a discusión de factores genéticos comunes entre enfermedades vasculares y neurodegenerativos sugiriendo una disfunción neurovascular similar, lo cual es apoyado por el hecho de que la demencia vascular frecuentemente es acompañada de EA y pone en discusión la necesidad de estrategias terapéuticas, modificadoras de la enfermedad, similares. De esta manera, la secuenciación de siguiente generación permite identificar variantes raras de genes implicados en la patogenia de la EA y permite la individualización de los casos y de la EA familiar. Sin embargo, la ausencia de información sobre la significancia de cada variable identificada en estos estudios dificulta su utilización.³⁴

Por otra parte, los modelos de predicción genética generados a partir de estudios de asociación genética que se condensan en bases de datos no permiten la estimación de la edad de inicio de la enfermedad o incluso la certeza de que la enfermedad se desarrolle. En este aspecto, aún es necesaria una mayor caracterización genética del espectro de mutaciones asociadas a la EA y la comprensión de la interacción de estos genes con el ambiente y con los factores de riesgo propios del paciente.³⁰

2.2. Biomarcadores para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

El término “biomarcador” se entiende como una “Característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas”. En la EA, los biomarcadores buscan ser indicadores de la presencia de la enfermedad, la extensión topográfica de las alteraciones y el estadio. Exceptuando las formas familiares de la EA, la naturaleza multifactorial de la patogenia de la EA no permite definir un solo biomarcador como método diagnóstico eficaz y adecuado para todos los pacientes. Asimismo, continúa vigente la aseveración del *Consenso del Grupo de Trabajo sobre Marcadores Moleculares y Bioquímicos de la Enfermedad de Alzheimer*, publicado en 1998, que indica que los biomarcadores de EA deberían ser capaces de detectar una característica fundamental de la patología y correlacionarse con hallazgos *post mortem*.³⁵

El uso de biomarcadores dentro de un contexto clínico específico tiene gran potencial para el diagnóstico temprano, lo cual se asocia a intervenciones oportunas para retrasar la progresión a deterioro cognitivo. Sin embargo, a la fecha, se cuenta con muy pocos biomarcadores en sangre que estén validados dentro de un contexto de uso específico, lo cual limita su aplicabilidad en el

contexto clínico⁹. Se ha determinado una correlación estadística entre biomarcadores en distintas mediciones, de origen plasmático y sérico, aunque dicha correlación puede no ser comparable. Incluso, se señala que estos marcadores no suelen correlacionarse con la severidad del deterioro cognitivo y su nivel de rendimiento.³⁶

En cuanto a la EA, los biomarcadores fueron incluidos dentro de los criterios diagnósticos en el 2011 por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). El interés de los biomarcadores radica en la objetivación del diagnóstico de EA, la identificación de patrones que permitan predecir el apareamiento de la enfermedad, definiendo como tal el estadio preclínico de la enfermedad, y la comprensión de su comportamiento a través del tiempo y del tratamiento.³⁷

Los biomarcadores de uso actual y emergente pueden clasificarse en tres grupos, según propone la NIA-AA, en función del aspecto que evalúan dentro de la patogenia de la enfermedad. Entre estos grupos se encuentran los biomarcadores indicadores de depósitos de amiloides como la disminución de A β en LCR o la presencia de amiloides en PET, o el índice A β 42/40 en LCR; entre los biomarcadores asociados a la acumulación de proteína tau se encuentra la cuantificación de t-Tau y p-Tau en LCR o la presencia de acumulación de tau en tomografía de emisión de positrones. Finalmente, el tercer grupo se refiere a biomarcadores indicadores de neurodegeneración como la medición de tamaño o actividad de áreas cerebrales específicas o la presencia de biomarcadores indicadores de pérdida sináptica neuronal en el LCR.³⁸

Debido al papel fisiopatológico del A β , este se ha convertido en un objetivo importante para el diagnóstico y objetivo terapéutico para la EA. La aparición de especies de A β menos solubles con predisposición a la agregación, como el A β 42, debido al inadecuado procesamiento postranscripcional de la proteína precursora de amiloide, genera la aparición de placas de amiloide, mientras reduce la fracción soluble de formas de A β . Por tanto, la disminución de los niveles de A β en LCR se ha utilizado dentro de los criterios diagnósticos de la EA. Por otra parte, el A β 42 aporta a la diferenciación de la EA de otras patologías: tal es el caso de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la cual puede coexistir con EA y donde se ha demostrado una disminución de A β 42 en los pacientes con DCL y EA, a diferencia de los pacientes sin EA, pero con DCL.³⁵

El uso del cociente A β 42/ A β 40 en LCR ha demostrado mayor correlación con la clínica y con la progresión de disfunción cognitiva leve en EA que el uso único de A β 42, además, se ha observado una fuerte correlación con la identificación de amiloide por medio de PET o con la positividad de la PET en los años posteriores. La medición en plasma del A β 40 y A β 42 se ve

limitada por la necesidad de métodos ampliamente sensibles y avanzados para la detección de amiloides en sangre, debido a su baja concentración y a la interferencia de otras proteínas plasmáticas. A causa de estas limitaciones, la medición en sangre cuenta con una sensibilidad menor que la medición en LCR. Las mediciones de concentraciones de estos biomarcadores en plasma señalan una disminución de A β 42 y A β 40 en el deterioro cognitivo con amnesia y en la EA, en comparación con el deterioro cognitivo no amnésico, dicha afirmación solo es correcta para A β 42 cuando los resultados son corregidos estadísticamente en función de la edad, sexo y nivel educativo. No se ha demostrado que estas concentraciones se correlacionen con los cambios de volumen del hipocampo.³⁹

En la actualidad la medición de proteína Tau (p-Tau) y t-Tau (t-Tau) en LCR es un método validado para el apoyo del diagnóstico de la EA con un buen nivel de correlación con los hallazgos clínicos y anatomopatológicos. La proteína tau es una proteína de producción cerebral que atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que sus concentraciones en la sangre son extremadamente bajas y su medición en plasma es laboriosa. Como en el caso del amiloide beta, la medición de proteína tau en plasma ha demostrado poca correlación con respecto a su medición en LCR y con hallazgos en la resonancia magnética sugestivos de EA. Aun así, los resultados de Fossati et al señalan que el análisis de tau plasmática y tau en LCR o p-tau aumenta la precisión del diagnóstico de EA. La proteína tau plasmática sigue siendo un objetivo tentador de la investigación en el diagnóstico temprano de la EA, dado que la toma de muestra de sangre es mucho más práctica y menos invasiva que la recolección de muestras de LCR⁸. Utilizando métodos de laboratorio tradicionales, los niveles de proteína tau en plasma no han demostrado cambios en función de datos demográficos como sexo o edad, pero sí un aumento en pacientes portadores de APOE4 y presenta una leve correlación con la disminución de amiloide beta en LCR¹⁰. El uso de tecnología como el *Single Molecule Array* o la *Immuno-Magnetic Reduction*, que permiten la detección ultrasensible de moléculas de tan baja concentración -como lo es la proteína tau en plasma-, ha permitido una mejor caracterización de sus concentraciones esperadas en sangre. Estudios con dicha tecnología han señalado que la edad y el sexo influyen significativamente en la concentración plasmática t-tau y p-tau. El uso de estos biomarcadores de manera individual lleva a un aumento de falsos positivos en el diagnóstico de EA.⁴⁰

Al integrar el uso de ciertos biomarcadores, se alcanza un mejor rendimiento diagnóstico que utilizándolos de manera aislada. Existe un modelo que utiliza la proporción de tau/A β 1-42 en LCR, validada con sensibilidad de 100% y especificidad de 90.72% para distinguir individuos con algún grado de demencia por EA de individuos sanos. En otro estudio dedicado a la confirmación de EA en autopsia, luego de haber diagnosticado la enfermedad con la proporción Tau/A β 1-42,

se evidenció una sensibilidad de 85.7% y especificidad de 84.6%. Adicionalmente, dicha proporción demostró su utilidad para distinguir EA de otras causas de demencia o sujetos control, con sensibilidad de 90% y especificidad de 89%.³⁵

En el grupo de biomarcadores indicadores de neurodegeneración, el neurofilamento de cadena ligera es una proteína del axoesqueleto neuronal implicada en el mantenimiento del calibre y del transporte neuronal, que es liberada al espacio extracelular con el daño neuronal. Sus niveles plasmáticos tienen buena relación con sus niveles en LCR reflejando la patología cerebral. Su aumento en LCR asocia con la aparición de la EA, con un nivel similar al uso de A β 1-42/ A β 1-40. También ha demostrado eficacia como factor predictivo de la positividad de patología amiloide en PET con un período de 10 años previo a la aparición de síntomas. Se registra un aumento en pacientes con atrofia cerebral e hipometabolismo asociado a EA, donde indica un peor deterioro cognitivo. Además, la comparación de cohortes de pacientes con EA y controles presenta evidencia robusta para diferenciar entre pacientes con EA de pacientes sanos.⁹

La neurogranina (Ng) también es una proteína exclusivamente neuronal que se libera durante la neurodegeneración. Se encuentra específicamente en las dendritas post sinápticas de neuronas ubicadas en el hipocampo y el prosencéfalo basal. Se ha observado que las concentraciones de Ng en el LCR aumentan incluso antes que las concentraciones de neurofilamento de cadena ligera en la EA, mientras que se mantienen estables o con una mínima elevación en otro tipo de demencias⁴¹. Asimismo, se ha evidenciado una fuerte correspondencia en los valores elevados de Ng, t-Tau y p-Tau en LCR. Por lo tanto, se considera que la elevación de Ng es un hallazgo específico de EA, que puede acompañarse de análisis de fracciones tau para un diagnóstico certero. Sin embargo, recientemente, Willemse et al. realizaron un estudio que evidencia lo contrario: este involucró 116 pacientes con distintos tipos de demencias y controles sanos, determinando valores de biomarcadores en LCR, y 147 pacientes fallecidos por causas relacionadas o no con demencia, los cuales fueron sometidos a estudio neuropatológico. Se demostró que, a pesar de que la Ng en LCR suele elevarse en EA, su concentración no tiene una correlación con hallazgos neuropatológicos ni con la concentración de Ng del tejido cerebral estudiado en las autopsias. Por lo tanto, dichos investigadores concluyen que la Ng no provee un valor diagnóstico adicional para EA, ya que su elevación no posee una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EA, pacientes con otros tipos de demencia y controles sanos.⁴²

El receptor activador expresado en células mieloides 2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*, [TREM2]), es una proteína transmembrana que se manifiesta en granulocitos,

macrófagos, células dendríticas y microglía en el cerebro, con preferencia por el hipocampo, que promueve la producción de citocinas proinflamatorias en respuesta a su unión a ligandos como A β 42. Las concentraciones en LCR de TREM2 pueden elevarse en una variedad amplia de enfermedades neurodegenerativas y los estudios genéticos han identificado variantes de TREM2 especialmente asociadas a la EA con un peso igual a la de la presencia de APOE ϵ 4 en individuos heterocigotos. La forma soluble de TREM2 se eleva en LCR en pacientes con EA y tiene una relación positiva con las concentraciones totales de tau, sin embargo, su aparición es posterior a la disminución de A β 42 y de aumento de tau y p-tau, si bien sucede antes de la aparición de síntomas. Por esta característica, la medición de TREM2 puede constituir un punto de corte en la evolución clínica del paciente con EA. ⁹

La enzima 1 de escisión del sitio β de la proteína precursora de amiloide (*β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1* [BACE1]), responsable de la formación de especies con mayor patogenicidad de A β también es un biomarcador emergente en los estudios implicados en el diagnóstico de la EA. Sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con deterioro cognitivo leve y aún más en los pacientes que progresaron a EA en un período de 3 años, lo que sugiere que la BACE1 podría ser un indicador de progresión de enfermedad desde deterioro cognitivo leve hacia EA. ⁹

El estudio de microARN (miARN) en pacientes con EA en fases tardías en comparación a pacientes en fases tempranas de la enfermedad, evidencia una desregulación de algunas secuencias de miARN en plasma con el avance de la enfermedad. La identificación de moléculas de miARN que inician a desregularse en fases tempranas de la enfermedad aportaría una amplia ventana de diagnóstico desde la fase sintomática de la enfermedad. Los estudios dirigidos al análisis de estas moléculas han identificado una extensa variedad de moléculas con potencial diagnóstico. Sin embargo, existen abundantes inconsistencias entre grupos de estudio y resultados, lo que dificulta el abordaje del diagnóstico de la EA por medio de miARN. ⁴³

Los miARN son fragmentos pequeños de ARN no codificante que se unen a la región 3' no traducible de ARN mensajero, con lo que suprimen la traducción o inducen la degradación del ARNm diana. Los miARN son transcritos por la ARN polimerasa II/III a precursores de ARN llamados pri-miARN, los cuales, a su vez, son procesados por la enzima Drosha III RNasa, para luego exportarse al citoplasma celular. La enzima Dicer III RNasa escinde una fracción de ARN, que se une a la proteína argonauta (Ago), formando un complejo Ago-miARN. Dicho complejo es estable en fluidos corporales y según el subtipo, puede atribuirse a órganos y patologías específicas, por lo que tiene un gran potencial para uso clínico. En una revisión sistemática realizada por Swarbrick et al., se encontraron 20 estudios sobre hasta 102 miARN desregulados

en pacientes con EA. De estos, 56 miARN desregulados se hallaron en 10 estudios realizados en muestras de suero, 10 en plasma y los 36 restantes fueron en sangre completa, células sanguíneas mononucleares y exosomas en 6 estudios distintos. Las diferencias de valores de miARN entre pacientes con EA y controles sanos se observaron en muestras de plasma. No obstante, las variaciones de miARN no son consistentes en todos los estudios, lo cual podría derivar de diferencias técnicas o estadios clínicos de los sujetos incluidos. Aun así, la evidencia es escasa y requiere de estudios con protocolos estandarizados para validar el miARN como biomarcador para EA y determinar su utilidad en etapas iniciales de dicha enfermedad.⁴³

La búsqueda de biomarcadores poco invasivos y fáciles de realizar ha llevado al desarrollo de estudios destinados a la medición de moléculas en saliva para la detección específica de patología de EA. Dichos estudios señalan a la A β 42 como el biomarcador más prometedor en este campo, aunque también existen otros biomarcadores prometedores, como la lactoferrina. Sin embargo, son necesarios estudios más grandes para comprobar la relevancia de estos biomarcadores.⁴⁴

2.3. Estudios de imagen para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

La evolución progresiva y lenta de la EA dificulta su detección y tratamiento precoz. En términos generales se acepta que ciertos cambios patológicos típicos de la EA, como la presencia de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau, se pueden encontrar en pacientes cognitivamente normales. Los métodos de imagen como la resonancia magnética (RM) y PET permiten identificar estas alteraciones antes de la aparición de la sintomatología de la EA, facilitando la generación de modelos de progresión de la enfermedad asintomática que aún no han sido aplicados exitosamente a la práctica clínica. En seguimiento a estos hallazgos, los primeros cambios patológicos de la EA se encuentran en la corteza parietal medial y en el lóbulo temporal medial (LTM), ambas áreas que se ven afectadas décadas antes del deterioro cognitivo.⁴⁵

2.3.1. Resonancia magnética

La RM cerebral estructural no es un requisito de las guías clínicas o de investigación para el diagnóstico de EA; sin embargo, dichas guías sí mencionan la utilidad de la RM para descartar patologías estructurales, como enfermedad cerebrovascular, infartos cerebrales y lesión neuronal para concertar el diagnóstico. En la práctica o incluso en ensayos clínicos, los pacientes con EA o deterioro cognitivo leve suelen ser diagnosticados con base en criterios clínicos y tomografías computarizadas (TC) cerebrales. La TC es menos sensible para identificar enfermedades de vasos pequeños, como microhemorragias, espacios perivasculares, pequeñas lagunas,

hiperintensidades de la sustancia blanca y micro infartos. Estos marcadores de vasos pequeños predicen el riesgo futuro de demencia y pueden ser objetivos de tratamiento o prevención para reducir la aparición de demencia. La TC también puede ser menos sensible a los cambios vasculares en el hipocampo y el tálamo que la RM; aunque dichos hallazgos pueden asociarse a un deterioro cognitivo general y no precisamente a EA. Si bien la RM estructural no es lo suficientemente específica como para usarse como biomarcador del continuo del Alzheimer, puede desempeñar un papel importante como medida de la neurodegeneración no específica.⁴⁶

La RM puede demostrar ciertas anormalidades estructurales en pacientes con EA, como reducción del volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal. Asimismo, en pacientes con deterioro cognitivo leve, puede evidenciarse atrofia intermedia del LTM y la presencia de atrofia hipocampal difusa se relaciona con déficit ejecutivo y de memoria. Las observaciones iniciales del uso de técnicas de imagen para el diagnóstico de la EA demostraron que el 70% de los pacientes con deterioro cognitivo leve y el 87% de los pacientes con demencia presentaban atrofia del hipocampo, comparado a solo un 20% en los controles. Además, el 91% de los pacientes con contracción del hipocampo y deterioro cognitivo leve evoluciona a demencia.³⁵

Según una revisión sistemática realizada por Lombardi et al., el 99% de los pacientes con deterioro cognitivo leve que progresa a demencia progresará a EA. Los datos analizados en esta revisión señalan que la disminución de volumen del hipocampo tiene una sensibilidad media de 73% y especificidad media de 71% para progresión de deterioro cognitivo leve a demencia. También se reporta una sensibilidad media de 64% y especificidad media de 65% para atrofia del LTM y una sensibilidad media de 57% y especificidad media de 64% para la medición de volumen de ventrículos laterales. Por lo tanto, los autores concluyen que el estudio del volumen del hipocampo o LTM no deben ser utilizados de manera individual para diagnosticar EA en pacientes con deterioro cognitivo moderado, ya que su sensibilidad y especificidad es baja.⁴⁷

Un análisis de los ensayos clínicos incluidos en la *Ontario Neurodegenerative Disease Research Initiative* (Iniciativa de Investigación de Enfermedad Neurodegenerativa de Ontario, ONDRI por sus siglas en inglés) señala que el uso de RM sistemáticamente en los ensayos clínicos sobre tratamiento y diagnóstico de EA podría reconocer comorbilidades, al momento de los estudios no identificadas, en el 15% de la población estudiada. Señala que, aunque el uso de medidas cuantitativas por medio de RM, para el diagnóstico de EA no se encuentra estandarizado, las características cualitativas deberían ser parte de los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos para disminuir la heterogeneidad de los pacientes. Lo anterior potencialmente podría representar cambios en los hallazgos de tratamiento y pronóstico de la enfermedad.⁴⁶

En EA más avanzada, se acentúa la atrofia del LTM, con pérdida de materia gris y se ha encontrado que dicha atrofia se asocia a una progresión de deterioro cognitivo leve a EA. La atrofia más acentuada del hipocampo permite distinguir EA de otros tipos de demencia, como DCL y enfermedad de Parkinson con demencia. Además, la atrofia progresa con el tiempo de evolución de la enfermedad, alcanzando los lóbulos frontal, parietal y temporal, amígdala, el tracto de bulbo olfatorio, putamen, tálamo y cerebelo ³⁶. En RM estructurales también se evidencian hiperintensidades en materia blanca, siendo estas indicativas de desmielinización y pérdida axonal, principalmente en el lóbulo frontal pero también en la región periventricular; dicha presencia se correlaciona con atrofia del hipocampo, síntomas psiquiátricos y déficit neuropsicológico. ⁴⁸

En cuanto a técnicas avanzadas de RM, se puede mencionar las imágenes por tensor de difusión (ITD), marcado arterial de spin (MAS), espectroscopía en RM (ERM) e imágenes por RM funcional (RMf). Sin embargo, en su mayoría no se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica. ⁴⁸

En ITD se utiliza el movimiento de moléculas de agua para medir la integridad de la MB, así como la difusividad media (DM), la tasa promedio de difusividad de molécula de agua y anisotropía fraccionada (FA) como medidas de funcionalidad en corteza cerebral. En EA, la DM se muestra aumentada en los lóbulos frontal, occipital, parietal y temporal, incluyendo el hipocampo. Por el contrario, la FA está disminuida en el cíngulo, cuerpo caloso, fascículo lateral superior, fascículo uncinado y la MB temporal, occipital y frontal. Por lo tanto, las medidas de difusión obtenidas a través de ITD permiten discriminar la EA de otras demencias a través del hallazgo de patrones de DM y FA. Sin embargo, este estudio es altamente sensible al movimiento, lo que puede resultar en un artefacto que altere los resultados en el contexto clínico. ⁴⁸

El MAS es utilizado para medir el flujo sanguíneo cerebral, el cual se ha evidenciado que disminuye en la EA. Esto se traduce en hipoperfusión en el hipocampo, cíngulo posterior, precúneo y áreas occipital, temporal y parietal. Simultáneamente, se ha observado una leve respuesta compensatoria cerebrovascular representada por el aumento del flujo sanguíneo cerebral en los ganglios basales, amígdala e hipocampo en el deterioro cognitivo leve, y en el cíngulo anterior en la EA. La hipoperfusión regional se asocia a un deterioro cognitivo y funcional y al progreso del deterioro cognitivo leve o la EA. Los patrones de hipoperfusión medidos por el MAS constituyen una herramienta para diferenciar las EA de otros tipos de demencia como la demencia fronto temporal (DFT), la DCL y la demencia vascular. El inconveniente del uso de MAS radica en la posibilidad de la distribución no uniforme del trazador utilizado, lo que puede llevar a

la interpretación errónea de enfermedades asociadas a anomalías en el flujo sanguíneo cerebral. ⁴⁸

La espectroscopía de resonancia magnética evalúa los niveles de metabolitos cerebrales (N-acetilaspartato, N-acetilaspartato/creatinina y mioinositol y mioinositol/creatinina) expresado en concentraciones o ratios con valores estandarizados. La disminución de N-acetilaspartato (NAA) se encuentra relacionada a la conversión de demencia y deterioro cognitivo leve. Los ratios de NAA/creatinina y NAA/mioinositol ayudan a diferenciar entre EA y demencia vascular y el ratio glutamato/creatinina ayuda a diferenciar entre DCL y EA. La limitación principal de este método consiste en su baja sensibilidad. ⁴⁸

La RMf consiste en una imagen de contraste dependiente de la oxigenación de la sangre que mide cambios en el flujo sanguíneo y volumen. Los pacientes con EA muestran menor activación del hipocampo y otras estructuras temporales mediales durante las tareas de memoria en comparación con los controles, mientras presentan actividad compensadora en áreas parietales y el cíngulo posterior en respuesta a la disfunción temporal. El uso de RM funcional en reposo brinda información sobre la conectividad entre estructuras y redes neuronales implicadas en la EA, como la red neuronal por defecto, la cual muestra mayor actividad neuronal en reposo, en comparación con el desempeño de tareas simples, especialmente en estructuras medio temporales como hipocampo y corteza cingular posterior. Por lo tanto, se confirma la significancia de las conexiones neuronales anómalas como indicador de EA. Asimismo, se ha demostrado que hay una disminución marcada de la conectividad neuronal en regiones de la Red Neuronal por Defecto en un intervalo de 2-4 años, confirmando que existen mecanismos de compensación, pero que finalmente ocurre una degeneración neuronal global. Sin embargo, la RMf no es utilizada de manera rutinaria en la práctica clínica, debido a que puede presentar señal baja, frecuente aparición de ruido, variabilidad inexplicable de señales e interferencia de factores hemodinámicos no controlados. ⁴⁸

2.3.2. Tomografía por emisión de positrones

La identificación de una patología amiloide por medio de imagen ha sido posible gracias al uso de componentes trazadores de amiloides como el compuesto de Pittsburgh B, de primera generación, o compuestos más recientes como el florbetapir, florbetaben y flutemetamol ³⁵. Un estudio llevado a cabo por Janelidze et al. señala que los patrones visuales sugerentes de patología amiloide en la PET con flutemetamol se correlaciona adecuadamente con biomarcadores en LCR, especialmente con el ratio A β 42/A β 40. El 20% de los pacientes cognitivamente sanos puede presentar patología amiloide detectada por PET y el 60% de los pacientes con deterioro cognitivo leve presenta niveles de patología amiloide similares a los de

pacientes con EA, lo que sugiere una evolución prolongada de la patología amiloide previo al establecimiento de la EA. ⁴⁹

La PET con fluorita 18 fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) es una modalidad que permite evaluar el daño sináptico y es útil para el diagnóstico de trastornos neurodegenerativos. Al mostrar patrones de hipometabolismo, observado como una menor captación de 18F-FDG en áreas temporo-parietal y del giro cingulado, orientan al diagnóstico de EA ³⁶. El uso de RM y PET simultáneamente para realizar un abordaje con precisión anatómica ha evidenciado al hipo metabolismo de la corteza entorrinal como un cambio temprano en la demencia y un factor predictivo de deterioro clínico. ⁵⁰

En 2020, la FDA aprobó Tauvid para uso en imagenología por PET para pacientes adultos con déficit cognitivo que están siendo estudiados para EA, estimando la densidad y distribución de los ovillos neurofibrilares de tau. Tauvid es un derivado de benzimidazol piridina, marcado con Flúor-18 y pertenece al grupo de rastreadores de tau de primera generación, pero parece ser superior en cuanto a especificidad, propiedades cinéticas y menor interacción con el metabolismo que otros rastreadores. También es conocido como [18F]Flortaucipir, [18F]AV-1451 y [18F]T807. La dosis recomendada es 370 MBq y la dosis máxima de Tauvid no radiactivo es 20 µg. La toma de imágenes debería iniciar 80 minutos después de su administración para obtener un PET de duración aproximada de 20 minutos. Se ha descrito un potencial para cardiotoxicidad o prolongación de intervalo QT. Sin embargo, el margen de seguridad hallado es hasta 47 veces la dosis de 20 µg sin evidencia *in vivo* de alteraciones cardiovasculares o prolongación de intervalo QT en perros. Cabe resaltar que los ensayos clínicos no incluyen a personas embarazadas o en lactancia, con factores de riesgo de arritmias o prolongación del intervalo QT, por lo que los efectos secundarios de Tauvid en dichas poblaciones aún son inciertos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con parálisis supranuclear, encefalopatía crónica traumática, síndrome de down y DCL ya que su utilidad es poco clara. Aun así, no hay contraindicaciones conocidas para su uso y su aprobación puede significar otros avances en la investigación de EA. ⁵¹

Por medio del uso de PET para la identificación de depósito de tau y Aβ, Therriault, *et al.* demostraron que los distintos subtipos de EA pueden tener distinta distribución topográfica. Específicamente en la EA de tipo disejecutivo, donde se observó un predominio de la acumulación de tau en la corteza frontal en comparación a la EA de tipo amnésico, se evidencia la importancia de la PET y los métodos de imagen para la caracterización de los pacientes, lo que podría tener repercusiones en el tratamiento médico de la EA y en el abordaje de los ensayos clínicos. ⁵²

Las alteraciones en el metabolismo, que se presentan en casos de disfunción sináptica, suelen preceder a los cambios estructurales detectados por una RM, como la reducción del

volumen de estructuras cerebrales. Sin embargo, algunos estudios no establecen una correlación clara entre las áreas cerebrales que muestran un hipo metabolismo más marcado, como las áreas asociativas corticales posteriores, y una mayor atrofia en el área del hipocampo. Estas diferencias podrían orientar a que la EA produce un compromiso cerebral de distintos mecanismos a distintos niveles, lo cual repercute en los hallazgos de neuroimagen y, por lo tanto, en el diagnóstico. Además, otra de las limitaciones del uso de PET en la evaluación de la EA radica en que la atrofia cerebral influencia por sí misma al resultado del estudio, debido a que la disminución de la materia gris siempre lleva a una disminución del metabolismo cerebral de dicha región, agregando variabilidad a los resultados.⁵⁰

2.3.3 Herramientas computarizadas

La FDA ha aprobado herramientas computarizadas para la evaluación de neuroimagen. El NeuroQuant Software permite ajustar las medidas volumétricas según edad, sexo y volumen intracraneal apoyándose en una base de datos adaptada para dichas variables. Asimismo, el Scenium Software identifica automáticamente los patrones de hipo e hipermetabolismo en 18F-FDG PET. Luego de su investigación con 38 pacientes, el equipo integrado por Ferrari *et al.*, sugiere que la volumetría del hipocampo por RM, con un punto de corte del quinto percentil presenta una alta especificidad para EA, aunque la sensibilidad es baja si se compara con el uso de 18F-FDG. Si bien el uso de métodos de interpretación cuantitativos podría mejorar los resultados con estas técnicas, sin embargo, estos aún se encuentran en desarrollo. También mencionan el uso conjunto de RM y PET como una mejor posibilidad para la evaluación de la neurodegeneración asociada a EA. Aun así, señalan que se requieren más estudios para validar sus resultados, así como tomar en cuenta que las herramientas computarizadas automáticas deben adaptarse a la población local y añadir la etnia como variable para una mejor evaluación. Sin embargo, estos estudios son de difícil acceso y costo elevado, lo cual representa una dificultad incluso en el ámbito de la investigación.⁵⁰

Capítulo 3. Medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas recientes

SUMARIO

- **Visión general de los fármacos de desarrollo reciente**
- **Fármacos anti-tau de desarrollo reciente**
- **Terapias recientes anti-amiloide**
- **Otros fármacos recientes**
- **Avances en medidas no farmacológicas para enfermedad de Alzheimer**

Dado que las principales moléculas identificadas en la patogenia de la EA son el A β y la proteína Tau, las investigaciones se dirigen principalmente al desarrollo de terapias contra dichos componentes. Se estudian otras terapias farmacológicas y no farmacológicas. Sin embargo, la falta de beneficios claros, la heterogeneidad y limitaciones metodológicas entre los estudios no permite realizar recomendaciones claras para el tratamiento de la EA.

3.1. Visión general de los fármacos de desarrollo reciente para EA

En 2021, Cummings *et al.* publicaron una revisión anual sobre los ensayos clínicos de fármacos en desarrollo para la EA del sitio ClinicalTrials.gov, el cual recopila los estudios clínicos autorizados en Estados Unidos (EE. UU.). Cabe resaltar que existen otros registros internacionales para ensayos clínicos, los cuales podrían no encontrarse en dicho sitio web. Además, es común que los estudios fase 1 se lleven a cabo fuera de EE. UU., lo cual influye en el subregistro de estudios de esta fase en ClinicalTrials.gov. Aun así, este equipo investigador encontró 126 agentes registrados en 152 ensayos: 28 tratamientos en estudios fase 3, 74 en fase 2 y 24 en fase 1. El 82.5% de los estudios se basa en tratamientos modificadores de la enfermedad, 10.3% de ensayos utiliza agentes que apuntan a la mejoría cognitiva y 7.1% están destinados a tratar síntomas neuropsiquiátricos. Estos estudios representan aproximadamente 38,000 participantes, siendo voluntarios sanos, personas en etapas preclínicas de EA o con demencia prodrómica, moderada y severa. Los agentes terapéuticos con propósitos redirigidos son más comunes en estudios fase 2 y en ocasiones, los datos generados hasta este punto permiten que se realicen mejoras en las moléculas para desarrollar fármacos más específicos para EA. De los 152 ensayos descritos, 49% es financiado por la industria biofarmacéutica, 29% por centros médicos académicos, 14% producto de asociaciones público-privadas y 7% reporta financiamiento de otro origen. En cuanto a distribución geográfica, 54% de los estudios se

conducen únicamente en EE. UU. y Canadá, 25% se llevan a cabo fuera de EE. UU. y Canadá y el 21% restante incluye sitios dentro y fuera de dichos países. Estos estudios representan el prometedor futuro de los pacientes con EA, tanto en prevención como en tratamiento.⁵³

La comprensión molecular de la patogenia de la EA ha puesto bajo la mira múltiples objetivos para los fármacos en desarrollo. No obstante, la mayoría han tenido resultados insatisfactorios en el tratamiento de la EA. Los objetivos de los fármacos actualmente estudiados en busca de una terapia modificadora de la enfermedad son la proteína Tau y la inhibición de su agregación, la APOE ϵ 4, inmunomodulación e inhibición de la HMG-CoA reductasa, con pocos resultados alentadores. Long *et al* señala que uno de los mayores determinantes de la falla en estos ensayos clínicos es el momento del inicio del tratamiento, dado que la mayoría de los estudios incluyen a sujetos con una fase sintomática de la enfermedad, lo que constituye una fase tardía en la que es posible que el daño y la cascada de eventos patológicos sean irreversible. La variedad de medicamentos que han sido probados sin resultados alentadores incluye anticuerpos monoclonales, inhibidores y moduladores de γ -secretasa, inhibidores de BACE1, antagonistas de 5-HT₆, bloqueadores de canales de calcio, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inmunomoduladores e inhibidores de la HMGC_oA-sintetasa. El fallo de estos estudios implica tanto la necesidad de iniciar la terapia en fases más tempranas de la enfermedad, así como la probabilidad de que sea necesaria el replanteamiento de la patogenia de la enfermedad.⁴

3.2. Fármacos anti-tau de desarrollo reciente

En el caso de las terapias modificadoras de la enfermedad orientadas a la patología por depósitos de tau, los fármacos se dirigen a la expresión, agregación, degradación y propagación de tau extracelular. Para febrero del 2019, se llevaban a cabo 17 ensayos clínicos para medicamentos dirigidos a tau: 7 moléculas pequeñas y 10 productos biológicos.⁵⁴

El descubrimiento inicial consistió en observar que el azul de metileno inhibe la fibrilación de tau e induce la autofagia. En base a esta observación se creó el *leuco-methylthioninium bis-hydromethanesulfonate* (Leuco-Metiltioninio bis-hidrometanosulfonato, LTMT por sus siglas en inglés), una forma reducida de azul de metileno que inhibe la agregación de la proteína tau. En dos ensayos fase 3 en EA leve o moderada, se mostraron resultados negativos en el análisis primario de uso de dosis elevadas de LMTM. Además, durante un tercer ensayo fase 3 utilizando dosis menores (8 o 16 mg/día) no se obtuvo mejoría clínica comparando LMTM frente al placebo. En busca de otras alternativas para abordar la acumulación de tau actualmente se está incursionando en la inmunización activa e inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales.⁵⁴

La inmunización activa dirigida contra Tau ha demostrado que puede reducir la patología de tau, dirigiéndose a distintas porciones de dicha proteína con pocos efectos secundarios reportados. La respuesta inmunitaria a largo plazo parece ser prometedora para reducir la aparición de EA, pero aún no está claro qué efectos adversos pueden desencadenarse a largo plazo por la provocación de anticuerpos contra una proteína nativa. En la actualidad se encuentran dos componentes en estudio: se trata del AADvac-1, un péptido formado por los aminoácidos 294-305 de Tau, y ACI-35, que consiste en copias de p-tau sintética dentro de lisosomas. Esta última busca como objetivo una terapia que diferencie entre la proteína tau patológica de la fisiológica. La investigación de estos componentes aún no ha aportado información suficiente para valorar su uso en la práctica clínica.⁵⁵

También en el espectro de inmunización activa, se describe el ACI-35, el cual está dirigido al epítipo pSer396/404 de proteína tau. Esta vacuna fue probada en fase Ib, con un perfil de seguridad adecuado, pero con una respuesta inmune débil. Por lo tanto, se rediseñó como la versión ACI-35.030, la cual es una vacuna liposomal que genera anticuerpos contra la proteína p-tau patológica, facilitando y eliminando los agregados de tau. Se encuentra en curso un estudio en fase Ib/IIa, multicéntrico doble ciego, aleatorizado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de distintas dosis, regímenes y combinaciones de vacunas en participantes con EA temprana. En el 2021 se publicaron resultados preliminares del estudio, los cuales indican que se generó una respuesta potente de anticuerpos específicos contra tau en el 100% de los participantes, sin eventos adversos relevantes. Se espera que este estudio finalice en el 2023, con resultados prometedores.⁵⁶

Respecto al uso de anticuerpos monoclonales anti-tau, actualmente se realiza un estudio fase 2 con Semorinemab o placebo en pacientes con EA prodrómica o confirmada mediante PET o análisis de LCR, estimando completarse en agosto del 2023. Este fármaco se dirige al Tau extracelular para reducir la activación de respuestas inflamatorias.⁵⁴ En el 2020 se reportó que, en el estudio TAURIEL fase 2 en curso, Semorinemab no redujo el deterioro cognitivo comparado a placebo, tanto en su objetivo principal como secundarios. Sin embargo, tampoco hubo efectos secundarios significativos por lo que pudo clasificarse como una droga segura, cuyos estudios para EA pueden continuar.⁵⁷

También se puede mencionar el Gosuranemab, el cual está dirigido contra el N-terminal de tau, evidenciando que su administración repetida es bien tolerada en pacientes sanos y con enfermedades asociadas a tau. Se realizaron estudios fase 2 en pacientes con parálisis supranuclear progresiva y EA, por su clasificación como patologías asociadas a tau, pero no se

demostró eficacia clínica a pesar de la alta afinidad *in vitro* del Gosuranemab al tau patológico e insoluble depositado en el tejido cerebral humano y de ratones.⁵⁸

Las terapias que intervienen en tau conllevan ciertos desafíos. Respecto a la reducción de tau, se desconoce con certeza qué subtipos de tau son tóxicos e intervienen en enfermedades asociadas a dicha proteína. Otras incertezas son la cantidad de reducción de tau, junto con el intervalo temporal y seguridad para obtener un efecto clínico que mejore el curso de la enfermedad. En teoría, la intervención anti-amiloide podría tener efectos positivos sobre tau. Estos desafíos hacen que el diseño de ensayos clínicos sea complicado, con necesidad de biomarcadores sensibles y específicos para señalar el progreso de los fármacos en estudio, como PET-tau y biomarcadores plasmáticos que aún se encuentran en desarrollo.⁵⁴

3.3. Terapias recientes anti-amiloide

Las terapias dirigidas al amiloide beta tienen como objetivo la disminución de sus niveles en el parénquima cerebral. Los estudios con estos agentes han obtenido resultados negativos, aunque el diseño de estos no permite descartar completamente esta opción. El uso de inmunización activa por medio de péptidos de amiloide beta fue discontinuado inicialmente por el riesgo de meningoencefalitis aséptica. Los sujetos de estos estudios demostraron un aclaramiento significativo de las placas de amiloide beta; pese a ello, aún desarrollaron patología asociada a depósitos de tau y demencia. Actualmente aún se contempla este tipo de terapia con agentes como CAD106 y ABVac4, en estudios clínicos fase 3 y 2 respectivamente, que disminuyen el riesgo de meningoencefalitis al excluir de su secuencia peptídica la porción que presuntamente activa la reacción Th1. La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales presenta algunas ventajas frente a la inmunización activa, como mejor control sobre títulos de anticuerpos y menor variabilidad entre respuesta y respuesta. Existen seis anticuerpos monoclonales que han alcanzado la fase 3 en ensayos clínicos. Bapinezumab, Solanezumab, Aducanumab, Crenezumab y Gantenerumab son anticuerpos monoclonales cuyos objetivos son las distintas formas del amiloide beta; ninguno ha obtenido resultados alentadores o completamente favorables. Gantenerumab, junto a otros anticuerpos monoclonales como BAN240 o Donanemab se encuentran actualmente en estudios en fases más tempranas para su uso en períodos leves o asintomáticos de la enfermedad.⁴

El Aducanumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína beta amiloide, fue puesto a prueba en dos ensayos clínicos fase 3 “*Phase 3 Study of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease*” (ENGAGE y EMERGE). Ambos estudios contaron con metodologías prácticamente iguales y se planificaron 18 meses de duración, pero con distintas fechas de inicio. Los estudios se detuvieron antes de finalizar el tiempo planificado, debido a discrepancias en los resultados

preliminares. Se demostró que el EMERGE, con 14 dosis a 10 mg/kg, cumplió con su objetivo primario de reducir valores en la escala CDR-sb (del inglés *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*, Suma De Casillas De La Escala De Valoración Clínica De La Demencia), la cual mide componentes cognitivos y funcionales. También se evidenció disminución de placas amiloides medidas por PET y de p-Tau en LCR. Sin embargo, el ENGAGE no demostró beneficio del Aducanumab versus placebo, tanto en dosis baja como alta. Se cree que dicha ausencia de beneficio puede explicarse por la menor cantidad de pacientes expuestos a una dosis alta del fármaco. Al analizar los datos con mayor detalle, se observó efectos similares al EMERGE en los pacientes de ENGAGE que fueron sometidos a la dosis alta de 10 mg/kg.⁵⁹

Dado que los estudios tuvieron resultados contradictorios, el patrocinador publicó sus datos y los envió a la FDA para buscar aprobación. Inicialmente, un comité de prevención de dicha organización recomendó que no se aprobara el Aducanumab basado en un único estudio con resultados positivos, tomando en cuenta que el estudio paralelo no demostró efectos beneficiosos. La revisión estadística realizada por la FDA también mostró resultados negativos, apoyando la iniciativa de llevar a cabo otro estudio fase 3 con una mayor duración para aclarar la controversia respecto al fármaco⁵⁹. Knopman *et al.* realizaron un análisis independiente de los datos reportados en EMERGE y ENGAGE; concluyeron que, a pesar de la falta de detalle de datos y el posible beneficio de Aducanumab, la evidencia científica es inconcluyente para respaldarlo como un medicamento eficaz. La confirmación por análisis PET y de LCR indica que el fármaco alcanza el sitio de acción, pero debe correlacionarse con una mejoría clínica de comportamiento y cognición para validar el efecto terapéutico.⁶⁰

A pesar de las interrogantes, la FDA dio la aprobación acelerada al Aducanumab para el tratamiento de pacientes con EA. Indican que “puede proveer beneficio terapéutico significativo sobre tratamientos existentes, ya que la droga muestra un efecto que puede ser razonablemente beneficioso, y todavía queda cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico de la misma”. El programa de aprobación acelerada de la FDA permite una aprobación temprana de ciertas drogas que tratan condiciones severas sin tratamientos estandarizados actualmente. Las farmacéuticas están obligadas a continuar con estudios luego de la aprobación, conocidos como “estudios confirmatorios fase 4: estos se orientan a verificar el beneficio clínico esperado; si este no es confirmado, la FDA puede retirar el producto del mercado⁶¹. Por lo tanto, Aducanumab queda bajo observación directa de la comunidad científica, que ha visto con recelo esta aprobación. Una preocupación adicional es el alto costo del medicamento, con una estimación de aproximadamente \$56,000 por paciente. Esto plantea otras inquietudes como el costo-efectividad, la accesibilidad y la equidad del acceso a un medicamento que, aún con interrogantes alrededor, puede tener un gran potencial modificador de la enfermedad.⁶²

En el caso del Donanemab, un ensayo clínico en fase 2 con el objetivo de valorar la eficacia, seguridad y efectos adversos de este fármaco, demostró que su uso presenta una disminución de deterioro cognitivo en pacientes en la fase prodrómica de la enfermedad, correspondiente a una disminución de 3.20 puntos (95% IC, 0.12-6.27, P= 0.04) en la escala integrada de calificación de la EA en un período de 76 semanas, con efectos adversos no significativos. Sin embargo, son necesarios estudios más grandes y de mayor duración para considerar su uso en la práctica clínica ⁶³. Por otra parte, ensayo clínico en fase 3, el SCarlet RoAD Trial (del inglés *Study of Gantenerumab in Participants With Prodromal Alzheimer's Disease*, Estudio De Gantenerumab En Participantes Con Enfermedad De Alzheimer Prodrómica) fue detenido por futilidad. Sin embargo, los hallazgos del estudio en torno al Gantenerumab sugieren una eficacia dosis dependiente, con lo que se puede concluir que estudios con mayores dosis son importantes para dilucidar este aspecto. ⁶⁴

Un ensayo clínico fase 3 realizado por Honig *et al.* con el objetivo de medir la disminución del deterioro cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve por EA, con la administración de Solanezumab en dosis de 400 mg intravenoso cada 4 semanas, evidenció un cambio de 6.65 puntos en el *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive* (ADAS-cog14) frente a un cambio de 7.44 puntos con la administración del placebo, lo que representa que no existe un cambio significativo en la progresión de la enfermedad con la administración de Solanezumab. Además, se demostró una disminución en el puntaje del MMSE de -0.80, con intervalo de confianza de 95%, -1.73 a -0.14 con un valor p igual a 0.10, lo que se traduce en una disminución no significativa del deterioro cognitivo. ⁶⁵

El 84% de los pacientes en el grupo de administración de Solanezumab presentó al menos un efecto adverso. Los registrados con mayor frecuencia fueron la deficiencia de vitamina D, congestión nasal, osteoartritis espinal y disuria. El 4.5% de los pacientes en el grupo del Solanezumab presentaron al menos un efecto adverso que condujo a detener el estudio, mientras que lo mismo pasó con un 3.6% de los pacientes en el grupo placebo. Estos datos no representan una diferencia significativa entre ambos grupos. Los investigadores señalan que la falla en el tratamiento con Solanezumab pudo deberse, tanto a la poca penetración del fármaco dentro del LCR, como por una dosis inadecuada del mismo. ⁶⁵

Otros anticuerpos monoclonales se enfocan en el procesamiento de los amiloides como la enzima BACE1. Al actuar como inhibidores de secretasas, estos disminuyen la formación de A β , mas no afectan a las placas ya formadas. Por lo tanto, el valor teórico del uso de inhibidores de las secretasas radica en la sinergia en combinación con anticuerpos monoclonales anti-amiloides, o como parte de la prevención secundaria de la enfermedad. Sin embargo, su uso se

ha visto limitado por sus efectos adversos y baja eficacia ⁶⁶. El Umibecestat-CNP 520 es un inhibidor de secretasas que ha demostrado un perfil farmacológico relativamente seguro en ratas y una buena tolerancia en sujetos sanos mayores de 60 años, donde se ha observado un efecto dosis dependiente de la concentración en LCR de A β ; dicho componente aún no ha llegado a la fase 3 de los ensayos clínicos. Por otro lado, también se encuentran bajo estudio los moduladores de secretasas, los cuales nacieron de la observación de que algunos AINE, como el ibuprofeno y la indometacina, disminuyen la producción de A β por medio de la modulación de gamma secretasas. El Tarenflubir, que ha alcanzado la fase 3 en un ensayo clínico, falló en demostrar una mejoría en las funciones cognitivas de los pacientes, aunque no tuvo los efectos adversos de los inhibidores de las secretasas, por lo que el estudio de nuevos moduladores con mejores perfiles de eficacia aún es una alternativa prometedora. ⁶⁷

3.4. Otros fármacos recientes

La insulina intranasal se ha sugerido como terapia para la EA. Con base en las similitudes entre la EA y la diabetes mellitus, como la amiloidogénesis, alteraciones vasculares y resistencia a insulina, la insulina se ha presentado como una alternativa de tratamiento. Sin embargo, la administración intravenosa de insulina produce efectos secundarios, principalmente hipoglicemia, lo que limita la seguridad de esta vía terapéutica. La administración de insulina intranasal es un método no invasivo, que hace llegar la insulina al parénquima cerebral por transporte paracelular, con un riesgo insignificante de hipoglicemia. En el 2018, Avgerinos *et al.* realizaron una revisión sistemática de 7 estudios aleatorizados, agrupando 293 pacientes con EA o deterioro cognitivo leve. Cuatro estudios evaluaron el uso de insulina regular, dos utilizaron insulina glulisina y detemir respectivamente y un estudio administró insulina regular y detemir. Tres estudios tuvieron una duración corta: luego de 1 día evaluaron los efectos cognitivos inmediatos tras la administración de insulina intranasal. El resto de los estudios aplicó un análisis de tareas cognitivas luego de un período prolongado de tratamiento, siendo dos estudios de 21 días y otros dos estudios de 120 días. La condición de portadores de gen APOE4, así como las características demográficas de cada grupo poblacional, fue variable entre los estudios. ⁶⁸

Esta revisión sistemática encontró que ningún estudio reportó efectos o beneficios adicionales en otros dominios cognitivos: funciones visuoespaciales o ejecutivas, atención o inhibición de respuesta. Los autores atribuyen dicho hallazgo a la posibilidad de que estas funciones ya se encuentren alteradas en pacientes con EA o deterioro cognitivo, por lo que las pruebas para cuantificar cambios en estas funciones pueden no ser sensibles o específicas para esta condición. Sin embargo, reportaron que la insulina intranasal podría tener un efecto beneficioso en la memoria verbal, aunque dicho efecto es dependiente del estado de portador de

gen APOE4. En pacientes negativos a APOE4, se identificó un mejor desempeño en recordar historias, como parte de la memoria verbal. Este efecto podría explicarse por la mayor resistencia a insulina y disminución en utilización de glucosa, descrita en este grupo genético, que también explicaría la respuesta a mayores dosis de insulina.⁶⁸

En pacientes positivos a APOE4, se evidenció que, después del tratamiento, la memoria verbal permanecía igual o empeoraba. Sin embargo, aquellos pacientes que mejoraban en pruebas de memoria verbal o en recordar historias, lo hacían con menores dosis de insulina. Además, dos estudios con pacientes positivos a APOE4 demostraron mejoría con el uso de insulina detemir de larga duración. Esto podría indicar que el tipo de insulina requerido es distinto en portadores o no portadores de APOE4.⁶⁸

La terapia con insulina intranasal es bien tolerada, con efectos adversos leves como epistaxis, goteo nasal, dolor, mareos o cefalea. Es importante resaltar que estos efectos pueden estar ligados a la vía de administración, no a la droga como tal. Además, el riesgo de hipoglucemia es prácticamente insignificante, lo que hace concluir que la insulina intranasal es una opción de tratamiento segura para pacientes con EA. Por lo tanto, se requieren más estudios para definir si la insulina intranasal es un tratamiento beneficioso para pacientes con EA. Los estudios deben tener una adecuada selección de pacientes, con estadificación de deterioro cognitivo, determinar portadores de APOE4 y utilizar distintos tipos y dosis de insulina.⁶⁸

En cuanto a la hipótesis bacteriana, se ha desarrollado la investigación respecto a la bacteria *Porphyromona gingivalis* (Pg): esta se asocia a periodontitis, pero se ha identificado la presencia de factores de virulencia tóxicos de la bacteria en cerebros de pacientes con EA. Dichos factores, llamados gingipaínas, correlacionan su nivel con los de proteína tau y ubiquitina. Se demostró que la infección oral con Pg en ratones produjo colonización cerebral, aumento de A β 1-42 y pérdida de neuronas del hipocampo⁶⁹. Para este fin, se desarrolló el COR388, un inhibidor irreversible de lisina-gingipaína de molécula pequeña, que logró reducir marcadores plasmáticos de inflamación. Además, se redujo la concentración de fragmentos de APOE en LCR en un ensayo pequeño fase 1. Durante el 2022, se espera la publicación de resultados del ensayo GAIN, fase 2/3 sobre el uso de COR388 en 643 sujetos con EA, utilizando dos dosis de COR388 comparado con placebo. El objetivo primario es la reducción de puntajes en escala de evaluación de EA a lo largo de 48 semanas, así como la seguridad del tratamiento.⁷⁰

También se encuentra en estudio el papel de la infección por virus herpes simple (VHS) 1 y 2, así como la utilidad del tratamiento de dichas infecciones en la prevención y tratamiento de demencia y EA. En 2018, se publicó un estudio retrospectivo de cohorte, que investigó la asociación entre la infección por VHS y demencia utilizando la Base de Datos de Investigación

de Seguros de Salud Nacional de Taiwán (NHIRD, por sus siglas en inglés). Analizaron datos de 33,448 sujetos, identificando un riesgo de 2.564 (IC del 95 %: 2,351-2,795, $P < 0,001$) para desarrollar demencia en la población infectada por VHS. A pesar de que la relación entre EA, demencia e infección por VHS no está clara, se cree que incide la selectividad de VHS por el sistema límbico, causando inflamación local y mayor concentración de factores de estrés oxidativo. También hallaron que el riesgo se reduce al tratar la infección con medicamentos antiherpéticos (HR ajustado = 0,092 [IC 95%: 0,079-0,108], $P < 0,001$).⁷¹ En esta línea, se puede mencionar el ensayo aleatorizado, doble ciego, fase 2, *Valacyclovir Treatment of Alzheimer's Disease* (VALAD, por sus siglas en inglés). Este pretende evaluar la efectividad de valaciclovir contra placebo para reducir el deterioro cognitivo y funcional en 130 pacientes, así como disminuir la acumulación de amiloide y proteína tau según PET. El estudio inició en 2018, con un plan de seguimiento por 5 años, por lo que finalizará en 2023 y se esperan resultados prometedores.⁷²

El estudio "*Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease*" (COGNITE) fase 3, aleatorizado, doble ciego, compara ALZT-OP1a (cromolín) y ALZT-OPb (ibuprofeno) con placebo para determinar si retrasa, detiene o revierte el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con evidencia de EA en etapas iniciales. El ALZT-OP1a, también llamado cromolín, funciona como un estabilizador de mastocitos, modulador de neuroinflamación de microglía, inhibidor de oligomerización de A β y antiinflamatorio. Con 620 participantes, el estudio finalizó en noviembre del 2020 pero en 2022 aún no había hecho públicos sus resultados a pesar de la gran expectativa de la comunidad científica.⁷³

En cuanto a la suplementación vitamínica, se considera relevante debido a la influencia de déficits nutricionales en el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia. En 2022, Gil, Avedillo y Santander publicaron una revisión sistemática de estudios sobre el uso de suplementos de vitaminas C, D, E y del complejo B en adultos sanos, así como en pacientes con demencia o deterioro cognitivo moderado. Entre las limitantes de esta revisión, resalta que no encontraron estudios sobre vitaminas A y K que cumplieran sus criterios de inclusión, así como la heterogeneidad de las escalas y pruebas para evaluar el deterioro cognitivo, dificultando su comparación. Sin embargo, con 27 estudios analizados, sus resultados no son despreciables. Todos los estudios incluidos que comparaban suplementación con ácido fólico versus placebo o tratamiento estándar demostraron un mejor rendimiento en pruebas cognitivas del grupo suplementado que el grupo control. La vitamina B12 como monoterapia no demostró beneficios clínicos en una población sana. Sin embargo, al compararse con vitamina C, esta última sí demostró contribuir a un mejor rendimiento cognitivo después de 12 semanas. La combinación de vitamina B12 y ácido fólico tuvo resultados contradictorios en diversos estudios, por lo que la

información actual no es concluyente. Aun así, la evidencia sugiere que la suplementación con vitaminas del complejo B, especialmente ácido fólico, podría tener un efecto positivo en retrasar y prevenir el deterioro cognitivo.⁷⁴

Respecto a la suplementación con vitamina D, esta no muestra beneficio claro en la función cognitiva al compararse con placebo. Algunos estudios indican que mejora aspectos de la memoria, como visuales y de trabajo; sin embargo, también Castle *et al.* demuestran que una dosis de hasta 4000 UI de vitamina D podría estar asociada con un tiempo más lento de respuesta. También se analizaron estudios con suplementación de calcio y vitamina D, sin efectos sobre la incidencia de demencia y deterioro cognitivo, pero un estudio sí demostró una mejora en la función cognitiva de los participantes comparados con el grupo control. Por lo tanto, estos resultados tan diversos no permiten realizar una recomendación certera sobre los probables beneficios de la suplementación con vitamina D. Sobre la vitamina E, esta revisión sistemática encontró que dosis elevadas de 2000UI diarias podrían relacionarse a un deterioro cognitivo más lento; no obstante, solamente se incluyeron 3 estudios sobre la vitamina E, por lo que no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar su utilización.⁷⁴

3.5. Avances en medidas no farmacológicas para enfermedad de Alzheimer

El aumento de la esperanza de vida en países desarrollados y en vías de desarrollo eleva la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, lo que agrega al contexto la necesidad de prevenir la demencia por medio de factores de riesgo modificables durante la vida. Los factores de riesgo cardiovasculares se han demostrado como factores de riesgo para demencia y dado que muchos de estos son modificables, el control de estos conforma parte de la prevención del deterioro cognitivo y la demencia. Dentro del mismo contexto, Gorelick *et al.* señalan siete factores que funcionan como indicadores de un estado de salud cerebral adecuado. Los factores relacionados al comportamiento que mencionan son ausencia de tabaquismo, actividad física por objetivos, dieta saludable y un índice de masa corporal (IMC) menor a 25kg/m²; dentro de los factores asociados al estado de salud general, se menciona: una presión arterial sistólica menor a 120 mmHg y diastólica menor a 80 mmHg sin necesidad de medicación, colesterol total menor a 200 mg/dl sin necesidad de medicación y glucosa en ayunas menor a 100 mg/dl. La identificación de estos y otros factores de riesgo, así como su relevancia en la patogenia de la enfermedad, son importantes para generar escalas de riesgo adaptadas a las características personales del paciente y a un período específico.⁷⁵

La interacción de los factores de riesgo antes mencionados con la aparición de la enfermedad y su patogenia aún necesita clarificación. Tal es el caso del IMC, donde existe evidencia de una influencia en forma de U a lo largo de los valores de IMC: esto quiere decir que

las personas que se encuentran en los extremos correspondientes a bajo peso y obesidad se encuentran bajo mayor influencia de esta variable. Además, también existe información que sugiere diferencias entre obesidad central y general, y el momento de la vida en el que la obesidad se presenta.⁷⁵

La dieta, la terapia física y la terapia cognitiva han sido abordajes ampliamente estudiados, aunque con limitaciones, en el tratamiento de la EA. Respecto a la terapia física y cognitiva, ambos enfoques se han empleado para el tratamiento del deterioro cognitivo leve y la EA. El potencial de la terapia física en el tratamiento de la demencia y enfermedades neurodegenerativas es claro por encima de las limitaciones metodológicas de los estudios que la incluyen, como lo heterogéneo de éstos últimos y tipos de intervenciones. Un estudio de casos y controles dirigido por Fonte *et al.* que compara los resultados de ambos enfoques con un grupo control, evidenció ausencia de mejoría en el puntaje del MMSE en estos grupos de pacientes. Sin embargo, dicho estudio también evidenció un deterioro del puntaje de MMSE en los pacientes que no tienen ninguna de estas intervenciones. No se observó efecto en las funciones ejecutivas o en los desórdenes de comportamiento, pero la terapia física y la terapia cognitiva demostraron mejoría de la memoria, en un 6.9% y 8.5% respectivamente. Como ventaja adicional la terapia física también demostró beneficios en el riesgo cardiovascular.⁷⁶

Los estudios observacionales sugieren que el bienestar cardiovascular del paciente se asocia con un volumen cerebral mayor, menor atrofia cerebral y progresión más lenta de la demencia. La comparación de ejercicios aeróbicos en contraste con rutinas de estiramientos y actividad física no aeróbica en pacientes con EA evidencia que 150 minutos de ejercicio aeróbico no tienen un efecto claro de mejoría en memoria, funciones ejecutivas o síntomas de depresión, pero sí en funcionalidad. Sin embargo, un cambio positivo del estado cardiorrespiratorio secundario al ejercicio se correlacionó con cambios en la memoria y en volumen del hipocampo bilateralmente. De esto se puede concluir que, aunque los ejercicios aeróbicos como tal no tienen un efecto conciso en la EA, los resultados cardiovasculares de su aplicación pueden mejorar el estado del paciente en grado variable.⁷⁷

Desde una perspectiva más amplia, Du *et al.* en su revisión sistemática incluyeron 869 pacientes diagnosticados con EA tratados con intervenciones caracterizadas por ejercicios, aunque, como se mencionó previamente, con heterogeneidad entre estudios clínicos con relación al tipo de actividades y también en la medición de los resultados. Los resultados de esta revisión señalan que la terapia física puede disminuir la velocidad del deterioro cognitivo e incluso mejorar las funciones cognitivas, aunque estas afirmaciones no fueron constantes en todos los estudios evaluados⁷⁸. Como otro tipo de intervenciones en este campo, son necesarios estudios clínicos

que incluyan muestras mayores y un seguimiento prolongado para esclarecer el papel real de estas intervenciones en el tratamiento de la EA y el deterioro cognitivo leve. En términos generales, la terapia física y cognitiva podrían tener un papel coadyuvante en el tratamiento del deterioro cognitivo leve y en la EA aminorando el deterioro cognitivo de estas entidades patológicas.⁷⁶

Se ha observado que el flujo sanguíneo cerebral disminuye en pacientes con deterioro cognitivo leve antes de su transición a EA, con predominancia en el hipocampo y en el giro cingulado posterior, al mismo tiempo que existen regiones cerebrales con hipoperfusión local. Por lo tanto, los patrones de disminución de flujo sanguíneo han logrado correlacionarse con la función cognitiva de los pacientes con EA y deterioro cognitivo leve, así como con el ritmo de deterioro cognitivo en el futuro. Estos datos evidencian la relevancia del flujo sanguíneo cerebral para el tratamiento de la EA. Pese a los resultados generalmente positivos del ejercicio aeróbico y la terapia física en relación con los síntomas de la EA y con el bienestar cardiovascular de los pacientes, no se ha logrado encontrar asociaciones entre el flujo sanguíneo cerebral y rutinas de ejercicio aeróbico por, al menos, 16 semanas. La ausencia de efectos consistentes en el flujo sanguíneo cerebral influenciados por estas intervenciones puede tener varias explicaciones que podrían justificarse por las complicaciones metodológicas de los estudios: esto puede ser un tiempo de intervención muy corto, o que el período de la enfermedad donde se inician estas intervenciones ya sea muy tardío. También existe la posibilidad de que estos tratamientos sean simplemente sintomáticos y no modifiquen la historia natural de la enfermedad.⁷⁹

La dieta también es un factor estudiado en el tratamiento de la EA, especialmente considerando que el síndrome metabólico, una entidad patológica estrechamente relacionada a la dieta, ha sido fuertemente asociada al deterioro cognitivo. Se hipotetiza que el apego a la dieta mediterránea sea un factor protector para el deterioro cognitivo y la demencia. El análisis de 32 estudios en la revisión sistemática dirigida por Petersson *et al.* demuestra que la mayoría concuerda en que la dieta mediterránea se asocia a una mejoría de la función cognitiva, un riesgo disminuido de deterioro cognitivo y riesgo disminuido de demencia. Esta dieta se basa en un alto consumo de cereales no refinados, frutas, vegetales, legumbres y aceite de oliva, con un consumo moderado de productos lácteos y alcohol y un consumo bajo de carnes.²⁸ Adicionalmente, la dieta mediterránea también se encuentra asociada a un menor riesgo de patologías cardiovasculares. Es difícil explicar por componentes individuales el efecto de esta dieta en las funciones cognitivas y en el sistema cardiovascular debido al efecto sinérgico entre ellos. La dieta mediterránea tiene una alta proporción de ácidos grasos insaturados: un componente de importancia son los ácidos grasos n-3 poliinsaturados y podrían constituir un factor protector frente al deterioro cognitivo leve. La suplementación de estos ácidos grasos en

una población con edad promedio de 71 años y con deterioro cognitivo leve demostró una mejoría en memoria, habilidades espaciales y velocidad de percepción. En general la combinación de nutrientes y la alta proporción de ácidos grasos insaturados contenida en la dieta mediterránea ha demostrado inducir una disminución de biomarcadores de estrés oxidativo.⁸⁰

Por otra parte, algunos tratamientos menos convencionales también se han estudiado. El uso de la acupuntura como tratamiento sintomático de la EA ha sido discutido debido a que el mismo presentaría pocos efectos adversos, aunque aún no se cuenta con revisiones sistemáticas. Los inconvenientes presentados para la comprobación de la eficacia de este tratamiento consisten en que, debido al tipo de intervención no es posible realizar estudios doble ciego y que, debido a la naturaleza del tratamiento, este se ve influenciado por la experiencia del acupunturista, técnica y fórmula de la acupuntura, los cuales son elementos individualizados al paciente. Un estudio realizado por Jia *et al.*, que compara el uso de acupuntura frente a la administración de donepezilo, señala una mejoría del puntaje ADAS-cog a lo largo del tratamiento con acupuntura, sin superar al presentado con la administración de donepezilo. Una hipótesis para explicar estos resultados señala que la aplicación de acupuntura mejora la conectividad funcional en regiones selectivas del hipocampo. A pesar de esto, aún no se cuenta con revisiones sistemáticas o evidencia estadísticamente relevante para que existan recomendaciones sobre este tratamiento en la práctica clínica.⁸¹

La ausencia de éxito en los tratamientos emergentes para la EA, dirigidos en su mayoría al A β o hacia alguna parte de su metabolismo o producción, ha puesto en tela de juicio que estas moléculas sean el objetivo adecuado del tratamiento y que el abordaje de la disfunción de la red neuronal sea necesario. Las oscilaciones gamma, una onda cerebral de alta frecuencia asociada a la comunicación interneuronal en todas las redes cerebrales, con utilidad para distinguir entre memorias falsas y verdaderas, se encuentran en fases tempranas de estudio en este campo. En ratones, la estimulación de ondas gamma por medio de estímulos visuales y auditivos ha disminuido el depósito de A β y mejoró los resultados cognitivos. Esta estimulación también induce la expresión de genes asociados a la transformación morfológica de la microglía e inducen su migración a regiones cerebrales con depósitos de amiloide beta.¹⁹

Capítulo 4. Análisis

La EA es una enfermedad con importante peso social, disminuye la calidad de vida de los afectados, aumenta el gasto de los servicios sanitarios y su prevalencia se encuentra en aumento, al calcularse que 130 millones de personas podrían padecer demencia para el año 2050. Aunque se trata de una entidad clínica, su diagnóstico adecuado requiere de estudios analíticos; esto sumado a la necesidad de tratamientos novedosos, la convierte en una enfermedad con poca accesibilidad a un tratamiento adecuado. El progreso en la comprensión de la etiopatogenia va acompañado de un avance importante en el desarrollo de biomarcadores y estudios de imagen para el diagnóstico; a pesar de eso, dichos estudios aún no cuentan con información suficiente para ser incluidos en la práctica clínica diaria. Lo mismo sucede con los avances en el tratamiento de la EA; aunque algunos anticuerpos monoclonales han demostrado ser seguros para su administración terapéutica, los resultados no han demostrado suficiente beneficio para considerarse como parte del tratamiento estándar de la EA.

4.1 Relevancia social de la EA

Se estima que más de 50 millones de personas viven con demencia alrededor del mundo, con la EA como la causa más frecuente. Para el 2050, hasta 130 millones de personas podrían vivir con demencia si no se desarrollan medidas preventivas o terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad. Según el Reporte Mundial de Alzheimer 2021, el 58% de personas que padecen demencia viven en países de ingresos medios y bajos. Sin embargo, en dichos países, solo el 10% de personas con demencia ha recibido un diagnóstico certero.⁸²

En EE. UU., se calcula que, en el 2022 el costo de cuidado y tratamiento para todas las personas con EA o demencia alcanzaron 321 mil millones de dólares, sin incluir el valor del cuidado informal de los pacientes. Se calcula que 11 millones de estadounidenses proveen cuidados no remunerados para personas con EA y otras demencias, representando 16 billones de horas de trabajo valoradas en 271.6 mil millones de dólares en 2021. Aun así, se cree que estos costos son subestimados, ya que no terminan de cuantificar los costos sociales indirectos a lo largo de la enfermedad, la afectación de la economía familiar ante esta carga ni el impacto en la calidad de vida de los cuidadores.⁶

A pesar de los grandes esfuerzos y elevada inversión de millones de dólares por instituciones públicas y privadas, no se ha desarrollado ninguna terapia que frene el curso de la EA. Actualmente, se encuentran en investigación nuevos marcadores diagnósticos y tratamientos que incluyen terapias modificadoras de la enfermedad. Incluso en países desarrollados, se presenta dificultad en el acceso a investigaciones de alta tecnología, ya que suelen estar basadas

en los centros de atención terciaria o de investigación, al menos en sus etapas iniciales ¹⁰. Otro desafío es la detección más temprana de la enfermedad para predecir el curso clínico con mayor precisión. Para resolver estos retos, se requieren más y mejores investigaciones que permitan describir con exactitud las diversas etapas de EA, basándose en perfiles de biomarcadores, imágenes y cognición para un tratamiento eficaz. ^{36,82}

El acceso a tratamientos novedosos, o siquiera a ensayos clínicos para dicho fin, es un desafío para pacientes, familias e investigadores. Esto se traduce en tiempos prolongados para el reclutamiento de participantes, incluso alcanzando mayor duración que el período de tratamiento. A pesar de los esfuerzos de equipos investigadores, el 66.7% de estudios fase 3 y 78.6% de estudios fase 2 tardaron más del tiempo planificado en completar el reclutamiento. La pandemia por Coronavirus-19 agravó esta lucha, obligando a suspender investigaciones de manera temporal o permanente, retrasando diagnósticos, limitando visitas a servicios de salud e incluso causando infecciones y muerte en pacientes con EA o sus cuidadores. Cabe resaltar que muchos ensayos se llevan a cabo de manera multicéntrica, aumentando la capacidad y diversidad de participantes. Es necesario entender los efectos de etnia, complexión física, nutrición y nivel de educación en el resultado de los estudios. Eso es especialmente relevante para estudios fase 3, los cuales requieren una cantidad mayor de participantes. Allí recae un mayor desafío: llevar ensayos clínicos fuera de EE. UU. y Europa, a países en vías de desarrollo. ⁵³

Cabe resaltar que la evaluación clínica inicial debe proporcionar el enfoque para evaluar al paciente con sospecha de EA, incorporando la historia clínica, la evaluación cognitiva y funcional, pero también el entorno psicosocial. Para un diagnóstico definitivo, se requiere una consulta especializada, en la cual se realice una evaluación clínica detallada que incluya pruebas neuropsicológicas, de laboratorio e imágenes. ¹⁰

4.2 Consideraciones de métodos diagnósticos actuales y novedosos

A través de la constante investigación, se han logrado avances significativos para comprender la etiopatogenia de la EA. Esto se acompaña del desarrollo de biomarcadores séricos, de LCR y de imagen, que permiten un diagnóstico temprano, incluso antes de que se presenten signos o síntomas clínicos. La investigación de biomarcadores también ha permitido un cambio en la manera de concebir la EA: ya no se define únicamente como una entidad clínico-patológica, sino como un proceso continuo clínico-biológico. ³⁶ Pueden distinguirse tres etapas principales: preclínica; con biomarcadores anormales con un estado cognitivo normal o deterioro sutil; prodrómica o deterioro cognitivo leve, con biomarcadores anormales y deterioro de la memoria; y demencia, biomarcadores anormales y deterioro cognitivo-funcional claro. ⁸²

Adicional al cambio en la conceptualización de la EA, el desarrollo de nuevos biomarcadores ha mejorado su diagnóstico, así como el desarrollo de fármacos novedosos. La posibilidad de retrasar la aparición de la EA podría mejorar la calidad de vida y disminuir la discapacidad de millones de pacientes en todo el mundo. Además, permitiría reducir el impacto económico en millones de familias y del sistema de salud. Sin embargo, se cree que la prevención de la EA o la modificación de su curso solo puede lograrse con una temprana identificación de esta, lo que permitiría intervenir antes de que ocurra una neurodegeneración que produzca la aparición de síntomas clínicos.⁸²

La investigación de la fase preclínica requiere el desarrollo de biomarcadores, ya que los individuos aparentan ser clínicamente normales. Así, se han descrito marcadores de diagnóstico y progresión, así como análisis genético. El estudio genético basado en tamizaje de genes causales como APP, PSEN1 y PSEN2, o mutaciones de APOE4, es especialmente útil para pacientes con historia familiar de EA, así como la identificación de variantes de EA. Su relevancia clínica parece ser únicamente en el contexto de EA familiar, ya que no hay información sobre la significancia de cada variable.³⁴

Destacan los marcadores de diagnóstico, ya que son evidencia directa de lesiones cerebrales propias de EA, como depósitos de amiloide y tau, indicando la presencia de la enfermedad sin distinción de etapa. Los marcadores también pueden utilizarse como medidores de progresión, ya que pueden correlacionarse con cambios metabólicos o pérdida neuronal con atrofia, indicativos de progresión de la enfermedad, pero no son específicos para EA. Por esta causa, debe definirse con precaución el punto de partida de la enfermedad manifiesta, correlacionando la aparición de síntomas con evidencia de biomarcadores específicos de la enfermedad, así como la demostración de acumulación de amiloide beta o tau con imágenes como PET o su presencia en LCR.¹⁰

Los biomarcadores de sangre ofrecen ventajas para la detección de EA a gran escala. Son menos invasivos, generalmente con menores costos y mayor aceptación por parte de los pacientes. Otra ventaja es que se pueden utilizar para optimizar los resultados de LCR e imágenes, lo cual aumenta su rentabilidad y eficiencia en tiempo, costos e implicaciones clínicas.³⁶ Los biomarcadores tienen un potencial inmensurable para ensayos clínicos que desarrollen intervenciones para prevenir, detener y retardar la progresión de EA. Sin embargo, se requiere mayor estandarización de estos para mejorar la sensibilidad y especificidad de las pruebas, así como para su implementación en atención primaria. Debe continuarse con las investigaciones internacionales, especialmente los estudios de validación en cohortes

independientes, para alcanzar mejores biomarcadores que permitan el avance del entendimiento de la EA fuera del entorno de investigación, hasta llegar a la atención clínica.⁸²

Respecto a los biomarcadores actuales, se dividen según los cambios que identifiquen. Los indicadores de depósitos de amiloide consisten en la disminución de A β en LCR, la cantidad de amiloide evidenciada en PET o el índice de A β 42/40 en LCR o sangre. Los indicadores asociados a acumulación de proteína tau son la cuantificación de t-Tau y p-Tau en LCR o la acumulación de tau en PET³⁸. Finalmente, los biomarcadores de neurodegeneración radican en la medición del tamaño o actividad de áreas cerebrales específicas o la presencia de biomarcadores indicadores de pérdida sináptica neuronal en el LCR. Otros biomarcadores séricos emergentes, como neurofilamento de cadena ligera, neurogranina, TREM2, BACE1 y miARN no son concluyentes, pero continúan en investigación.⁴²

Al considerar métodos diagnósticos como imágenes por PET y marcadores de LCR, se debe recordar que PET tiene un costo más elevado pero la obtención de LCR es menos aceptada entre pacientes. Esto resalta la necesidad de biomarcadores séricos confiables: estos permitirían determinar qué pacientes son elegibles para someterse a estudios más específicos como PET y análisis de LCR. Esta premisa implica que el biomarcador de sangre debe ser basado en componentes estudiados también en PET y LCR, para funcionar como un método de tamizaje.³⁶

En métodos de diagnóstico por imagen, se menciona la TC como abordaje inicial para descartar procesos traumáticos, hemorragias o masas, pero también puede detectar una atrofia que requiera un estudio más detallado. La RM es un estudio minucioso que identifica con mayor exactitud las áreas de atrofia, así como marcadores de enfermedad de vasos pequeños, cambios de intensidad en materia blanca y gris, entre otros.³⁶ Existen técnicas avanzadas de RM, las cuales miden el movimiento de partículas de agua, flujo sanguíneo o metabolitos a nivel cerebral, para correlacionar con la integridad de dicha estructura. La PET se ha posicionado como el estudio más sensible y específico para identificar cambios tempranos por EA.⁴⁸ Esto se consigue con la ayuda de radiofármacos que, a través de radioisótopos, permiten identificar patología amiloide o alteraciones metabólicas. El Tauvid fue aprobado en 2020 como marcador para tau, pero ya se utilizaban florbetapir, florbetaben, flutemetamol y 18F-FDG. Estas modalidades avanzadas de RM y PET tienen dificultades clínicas, prácticas y de acceso económico, por lo que continúan siendo de uso limitado.⁵¹

En los ensayos clínicos de EA, los biomarcadores permiten seleccionar a los individuos para estudios de tratamiento que podrían ser efectivos, así como brindar evidencia objetiva de los efectos modificadores de dichos tratamientos. Solo una parte de las personas con biomarcadores positivos para EA progresarán a deterioro cognitivo o demencia por esta causa.

Por lo tanto, se requiere un perfil claro de riesgo-beneficio para dar diagnósticos definitivos a individuos clínicamente asintomáticos con biomarcadores positivos, o para someterlos a tratamientos por períodos prolongados de tiempo. Para la práctica clínica, se requieren marcadores simples, menos invasivos y accesibles para la población, que permitan mejorar la estadificación de la enfermedad, así como la comunicación entre médicos, pacientes, familias e investigadores.⁸²

4.3 Implicaciones de medidas terapéuticas recientes para EA

Con el desarrollo de mejores métodos para una detección temprana de EA, también se considera que las opciones de tratamiento pueden ser apropiadas en una o varias etapas del proceso. Es probable que, con el desarrollo de nuevas terapias y la continuación de las actuales, un paciente podría tener superposición de diversos tratamientos farmacológicos o no farmacológicos. Esto será relevante si llega a existir la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad con diferentes mecanismos de acción.¹⁰

Un gran desafío para las nuevas intervenciones terapéuticas es demostrar la relevancia clínica del tratamiento en pacientes asintomáticos, así como la estandarización de resultados clínicos. Pero el mayor desafío parece ser la medición del impacto en la prevención del deterioro cognitivo y funcional a futuro. ¿Cuándo y en qué magnitud, una respuesta al nuevo tratamiento adquiere significancia clínica? Puede ser por la medición de la respuesta, su durabilidad, consistencia y confiabilidad en impactar la vida del individuo de manera positiva. En etapas más tempranas, se debe tomar en cuenta la capacidad de retrasar o prevenir el desarrollo de la enfermedad. Los pacientes pueden informar sobre cambios sintomáticos relacionados con el nuevo tratamiento instaurado si se encuentran en una etapa temprana de la enfermedad. Luego, en etapas posteriores, los cuidadores y personal de salud deben realizar mediciones objetivas sobre el progreso de los pacientes.⁸³

Con el desarrollo de terapias que modifiquen la enfermedad, posiblemente se requiera el inicio temprano del tratamiento en el continuo de la enfermedad. Hipotéticamente, esto permitiría una mayor modificación de la enfermedad y desaceleración del deterioro cognitivo. Además, es probable que los biomarcadores sean fundamentales en el monitoreo del tratamiento. Esto implicaría que los biomarcadores influyan en el inicio, duración y finalización del tratamiento específico. En conjunto con las evaluaciones clínicas, los biomarcadores pueden ayudar a determinar la efectividad de monoterapias o terapias combinadas a nivel del paciente individual, así como en ensayos clínicos a mediana y gran escala. Así, es probable que se utilicen biomarcadores de amiloide para identificar y monitorear sujetos en intervenciones anti-amiloide en etapas preclínicas de EA.¹⁰

La investigación de los potenciales agentes farmacológicos es un desafío. La EA es un trastorno multifactorial con varios mecanismos patológicos paralelos: plegamiento y agregación anómala de proteínas, neuro-inflamación, neurodegeneración y desregulación metabólica. Algunos investigadores se han concentrado en orientar hacia EA algunos fármacos ya conocidos y seguros para uso humano. Estos incluyen agentes antiinflamatorios, neuro protectores, antidiabéticos, entre otros. Por otro lado, con el creciente conocimiento sobre mecanismos fisiopatológicos de A β y tau, se están desarrollando nuevos fármacos e inmunoterapias especialmente dirigidos a estos componentes.¹⁹

La variedad de medicamentos que han sido probados sin resultados alentadores incluye anticuerpos monoclonales, inhibidores y moduladores de γ -secretasa, inhibidores de BACE1, antagonistas de 5-HT₆, bloqueadores de canales de calcio, AINE, inmunomoduladores e inhibidores de la HMGCoA-sintetasa. Otros fármacos redirigidos son la insulina, antimicrobianos, anti herpéticos y suplementos vitamínicos, pero ninguno con un resultado eficaz.⁶⁸

En terapias dirigidas anti-tau, puede mencionarse el azul de metileno, las vacunas para inmunización activa y anticuerpos monoclonales como Semorinemab, Gosuranemab. No se han desarrollado terapias eficaces que modifiquen la patología asociada a Tau y que presenten relevancia clínica.⁵⁴ Las terapias anti-amiloide se encaminan a la disminución de A β en el parénquima cerebral. Para esto, se investigó inmunización activa, pero un estudio fue discontinuado por efectos secundarios probablemente ligados al fármaco. Otros estudios del mismo tipo han demostrado pocos efectos sobre la enfermedad⁵³. Por otro lado, la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales parece tener resultados más prometedores. Bapinezumab, Solanezumab, Crenezumab, Gantenerumab y Donanemab se encuentran en estudios fase 2 y 3; Aducanumab fue autorizado de manera acelerada por FDA, lo cual obliga a continuar estudios en fase 4. El elevado costo de este fármaco, junto con un incierto potencial modificador de la enfermedad, son solo unas de las inquietudes asociadas a su aprobación.⁸⁴

Por otro lado, el estudio de intervenciones no farmacológicas como la terapia física con regímenes de ejercicio aeróbico y la terapia cognitiva combinada con intervenciones dietéticas, especialmente el apego a la dieta mediterránea, constituyen cambios de estilo de vida que influyen con constancia, aunque en grados variables en la evolución y el control del cuadro clínico del deterioro cognitivo leve y la EA.⁸⁵ Además, intervenciones como acupuntura y aplicación de oscilaciones gamma deben seguir estudiándose, mientras se aplican dichos cambios de estilo de vida para seguir continuar el desarrollo del panorama del tratamiento de la EA.⁷⁶

La selección de sujetos para los estudios es tan importante como la intervención, farmacológica o no farmacológica. Las características de los pacientes, como edad, sexo, estatus

genético, comorbilidades, estilo de vida y factores ambientales pueden o no influir en su respuesta a la intervención. Cabe destacar que el avance en sistemas computarizados puede permitir un análisis profundo de factores complejos y construir modelos para optimizar los regímenes terapéuticos en desarrollo para pacientes con EA. Con más esfuerzos, unificando la relación entre las características de los pacientes, su etapa en la EA y la respuesta a tratamientos emergentes, se puede alcanzar un tratamiento preciso, integral y pertinente para pacientes con EA. ¹⁹

4.4 Trascendencia de la investigación al entorno clínico

Todos los estudios se diseñan con objetivos o resultados esperados, en términos de seguridad, eficacia y relevancia. Según la FDA, un resultado clínicamente significativo para la EA debe cumplir con un efecto positivo y significativo en la capacidad del paciente. Esto puede ser para pensar, cuidar de sí mismo y vivir de forma independiente. Para aprobar un fármaco, la FDA también debe determinar si los beneficios potenciales de un tratamiento superan a los riesgos potenciales del mismo. Desde la perspectiva económica, la relevancia está determinada por la relación costo-beneficio: si los posibles beneficios para los pacientes, cuidadores y la sociedad justifican el costo del tratamiento. ⁸³

Para los pacientes, cuidadores y médicos, la relevancia de un tratamiento varía según las etapas de EA en la que se encuentren. Para una etapa preclínica, prodrómica o leve, la importancia radica en detener o retrasar el curso de la enfermedad. En pocas palabras, un tratamiento modificador de la enfermedad que les permita mantener el estilo de vida actual. Para etapas avanzadas en demencia, un resultado con significancia clínica permitiría abordar síntomas de deterioro cognitivo y funcional. Tal abordaje haría posible retrasar la institucionalización, mejorar los síntomas neuropsiquiátricos y reducir dificultades en el comportamiento que interfieran con el cuidado diario. ⁸³

Se debe resaltar la importancia de la certeza diagnóstica proporcionada por métodos actuales o novedosos, para brindar tratamientos eficaces y oportunos. El resultado positivo de los nuevos descubrimientos tendría consecuencias clínicamente significativas en los pacientes. La evaluación detallada de biomarcadores para predecir el riesgo de los individuos permitiría garantizar que los tratamientos lleguen en el momento óptimo para maximizar sus efectos. Este conocimiento es crítico, ya que afecta directamente la forma en la que los médicos y pacientes toman decisiones de vida. El conjunto de investigadores, médicos y pacientes permitiría un diagnóstico preciso y temprano de EA, con el fin de controlar la EA de manera temprana, participar en ensayos clínicos, adoptar cambios de estilo de vida y, finalmente, iniciar tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad. ⁸³

Conclusiones

En la actualidad, los métodos y criterios diagnósticos para EA pueden abordarse en tres espectros: preclínica asintomática, prodrómica con síntomas leves, y manifiesta con demencia. Para ello, se requieren criterios clínicos, como el deterioro cognitivo o de comportamiento, y paraclínicos, como biomarcadores en LCR como el A β 42, tau total y tau fosforilado, además de imágenes como PET que demuestren atrofia del lóbulo temporal o hipo metabolismo. La amplitud de herramientas que conforman el diagnóstico de la EA y la complejidad en su ejecución dificulta su diagnóstico en la práctica clínica, especialmente en los servicios de salud con menores recursos. Dichos factores predisponen al diagnóstico en etapas tardías de la enfermedad, ocasionando dificultades para la investigación, ya que suponen limitaciones metodológicas en la selección de pacientes en los ensayos clínicos.

El diagnóstico de EA en fases tardías no es la única limitación que se encuentra en este campo. Los tamaños de muestra conseguidos en los ensayos clínicos, relativamente pequeños, limitan en muchas ocasiones la significancia estadística de los estudios. Además, dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad en sus estadios tardíos, implican la necesidad de una exposición prolongada de los pacientes a las intervenciones terapéuticas, lo que es una limitación constante en la literatura revisada, especialmente cuando se considera el costo que esto representa. La investigación sobre la patogenia de la enfermedad debe mantenerse como una prioridad para seguir dando paso a métodos diagnósticos novedosos que resulten en herramientas de tamizaje para un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles para los distintos estadios de EA se encuentran actualmente en evolución, pero actualmente sólo se orientan a la sintomatología y no modifican la enfermedad ni su evolución. Las medidas terapéuticas no farmacológicas, como la actividad física y la dieta, tienen un efecto benéfico de difícil cuantificación. Aun así, en términos generales, no tienen desventajas y, considerando que son poco costosas y mejoran la calidad de vida del paciente, estos cambios en el estilo de vida deberían recomendarse como parte del tratamiento del paciente con EA cuando sea posible.

Las medidas terapéuticas que se encuentran en estudio para los pacientes con EA son, en su mayoría, anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversos componentes de la fisiopatogenia de la EA, como el A β , proteína tau o secretasas. Aunque no han demostrado un beneficio consistente y significativo que justifique su uso en la práctica clínica, siguen siendo la alternativa farmacológica más prometedora para encontrar un medicamento modificador de la

enfermedad. Para mejorar las posibilidades de éxito, se debe desarrollar metodologías que permitan su uso en fases más tempranas de la enfermedad.

La presente monografía de tipo compilación y diseño descriptivo incluye información de 86 artículos científicos publicados en los últimos 5 años, tales como ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Estos fueron encontrados a través de fuentes primarias y secundarias de información, siendo seleccionados por los autores y su criterio de relevancia. La cantidad de información e investigaciones en curso crece constantemente, lo cual se presentó como un reto para los investigadores para determinar qué información incluir. Dentro del proceso de investigación, la falta de acercamiento previo a métodos diagnósticos novedosos, como el uso de tomografía de positrones, dificultó la comprensión inicial del desarrollo de nueva tecnología relacionada al diagnóstico de la EA, especialmente en el uso de estudios de imagen. Asimismo, la investigación se centró en aspectos científicos del diagnóstico y tratamiento de EA. No obstante, esta no describe las condiciones socioeconómicas, culturales, ambientales o comunitarias que determinan el acceso a métodos diagnósticos y terapéuticos novedosos para EA, ya que escapa de los objetivos de la investigación.

Recomendaciones

Algunos estudios revisados para la presente investigación abordan métodos de tamizaje para demencia y EA. A pesar de ello, actualmente no se cuenta con suficiente evidencia científica para establecer un sistema de tamizaje accesible y confiable para dicho fin. El análisis de las posibles herramientas para el tamizaje de la EA se encuentra fuera de los límites del presente estudio, por lo que futuras investigaciones podrían orientarse a este aspecto para el diagnóstico temprano de la EA. Asimismo, debe investigarse las condiciones socioeconómicas, culturales, ambientales o comunitarias que determinan el acceso a ensayos de investigación, a métodos diagnósticos y medidas terapéuticas de reciente aprobación para distintas etapas del espectro de EA. Al recordar que 71% de personas con demencia viven en países de ingresos medios o bajos, se plantean inquietudes sobre la desigualdad del acceso a la salud, así como la centralización de estudios en países desarrollados. Incluso, las investigaciones y ensayos clínicos pueden beneficiarse de una población diversa, ya que permitiría ampliar los conocimientos sobre la respuesta a diversos tratamientos según edad, sexo, etnia, complejidad física y nivel de educación. Esto puede ser otro punto de investigaciones futuras.

La información producida por el mundo científico con respecto a la EA es abundante y crece rápidamente. Los profesionales de salud, cuidadores y familiares de pacientes con EA deben mantenerse actualizados, manteniendo la cautela sobre la aplicación de dicha información al tratamiento y vida diaria del paciente con EA. La toma de decisiones sobre el tratamiento sintomático y nuevas terapias debe ser discutida entre todos los agentes mencionados. El cuidado de una persona viviendo con EA es una acción noble, que debe llevarse a cabo con amor y paciencia. Aun así, los cuidadores deben recordar cuidarse a sí mismos también, para preservar su salud y la calidad de la atención que pueden brindar. Futuras investigaciones deberán orientarse a los efectos de salud que el cuidado de los pacientes con EA puede conllevar.

A las instituciones como Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Universidad de San Carlos de Guatemala y otras entidades de seguridad y comunicación social, se recomienda instaurar programas de salud integral para adultos mayores, que incluyan controles nutricionales, de comorbilidades y tamizaje para demencia. Además, involucrarse en investigaciones de escala internacional sobre la EA. Por último, generar y socializar información sobre la EA y otras formas de demencia. Tales intervenciones podrían beneficiar a las y los guatemaltecos, para disminuir el estigma hacia este grupo de pacientes, realizar diagnósticos e intervenciones terapéuticas oportunas según la etapa de demencia o EA que padezcan.

Referencias bibliográficas

1. Jack CR, Bennet DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd S, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2018 Abr 1 [citado 7 Jun 2021]; 14: 535-562. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
2. Apostolova LG. Alzheimer disease. *Continuum* [en línea]. 2016 Abr [citado 7 Jun 2021]; 22(2): 419-434. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390933/#__ffn_sectitle
3. Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? *Neurology* [en línea]. 2018 Ago 28 [citado 7 Jun 2021]; 91(9): 395-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30089620/>
4. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* [en línea]. 2019 Sep 26 [citado 7 Jun 2021]; 179(2): 312-339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778042/>
5. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: diagnosis and treatment. *J Alzheimers Dis* [en línea]. 2017 Abr 10 [citado 7 Jun 2021]; 27(3): 645-665. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389048/>
6. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2021 Mar 23 [citado 7 Jun 2021]; 18(4): 700-789. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12328>
7. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Mayo [citado 30 Jun 2022]; 384(18): 1691-704. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>
8. Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, Pirraglia E, Sone JY, Li Y, et al. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2019 Dic [citado 27 Sep 2021]; 11(1): 483-492. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624242/>

9. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nat Rev Neurol* [en línea]. 2018 Mayo 1 [citado 27 Sep 2021]; 14(11): 639-652. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211654/>
10. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther* [en línea]. 2017 Ago 9 [citado 27 Sep 2021]; 9(1):60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549378/>
11. Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's disease. *Dement Neurocogn Disord* [en línea]. 2016 Dic 31 [citado 28 Sep 2021]; 15(4): 115. Disponible en: <https://dnd.or.kr/DOIx.php?id=10.12779/dnd.2016.15.4.115>
12. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther* [en línea]. 2019 Ago 23 [citado 29 Sep 2021]; 4(1): 29. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41392-019-0063-8>
13. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* [en línea]. 2020 Jul 16 [citado 29 Sep 2021]; 15(40). Disponible en: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-020-00391-7>
14. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* [en línea]. 2016 Mar 29 [citado 29 Sep 2021]; 8(6): 595-608. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201606210>
15. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversí-Ferreira TA. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *BioMed Res Int* [en línea]. 2019 Jun 16 [citado 5 Jul 2021]; 2019: 9171424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601487/>
16. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr Neuroparmacol* [en línea]. 2017 Oct [citado 5 Jul 2021]; 15(7): 996–1009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652018/>
17. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol* [en línea]. 2019 Jul 31 [citado 5 Jul 2021]; 15(9): 501-518. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0228-7>

18. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* [en línea]. 2018 Jul [citado 06 Jul 2021]; 141(7): 1917-1933. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022632/>
19. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res* [en línea]. 2018 Jul 31 [citado 5 Jul 2021]; 7(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/>
20. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Continuum* [en línea]. 2019 Mayo 28 [citado 5 Jul 2021]; 25(1): 34-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538053/>
21. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer disease. *Neurol Clin* [en línea]. 2017 Mayo [citado 9 Jul 2021]; 35(2): 263-281. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407192/>
22. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* [en línea]. 2018 Jul [citado 9 Jul 2021]; 45(3-4): 131-151. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/486546#>
23. Bircks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2018 Jun 18 [citado 9 Jul 2022]; 6(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001190.pub3/full>
24. Adlimoghaddam A, Neuendorff M, Roy B, Albeni BC. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. *CNS Neurosc Ther* [en línea]. 2018 Oct [citado 22 Jul 2022]; 24(10): 876-888. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489741/>
25. Dou KX, Tan MS, Tan CC, Cao XP, Hou XH, Guo QH, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther* [en línea]. 2018 Dic [citado 25 Jul 2021]; 10(1): 126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309083/>

26. Cui CC, Sun Y, Wang XY, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment. *Medicine* [en línea]. 2019 Jul [citado 25 Jul 2021]; 98(27): e16091. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635177/>
27. Liang J, Li J, Jia R, Wang Y, Wu R, Zhang H, et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging* [en línea]. 2018 Oct 18 [citado 25 Jul 2021]; 13(1): 2061-2073. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201988/>
28. Petersson SD, Phillipou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr* [en línea]. 2016 Sep [citado 26 Jul 2021]; 7(5): 889–904. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015034/>
29. Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D. Role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* [en línea]. 2018 Mar 13 [citado 30 Jul 2021]; 62(3): 913-932. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870004/>
30. van Cauwenberghe C, van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* [en línea]. 2016 Mayo [citado 03 Ago 2021]; 18(5): 421-430. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857183/>
31. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: a genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med* [en línea]. 2017 Mar [citado 03 Ago 2021]; 14(3): e1002270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370101/>
32. Leonenko G, Sims R, Shoai M, Frizzati A, Bossu P, Spalletta G, et al. Polygenic risk and hazard scores for Alzheimer's disease prediction. *Ann Clin Transl Neurol* [en línea]. 2019 Mar [citado 03 Ago 2021]; 18(6): 456–465. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6414493/>
33. Kunkle B, Grenier - Boley B, Sims R, Bis J, Damonte V, Naj A, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Ab, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet* [en línea]. 2019 Feb 28 [citado 05 Ago 2021]; 51(3): 414–430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820047/>

34. D'Argenio V, Sarnataro D. New insights into the molecular bases of familial Alzheimer's disease. *J Pers Med* [en línea]. 2020 Jun [citado 01 Feb 2022]; 10(2): 26. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354425/#__ffn_sectitle
35. O'Bryant SE, Mielke MM, Rissman RA, Lista S, Vanderstichele H, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2017 Ene [citado 01 Feb 2022]; 13(1): 45-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870940/>
36. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* [en línea]. 2018 Jun [citado 15 Feb 2022]; 19(4): 244-328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076399/>
37. Lawrence E, Vegvari C, Ower A, Hadjichrysanthou C, de Wolf F, Anderson RM. A systematic review of longitudinal studies which measure Alzheimer's disease biomarkers. *J Alzheimers Dis* [en línea]. 2017 Ago [citado 15 Feb 2022]; 59(4): 1359–79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611893/>
38. Burnham SC, Coloma PM, Li QX, Collins S, Savage G, Laws S, et al. Application of the NIA-AA research framework: towards a biological definition of Alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers in the AIBL study. *J Prev Alzheimers Dis* [en línea]. 2019 Mayo [citado 10 Ago 2021]; 6(4): 248-255. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2019.25>
39. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, Bombois S, Allinquant B, Tréluyer JM, et al. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2018 Feb 16 [citado 15 Feb 2022]; 14(7): 858–68. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2018.01.004>
40. Ding X, Zhang S, Jiang L, Wang L, Li T, Lei P. Ultrasensitive assays for detection of plasma tau and phosphorylated tau 181 in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener* [en línea]. 2021 Mar 12 [citado 15 Feb 2022]; 10(1): 10. Disponible en: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-021-00234-5>

41. Willemse EAJ, Sieben A, Somers C, Vermeiren Y, de Roeck N, Timmers M, et al. Neurogranin as biomarker in CSF is non-specific to Alzheimer's disease dementia. *Neurobiol Aging* [en línea]. 2021 Dic [citado 15 Feb 2022]; 108: 99–109. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458021002542?via%3Dihub>
42. d'Abramo C, D'Adamio L, Giliberto L. Significance of blood and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: sensitivity, specificity and potential for clinical use. *J Pers Med* [en línea]. 2020 Sep 8 [citado 10 Ago 2021]; 10(3): 116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565390/>
43. Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A. Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* [en línea]. 2019 Feb 9 [citado 10 Ago 2021]; 56(9): 6156–67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682547/>
44. Gleerup HS, Hasselbalck S, Simonsen AH. Biomarkers for Alzheimer's disease in saliva: a systematic review. *DisMarkers* [en línea]. 2019 May 2 [citado 6 Sep 2021]; 1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191751/>
45. Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* [en línea]. 2018 Nov 28 [citado 7 Ene 2022]; 19 (11): 687–700. doi:10.1038/s41583-018-0067-3
46. Kapoor A, Bartha R, Black SE, Borrie M, Freedman M, Gao F, et al. Structural brain magnetic resonance imaging to rule out comorbid pathology in the assessment of Alzheimer's disease dementia: findings from the Ontario neurodegenerative disease research initiative (ONDRI) study and clinical trials over the past 10 years. *J Alzheimers Dis* [en línea]. 2022 Abr 7 [citado 2 Feb 2022]; 74(3):747–57. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242844/#__ffn_sectitle
47. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane DatabaseSystRev* [en línea]. 2020 Mar 2 [citado 2 Feb 2022]; 3, 1-186 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>
48. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* [en línea]. 2019 Jun [citado 2 Feb 2022]; 266(6):1293–302. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517561/>

49. Janelidze S, Pannee J, Mikulskis A, Chiao P, Zetterberg H, Blennow K, et al. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. *JAMA Neurol* [en línea]. 2017 Dic 1 [citado 11 Oct 2021]; 74(12): 1492-1501. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2814
50. Ferrari BL, Neto G de CC, Nucci MP, Mamani JB, Lacerda SS, Felício AC, et al. The accuracy of hippocampal volumetry and glucose metabolism for the diagnosis of patients with suspected Alzheimer's disease, using automatic quantitative clinical tools. *Medicine* [en línea]. 2019 Nov [citado 11 Oct 2021]; 98(45) e17824 doi: 10.1097/MD.00000000000017824
51. Jie CVML, Treyer V, Schibli R, Mu L. TauvidTM: The first FDA-approved PET tracer for imaging tau pathology in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel)* [en línea] 2021 Ene 30 [citado 11 Ene 2022]; 30;14(2):110. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/2/110>
52. Therriault J, Pascoal TA, Savard M, Benedet AL, Chamoun M, Tissot C, et al. Topographic distribution of amyloid- β , tau, and atrophy in patients with behavioral/dysexecutive Alzheimer disease. *Neurology* [en línea]. 2021 Ene 5 [citado 2 Feb 2022]; 96(1): e81–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884976/>
53. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *AlzheimersDement (N Y)* [en línea]. 2021 May 25 [citado 10 Feb 2022]; 7(1):e12179 doi: 10.1002/trc2.12179
54. Gauthier S, Aisen PS, Cummings J, Detke MJ, Longo FM, Raman R, et al. Non-amyloid approaches to disease modification for Alzheimer's disease: an EU/US CTAD task force report. *J PrevAlzheimersDis* [en línea]. 2020 Jun [citado 15 Feb 2022]; 7(3):152–7 <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.18>
55. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *NatRev Neurol* [en línea]. 2018 Jul [citado 1 Mar 2022]; 14(7):399–415. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0013-z>
56. ir.acimmune.com, AC Immune SA. AC Immune's Alzheimer's vaccine generates potent anti-ptau antibody response in a phase 1b/2a study [en línea]. Laussane, Suiza: AC Immune, SA; 2021 [citado 8 Jun 2022] ; Press release details; [aprox. 5 pant.] Disponible en <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-alzheimers-vaccine-generates-potent-anti-ptau>

57. clinicaltrials.gov, A study to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of tau targeted vaccines in participants with early Alzheimer's disease [en línea]. Maryland: clinicaltrials.gov; 2022 [citado 2022 Jun 30]. [aprox. 12 pant.] Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445831#wrapper>
58. Sopko R, Golonzhka O, Arndt J, Quan C, Czerkowicz J, Cameron A, et al. Characterization of tau binding by gosuranemab. *Neurobiol Dis* [en línea]. 2020 Dic [citado 30 Jun 2022]; 146:105120. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996120303958?via%3Dihub>
59. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alz Res Therapy* [en línea]. 2021 Dic 10 [citado 9 Jun 2022]; 13(1):98 Disponible en <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-021-00838-z>
60. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2021 Abr [citado 9 Jun 2022]; 17(4):696–701. Disponible en <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12213>
61. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: diagnosis and treatment. *J Alzheimers Dis* [en línea]. 2021 Abr 10 [citado 8 Jun 2022]; 57(3) Disponible en: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-160907>
62. Cavazzoni P. FDA's Decision to approve new treatment for Alzheimer's disease [en línea]. Washington: FDA; 2021 [actualizado 06 Jul 2021; citado 30 Jun 2022]. News & Events for Human Drugs [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
63. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 May 6 [citado 30 Jun 2022]; 384(18):1691–704. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>
64. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [en línea]. 2017 Dic 8 [citado 30 Jun 2022]; 9(1):95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221491/>

65. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2018 Ene 25 [citado 30 Jun 2022]; 378(4):321–30. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705971?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
66. Neumann U, Ufer M, Jacobson LH, Rouzade-Dominguez M, Huledal G, Kolly C, et al. The BACE -1 inhibitor CNP 520 for prevention trials in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* [en línea]. 2018 Nov 17 [citado 30 Jun 2022]; 10(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6220303/>
67. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* [en línea]. 2019 Oct [citado 30 Jun 2022]; 179(2). DOI 10.1016/j.cell.2019.09.001
68. Avgerinos K, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis PG, Lioutas VA. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol* [en línea]. 2018 [citado 30 Jun 2022]; 265(7):1497–510. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392460/>
69. clinicaltrials.gov, GAIN trial: phase 2/3 study of COR388 in subjects with Alzheimer's disease [en línea]. Maryland: Cortexyme Inc.; 2019 Jun 30 [Actualizado 9 Mar 2022; citado 30 Jun]; Study release detail; [aprox 8 pant.]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03823404>
70. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* [en línea]. 2019 Ene 29 [citado 01 Jul 2022]; 5(1): eaau3333 1-21. Disponible en <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aau3333>
71. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Chiang CP, Yeh CB, Huang SY, et al. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections—a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Neurotherapeutics* [en línea]. 2018 Abr 27 [citado 01 Jul 2022]; 15(2):417–29. Disponible en <http://link.springer.com/10.1007/s13311-018-0611-x>
72. Devanand DP, Andrews H, Kreisl WC, Razlighi Q, Gershon A, Stern Y, et al. Antiviral therapy: valacyclovir treatment of Alzheimer's disease (VALAD) trial: protocol for a

- randomized, double-blind, placebo-controlled, treatment trial. *BMJ Open* [en línea]. 2020 Feb 6 [citado 01 Jul 2022]; 10(2): e032112. DOI 10.1136/bmjopen-2019-032112
73. clinicaltrials.gov, Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease (COGNITE) [en línea]. Maryland: AZTherapies Inc. 11 Sept 2015 [actualizado 10 Nov 2021; citado 30 Jun 2022]; Study release detail; [aprox 10 pant.]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02547818>
 74. Gil Martínez V, Avedillo Salas A, Santander Ballestín S. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. *Nutrients* [en línea]. 2022 Feb 28 [citado 30 Jun 2022]; 14(5) DOI 10.3390/nu14051033
 75. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [en línea]. 2021 Oct [citado 30 Jun 2022]; 48(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654545/>
 76. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging* [en línea]. 2019 Mayo [citado 29 Jun 2022]; 11(10):3138–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555450/>
 77. Morris J, Vidoni E, Johnson D, van Scriver A, Mahnken J, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot trial. *PLoSOne* [en línea]. 2017 Feb [citado 30 Jun 2022]; 12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187125/>
 78. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging* [en línea]. 2018 Sep [citado 01 Jul 2022]; 13:1593–603. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233156/>
 79. Van derKleij LA, Petersen E, Siebner H, Hendrikse J, Frederiksen K, Sobol N, et al. The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* [en línea]. 2018 Sep [citado 01 Jul 2022]; 20:650–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211001/>
 80. Kouvari M, D'Cunha NM, Travica N, Sergi D, Zec M, Marx W, et al. Metabolic syndrome, cognitive impairment and the role of diet: a narrative review. *Nutrients* [en línea]. 2022 Ene 13 [citado 30 Jun 2022]; 14(2):333. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780484/>

81. Jia Y, Zhang X, Yu J, Han J, Yu T, Shi J, et al. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* [en línea]. 2017 Dic 29 [citado 01 Jul 2022]; 17(1):556. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284465/>
82. McDade E, Bednar MM, Brashear HR, Miller DS, Maruff P, Randolph C, et al. The pathway to secondary prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. [en línea]. 2020 Ago 27 [citado 30 Jun 2022]; 6(1): e12069. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453146/>
83. Rentz DM, Wessels AM, Annapragada A v, Berger AK, Edgar CJ, Gold M, et al. Building clinically relevant outcomes across the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimers Dement (N Y)*. [en línea]. 2021 Jun 26 [citado 30 Jun 2022]; 7(1): e12181. DOI 10.1002/trc2.12181
84. Robinson JC. Why is aducanumab priced at \$56,000 per patient? Lessons for drug-pricing reform. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Nov 25 [citado 30 Jun 2022]; 385(22): 2017–9. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2113679>
85. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: from finger to world-wide fingers. *J PrevAlzheimersDis* [en línea]. 2019 Oct 10 [citado 30 Jun 2022]; 1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222931/>

Siglarío

- AA: Alzheimer's Association
- ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive
- ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
- AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.
- APOE: Apolipoproteína E
- APP: Amyloid Precursor Protein
- DCL: Demencia con Cuerpos de Lewy
- DFT: Demencia Frontotemporal
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- EAIP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz
- EAIT: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Tardío
- FDA: Food and Drug Administration
- FDG: Fluorodesoxiglucosa
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IMR: Immuno-Magnetic Reduction
- ITD: Imágenes por tensor de difusión
- LCR: Líquido Ceforraquídeo
- LTM: Lóbulo Temporal Medial
- MiARN: Micro Ácido Ribonucleico.
- MMSE: Mini Mental Status Examination
- MoCA: Montreal Cognitive Assessment
- NAA: N-acetilaspártato
- NIA: National Institute on Aging
- NINCDS: National Institute on Neurological and Communicative Disorders and Stroke
- Ng: Neurogranina
- ONDRI: Ontario Neurodegenerative Disease Research Initiative
- PET: Positron Emission Tomography
- Pg: Porphyromonas gingivalis
- PHS: Polygenic Hazard Score
- PRS: Polygenic Risk Score

- PSEN 1: Presenelina 1
- PSEN 2: Presenelina 2
- p-Tau: Tau fosforilado
- RM: Resonancia Magnética
- RMF: Resonancia Magnética Funcional
- SIMOA: Single Molecule Array
- TC: Tomografía Computarizada
- TREM2: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2
- t-Tau: Tau total
- VHS: Virus Herpes Simple

Anexos

Anexo 1

Tabla 1: Matriz consolidativa de los artículos encontrados, según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos revisados	-----	203
Artículos utilizados	-----	86
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	((((("alzheimer disease"[MeSH Terms] AND "alzheimer disease"[MeSH Terms]) NOT "aids dementia complex"[MeSH Terms]) NOT "lewy body disease"[MeSH Terms]) NOT "dementia, vascular"[MeSH Terms]) NOT ("pick disease of the brain"[MeSH Terms] OR "frontotemporal dementia"[MeSH Terms])) AND "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "diet therapy"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]))	12
Revisión sistemática de estudios de cohorte.		1
Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados		2
Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos controlados		1
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales		2
Estudio transversal descriptivo		8
Estudio retrospectivo de cohorte.		2
Ensayos Clínicos aleatorizados		5
Casos y controles		9
Revisión bibliográfica		33
Literatura gris		6
Opinión de expertos		5

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2

Tabla 2: Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

Título	Acceso	Localización (en línea)	Número de documentos utilizados
FDA's Decision to approve new treatment for Alzheimer's disease	Página web de la FDA	https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease	1
AC Immune's Alzheimer's vaccine generates potent anti-ptau antibody response in a phase 1b/2a study	Página web de AC Immune	https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-alzheimers-vaccine-generates-potent-anti-ptau	1
A study to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of tau targeted vaccines in participants with early Alzheimer's disease	Página web de clinicaltrials.gov	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445831#wrapper	1
GAIN trial: phase 2/3 study of COR388 in subjects with Alzheimer's disease	Página web de clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03823404	1
Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease (COGNITE)	Página web de clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02547818	1
Antiviral therapy: Valacyclovir Treatment of Alzheimer's Disease (VALAD) Trial: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment trial	Página web de <i>British Medical Journal Open</i>	https://bmjopen.bmj.com/content/10/2/e032112	1

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3

Tabla 3: Matriz consolidativa de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español (DeCS)	Inglés (MeSH)
Google Scholar Todos con fecha de publicación: 5 años	"Enfermedad de Alzheimer"	"Alzheimer's" AND "Disease"
	"Demencia Presenil de Alzheimer"	"Alzheimer" AND "Dementia"
	"Demencia Senil Tipo Alzheimer"	"Alzheimer" AND "Syndrome"
	"Demencia de Alzheimer"	"Alzheimer" AND "Senile Dementia"
PubMed Todos con fecha de publicación: 5 años	Alzheimer AND diagnóstico	Alzheimer's disease AND treatment
	Alzheimer AND tratamiento	Alzheimer's disease AND diagnosis
	Alzheimer AND avances	Alzheimer's disease AND diagnostic imaging
		Alzheimer's disease AND pharmacological treatment
		Alzheimer's disease AND immunology
		Alzheimer's disease AND genetics
		Alzheimer's disease AND biomarkers
		Alzheimer's disease AND non pharmacological treatment
Hinari Todos con fecha de publicación: 5 años	Alzheimer's Disease AND avances	"Alzheimer's Disease diagnosis"
		"Alzheimer Dementia treatment"
		"Alzheimer's Disease new diagnosis"
		"Alzheimer's Disease new treatments"

Fuente: Elaboración propia

Anexo 4

Tabla 4: Resumen de los Criterios Diagnósticos de Demencia y Enfermedad de Alzheimer Probable del Instituto Nacional de Alzheimer y la Asociación de Alzheimer.

Criterios de Síndrome de Demencia:	
Disfunción cognitiva o de comportamiento en dos de los siguientes:	Memoria
	Razonamiento y manejo de tareas complejas
	Habilidad visuoespacial
	Personalidad o comportamiento
Disminución de nivel previo de funcionalidad.	
Disfunción de la funcionalidad.	
Probable Enfermedad de Alzheimer:	
Cumplimiento de los criterios de demencia	
Inicio insidioso	
Progresión gradual	
Síntomas iniciales	Amnésicos
	No amnésicos (Lenguaje, ejecutivos)
Ningún otro desorden médico o psiquiátrico que pueda interferir con la cognición	
Biomarcadores positivos	

Información extraída de: 2. Apostolova LG. Alzheimer disease. Continuum [en línea]. 2016 Abr [citado 7 Jun 2021]; 22(2): 419-434. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390933/#__ffn_sectitle

Anexo 5:

Revisión por Licenciada en Letras

Ciudad de Guatemala, 25 de agosto del 2022

Señores(as)

Coordinación de Trabajos de Graduación

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

A quien corresponda:

Por medio de la presente, yo, Daniela de León Mendizábal, licenciada en Letras y Filosofía por la Universidad Rafael Landívar, identificada con el número de Documento de Identificación Personal (DPI) 2761556450101, hago constar que llevé a cabo la revisión de estilo, redacción y actualizaciones ortográficas de la monografía titulada *Avances en el diagnóstico y medidas terapéuticas del paciente con enfermedad de Alzheimer*, de los estudiantes Tamara Idelisa Ixmucané Caballeros Camposeco y Brandon Fernando Mazate Mazariegos.

Asimismo, desde mi experiencia como correctora de textos académicos, puedo respaldar la calidad estilística y formal del documento.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'DdLm', is written over a horizontal line.

Lcda. Daniela de León Mendizábal

Correo: ddeleonme95@gmail.com

Celular: +502 4723-9379

Anexo 6:

Informe de detector de plagio



Plagiarism Checker X - Report

Originality Assessment

Overall Similarity: **15%**

Date: jul. 2, 2022

Statistics: 3640 words Plagiarized / 25090 Total words

Remarks: Low similarity detected, check with your supervisor if changes are required.



Anexo 7:

Constancia de aprobación de referencias bibliográficas



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 29/08/2022	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Avances en el diagnóstico y medidas terapéuticas del paciente con enfermedad de Alzheimer	
Bibliotecario que revisó las referencias: Rosa Alicia Espinoza	
Asesor: Ana Eugenia Palencia Alvarado	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) página(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=69cf0&id=1072&od=07935>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	3002505330101	201400318	Brandon Fernando Mazate Mazariegos
2	2897464930101	201400145	Tamara Idelisa Ixmucané Caballeros Camposeco



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=69cf0&id=1072&od=07935>

Anexo 8:

Registro y control de revisiones



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 130_21MEJAT















Modalidad: Monografía














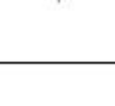

Título preliminar del trabajo de graduación: Avances en el diagnóstico y medidas terapéuticas
Del paciente con enfermedad de Alzheimer

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Dra. Bremily Chinchilla/Dr. Junior Ajche

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Jose Domingo Barrientos Guerra	45936596	jose.barrientos@gmail.com
Revisor	Ana Eugenia Palencia Alvarado	42177734	anaeuna@hotmail.com
Co asesor (si fuere necesario)	---	---	---

Fecha de revisión	Asesor	Revisor
13/03/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
20/03/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
06/04/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
18/05/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
19/05/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
25/05/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche
30/05/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5991	 Dr. Junior Ajche

11/07/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	
27/07/2021	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	 
03/07/2022	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	 
05-12/07/2022	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	 
29/07/2022	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	 
11/08/2022	 Dra. Ana Eugenia Palencia Médico y Cirujano Colegiado No. 5981	