

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
“LICENCIATURA” EN “MEDICINA Y CIRUGIA” SIN ÉNFASIS.**

**Título de la investigación**

Análisis del abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, para optimizar el abordaje en primer nivel de atención costarricense.

**Nombre de la estudiante**

Ana Luisa González Montoya

**Tutor:**

Tony Fabian Ruiz Chavarría.

**San José**

**21 febrero, 2025.**

# I Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, es una de las principales causas de demencia en la población de adultos. Esta tesis aborda los mecanismos patológicos subyacentes de la enfermedad, explora principalmente los procesos relacionados con la acumulación de placas de proteína beta-amiloide y los ovillos de proteína tau, que son características centrales de la enfermedad. Se examinan, además, los factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo y progresión de la enfermedad, así como los biomarcadores y las técnicas de diagnóstico precoz.

La investigación también se enfoca en los tratamientos actuales, incluye los enfoques farmacológicos como los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del NMDA y discute los avances en terapias experimentales, como los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína beta-amiloide. Se analizan, a su vez, las limitaciones de los tratamientos disponibles y se proponen nuevas líneas de investigación para encontrar terapias más eficaces.

La tesis, por último, subraya la importancia de la detección temprana y los enfoques preventivos. En conclusión, se destaca la necesidad de un enfoque multidisciplinario para mejorar la comprensión, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en el primer nivel de atención costarricense con el fin de mejorar la calidad de vida de los afectados y retardar la progresión de la enfermedad.

## **II Agradecimiento**

En primer lugar, a Dios por darme la oportunidad de realizar mis sueños, por darme la fuerza para no desistir en los momentos de flaqueza y no soltar mi mano.

A mi amada madre y abuela por ser esos pilares fuertes en mi vida y creer en mi persona. Por darme la oportunidad de realizarme como profesional, por siempre estar a mi lado en esos momentos difíciles de la carrera y el apoyo psicológico y emocional cuando mi mundo caía mientras daba cada paso en mi carrera.

Es con gran aprecio y gratitud a mi tutor, por su invaluable apoyo y orientación durante la realización de mi tesis. Su paciencia y dedicación han hecho posible que pueda superar los desafíos y aprender de ellos. Su experiencia y conocimientos han sido fundamentales en este proceso.

Quisiera expresar también mi agradecimiento a todas las personas que estuvieron involucradas en este proyecto. Cada uno de ustedes ha contribuido de manera significativa en mi trabajo y ha enriquecido mi experiencia académica.

### **III. Dedicatoria**

A mi madre este logro es un testimonio de su inmenso amor y dedicación. Valoro mucho las lecciones de vida que me ha impartido y por el cariño que siempre me ha brindado. Mi gratitud hacia usted es imposible de expresar completamente. Esta tesis es un tributo a su legado y a la eterna admiración que siento por usted. Gracias por ser la mejor madre del mundo.

En profundo agradecimiento a mi madre, quien a lo largo de su vida me han inculcado la cultura del trabajo y estudio. Su dedicación y esfuerzo constante para asegurarme una educación son un regalo que valoro más allá de las palabras. Esta tesis es el testimonio de su sacrificio y amor, un recordatorio constante de la importancia del trabajo duro y la educación en nuestras vidas.

Mis hijos son el mejor regalo que haya podido recibir de parte de Dios. Son mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración; por eso quiero agradecerles cada momento de felicidad con el que colman mi vida. Les doy gracias, a ustedes hijos míos, por darle sentido a mi vida, permitirme ser cada día mejor madre junto a ustedes.

Mis hijos son inspiración y mi fuente de motivación. Gracias por tenerme esa paciencia y el apoyo incondicional cuando estoy ausente luchando un sueño que está a punto de cumplirse porque de otra manera esta tesis no hubiera culminado con el mismo éxito.

Gracias infinitas a toda mi familia, amigos y personas que han sido parte fundamental en todo el transcurso de esta carrera, por su apoyo incondicional y por animarme en los momentos difíciles.

## IV. Índice general

I Resumen .....	2
II Agradecimiento .....	3
III. Dedicatoria.....	4
IV. Índice general .....	5
V. Índice de tablas .....	8
VI. Índice de figuras .....	9
VII. Lista de Abreviaturas .....	10
CAPÍTULO I .....	12
1.1 Introducción.....	13
1.2 Planteamiento del problema .....	18
1.3 Objetivos.....	19
1.3.1 Objetivo general .....	19
1.3.2 Objetivos específicos.....	19
1.4 Justificación .....	20
1.5 Antecedentes.....	24
1.5.1 Antecedentes históricos .....	24
1.5.2 Primeros pacientes.....	26
1.5.3 Antecedentes internacionales .....	28
1.5.4 Antecedentes nacionales.....	41
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO .....	45
2.1 Demencia.....	46
2.1.1 Las Demencias Degenerativas: Un Enfoque Integral.....	47
2.2 Demencia Alzheimer .....	51
2.2.1 Cerebros y sustancias involucradas en la enfermedad.....	55
2.2.2 Hipótesis y mecanismos subyacentes .....	57
2.2.3 Epidemiología.....	60
2.2.4 Clasificación .....	62
2.2.5 Factores de riesgo .....	64
2.2.6 Etiología.....	66

2.2.7 Diagnóstico.....	68
2.2.8 Nuevas herramientas diagnosticas.....	72
2.2.8 Avances en el desarrollo de tratamientos .....	79
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	85
3.1. Tipo de investigación .....	86
3.2. Fuentes de información .....	87
3.3 Criterios de búsqueda .....	88
3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	89
3.6 Clasificación según niveles de evidencia .....	91
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	92
4.1 Análisis del objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano nivel internacional. ....	93
4.2 Análisis del objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense .....	105
4.3 Análisis del objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y farmacoterapéutico temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención.....	112
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	124
5.1 Conclusiones del objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano a nivel internacional .....	125
5.2 Conclusiones del objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense .....	126
5.3 Conclusiones del objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención.....	126
5.2 Recomendaciones .....	128

5.2.1 Recomendaciones basadas en el objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéuticos para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano a nivel internacional .....	128
5.2.2 Recomendaciones basadas en el objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense .....	128
5.2.3 Recomendaciones basadas en el objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención .....	129
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
ANEXOS .....	138

## **V. Índice de tablas**

Tabla 1. Criterios de búsqueda .....	88
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión .....	89
Tabla 3. Niveles de evidencia.....	91

## VI. Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Fisiopatología.....	52
<b>Figura 2.</b> Resonancia magnética ponderada por difusión. ....	55
<b>Figura 3.</b> Fisiología del Alzheimer. ....	60
<b>Figura 4.</b> Factores de riesgos. ....	65
<b>Figura 5.</b> Etiología. ....	67
<b>Figura 6.</b> Tomografía computarizada.....	70
<b>Figura 7.</b> Tomografía por emisión de positrones. ....	71
<b>Figura 8.</b> Biomarcadores Oculares. ....	74
<b>Figura 9.</b> Biomarcadores Sensoriales.....	76
<b>Figura 10.</b> Biomarcadores en mucosa bucal. ....	77
<b>Figura 11.</b> Biomarcadores relacionados con Inteligencia Artificial.....	78

## **VII. Lista de Abreviaturas**

**A.L.M.A:** Asociación Lucha contra el Mal de Alzheimer y Alteraciones

**AchEI:** Inhibidores de la acetilcolinesterasa

**ApoE:** Apolipoproteína E.

**APP:** Proteína Precursora De Amiloide.

**ARIA:** Anomalías De Imagen Relacionadas Con El Amiloide.

**A $\beta$ 42/40:** Razón Amiloide- $\beta$ .

**A $\beta$ Os:** Oligómeros solubles de beta-amiloide

**BDNF:** Factor Neurotrófico Derivado Del Cerebro

**CADRO:** Ontología de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer.

**CDS:** Complejo Demencia-SIDA.

**CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades.

**DCL:** Deterioro Cognitivo Leve

**DMT:** Terapias modificadoras de la enfermedad

**EA:** Enfermedad de Alzheimer

**EAIT:** Enfermedad De Alzheimer De Inicio Temprano.

**FAZ:** Área Avascular Foveal.

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU

**FTD:** Demencia Frontotemporal.

**GC-IPL:** Capa De Células Ganglionares.

**GFAP:** Proteína Ácida Fibrilar Glial.

**IA:** Inteligencia Artificial.

**INEC:** Instituto Nacional de Estadística y Censos.

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**MTA:** Lóbulo Temporal Medial.

**NFL:** Neurofilamento Ligerro.

**NIA-AA:** Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos.

**NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**RM:** Resonancia Magnética

**rNFL:** Fibras Nerviosas Retinianas.

**SPECT:** Tomografía Computarizada Por Emisión De Fotón Único.

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada.

# CAPÍTULO I

## 1.1 Introducción

En el presente Trabajo de Investigación titulado “Análisis del abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, para optimizar el abordaje en primer nivel de atención Costarricense.” se busca identificar y comparar las características patológicas en relación con la demencia tipo Alzheimer de inicio tardío, así como explorar diversos métodos diagnósticos y farmacoterapéuticos para esta forma de demencia.

Según la Alzheimer’s Association, la demencia es un término general que describe un deterioro grave de la capacidad mental que interfiere con la vida cotidiana, afecta funciones como la memoria, la comunicación, el lenguaje, la atención, el juicio y el razonamiento, entre otras (1). La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de gran impacto social y económico, que reduce la funcionalidad e independencia de los pacientes. Se caracteriza por cambios neuropatológicos específicos y un síndrome clínico que incluye amnesia y deterioro cognitivo leve, moderado o severo, que puede progresar a demencia. Inicialmente, la EA solamente podía diagnosticarse de manera clínico-patológica, con evidencia post-mortem de ovillos neurofibrilares y placas seniles (2). En la actualidad, los cambios fisiopatológicos asociados a la EA se observan en imágenes cerebrales que muestran atrofia y depósitos de proteína tau y beta-amiloide, además de hipometabolismo medido por tomografía por emisión de positrones (PET) y la cuantificación de proteína tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) (3).

Tradicionalmente asociada con la población de mayor edad, la demencia tipo Alzheimer ha emergido como un desafío significativo en personas jóvenes, en lo que se conoce como Alzheimer de inicio temprano. Esta forma menos común de la enfermedad presenta características clínicas, genéticas y psicológicas que la diferencian de su variante de inicio tardío. El Alzheimer de inicio temprano se diagnostica en individuos menores de 65 años, afectando su vida laboral, social y familiar en una etapa en la que aún se espera una gran cantidad de años de actividad productiva.

El Alzheimer de inicio temprano tiene un impacto desproporcionadamente grande debido a la etapa vital en la que se presenta, aunque menos prevalente en comparación con el Alzheimer tardío. Los afectados y sus familias enfrentan desafíos específicos, como la dificultad para un diagnóstico temprano debido a la rareza de la enfermedad y la falta de sospecha clínica, así como graves implicaciones socioeconómicas, incluyendo la pérdida de ingresos y el aumento de los costos de cuidado a largo plazo.

La constante investigación sobre la EA ha permitido un mayor entendimiento de su patogenia, sin embargo, los tratamientos actuales se centran únicamente en los síntomas (4). Los inhibidores de colinesterasa, como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina mejoran las funciones cognitivas y las actividades diarias. La memantina, un antagonista glutaminérgico, ofrece un pequeño beneficio en la gravedad de los problemas de comportamiento y el estado de ánimo (5). Aunque cada año 9.9 millones de personas desarrollan demencia, es la EA la causa principal, no hay terapias modificadoras de la enfermedad disponibles. Otro reto importante es el diagnóstico temprano, que permitiría recibir un tratamiento precoz y reducir la discapacidad a largo plazo (6).

El diagnóstico temprano, a pesar de los avances científicos, sigue siendo un desafío significativo debido a la etiología aún no comprendida de la enfermedad. Además, los tratamientos farmacológicos actuales, si bien ayudan a retrasar el avance de los síntomas, no ofrecen una cura definitiva, lo que resalta la urgencia de mejorar tanto las estrategias diagnósticas como las terapéuticas.

Con el aumento en la prevalencia de personas afectadas por la demencia tipo Alzheimer, también crece la demanda de servicios de salud, sociales, legales y financieros para esta población y sus familias. Esto exige que los profesionales estén mejor preparados para ofrecer apoyos oportunos y de calidad, sin embargo, a pesar de los esfuerzos por encontrar tratamientos y crear programas de acompañamiento y asesoría legal, sigue existiendo un gran desconocimiento sobre cómo conviven con esta condición quienes desarrollan la enfermedad en la juventud.

En términos de patología, el Alzheimer de inicio temprano puede tener una mayor predisposición genética, con prevalencia de mutaciones en genes como APP, PSEN1 y PSEN2. No obstante, también existen casos esporádicos sin un claro componente genético, lo que sugiere que factores ambientales y de estilo de vida podrían jugar un rol importante en su etiología.

El presente estudio propone explorar las características clínicas de los pacientes jóvenes con demencia tipo Alzheimer, así como investigar los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes que contribuyen a la aparición de esta enfermedad en edades tempranas. Se busca evaluar, además, las necesidades farmacoterapéuticas específicas y el apoyo para esta población y sus familias, con el objetivo de mejorar la detección precoz, el manejo clínico farmacoterapéutico y las intervenciones psicosociales.

A través de un enfoque multidisciplinario que combine datos clínicos y genéticos, esta tesis pretende ofrecer una visión comprensiva del Alzheimer de inicio temprano, destacando la necesidad urgente de una mayor investigación y concienciación sobre esta condición y su intervención terapéutica.

Aunque se desarrollan numerosas investigaciones a nivel mundial en la búsqueda acelerada de una cura, también es importante recopilar la historia investigada a lo largo del tiempo. Es relevante destacar que, a diferencia de muchas otras enfermedades, la enfermedad de Alzheimer aún no ha obtenido el reconocimiento que merece en la historia de la medicina, a pesar de su creciente impacto global y su importancia como problema de salud.

Los resultados de este estudio no solamente contribuirán a mejorar la comprensión del Alzheimer de inicio temprano, sino que también podrían informar estrategias diagnósticas y farmacoterapéuticas en el primer nivel de atención de salud pública, así como en el desarrollo de políticas de atención que mejoren la calidad de vida de los afectados y sus cuidadores.

En el primer capítulo se presentan los datos generales del estudio, se describe el contexto de la investigación, la formulación del problema relacionado con los retos diagnósticos y terapéuticos del Alzheimer de inicio temprano. También se exponen los antecedentes que abordan la evolución del conocimiento sobre esta forma particular de demencia, así como los objetivos que guían el estudio y la justificación de su importancia en el ámbito de la atención primaria.

El segundo capítulo se dedica al marco teórico, donde se desarrollan los conceptos clave relacionados con la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, comparando sus características patológicas con la variante de inicio tardío.

Se revisan, además, los métodos diagnósticos y las estrategias farmacoterapéuticas disponibles en la actualidad, fundamentando la necesidad de optimización en el primer nivel de atención.

En el tercer capítulo, se describe el Marco Metodológico, donde el enfoque principal será una revisión bibliográfica. Las investigaciones seleccionadas serán clasificadas de acuerdo con los criterios de Sackett, lo que permitirá evaluar la calidad y el nivel de evidencia de cada estudio revisado. Este enfoque metodológico asegurará una base sólida para el análisis del abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, proporcionando un respaldo científico robusto para las conclusiones y recomendaciones del estudio.

En el cuarto capítulo, se analizan los resultados obtenidos, comparando la efectividad de los diferentes abordajes diagnósticos y tratamientos farmacológicos empleados en la atención primaria para este tipo de demencia. Se presenta un análisis detallado de cómo las características clínicas y los factores de riesgo específicos influyen en la intervención temprana.

El quinto capítulo incluye las conclusiones de la investigación, donde se resumen los hallazgos más importantes respecto al diagnóstico y manejo farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano. Asimismo, se formulan recomendaciones orientadas a mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas en el primer nivel de atención, con el fin de optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

## 1.2 Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral que destruye progresivamente la memoria y la capacidad de pensar y con el tiempo, afecta la habilidad para realizar incluso las tareas más sencillas. Actualmente, más de 55 millones de personas en todo el mundo padecen demencia, de las cuales más del 60 % viven en países de ingresos medianos y bajos. Cada año, se registran casi diez millones de casos nuevos (1).

La demencia es el resultado de diversas enfermedades y lesiones que afectan el cerebro, es la enfermedad de Alzheimer la forma más común, representa entre el 60 % y el 70 % de los casos (2). Aunque tradicionalmente se asocia con personas de edad avanzada, el Alzheimer de inicio temprano está mostrando un aumento significativo en personas más jóvenes. Si bien la demencia de inicio temprano sigue siendo relativamente baja, representa aproximadamente el 9 % de los 55 millones de casos en todo el mundo, lo que equivale a cerca de 4.950 millones de personas afectadas y sus familias enfrentan esta situación (3).

Esta manifestación temprana de la enfermedad plantea desafíos únicos y complejos tanto para los afectados como para sus familias y los sistemas de salud. No obstante, la falta de métodos adecuados para la sospecha diagnóstica en el primer nivel de atención resulta en un creciente número de personas sin un diagnóstico oportuno (4). Ante esta situación, surge la siguiente interrogante: **¿Cuáles son las principales estrategias de abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico para la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano?**

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, para optimizar el abordaje en primer nivel de atención Costarricense.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Revisar modelos de abordaje diagnósticos y abordaje farmacoterapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano nivel internacional.
- Describir el abordaje diagnóstico y abordaje farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense.
- Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y abordaje farmacoterapéutico temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención.

#### **1.4 Justificación**

El Alzheimer, concretamente, es una enfermedad neurodegenerativa que se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad y dependencia en las personas mayores. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 55 millones de personas en todo el mundo viven con algún tipo de demencia, lo que representa el 8.1 % de las mujeres y el 5.4 % de los hombres mayores de 65 años. En la región de las Américas, se estima que 10.3 millones de personas padecen esta condición y las proyecciones indican que para el año 2030 el número total de casos aumentará a 78 millones y para 2050 alcanzará los 139 millones (1). Este crecimiento exponencial plantea una gran preocupación para la salud pública mundial, dado que la mayoría de los sistemas de salud no están preparados para enfrentar una demanda tan alta de atención especializada.

El Alzheimer es la forma más común de demencia, afecta no solamente a la memoria, sino también a otras funciones cognitivas fundamentales para el funcionamiento diario. Esto convierte a la enfermedad en un factor crítico que impacta la autonomía de las personas, además de generar una gran carga emocional, económica y social tanto para los pacientes como para sus familias y cuidadores. En este sentido, la detección y manejo temprano de la enfermedad es esencial para mitigar sus efectos devastadores en la calidad de vida de las personas afectadas (2).

Uno de los aspectos que ha generado especial interés es el aumento en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en personas jóvenes, conocida como Alzheimer de inicio temprano. A pesar de que los casos en esta población representan aproximadamente el 9 %

de los 55 millones de casos de demencia en el mundo, según estimaciones de la OMS, se habla de casi 4.95 millones de personas jóvenes afectadas por la enfermedad (3).

Este grupo de población experimenta la enfermedad en un momento clave de su vida, generalmente durante sus años más productivos, lo que agrava aún más la situación, tanto a nivel personal como familiar. La aparición temprana del Alzheimer implica que el paciente puede verse forzado a abandonar el trabajo y asumir una serie de limitaciones en su vida diaria, lo que, además, tiene repercusiones económicas significativas.

El impacto de la enfermedad en esta población joven no solamente se limita a los pacientes, sino también a sus familias. Los familiares y cuidadores de estos pacientes suelen enfrentar una gran carga emocional y financiera, dado que muchos de estos individuos aún están en plena actividad laboral cuando comienzan a manifestar los síntomas (4). La necesidad de un diagnóstico temprano y de intervenciones terapéuticas oportunas es crítica para reducir la progresión de la enfermedad y aliviar la carga que esta impone sobre los sistemas de salud y las familias, sin embargo, el Alzheimer de inicio temprano presenta retos diagnósticos adicionales porque su rareza y la falta de sospecha clínica dificultan una identificación temprana (5).

Uno de los mayores desafíos es que, a pesar de los avances médicos en la comprensión de la fisiopatología del Alzheimer, no existe una cura definitiva para esta demencia. Aunque los tratamientos actuales pueden ayudar a mitigar algunos de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, no previenen ni detienen el avance de la enfermedad (6). Esto subraya la necesidad urgente de mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, especialmente en el caso de pacientes jóvenes, quienes pueden experimentar una mayor dificultad para acceder a un diagnóstico adecuado en el primer nivel de atención debido a la falta de recursos especializados y protocolos específicos.

El hecho de que haya investigaciones limitadas sobre el Alzheimer de inicio temprano en comparación con el Alzheimer de inicio tardío es uno de los principales vacíos que esta tesis busca llenar. Actualmente, gran parte de la investigación sobre el Alzheimer se centra en las personas mayores, lo que deja una brecha significativa en el entendimiento de cómo la enfermedad afecta a las personas más jóvenes. Esta carencia de datos específicos puede llevar a diagnósticos tardíos y tratamientos menos eficaces, lo que genera una necesidad imperiosa de realizar estudios más detallados que permitan desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas más adecuadas para esta población (7).

Diversos estudios, por otra parte, han sugerido que el Alzheimer de inicio temprano puede presentar diferencias clínicas y patológicas en comparación con la variante de inicio tardío. Estas diferencias podrían estar relacionadas con factores genéticos y ambientales, lo que indica que un estudio más profundo de las mismas podría mejorar los enfoques diagnósticos actuales (8). Si se logran identificar de manera más precisa los factores de riesgo y las características clínicas específicas del Alzheimer en personas jóvenes, sería posible diseñar criterios diagnósticos más específicos, lo que facilitaría una detección más temprana y una intervención más efectiva. De hecho, la detección temprana es crucial para ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo (9).

Otra área crítica es el desarrollo de tratamientos personalizados para el Alzheimer de inicio temprano. Si bien existen tratamientos farmacológicos disponibles que pueden ayudar a controlar algunos de los síntomas del Alzheimer, su eficacia varía entre los pacientes y no existe un enfoque universal que funcione para todos los casos. Comprender mejor las particularidades de la enfermedad en la población joven permitiría desarrollar tratamientos

más adaptados a las necesidades individuales de los pacientes, mejorando así su calidad de vida y reduciendo las complicaciones asociadas (10).

Los resultados de esta investigación, además, podrían tener un impacto significativo en la formulación de nuevas políticas de salud. La implementación de programas de apoyo específicos para las personas jóvenes con Alzheimer de inicio temprano es fundamental para garantizar que reciban el cuidado necesario en todas las etapas de la enfermedad. Asimismo, se hace necesario fortalecer los sistemas de salud, tanto en términos de capacitación del personal médico como en la dotación de recursos especializados para atender esta creciente demanda (11).

En términos económicos, el Alzheimer de inicio temprano tiene consecuencias severas tanto para las familias como para la sociedad en general. Los pacientes jóvenes suelen encontrarse en plena actividad laboral cuando son diagnosticados, lo que provoca una pérdida de ingresos significativa para sus familias. Además, los costos de cuidado a largo plazo pueden ser abrumadores, especialmente en aquellos países donde los sistemas de salud no están preparados para proporcionar el apoyo necesario a los pacientes con demencia (12). Abordar esta enfermedad de manera más adecuada podría ayudar a mitigar estos impactos económicos, al tiempo que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Proporcionar información y recursos adecuados a las familias afectadas por el Alzheimer de inicio temprano, asimismo, puede aliviar parte del estrés y la carga asociados con el cuidado de un ser querido con esta condición. El acceso a programas de apoyo psicológico y financiero puede marcar una diferencia significativa en el manejo de la enfermedad (13).

Es fundamental realizar, finalmente, un análisis detallado de las características del Alzheimer de inicio temprano para poder comprender completamente su impacto y los beneficios de una detección temprana.

Esta enfermedad representa un problema de salud pública debido a las graves consecuencias que acarrea, como la discapacidad permanente y la pérdida de calidad de vida. Evaluar aspectos como la disponibilidad de recursos y la capacitación del personal médico es esencial para determinar si existen discrepancias en los resultados de los tratamientos en distintos contextos y países (14).

Al recopilar y evaluar la evidencia que existe mediante una revisión bibliográfica exhaustiva, este estudio permitirá identificar patrones, tendencias y áreas de incertidumbre sobre la demencia tipo Alzheimer. Además, ayudará a contextualizar los resultados de diferentes estudios y a establecer conclusiones más sólidas. Esta revisión también podrá revelar lagunas en el conocimiento actual y destacar las áreas que requieren investigación adicional, lo que guiará el desarrollo de futuros estudios y la formulación de preguntas de investigación relevantes para abordar las necesidades clínicas y científicas en este campo (15)

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

La enfermedad de Alzheimer, una de las demencias más prevalentes en la población adulta mayor, ha desafiado a la ciencia desde su primera descripción por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1901. Alzheimer documentó los síntomas de Auguste Deter, una paciente de 51 años con pérdida de memoria y alucinaciones auditivas y cinco años después observó en su autopsia características cerebrales anómalas, como la presencia de placas de amiloide

y ovillos de proteína tau, asociadas a la disfunción neuronal (1). Estas observaciones marcaron un punto de partida en la investigación neurodegenerativa, enfocándose en la relación entre los síntomas y los cambios físicos en el cerebro.

La presentación de estos hallazgos en una reunión de psiquiatría inicialmente no generó gran interés, pero en 1910, Emil Kraepelin, mentor de Alzheimer, bautizó la condición como “enfermedad de Alzheimer” en honor a su descubridor. Esto señaló el inicio de una búsqueda internacional para comprender y tratar esta enfermedad, aunque Alois Alzheimer, fallecido en 1915, nunca vislumbró la magnitud de su descubrimiento (1). Sus métodos, que combinaban observación clínica detallada con el análisis científico de los cambios cerebrales, establecieron un modelo de investigación que influyó profundamente en el estudio de los trastornos neurodegenerativos.

El progreso en la tecnología permitió avances significativos en la investigación de esta enfermedad. En 1931 la invención del microscopio electrónico por Max Knoll y Ernst Ruska permitió un análisis más profundo del tejido cerebral, facilitando el estudio detallado de las placas amiloides y los ovillos tau (1). Estas innovaciones permitieron una mayor comprensión de los procesos patológicos implicados en el Alzheimer, estimulando el desarrollo de instrumentos clínicos que evalúan el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con sospecha de demencia.

A partir de los años setenta, el reconocimiento del Alzheimer como un problema de salud pública en aumento llevó a la creación de entidades dedicadas a su investigación, como el Instituto Nacional del Envejecimiento en Estados Unidos, que brindó apoyo estructural y financiero para el estudio de la enfermedad (1). Este impulso institucional incentivó un cambio en la percepción pública y científica sobre el Alzheimer, impulsando investigaciones y programas de apoyo.

Fue en 1976 cuando la enfermedad de Alzheimer se reconoció formalmente como una forma frecuente de demencia, gracias a la publicación del neurólogo estadounidense Robert Katzman en *Archives of Neurology*.

Este profesional subrayó la necesidad de reconocer y abordar el Alzheimer como una prioridad en salud pública (1). Este reconocimiento ayudó a expandir la conciencia global sobre la enfermedad, promoviendo la creación de asociaciones de pacientes y familiares, como A.L.M.A en Argentina en 1989, que buscan apoyar a las familias y fomentar la investigación.

La enfermedad de Alzheimer, en la actualidad, sigue siendo un campo de intensa investigación, con más de cien fármacos probados en la búsqueda de tratamientos eficaces, aunque sin éxito definitivo hasta el momento. Los descubrimientos iniciales de Alzheimer y los avances tecnológicos posteriores han establecido una base sólida, pero el desafío persiste porque los científicos buscan soluciones para ralentizar o detener el avance de esta devastadora enfermedad (1)

### **1.5.2 Primeros pacientes**

La investigación sobre los primeros pacientes de la enfermedad de Alzheimer, específicamente los casos de Auguste D. y Johann F., ha permitido una comprensión más detallada de sus características clínicas y neuropatológicas, incluso tras más de un siglo desde su descripción inicial. Auguste D. fue la primera paciente que presentó síntomas tempranos de paranoia y celotipia hacia su esposo, lo cual progresó a alucinaciones, desorientación y dificultades para comunicarse, síntomas que fueron observados con meticulosidad por Alois Alzheimer. En su publicación inicial de 1907, Alzheimer incluyó una minuciosa descripción de las anomalías que encontró en el cerebro de la paciente, como las características placas de

proteína amiloide y los ovillos neurofibrilares, aunque no proporcionó mayores detalles sobre su vida personal (7).

En los años 90, el neuropatólogo M. Graeber, del Instituto Max Planck, logró recuperar las preparaciones histológicas originales de Auguste D., permitiendo validar algunos de los hallazgos de Alzheimer y resolver disputas científicas sobre la naturaleza de su demencia. Investigadores como Amaducci habían sugerido que Auguste D. podría haber sufrido de leucodistrofia metacromática, mientras que otros, como O'Brien, plantearon que podía tratarse de una forma de demencia vascular. No obstante, la reanálisis de Graeber no mostró signos de alteraciones vasculares ni de leucodistrofia, concluyendo que los daños observados en su cerebro eran característicos de la enfermedad de Alzheimer, con un patrón claro de placas amiloides en la corteza y ovillos neurofibrilares (8).

Otro aspecto importante en el caso de Auguste D. fue el estudio de su ADN mediante técnicas modernas, como la PCR, que reveló que su genotipo APOE era 27xpositivo 3/3. Este genotipo no se asocia con una alta predisposición genética a la enfermedad, lo que indica que el Alzheimer puede manifestarse incluso en pacientes sin factores genéticos de riesgo, lo cual añade una dimensión compleja a su origen y desarrollo (9).

El segundo caso relevante en la historia de la enfermedad de Alzheimer es el de Johann F., un hombre de 56 años que presentó síntomas de lo que se denominaba en la época "demencia presenil". Estuvo bajo tratamiento en una clínica psiquiátrica durante más de tres años hasta su fallecimiento en 1910. La autopsia reveló la presencia de placas amiloides en la corteza cerebral, aunque no se observaron ovillos neurofibrilares, una combinación que se clasifica actualmente en un subgrupo de Alzheimer conocido como "tipo sólo placas" (10). Este caso fue fundamental para que Emil Kraepelin, colega y mentor de Alzheimer, decidiera

dar el nombre de “enfermedad de Alzheimer” a esta patología, diferenciándola de otras formas de demencia (1).

El equipo de Graeber, además, llevó a cabo un análisis genético de Johann F., descubriendo que, al igual que en el caso de Auguste D., su genotipo APOE era homocigótico para el alelo 3, un factor que tampoco indica una alta predisposición genética. Esto evidencia que el Alzheimer puede manifestarse con variaciones neuropatológicas y genéticas, lo cual enriquece la comprensión actual sobre la heterogeneidad de la enfermedad y plantea retos en su diagnóstico y estudio (6).

### **1.5.3 Antecedentes internacionales**

Como primer antecedente internacional se analiza el estudio de Bermejo-Pareja, F., & del Ser, T. (2024). *Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History*. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa clásica sobre la evolución del concepto de la Enfermedad de Alzheimer (EA), desde su descubrimiento histológico hasta los avances más recientes en su comprensión y tratamiento. (11)

En cuanto a la metodología, se realizó una selección bibliográfica priorizando los mejores resultados en Medline. Los temas abordados incluyen el descubrimiento de Alzheimer, la creación de una nueva enfermedad por Kraepelin, el creciente interés en la EA en la segunda mitad del siglo XX, el desarrollo del modelo clinicopatológico de EA y la moderna nosología basada en la hipótesis amiloide dominante. Se revisan, además, los avances en biomarcadores y las fallas terapéuticas en la cura de la EA. También se señala

una disminución en la incidencia de demencia/EA en países más desarrollados, posiblemente debido al control de factores de riesgo. (11)

Este estudio es relevante para la investigación actual porque pone en discusión las múltiples hipótesis sobre la fisiopatología compleja de la EA, señala la necesidad de una reevaluación del concepto de la enfermedad. La revisión también resalta que, a pesar del predominio de la hipótesis amiloide, los resultados terapéuticos han sido limitados, lo que justifica la búsqueda de enfoques alternativos para la comprensión y tratamiento de la EA.

Otro de los estudios, analizados fue el desarrollado por Schneider, L. S. (2023) titulado **como** *Alzheimer Disease Pharmacologic Treatment and Treatment Research*. El objetivo de este estudio fue revisar los tratamientos farmacológicos aprobados para la enfermedad de Alzheimer (EA), su eficacia, efectos adversos y los desafíos en el desarrollo de nuevos fármacos. (12)

En cuanto a la metodología, se realizó una revisión de la literatura sobre tratamientos farmacológicos, incluyendo inhibidores de la colinesterasa y memantina. Se discutió su efectividad a corto plazo en pacientes con EA leve a moderada, así como los efectos adversos como náuseas y pérdida de peso. Además, se analizó el fracaso de los ensayos clínicos de nuevos fármacos experimentales, como los dirigidos a la cascada amiloide, que no han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la EA. (12)

Este estudio es relevante para la investigación actual porque proporciona una visión detallada de las limitaciones de los tratamientos disponibles y las dificultades que enfrenta el desarrollo de nuevas terapias para la EA. A pesar de los avances en la ciencia preclínica, las

terapias basadas en la hipótesis amiloide han tenido un éxito limitado, lo que resalta la necesidad de nuevos enfoques. (12)

También se analiza el estudio de Nitrini, R. (2023) titulado como *The past, present and future of Alzheimer's disease – part 1: the past*. El objetivo de este estudio fue describir la evolución de las nociones de demencias y la Enfermedad de Alzheimer (EA) y analizar las razones detrás del creciente interés científico en la EA. (13)

En cuanto a la metodología, se realizó un análisis histórico sobre los avances en el conocimiento de las demencias, las relaciones entre las enfermedades cerebrales y la actividad mental y los descubrimientos relacionados con la EA desde su identificación en 1907 hasta la publicación de la hipótesis de la cascada amiloide en 1992. Se llevó a cabo una búsqueda en la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) para identificar artículos científicos que incluyeran los términos “demencia” o “EA” entre 1972 y 2021.

Los resultados revelaron que la investigación sobre EA aumentó exponencialmente, de 615 artículos en la década de 1972-1981 a 100,028 artículos entre 2012 y 2021, lo que refleja un crecimiento significativo en el interés por esta enfermedad. (13)

Este estudio es relevante para la investigación actual porque destaca la expansión del concepto de EA para incluir la demencia senil y los avances en la década de 1980, cómo la identificación del péptido beta-amiloide y la proteína tau hiperfosforilada contribuyeron enormemente al desarrollo de la investigación sobre la EA. Estos hallazgos subrayan la importancia de los descubrimientos previos para entender el enfoque actual en la investigación y tratamiento de la EA. (13)

Se considera también el 31xposi desarrollado por Rajan, K. B., Weuve, J., Barnes, L. L., McAninch, E. A., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2021).

Titulado como *Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060)*. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) clínica y el deterioro cognitivo leve en la población de los Estados Unidos, proporcionando una comprensión del impacto futuro de la enfermedad. (14)

En cuanto a la metodología, se empleó un modelo de regresión cuasi binomial para estimar el deterioro cognitivo en 10,342 participantes con pruebas cognitivas. Los resultados ajustados al censo de EE. UU. 2020 indicaron una prevalencia de EA clínica del 11.3 %, con un 10.0 % entre blancos no hispanos, 14.0 % entre hispanos y 18.6 % entre afroamericanos no hispanos. Se estimó que en 2020, 6.07 millones de personas vivían con EA clínica, cifra que aumentará a 13.85 millones en 2060, con incrementos significativos en las poblaciones hispana y afroamericana. (14)

Este estudio es relevante para la investigación actual porque predice un aumento considerable en la prevalencia de la EA debido al envejecimiento de la generación del “baby boom,” lo que tendrá un impacto directo en la carga de la enfermedad y los recursos de salud en las próximas décadas. (14)

En esta línea se incluye también la investigación de Huang, Kuan, Lin y Hu (2023) titulada “Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update”, tienen como objetivo principal revisar los avances en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) durante el periodo 2020-2023.

El estudio destaca la importancia de las terapias modificadoras de la enfermedad, centrándose en nuevos fármacos aprobados por la FDA, como aducanumab y lecanemab, que apuntan a la eliminación de beta-amiloide en pacientes con EA. (15)

La metodología empleada en este estudio fue la revisión de los ensayos clínicos listados en la base de datos ClinicalTrials.gov, enfocándose en los estudios más recientes sobre tratamientos modificadores de la enfermedad y tratamientos sintomáticos. Las principales conclusiones indican que se han logrado avances significativos en el desarrollo de terapias basadas en la fisiopatología de la EA, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Los ensayos, además, se han centrado en poblaciones con deterioro cognitivo leve, lo que sugiere la relevancia de intervenciones tempranas. (15)

El aporte específico de este antecedente a la investigación radica en la evidencia reciente de que las terapias dirigidas al amiloide y tau podrían modificar el curso de la EA, lo que proporciona una base para explorar intervenciones que no solamente traten los síntomas, sino que también retrasen o prevengan el avance de la enfermedad en sus fases iniciales. (15)

Cummings et al. (2023), en su investigación titulada *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023*, tienen como objetivo analizar el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer (EA) en fases de ensayos clínicos. El estudio examina los tratamientos en fases 1, 2 y 3 de ensayos clínicos y clasifica los tratamientos según la ontología CADRO, que identifica los objetivos y mecanismos de acción de los medicamentos. (16)

El estudio emplea una metodología que consiste en la revisión de la base de datos *ClinicalTrials.gov* y la creación de una plataforma computacional automatizada para organizar y analizar los datos derivados de los ensayos clínicos. Se analizaron 187 ensayos clínicos que evalúan 141 tratamientos únicos. La mayoría de los fármacos en desarrollo son terapias modificadoras de la enfermedad (79%) y 28% de los candidatos son fármacos reutilizados. Se estima que se necesitarán más de 57,000 participantes para completar los ensayos actuales. (16)

Este antecedente aporta información clave sobre el estado actual del desarrollo de fármacos para el tratamiento de la EA, ofrece una visión detallada sobre las tendencias y desafíos en los ensayos clínicos, lo que proporciona una base sólida para la discusión sobre las terapias modificadoras y el uso de medicamentos reutilizados en el tratamiento de la EA. (16)

Høilund-Carlsen et al. (2020), en su artículo titulado *Amyloid Hypothesis: The Emperor's New Clothes?*, examinan la validez de la hipótesis amiloide en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, cuestionando tanto el uso de imágenes amiloides como las intervenciones terapéuticas anti amiloides. El objetivo del estudio es analizar las razones detrás del fracaso de estos enfoques para proporcionar tratamientos efectivos y proponer avanzar hacia otras opciones prometedoras. (17)

Los autores utilizan una revisión crítica de la literatura científica existente y los resultados de diversos ensayos clínicos que han fracasado en demostrar la eficacia de los tratamientos anti amiloides.

Concluyen que a pesar de los enormes intereses financieros involucrados y el apoyo económico considerable, no han surgido resultados clínicamente valiosos en cuanto al diagnóstico o tratamiento basado en la hipótesis amiloide. (17)

Este antecedente es relevante para la presente investigación porque cuestiona uno de los enfoques más estudiados en la enfermedad de Alzheimer, ofrece un punto de vista crítico que puede contribuir a un análisis más exhaustivo de las alternativas terapéuticas en el desarrollo de nuevos tratamientos. (17)

Buccellato et al. (2023), en su artículo titulado *Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies*, analizan el desarrollo de terapias más allá de los tratamientos sintomáticos tradicionales en la EA. El objetivo principal es revisar los avances recientes en terapias modificadoras de la enfermedad (DMT), destacando el potencial de nuevos medicamentos y biomarcadores para detectar la EA en etapas preclínicas y permitir intervenciones tempranas. (18)

El estudio se basa en una revisión exhaustiva de ensayos clínicos recientes y en curso, enfocándose en tratamientos farmacológicos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y antagonistas del receptor NMDA, así como en las terapias no farmacológicas que estimulan la reserva cognitiva. Los autores subrayan los avances en el uso de anticuerpos monoclonales, como aducanumab y lecanemab, aprobados por la FDA, que están diseñados para combatir las placas de A $\beta$  y los oligómeros. La revisión concluye que, aunque los esfuerzos previos no han cumplido con las expectativas, se abre una nueva era en el tratamiento de la EA con el uso de DMTs. (18)

Este antecedente es notable para la presente investigación porque aborda los recientes desarrollos en terapias modificadoras de la enfermedad, proporciona una visión crítica de las innovaciones terapéuticas que pueden cambiar el enfoque del tratamiento de la EA. Además, su análisis de biomarcadores emergentes puede contribuir al desarrollo de estrategias para la detección y tratamiento temprano en estudios relacionados con la progresión de la enfermedad. (18)

Los *GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators* (2022), en su artículo titulado *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an 35xposici for the Global Burden of Disease Study 2019*, presentan una estimación de la prevalencia global de la demencia en 2019 y un pronóstico para 2050. El objetivo principal es proporcionar estimaciones a nivel país de la prevalencia de la demencia, incorpora factores de riesgo seleccionados, con el fin de mejorar los pronósticos previos y facilitar la planificación de salud pública y la priorización de recursos. (19)

La metodología empleada se basa en modelos de regresión lineal que pronostican la prevalencia de la demencia atribuible a tres factores de riesgo del *Global Burden of Disease Study* (alto índice de masa corporal, glucosa plasmática elevada y tabaquismo) desde 2019 hasta 2050. Los resultados muestran que se espera que el número de personas con demencia aumente de 57,4 millones en 2019 a 152,8 millones en 2050, sin embargo, la prevalencia estandarizada por edad se mantendría estable, con cambios geográficos importantes y una proporción constante de mujeres afectadas. (19)

Este antecedente es valioso para la presente investigación porque aporta datos actualizados sobre la proyección de casos de demencia a nivel global y regional, lo que puede ser fundamental para el análisis del impacto de la enfermedad de Alzheimer y la planificación de intervenciones preventivas en poblaciones específicas. Además, incorpora factores de riesgo modificables, lo cual es útil para desarrollar estrategias de prevención. (19)

Fontana et al. (2020), en su artículo titulado *Amyloid- $\beta$  oligomers in 36xposic models of Alzheimer's disease*, publicado en la *Journal of Neurochemistry*, revisan tres décadas de investigaciones sobre los oligómeros solubles de beta-amiloide (A $\beta$ O) en el contexto de la enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo general del estudio es analizar las propiedades fisicoquímicas de los A $\beta$ O y su impacto en los diferentes tipos de células cerebrales afectadas en la EA, proporcionando un Marco Teórico que facilite el desarrollo de nuevas terapias innovadoras para la enfermedad. (20)

Los autores emplean una metodología basada en la revisión y análisis de múltiples estudios centrados en modelos celulares de EA. Se discuten los mecanismos celulares específicos de toxicidad inducidos por los A $\beta$ O en neuronas y células gliales. Las conclusiones destacan que los A $\beta$ O no fibrilares son elementos clave en la neurotoxicidad y sinaptopatía asociadas a la EA, lo que justifica la necesidad de desarrollar modelos celulares que permitan una comprensión más profunda de su papel en la progresión de la enfermedad. (20)

Este antecedente es relevante para la presente investigación porque proporciona un análisis exhaustivo de los mecanismos específicos de toxicidad celular de los A $\beta$ O, lo cual puede ser crucial para entender las vías patológicas en la EA.

El estudio también sugiere posibles rutas para la intervención terapéutica, lo cual puede influir en la formulación de estrategias para el tratamiento de la enfermedad. (20)

Limbocker et al. (2023), en su artículo titulado *Characterization of Pairs of Toxic and Nontoxic Misfolded Protein Oligomers Elucidates the Structural Determinants of Oligomer Toxicity in Protein Misfolding Diseases*, publicado en *Accounts of Chemical Research*, tienen como objetivo principal caracterizar los determinantes estructurales que hacen que ciertos oligómeros proteicos mal plegados sean tóxicos o no tóxicos en enfermedades relacionadas con el mal plegamiento proteico. Este estudio es relevante en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, donde los oligómeros tóxicos están asociados con la disfunción neuronal. (21)

La metodología utilizada en esta investigación incluyó un enfoque multidisciplinario que combina química, física, bioquímica, biología celular y modelos animales. Los autores analizaron comparativamente oligómeros de péptido beta-amiloide y alfa-sinucleína, relacionados con el Alzheimer y el Parkinson, respectivamente. También se estudiaron oligómeros de proteínas no relacionadas con enfermedades, como la proteína Sup35 de priones de levadura. Los resultados principales revelan que las regiones hidrofóbicas expuestas y la capacidad de interactuar con las membranas celulares son características que distinguen a los oligómeros tóxicos de los no tóxicos. (21)

Este antecedente es valioso para la presente investigación porque proporciona un análisis detallado sobre los mecanismos moleculares que subyacen a la toxicidad de los oligómeros proteicos mal plegados.

Esta información es crucial para avanzar en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar la citotoxicidad de estos oligómeros en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. (21)

Swift et al. (2021), en su artículo titulado *Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future*, publicado en *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, tienen como objetivo proporcionar una visión general sobre los biomarcadores líquidos en la demencia frontotemporal (FTD), abarcan su evolución y los avances recientes en este campo. El estudio se centra en desarrollar marcadores que permitan diferenciar la FTD de otras demencias, como la enfermedad de Alzheimer y de trastornos psiquiátricos no neurodegenerativos. (22)

La metodología empleada se basa en la revisión de estudios recientes sobre biomarcadores, enfocándose en el análisis de líquidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo y la sangre. Entre los hallazgos más destacados, se menciona la importancia de la cadena ligera de neurofilamentos como un marcador diagnóstico, pronóstico y de estadificación de la FTD. Además, se ha investigado el uso de progranulina y proteínas de repetición de 38xposición como posibles medidas de respuesta terapéutica en ensayos clínicos para formas genéticas específicas de la FTD. A pesar de los avances, aún faltan marcadores específicos que identifiquen tauopatías primarias o TDP-43 proteinopatías. (22)

Este antecedente es notable para la presente investigación porque proporciona una base sólida sobre los avances en el uso de biomarcadores líquidos en demencias neurodegenerativas, ofrece herramientas útiles para el diagnóstico y seguimiento de la FTD.

Plantea, asimismo, una perspectiva futura sobre la investigación de biomarcadores en fluidos biológicos, lo que contribuye al desarrollo de terapias más precisas en el manejo de estas enfermedades. (22)

Golde (2022), en su artículo titulado *Disease-Modifying Therapies for Alzheimer's Disease: More Questions 39xp Answers*, publicado en *Neurotherapeutics*, revisa los avances científicos en las últimas cuatro décadas que han infundido optimismo en el campo del Alzheimer. El artículo tiene como objetivo principal analizar las terapias que modifican la enfermedad y abordan los objetivos biológicos de A $\beta$ , amiloide, tau y la activación inmune innata en el cerebro. (23)

La metodología del estudio se basa en una revisión crítica de los tratamientos actuales, incluye el reciente y controvertido uso del anticuerpo aducanumab (Aduhelm), aprobado como terapia modificadora de la enfermedad para el Alzheimer. El autor destaca que, a pesar de este avance, muchos expertos siguen escépticos sobre la efectividad de este tratamiento. El artículo concluye que, hasta la fecha, no se ha logrado transformar el Alzheimer en una enfermedad tratable, prevenible o curable, deja abiertas muchas preguntas sobre los enfoques terapéuticos. (23)

Este antecedente es crucial para la presente investigación porque proporciona una visión crítica sobre las terapias actuales para el Alzheimer, específicamente aquellas orientadas a modificar la enfermedad. Su análisis de las limitaciones de las terapias actuales y las preguntas abiertas en el campo de la investigación ayudará a contextualizar los desafíos y oportunidades en el desarrollo de futuros tratamientos. (23)

Plotkin y Cashman (2020), en su artículo titulado *Passive Immunotherapies Targeting A $\beta$  and Tau in Alzheimer's Disease*, publicado en *Neurobiology of Disease*, exploran los avances en las inmunoterapias pasivas como tratamiento potencial para la enfermedad de Alzheimer. El objetivo principal del artículo es analizar las estrategias moleculares desarrolladas para diseñar anticuerpos terapéuticos eficaces que actúan sobre las proteínas A $\beta$  y tau, las cuales son clave en la progresión de la enfermedad. (24)

La metodología del estudio se basa en una revisión de las investigaciones actuales sobre la inmunoterapia pasiva, que consiste en la administración de anticuerpos exógenos para atacar las formas patológicas de A $\beta$  y tau. Los autores detallan los desafíos que enfrenta este enfoque, como la necesidad de dirigirse selectivamente a las formas mal plegadas de las proteínas sin afectar las formas saludables y evitar respuestas inflamatorias perjudiciales en el 40xposico. El artículo también examina los ensayos clínicos en curso que buscan resolver estos desafíos. (24)

Este antecedente es relevante porque proporciona un análisis profundo de una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento del Alzheimer. Las inmunoterapias pasivas dirigidas a A $\beta$  y tau ofrecen un enfoque novedoso que podría ser crucial en el desarrollo de terapias más efectivas, lo que contribuirá al análisis de nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad. (24)

Kim et al. (2022), en su artículo titulado *Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures*, publicado en el *Journal of Alzheimer's Disease*, tienen como objetivo analizar exhaustivamente los fracasos en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en los últimos 20 años.

El artículo busca proporcionar información valiosa para mejorar el diseño de futuros ensayos clínicos y el desarrollo de terapias, partiendo de la evaluación de compuestos fallidos en fases II y III de ensayos clínicos. (25)

La metodología utilizada consistió en una revisión sistemática de los ensayos clínicos fallidos en ClinicalTrials.gov entre 2004 y 2022. De aproximadamente 2,700 ensayos iniciales, 550 cumplían con los criterios para su inclusión, de los cuales 98 compuestos únicos en fases II y III fueron identificados como fallidos. Las principales conclusiones incluyen la identificación de factores metodológicos que contribuyeron al fracaso de estos compuestos, tales como la falta de pruebas suficientes antes de iniciar los ensayos y deficiencias en el diseño de los ensayos pivotaes. Los autores también destacan las recientes aprobaciones de aducanumab y oligomannate como excepciones alentadoras. (25)

Este antecedente es valioso para la presente investigación porque ofrece una visión crítica de las limitaciones y fallas en el desarrollo de tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. Al identificar áreas de mejora en el diseño de ensayos clínicos, los hallazgos de este estudio pueden guiar futuros enfoques terapéuticos y contribuir al desarrollo de tratamientos más efectivos para el Alzheimer. (25)

#### **1.5.4 Antecedentes nacionales**

A nivel nacional, los estudios existentes se han enfocado principalmente en la población gerontológica, dejan un vacío significativo en la comprensión de los casos de inicio temprano. La literatura sobre Alzheimer en etapas iniciales es limitada, lo que dificulta la formulación de estrategias de detección temprana y tratamientos adaptados a esta subpoblación más joven.

Esta carencia resalta la necesidad de ampliar las investigaciones en el ámbito nacional para exponer a individuos que presentan signos de la enfermedad antes de los 65 años, lo que permitiría una visión más completa y específica sobre las manifestaciones y necesidades de aquellos con Alzheimer de inicio temprano.

Fornaguera Trías, J., Segura Salas, N., & Montero Herrera, B. (2018). *Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada*. El objetivo general de este estudio fue aportar evidencia sobre la cantidad de estudios investigativos realizados en Costa Rica con población costarricense sobre la enfermedad de Alzheimer (EA). (26)

En cuanto a la metodología, los autores realizaron una búsqueda y sistematización exhaustiva de literatura en la que la EA fue la variable dependiente, utilizando el diagrama de flujo PRISMA. Llegaron a un total de 30 documentos entre tesis y artículos de revistas científicas indexadas, de los cuales solamente el 40 % correspondieron a dichas revistas. Las principales conclusiones señalaron la necesidad de incrementar la investigación en Costa Rica sobre esta enfermedad debido a la creciente población adulta mayor y la prevalencia de enfermedades cognitivas como la EA. (26)

Este estudio es relevante para la presente investigación porque evidencia la falta de estudios locales sobre el Alzheimer, justifica la importancia de seguir investigando en el país. Además, resalta la necesidad de generar políticas y redes de atención especializadas, lo cual contribuye directamente al planteamiento de posibles soluciones en el ámbito de salud pública. (26)

Román-Garita, N., & Boza-Calvo, C. (2019). *Estudio de prevalencia de demencias en adultos mayores de la comunidad de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica*. El objetivo general de este estudio fue estimar la prevalencia de deterioro cognitivo o demencia, así como la frecuencia de factores asociados en personas adultas mayores del cantón de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica. (27)

En cuanto a la metodología, se realizó un estudio descriptivo de prevalencias en adultos mayores de 65 años, seleccionan una muestra de 101 personas mediante la estrategia “tocando puertas.” Se aplicó el protocolo del Grupo 10/66 Dementia Research Group de la Asociación Internacional de Alzheimer, utilizan seis cuestionarios que incluyeron entrevistas sociodemográficas, clínicas y pruebas cognitivas. Los resultados mostraron que el 60.4 % de los participantes presentaron algún grado de deterioro cognitivo y se encontraron factores de riesgo como hipertensión, diabetes y cardiopatía en un 20 % de los casos. Además, el 45 % de los habitantes presentó problemas de memoria y cambios en su capacidad cognitiva. (27)

Este estudio es relevante para la presente investigación porque aporta datos actualizados sobre la prevalencia de demencia en una población costarricense específica. Además, resalta la necesidad de implementar estrategias de salud pública para reducir los factores de riesgo, lo que coincide con el enfoque preventivo que se desea abordar en el análisis sobre el Alzheimer y otras demencias en el país. (27)

Chaves-Ortiz, M. S. (2023). *Experiencias de supervivencia de personas excuidadoras de pacientes con Alzheimer*. El objetivo de este estudio fue analizar los posibles efectos biopsicosociales derivados de ser una persona cuidadora de pacientes con Alzheimer, enfocándose en cómo enfrentan y desarrollan el proceso de duelo. (28)

En cuanto a la metodología, se realizó un análisis de contenido cualitativo por categorías de forma manual, considerando la experiencia personal y el vínculo con la persona a cargo. La muestra incluyó a 16 personas excuidadoras de pacientes con Alzheimer (3 hombres y 13 mujeres) de distintas nacionalidades, principalmente costarricenses. El estudio reveló que la mayoría de los excuidadores no contaban con conocimientos previos sobre el cuidado de pacientes con Alzheimer, lo que aumentó el estrés y la sobrecarga. Se identificaron importantes afectaciones psicosociales y económicas, no todos los participantes lograron cerrar adecuadamente su proceso de duelo o resignificar su sentido de vida. (28)

Este estudio es relevante para la presente investigación porque proporciona una perspectiva cualitativa sobre los efectos que experimentan los excuidadores, lo que permite comprender mejor las necesidades emocionales y sociales que surgen después de haber sido cuidadores de pacientes con Alzheimer. (28)

## **CAPÍTULO II-**

### **MARCO TEÓRICO**

## 2.1 Demencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS)(29), en su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), define la demencia como un síndrome clínico de origen orgánico, caracterizado por un deterioro progresivo y persistente en varias funciones cognitivas, como la memoria, el lenguaje, la orientación, el pensamiento abstracto y la capacidad de juicio. Este deterioro no se asocia a una alteración del nivel de conciencia, lo que la diferencia de otros cuadros clínicos como el delirio. La pérdida cognitiva debe ser adquirida y afectar de manera significativa las capacidades intelectuales, interfiriendo con las actividades diarias del paciente en ámbitos sociales y laborales. Además, para que sea diagnosticada como demencia, los déficits deben permanecer de manera constante o empeorar durante un periodo de al menos seis meses, lo cual ayuda a diferenciar esta condición de otros trastornos temporales o fluctuantes. (30)

La distinción entre la demencia y otros fenómenos de pérdida cognitiva es fundamental en el proceso diagnóstico. Un término que se utiliza a menudo es la pérdida de memoria asociada a la edad, la cual se refiere a un olvido leve y aislado en personas mayores de 50 años. Aunque puede causar preocupación en quienes lo padecen, esta forma de olvido no suele interferir con las pruebas diagnósticas estándar, que generalmente muestran resultados normales. En este caso, si se realiza un seguimiento clínico de aproximadamente seis meses y no se detecta ningún empeoramiento en los síntomas, se puede descartar la posibilidad de demencia. (30)

Otro concepto relacionado es el de deterioro cognitivo asociado a la edad, que abarca no solamente la pérdida de memoria, sino también alteraciones leves en otras áreas cognitivas, como la concentración, el pensamiento, el lenguaje o la función visoespacial.

Este deterioro no es tan severo como el que se observa en la demencia, pero puede ser un indicio de que la función cognitiva está disminuyendo. Es fundamental realizar un seguimiento clínico continuo, con evaluaciones cada tres o seis meses, para observar si la condición del paciente permanece estable, mejora o, por el contrario, evoluciona hacia una forma más grave de deterioro, como la demencia. (30)

La diferenciación entre estos cuadros resulta crucial, tanto para evitar diagnósticos erróneos como para establecer planes de tratamiento y manejo adecuados. Además, subraya la importancia de los seguimientos clínicos regulares porque muchas veces las primeras señales de deterioro cognitivo pueden ser sutiles y requerir un monitoreo cuidadoso para determinar la progresión de la enfermedad. (30)

### **2.1.1 Las Demencias Degenerativas: Un Enfoque Integral**

Las demencias degenerativas representan un grupo de trastornos que afectan de manera progresiva e irreversible las funciones cognitivas superiores. Estas enfermedades, que principalmente afectan a personas mayores, son una creciente preocupación para la salud pública mundial debido al envejecimiento poblacional. La prevalencia de las demencias varía según la región geográfica y los estudios epidemiológicos, pero es evidente que el impacto de estas patologías aumentará en los próximos años a medida que la esperanza de vida continúe extendiéndose. En este contexto, es importante abordar las diferentes formas de demencias degenerativas, sus características clínicas y las implicaciones tanto para los pacientes como para sus familias. (30)

Entre las principales demencias degenerativas se encuentran varias que comparten características de deterioro cognitivo progresivo, aunque con diferentes particularidades clínicas, por ejemplo, la demencia por cuerpos de Lewy es una de las más prevalentes después del Alzheimer, afectando al 15 % de los pacientes con demencia. Esta condición, más común en varones, se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy en las células nerviosas del cerebro, lo que produce síntomas como alucinaciones visuales elaboradas,48xposicsonismo y fluctuaciones en la función cognitiva. Estos pacientes también muestran una sensibilidad extrema a los neurolépticos, lo que complica su tratamiento. Este tipo de demencia se asemeja a la enfermedad de Parkinson en algunos de sus síntomas, lo que puede dificultar su diagnóstico. (30)

Otra demencia importante es la enfermedad de Pick, la cual se presenta generalmente en personas mayores de 40 años. Este tipo de demencia afecta de manera predominante el lóbulo frontal del cerebro, lo que se refleja en alteraciones en la personalidad, la conducta y el juicio. Aunque al inicio se preservan funciones como la memoria y la orientación, los pacientes con enfermedad de Pick suelen desarrollar apatía, desinhibición y mutismo con el progreso de la enfermedad. Su evolución es rápida, con una esperanza de vida de entre 2 y 5 años desde el diagnóstico y está asociada a la presencia de cuerpos de Pick en el tejido cerebral. (30)

Las demencias vasculares, por otro lado, constituyen la segunda causa más común de demencia en muchos países, especialmente entre las personas mayores de 70 años. Estas demencias son consecuencia de enfermedades cerebrovasculares, como la hipertensión arterial, que generan infartos cerebrales múltiples o extensos. A diferencia de otras formas de demencia, la evolución de las demencias vasculares suele ser fluctuante, con un inicio más agudo, lo que facilita su diagnóstico diferencial.

Los pacientes pueden presentar síntomas neurológicos focales, como debilidad muscular o dificultades en el habla, dependiendo de la localización de los infartos cerebrales. Dentro de este grupo, la demencia multiinfarto es una de las más conocidas y está directamente relacionada con infartos cerebrales que afectan áreas clave para la cognición. (30)

Una condición relacionada es la enfermedad de Binswanger, una demencia de origen vascular asociada con la desmielinización subcortical, causada por la isquemia crónica. Esta enfermedad suele afectar a los lóbulos parietooccipitales del cerebro y se diagnostica mediante estudios de neuroimagen que evidencian la presencia de leucoaraiosis. Los pacientes con esta patología suelen mostrar síntomas cognitivos similares a otras formas de demencia, pero con la particularidad de que también pueden presentar déficits neurológicos focales y factores de riesgo vascular como la hipertensión. (30)

Las demencias asociadas a infecciones también son dignas de mención, son las encefalopatías espongiiformes o enfermedades priónicas las más conocidas en este grupo. Estas patologías, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, progresan rápidamente y presentan síntomas graves como mioclonías y trastornos del movimiento. Otra forma de demencia infecciosa es el complejo demencia-sida (CDS), que afecta a un 15-30 % de los pacientes con sida avanzado. En estos casos suelen desarrollar déficits psicomotores y cognitivos, con síntomas similares a los de las demencias corticales. (30)

Existen, además, las demencias de origen traumático, como la demencia postraumática y el hematoma subdural crónico. Estas se producen tras traumatismos craneoencefálicos y su gravedad depende de la extensión del daño cerebral causado por el trauma.

Las demencias con causa metabólica, asimismo, están relacionadas con trastornos metabólicos crónicos como el hipotiroidismo, la encefalopatía hepática y la insuficiencia renal, mientras que las demencias de origen tóxico se vinculan con el consumo prolongado de sustancias como el alcohol 50exposición a metales pesados. (30)

La enfermedad de Alzheimer es, con diferencia, la demencia degenerativa más común y devastadora. En España esta enfermedad representa entre el 50 % y el 80 % de todos los casos de demencia, afecta principalmente a mujeres y a personas entre 85 y 89 años. A pesar de los avances en la investigación, su etiología sigue siendo en gran parte desconocida, aunque varios factores de riesgo han sido identificados, como los antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, el síndrome de Down, el bajo nivel educativo y las enfermedades arterioscleróticas graves. Además, la predisposición genética ha ganado relevancia en los últimos años, con el descubrimiento de que ciertos genes, como el APP en el cromosoma 21 y las presenilinas 1 y 2 en los cromosomas 14 y 1 están asociados con el inicio precoz de la enfermedad. El alelo E4 de la apolipoproteína E (ApoE) también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer, mientras que el alelo E2 parece tener un efecto protector. (30)

Desde un punto de vista anatomopatológico, el Alzheimer se caracteriza por la presencia de ovillos neurofibrilares formados por las proteínas TAU y ubiquitina, junto con placas seniles compuestas principalmente por proteína  $\beta$ -amiloide. Estos cambios estructurales en el cerebro son responsables de la pérdida progresiva de funciones cognitivas, como la memoria, el juicio y la orientación. En los estadios iniciales, los pacientes suelen presentar pérdida de memoria reciente, pero a medida que la enfermedad avanza, desarrollan desorientación, dificultades en el lenguaje, alteraciones en la capacidad de juicio, y cambios en la personalidad. (30)

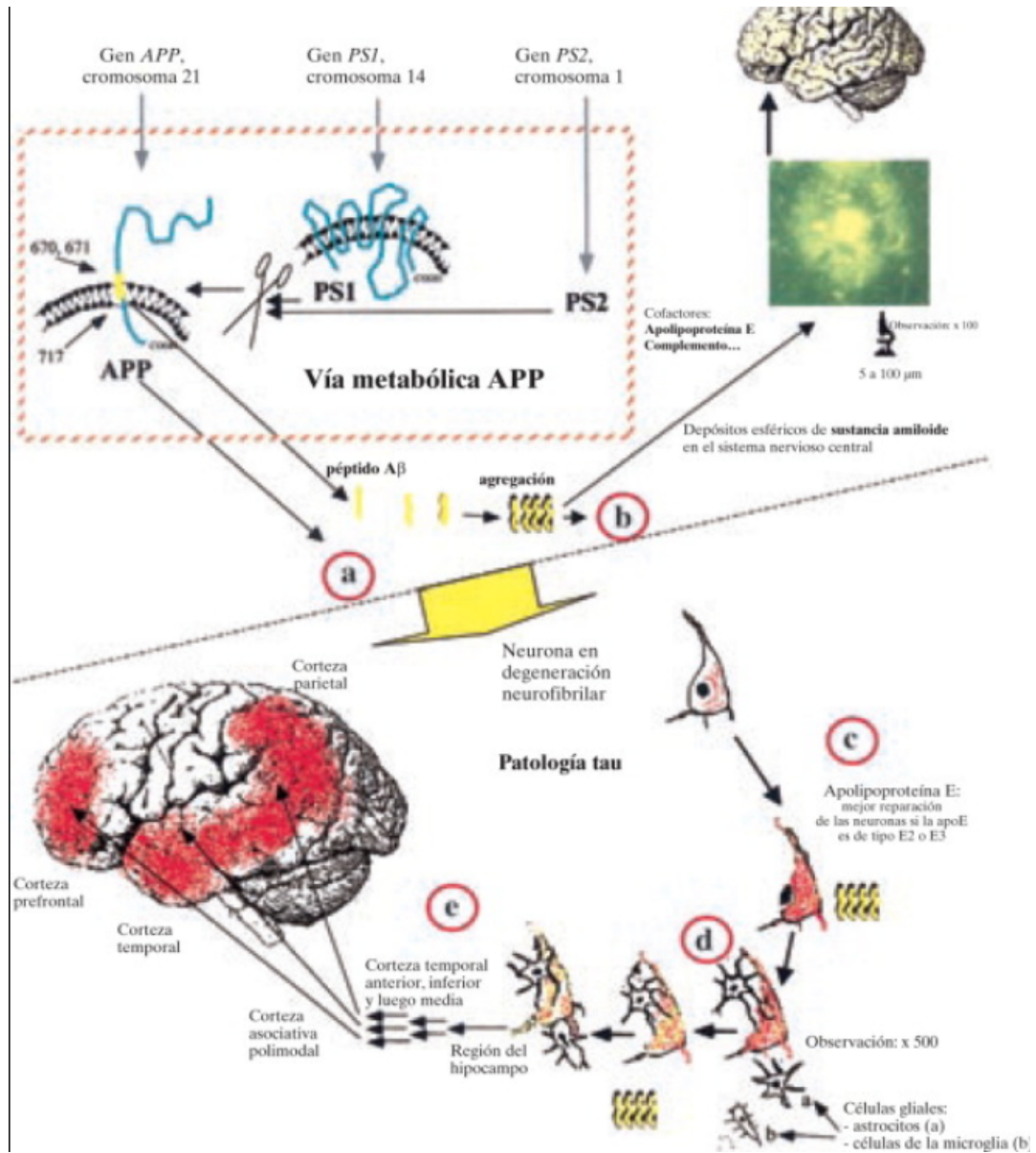
En las etapas más avanzadas, los pacientes con Alzheimer pierden completamente la capacidad de realizar tareas cotidianas, quedan confinados a una cama e incontinentes. El deterioro funcional es tan severo que los pacientes suelen fallecer como consecuencia de infecciones intercurrentes, como la neumonía. El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los criterios establecidos por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), que incluyen la presencia de déficits cognitivos progresivos, la afectación de varias áreas cognitivas y la ausencia de otras condiciones que puedan explicar los síntomas.

(30)

## **2.2 Demencia Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de demencia en personas mayores de 65 años y su prevalencia sigue en aumento debido al incremento en la esperanza de vida a nivel mundial. Se estima que, con el envejecimiento de la población, el número de personas afectadas por deterioro cognitivo leve (DCL), Alzheimer y otras formas de demencia relacionada con esta enfermedad aumentará drásticamente en las próximas décadas. Este panorama exige una mayor concienciación y desarrollo de estrategias diagnósticas que permitan una intervención temprana, ya que el manejo precoz es crucial para reducir las complicaciones y el impacto económico tanto en los sistemas de salud como en las familias afectadas. (31). Desde la fisiopatología, existen dos fuentes importantes de información que permiten precisar la secuencia de acontecimientos que van a provocar la destrucción de numerosas redes neuronales y la afección de las funciones intelectuales.

Figura 1. Fisiopatología



Fuente: Delacourte (2)

El diagnóstico de la EA sigue siendo un desafío debido a la naturaleza multifactorial de la enfermedad. La EA se caracteriza por la presencia de dos principales estructuras patológicas: las placas de beta-amiloide ( $A\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau hiperfosforilada. Estas anomalías en el cerebro provocan la pérdida progresiva de neuronas y sinapsis, lo que lleva al deterioro de las funciones cognitivas, especialmente en áreas como la memoria, la orientación espacial y el juicio. La neurodegeneración resultante es irreversible, lo que subraya la importancia de intervenir lo antes posible para ralentizar la progresión de la enfermedad. (31).

Estudios recientes han revelado, además de estos depósitos, la existencia de otros mecanismos que podrían contribuir a la patología de la EA, tales como la neuroinflamación y los cambios vasculares cerebrales. La inflamación crónica en el cerebro, activada por la acumulación de placas de amiloide, puede desempeñar un papel significativo en la progresión de la enfermedad al dañar aún más las neuronas y alterar las funciones normales del cerebro. Por otro lado, la alteración de la función vascular puede contribuir a una reducción en el suministro de nutrientes y oxígeno a las células cerebrales, agravando el daño neuronal. (31)

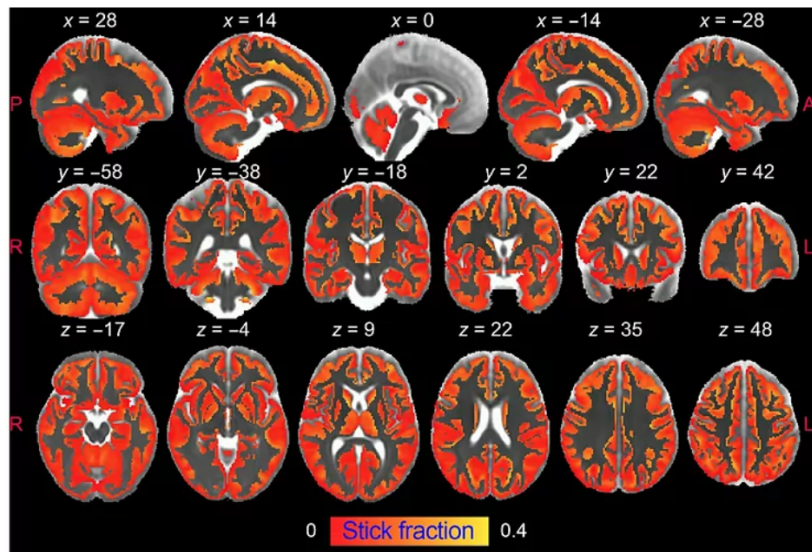
Un aspecto crucial en el diagnóstico diferencial de la EA es la comorbilidad con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad por cuerpos de Lewy o la demencia vascular, lo que complica aún más la identificación precisa de la patología primaria. La coexistencia de varias patologías neurológicas en un mismo paciente es común, lo que requiere un abordaje diagnóstico integral que considere múltiples factores. La precisión en el diagnóstico es esencial para definir un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida del paciente. (31)

En términos de diagnóstico, los avances en neuroimágenes y la identificación de biomarcadores específicos han permitido un progreso significativo en la detección temprana de la EA. Las técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), proporcionan información crucial sobre la atrofia cerebral y la acumulación de amiloide. A pesar de estos avances, la mayoría de los especialistas recomienda reservar estas pruebas para pacientes con síntomas atípicos o de rápida progresión, ya que en la práctica clínica general aún no están indicadas para todos los casos. (31)

Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma, además de las herramientas de diagnóstico por imagen, han mostrado ser útiles para identificar alteraciones bioquímicas tempranas asociadas a la EA, como los niveles de A $\beta$  y proteína tau, sin embargo, su uso generalizado aún está limitado a centros especializados y su aplicación clínica todavía se encuentra en etapas de validación para determinar con mayor precisión qué pacientes se beneficiarían de estos métodos diagnósticos más avanzados. (31)

En conclusión, la enfermedad de Alzheimer representa uno de los mayores retos en el campo de la neurología, no solamente por su alta prevalencia, sino también por las dificultades diagnósticas y la falta de tratamientos curativos. Aunque el desarrollo de herramientas diagnósticas ha avanzado considerablemente, la complejidad de la EA y su superposición con otras patologías neurodegenerativas requiere de un enfoque multidisciplinario para optimizar los resultados clínicos. Los esfuerzos actuales se centran en mejorar la detección temprana y en el manejo integral de los pacientes, buscan no solamente tratar los síntomas, sino también ralentizar el avance de la enfermedad mediante intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. (31)

**Figura 2.** *Resonancia magnética ponderada por difusión.*



Fuente: Raquel García, Silvia de Santi y Santiago Canals.

### 2.2.1 Cerebros y sustancias involucradas en la enfermedad

La enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa caracterizada principalmente por la pérdida progresiva de neuronas y la acumulación de sustancias tóxicas en el cerebro, lo que afecta severamente la cognición y la memoria de los pacientes. En el cerebro de las personas con Alzheimer, se observan depósitos anormales de proteínas como el péptido beta-amiloide y la proteína tau, que se consideran marcadores distintivos de esta enfermedad (1). La acumulación de beta-amiloide en forma de placas extracelulares y la formación de ovillos neurofibrilares de proteína tau en el interior de las neuronas son características patológicas que contribuyen al deterioro de la función sináptica y a la muerte neuronal (2).

El péptido beta-amiloide, un fragmento de una proteína más grande llamada proteína precursora de amiloide (APP), se genera cuando esta proteína es procesada de manera anormal. La APP es normalmente escindida por enzimas, pero en la enfermedad de Alzheimer, un procesamiento alternativo produce fragmentos beta-amiloide, que tienden a agregarse y formar placas entre las neuronas (3). Estas placas interfieren en la comunicación neuronal y provocan una inflamación crónica en el cerebro, la cual contribuye al daño neuronal (4). Los estudios han indicado que el exceso de beta-amiloide es uno de los primeros eventos en la patogénesis del Alzheimer y que su acumulación podría desencadenar el proceso neurodegenerativo (5).

La proteína tau, por otro lado, es esencial para la estabilidad de los microtúbulos en las células neuronales, que son responsables del transporte de nutrientes y otras sustancias dentro de la neurona. En la enfermedad de Alzheimer, la proteína tau se modifica químicamente, un proceso conocido como hiperfosforilación, que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares (6). Estos ovillos interrumpen el funcionamiento interno de las neuronas, provocando su desintegración y muerte (7). La presencia de ovillos de tau en el cerebro está correlacionada con el grado de deterioro cognitivo, lo que sugiere que esta proteína tiene un papel clave en la progresión de la enfermedad (8).

Otros elementos y sistemas biológicos, además de las proteínas beta-amiloide y tau, están involucrados en la patología del Alzheimer. La activación de la microglía, células inmunitarias del cerebro, se ha relacionado con la respuesta inflamatoria que ocurre en el entorno de las placas de beta-amiloide y los ovillos de tau (9). La microglía, en lugar de proteger las neuronas, puede contribuir al daño neuronal debido a una activación excesiva e inflamación sostenida, lo que agrava la neurodegeneración (10).

Este proceso inflamatorio es considerado un factor importante en la progresión de la enfermedad y es un área de interés para el desarrollo de potenciales terapias.

El desequilibrio en los sistemas de neurotransmisores, como la disminución de acetilcolina, finalmente, también desempeña un papel importante en el Alzheimer. La acetilcolina es un neurotransmisor crucial para la memoria y el aprendizaje y su déficit está asociado con el deterioro cognitivo característico de esta enfermedad (11). La mayoría de los tratamientos actuales para el Alzheimer, como los inhibidores de la colinesterasa, están diseñados para aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro y mejorar temporalmente los síntomas cognitivos, aunque no detienen la progresión de la enfermedad (12). La comprensión de estas sustancias y procesos es esencial para el desarrollo de intervenciones más efectivas en el futuro.

### **2.2.2 Hipótesis y mecanismos subyacentes**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más prevalente de demencia, caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo e irreversible que afecta diversas funciones cerebrales superiores, como el lenguaje, la orientación, las capacidades visuoespaciales y las funciones cognitivas en general. Conforme la enfermedad avanza, los pacientes pierden gradualmente su autonomía, lo que impacta significativamente su calidad de vida. (32)

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1906 por el patólogo y psiquiatra Alois Alzheimer, quien en la XXXVII Conferencia de Psiquiatría presentó su investigación titulada "Una enfermedad seria y característica de la corteza cerebral".

En su trabajo, Alzheimer detalló un trastorno neurodegenerativo hasta entonces desconocido, identificando dos estructuras fisiopatológicas fundamentales que siguen siendo clave en el diagnóstico actual de la enfermedad: las placas seniles (formadas por depósitos de beta-amiloide) y los ovillos neurofibrilares. (32)

Desde la década de 1960, con los estudios de Robert Terry y Michael Kidd, la investigación sobre el Alzheimer ha tomado un gran impulso y varias hipótesis han emergido con el fin de explicar los mecanismos subyacentes de esta enfermedad. Entre las más destacadas se encuentran la hipótesis amiloide, la hipótesis colinérgica, la teoría de la Tau fosforilada, la hipótesis inflamatoria, la hipótesis neurovascular y la hipótesis de la cascada mitocondrial, aunque ninguna ha logrado explicar con precisión la causa de la enfermedad. (32)

La hipótesis amiloide postula que las placas seniles, descritas por Alzheimer, son el resultado de una serie de anomalías bioquímicas que tienen su origen en mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloide (APP). Estas mutaciones incrementan la fragmentación de la proteína, lo que produce niveles elevados del péptido amiloide A $\beta$  en el espacio extracelular, donde las moléculas se agrupan para formar las placas seniles. Este proceso tiene efectos tóxicos en las neuronas, interrumpiendo su comunicación y causando su muerte. (32)

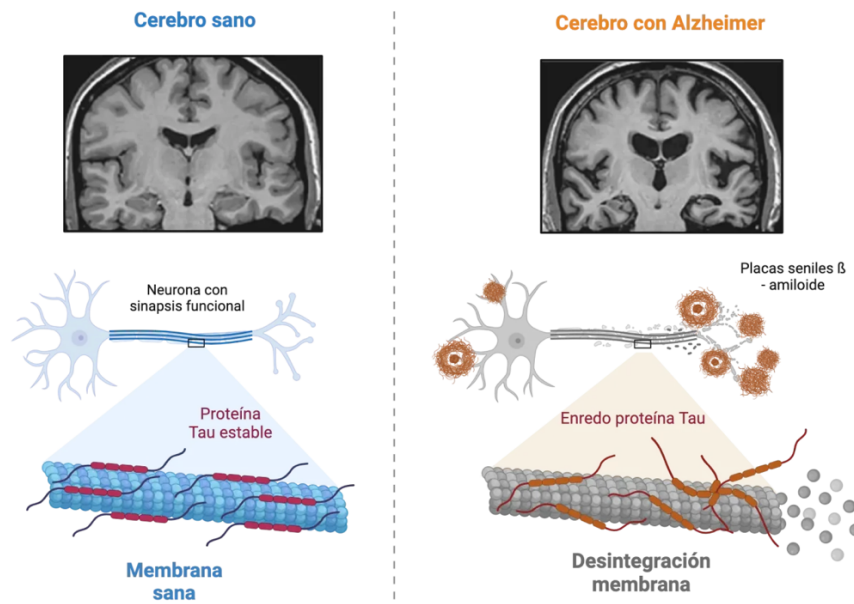
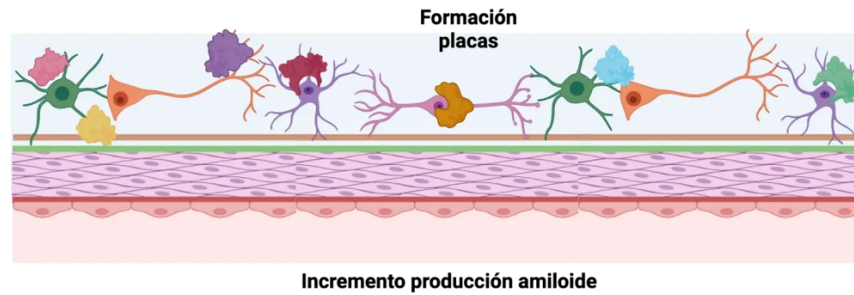
La hipótesis de la Tau fosforilada, por otro lado, explica que la proteína Tau, que en condiciones normales desempeña un papel esencial en el ensamblaje de los microtúbulos, sufre un proceso de hiperfosforilación en la enfermedad de Alzheimer. Esta hiperfosforilación deteriora el sistema de transporte celular y provoca la formación de los ovillos neurofibrilares a nivel intracelular. Estos ovillos interrumpen las funciones neuronales normales, lo que eventualmente conduce a la muerte celular. (32)

Aunque las placas seniles y los ovillos neurofibrilares pueden encontrarse en cerebros de personas mayores sin síntomas cognitivos, cuando alcanzan un umbral crítico, su acumulación tiene efectos devastadores en el cerebro, interrumpiendo el metabolismo, la reparación celular y la sinapsis. Este proceso provoca la pérdida de masa cerebral y el deterioro de las capacidades cognitivas en los pacientes. (32)

Estudios recientes, además de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares sugieren que otros eventos patológicos contribuyen a la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Entre estos se encuentran la neuroinflamación, las alteraciones vasculares, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. Estas condiciones podrían interactuar entre sí, exacerbando los efectos negativos de las placas y los ovillos en el cerebro. (32)

Una teoría adicional es la hipótesis colinérgica, que señala que el déficit de acetilcolina, un neurotransmisor clave para la sinapsis, es un factor crucial en el desarrollo de la enfermedad. Este déficit se origina por una disminución de la actividad de la enzima colina acetiltransferasa, lo que reduce la producción de acetilcolina. La deficiencia de este neurotransmisor no solamente afecta la comunicación neuronal, sino que también altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que dificulta la eliminación de las placas amiloides y agrava la progresión de la enfermedad. (32)

**Figura 3. Fisiología del Alzheimer.**



Fuente: Paola Pérez Raya

### 2.2.3 Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia a nivel mundial, representa entre el 60 % y el 80 % de los casos de demencia según datos internacionales. Este porcentaje refleja la alta prevalencia de la enfermedad entre las personas de edad avanzada, constituyéndose como una de las principales preocupaciones de salud pública en muchos países. La prevalencia de la EA ha experimentado un aumento sostenido en los últimos años y las proyecciones sugieren que esta tendencia continuará en las próximas décadas.

Se estima, actualmente, que la prevalencia de la enfermedad se duplica aproximadamente cada cinco años en personas entre 65 y 85 años, con una tasa de entre el 1% y el 2 % a los 65 años, que aumenta a más del 30 % a los 85 años. (32)

En Costa Rica el panorama de la enfermedad de Alzheimer sigue una tendencia similar al contexto internacional. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en 2018, aproximadamente el 10 % de la población costarricense era adulta mayor, lo que representa alrededor de medio millón de personas. Además, se proyecta que para el año 2050, esta cifra aumente significativamente, llegando al 23,6 % de la población total. Esto implicará un aumento exponencial en el número de casos de demencia, incluidos los de Alzheimer, lo que supondrá un reto tanto para los servicios de salud como para las familias de los pacientes. (32) (33)

El Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología de Costa Rica ha sido una de las instituciones que más ha estudiado la prevalencia de la EA en el país. En un estudio realizado en este hospital, se evaluaron 1.659 casos de personas mayores con deterioro cognitivo, de los cuales el 65,8 % cumplía los criterios de diagnóstico de demencia. De estos casos, el 42,9% correspondía específicamente a enfermedad de Alzheimer, lo que confirma que la EA es una de las principales causas de deterioro cognitivo en la población costarricense. (32)

Este aumento en los casos de EA se debe, en parte, al envejecimiento de la población. Las personas mayores son el grupo más vulnerable por desarrollar esta enfermedad y a medida que aumenta la esperanza de vida, se espera un mayor número de casos de demencia. A nivel global, el envejecimiento poblacional está directamente relacionado con el aumento de la EA y Costa Rica no es la excepción.

Esto resalta la importancia de contar con políticas de salud pública que no solamente enfoquen el diagnóstico y tratamiento temprano de la EA, sino también el apoyo a los cuidadores de estos pacientes, quienes a menudo enfrentan una carga significativa tanto emocional como económica. (32)

El sistema de salud costarricense, además del desafío de atender a una población en rápido envejecimiento se enfrenta a la necesidad de mejorar sus capacidades diagnósticas y de tratamiento para la EA. A pesar de los avances en las herramientas diagnósticas y la creciente comprensión de la biología subyacente de la enfermedad, la EA sigue siendo una condición incurable, con tratamientos que, en la mayoría de los casos, se limitan a aliviar los síntomas. Los servicios de geriatría, como los proporcionados por el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología juegan un papel crucial en el manejo de esta enfermedad, pero se requiere una mayor inversión en recursos y formación de profesionales especializados para enfrentar el aumento proyectado de casos en el futuro. (32)

El desafío futuro, finalmente, no solamente recae en el ámbito médico y científico, sino también en el ámbito social. El aumento de personas diagnosticadas con enfermedad de Alzheimer en Costa Rica requiere una mayor conciencia pública y la creación de redes de apoyo para los pacientes y sus familias. Las políticas de salud deberán centrarse en la prevención, el diagnóstico temprano y el manejo integral de los pacientes, con un enfoque particular en mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadores. (32)

#### **2.2.4 Clasificación**

La enfermedad de Alzheimer se puede clasificar en varias formas según sus características clínicas. Aunque todos los casos corresponden a la misma entidad patológica, las manifestaciones varían.

Entre las principales clasificaciones se encuentran los estados preclínicos de la EA, que se refieren a un período asintomático donde ya hay eventos patogénicos tempranos, como las lesiones cerebrales típicas de la enfermedad, pero aún no se observan síntomas cognitivos evidentes. La variante amnésica es una de las más comunes, en la que los pacientes tienen dificultades para aprender y recordar nueva información, mientras que la variante de lenguaje afecta principalmente las habilidades lingüísticas, causando problemas en la fluidez, sintaxis, gramática y comprensión. (32)

Otra forma de la enfermedad es la variante visuoespacial, en la que los pacientes tienen dificultades para procesar e interpretar la información visual, lo que afecta su capacidad para identificar objetos y personas. En la variante conductual, los pacientes muestran cambios importantes en la personalidad y el comportamiento, además de alteraciones en las funciones ejecutivas, como el juicio y la resolución de problemas. Estas manifestaciones diversas complican el diagnóstico y manejo de la enfermedad porque cada forma requiere un enfoque diferente en términos de tratamiento y cuidado. (32)

En cuanto a la evolución de la enfermedad, se puede clasificar en diferentes etapas. Una de estas es la enfermedad de Alzheimer prodrómica, que se refiere a una etapa temprana en la que los síntomas son leves y no afectan significativamente las actividades diarias del paciente. En esta fase, se puede detectar la patología de la EA a través de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo o mediante imágenes cerebrales, aunque los síntomas no son lo suficientemente graves como para diagnosticar demencia. (32)

En la etapa de demencia, los síntomas cognitivos son más severos y afectan el funcionamiento social y las actividades diarias del paciente. En este punto, los biomarcadores suelen ser positivos, lo que confirma la presencia de la enfermedad.

Existe, por otro lado, la enfermedad de Alzheimer atípica, en la que los pacientes pueden presentar afasia progresiva no fluida, variante frontal o atrofia cortical posterior, todas ellas con evidencia de amiloidosis en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo. (32)

Se puede hablar, por último, de la enfermedad de Alzheimer mixta, que es cuando los pacientes cumplen con los criterios de diagnóstico para EA, pero también presentan signos clínicos de otras patologías, como enfermedades cerebrovasculares o de cuerpos de Lewy. Esta coexistencia de múltiples condiciones neurológicas hace que el diagnóstico y tratamiento de la EA sea un desafío. (32)

### **2.2.5 Factores de riesgo**

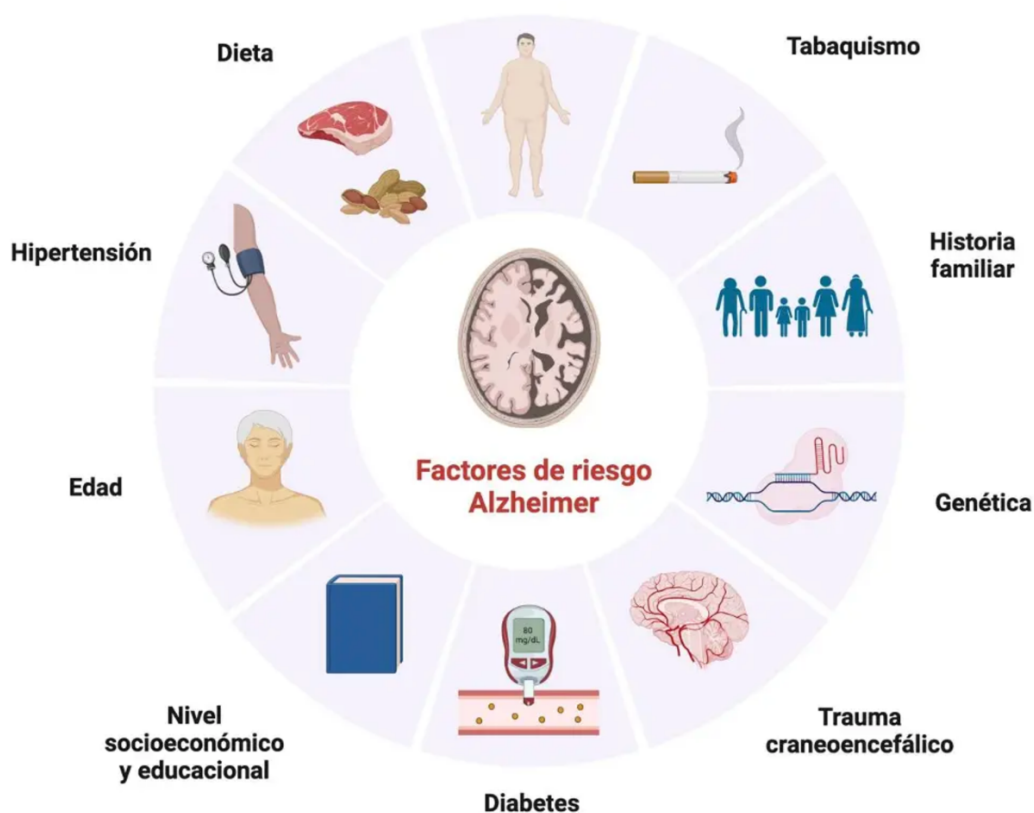
Alireza Atri (34) identifica una serie de factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, los cuales se dividen en modificables y no modificables.

Entre los factores modificables, aquellos que pueden controlarse o prevenirse en edades tempranas y medias, entre los 45 y 65 años o en edades avanzadas, se destacan varios riesgos vasculares. Estos incluyen antecedentes de accidente cerebrovascular, diabetes, hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo y baja actividad física. Además, otros factores como la depresión, el traumatismo craneoencefálico severo, la hipoacusia y una reserva cognitiva baja también aumentan el riesgo de desarrollar Alzheimer. Este último está relacionado con un nivel educativo, profesional o social bajo. (34)

En cuanto a los factores no modificables, el principal es la edad porque el riesgo de desarrollar Alzheimer aumenta considerablemente con los años. Otro factor relevante es el género, dado que las mujeres tienen 1,5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con los hombres. La historia familiar, especialmente en familiares de primer o segundo grado, eleva el riesgo relativo entre 2 y 6 veces. (34)

Otros factores incluyen la raza porque los afroamericanos e hispanos tienen un riesgo entre 1,5 y 2 veces mayor que los individuos blancos debido a factores genéticos, disparidades en la salud y condiciones socioeconómicas. Asimismo, condiciones como el síndrome de Down y la apolipoproteína (APOE) juegan un papel importante. Los individuos que portan uno o dos alelos APOE-ε4 tienen un riesgo relativo de 3 y de 8 a 10 veces, respectivamente, en comparación con aquellos que no portan este alelo. Finalmente, la amiloidosis cerebral, que es un biomarcador positivo del proceso patológico del Alzheimer, también es un factor de riesgo significativo para la enfermedad. (34)

**Figura 4.** Factores de riesgos.



Fuente: Paola Pérez Raya.

### 2.2.6 Etiología

Las anomalías proteicas en la enfermedad de Alzheimer (EA) son fundamentales en la progresión de la patología, donde se han identificado diversas lesiones moleculares. Entre estas destacan las proteínas mal plegadas en el cerebro envejecido, que desencadenan daños oxidativos e inflamatorios. Estos procesos resultan en disfunciones sinápticas y energéticas, afectando la comunicación neuronal y promoviendo la degeneración cerebral. Las dos proteínas más estudiadas en este contexto son el péptido beta amiloide ( $A\beta$ ) y la proteína tau, que juegan un papel central en la neurodegeneración observada en la EA. (34)

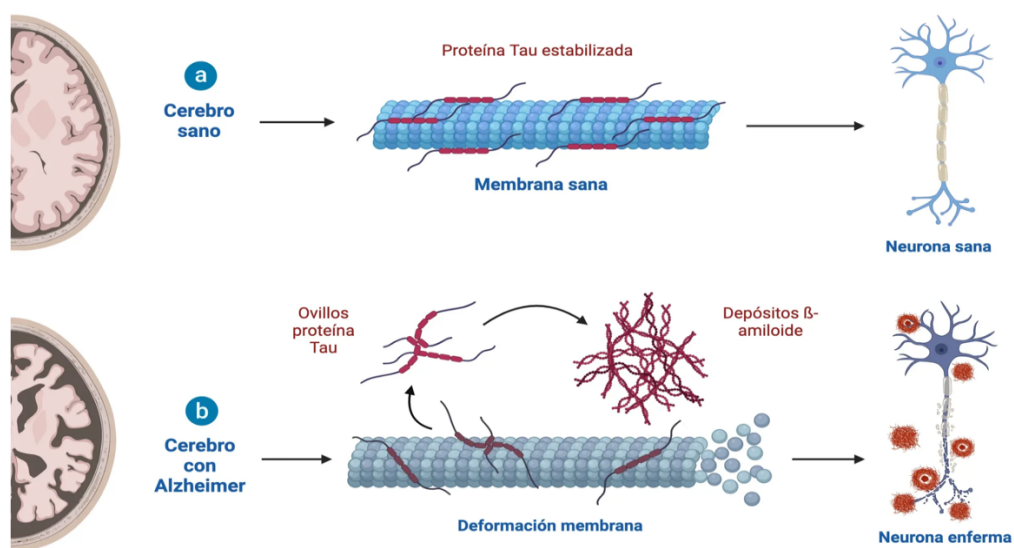
El beta-amiloide ( $A\beta$ ) es uno de los principales agentes que inicia el proceso patológico en la EA. La acumulación de este péptido se produce debido a un desequilibrio entre su producción y aclaramiento, lo que facilita su agregación en placas amiloides. Estas placas se depositan en las estructuras cerebrales, especialmente en el lóbulo temporal medial y están asociadas con una pérdida neuronal significativa y daño en la sustancia blanca del cerebro. A medida que la acumulación de  $A\beta$  aumenta, la capacidad del cerebro para eliminarlo disminuye, lo que agrava el proceso neurodegenerativo (34). Además, las placas amiloides pueden activar procesos inflamatorios y promover el daño oxidativo, que contribuyen a la muerte celular.

La proteína tau, por su parte, juega un rol crítico en la formación de ovillos neurofibrilares, que son otro sello distintivo de la EA. En condiciones normales, la proteína tau estabiliza los microtúbulos, fundamentales para el transporte intracelular, sin embargo, en la EA, la tau sufre un proceso de hiperfosforilación, lo que la hace insoluble y propensa a agregarse en los ovillos neurofibrilares. Estos ovillos se acumulan dentro de las neuronas, causando su mal funcionamiento y eventual muerte.

El número de ovillos neurofibrilares, de hecho, se considera un marcador patológico que indica la gravedad de la EA, con un mayor número de ovillos asociado a un deterioro cognitivo más severo (34).

Otro de los factores que contribuyen a la EA es el fallo sináptico. Las conexiones entre las neuronas, o sinapsis, comienzan a fallar en etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes de que se presente un deterioro cognitivo significativo. Este fallo sináptico es crucial porque las sinapsis son esenciales para la comunicación neuronal y para la formación de recuerdos. Además, la depleción de neurotrofinas y neurotransmisores agrava la situación. Las neurotrofinas, que favorecen la supervivencia y proliferación neuronal, disminuyen en los cerebros afectados por la EA. En particular, los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) están reducidos, lo que afecta la capacidad del cerebro para formar nuevas conexiones y mantener las existentes (34). Asimismo, se ha observado una reducción en la actividad colinérgica, lo que contribuye al deterioro cognitivo característico de la enfermedad.

**Figura 5. Etiología.**



Fuente: Paola Pérez Raya

Las alteraciones vasculares, además de los procesos descritos, también juegan un papel importante en la EA. La enfermedad isquémica cerebral, presente en la mayoría de los pacientes con EA, contribuye a la progresión de la neurodegeneración. Las lesiones vasculares, junto con la inflamación parenquimatosa, perpetúan el ciclo de acumulación de proteínas mal plegadas y daño oxidativo en el cerebro. Estas alteraciones vasculares no solamente aceleran el deterioro cognitivo, sino que también complican el cuadro clínico porque la coexistencia de patologías como los infartos cerebrales agrava el pronóstico de los pacientes (34).

Se ha identificado una relación entre la EA y las mutaciones genéticas, especialmente aquellas relacionadas con las presenilinas, una familia de proteínas transmembrana que regulan el equilibrio del calcio en el cerebro. Las mutaciones en los genes de las presenilinas y la proteína precursora del amiloide están asociadas con formas familiares y tempranas de la EA, mientras que la forma más común de la enfermedad, la EA esporádica, está relacionada principalmente con el alelo APOE- $\epsilon$ 4. Este alelo acelera la acumulación de A $\beta$  y aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer en etapas más tempranas de la vida, destacando la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad (34).

### **2.2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) es fundamental para lograr un abordaje clínico temprano que permita enlentecer la progresión de los síntomas y minimizar el impacto que esta enfermedad genera tanto en el paciente como en el entorno familiar y el sistema de salud.

Es esencial poder identificar a las personas en las etapas más tempranas, incluso antes de que se manifieste la demencia de manera evidente, dado que, en el momento del diagnóstico clínico tradicional, ya se han producido daños neuronales y lesiones neuropatológicas en distintas regiones del cerebro. Por ello, el enfoque actual en la investigación de la EA está dirigido hacia el diagnóstico precoz en la fase de transición entre envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia. (33)

Los criterios diagnósticos clínicos establecidos por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer en 2011 proporcionan una base sólida para el diagnóstico de demencia causada por la EA. Estos criterios definen la demencia como un estado en el que los síntomas cognitivos o conductuales interfieren con la capacidad de la persona para funcionar en su entorno diario. Entre los dominios cognitivos afectados están la memoria, la capacidad de juicio, las habilidades visoespaciales y los cambios de personalidad. Además, se establece que el deterioro cognitivo debe ser progresivo, con una aparición insidiosa y un claro empeoramiento a lo largo del tiempo, lo cual ayuda a diferenciar la EA de otros tipos de demencia o trastornos neuropsiquiátricos. (33)

Para el diagnóstico más específico de la demencia causada por EA, los déficits iniciales suelen afectar la memoria y la capacidad de aprender nueva información, aunque también pueden presentarse otros subtipos de la enfermedad con déficits prominentes en el lenguaje, habilidades visoespaciales o funciones ejecutivas. La identificación de estos subtipos ayuda a adaptar mejor el tratamiento y las intervenciones necesarias para cada paciente. Es importante señalar que la EA puede coexistir con otras patologías, como la demencia con cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal, lo que complica el diagnóstico diferencial y requiere un enfoque multidisciplinario. (33)

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, la tomografía axial computarizada TAC y la RM son herramientas esenciales para apoyar el diagnóstico. La atrofia hipocámpal y la atrofia cortical en las regiones temporales y parietales son hallazgos comunes en pacientes con EA. La escala de atrofia del lóbulo temporal medial (MTA) se utiliza para evaluar el grado de daño en estas áreas específicas, son un puntaje de 2 o superior indicativo de anomalías en pacientes menores de 75 años, mientras que un puntaje de 3 o superior es preocupante en personas mayores de 75 años, sin embargo, la presencia de atrofia no es exclusiva de la EA porque otras demencias también pueden presentar este patrón, lo que limita la especificidad de estas técnicas. (33)

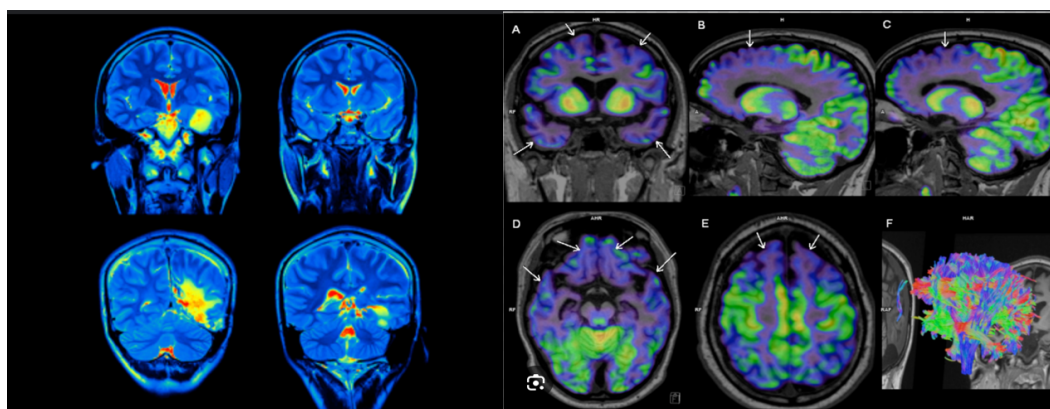
**Figura 6.** *Tomografía computarizada.*



Fuente: Tomada de Getty Images.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), por otro lado, son útiles para observar patrones de hipometabolismo en las regiones temporales y parietales, lo que puede ayudar a distinguir la EA de otros tipos de demencia, como la degeneración frontotemporal. Estas técnicas no miden directamente la patología de la EA, pero ofrecen evidencia de neurodegeneración que puede sustentar el diagnóstico cuando se presentan dudas sobre la causa de los síntomas. (33)

**Figura 7.** Tomografía por emisión de positrones.



Fuente: Tomada de Getty Images.

Los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también desempeñan un papel crucial en el diagnóstico de la EA. Los niveles bajos de  $A\beta$  y los niveles elevados de tau y fosfo-tau son indicadores clave de la presencia de EA. La combinación de estos biomarcadores incrementa significativamente la probabilidad de que el paciente desarrolle EA. A medida que avanza la investigación, también se han identificado otros biomarcadores, como la  $\alpha$ -sinucleína, que, aunque más común en la demencia con cuerpos de Lewy, también puede estar presente en pacientes con EA, lo que refuerza la necesidad de un diagnóstico integral y multidisciplinario. (33)

Desde esta perspectiva, el diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad de Alzheimer es vital para intervenir a tiempo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La combinación de criterios clínicos, técnicas de neuroimagen y biomarcadores permite una evaluación más detallada, aunque todavía existen desafíos significativos debido a la coexistencia de otras patologías que pueden complicar el cuadro clínico, sin embargo, con la continua evolución de la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, es posible que en el futuro se logre una detección aún más precoz y precisa de esta devastadora enfermedad. (33)

En un estudio Por otro lado recalca la importancia de los análisis sanguíneos como parte de un abordaje diagnóstico integral en la demencias neurodegenerativas donde especifican que en una segunda etapa a los pacientes con deterioro cognitivo se les tomaron muestras para hemograma (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática —TGO y TGP—, concentraciones séricas de albumina y globulina, vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis, VDRL, descarte de infección por el VIH —ELISA—, perfil tiroideo —T3, T4 y TSH, electrolitos séricos de sodio, potasio y cloro) ()

## **2.2.8 Nuevas herramientas diagnósticas**

### **2.2.8.1 Biomarcadores oculares en la enfermedad de Alzheimer**

La investigación reciente ha revelado que las alteraciones oculares pueden ser utilizadas como biomarcadores para detectar tanto las fases preclínicas como las clínicas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Uno de los enfoques más prometedores se centra en la retina, un tejido neurosensorial que conecta directamente con el cerebro a través del nervio óptico.

Al ser una extensión del sistema nervioso central, la retina se convierte en una vía accesible para estudiar las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. La hipótesis principal es que los cambios observados en la retina de los pacientes con EA reflejan los mismos procesos patológicos que ocurren en el cerebro, dado que la patología de la enfermedad puede afectar ambas áreas de manera simultánea. (35)

Para detectar estos cambios en la retina, se utilizan herramientas como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y sus variantes, que ofrecen imágenes de alta resolución y son procedimientos no invasivos. Los estudios han mostrado alteraciones significativas, como el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (rNFL) y el complejo plexiforme interno de la capa de células ganglionares (GC-IPL). Estos adelgazamientos han sido observados en pacientes con deterioro cognitivo leve y EA, lo que sugiere que podrían ser marcadores tempranos de la enfermedad, sin embargo, algunos estudios también han reportado un aumento en el grosor de la GC-IPL en individuos con depósitos de beta-amiloide (AB+), lo que podría estar relacionado con un proceso inflamatorio inicial en las primeras etapas de la enfermedad. En cuanto a los cambios vasculares, se ha documentado una reducción en la complejidad y ramificación de los vasos retinianos, así como un aumento del área avascular foveal (FAZ) en pacientes con depósitos de beta-amiloide, lo que demuestra la posibilidad de utilizar estas mediciones para diferenciar entre individuos con riesgo de desarrollar EA y aquellos sin dicha patología. (35)

**Figura 8.** *Biomarcadores Oculares.*



Fuente: Tomada de Visión y óptica.

### **2.2.8.2 Biomarcadores sanguíneos**

Los biomarcadores sanguíneos representan otra vía prometedora para el diagnóstico temprano de la EA, destacándose entre ellos la tau fosforilada (p-tau). Este marcador ha demostrado una alta precisión diagnóstica y especificidad para la EA. En estudios recientes, la p-tau217 plasmática ha mostrado una gran capacidad predictiva para identificar acumulaciones patológicas de beta-amiloide y tau en el cerebro, superando incluso a algunos biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR) y PET. El uso de la p-tau217 no solamente ha permitido un diagnóstico más preciso de EA en comparación con otros biomarcadores, sino que también ha facilitado la detección en etapas más tempranas de la enfermedad. Otro biomarcador relevante es el neurofilamento ligero (NFL), que es una proteína relacionada con la estructura axonal y cuya presencia elevada en sangre ha sido correlacionada con la progresión de la neurodegeneración. Aunque el NFL no es específico de la EA, su uso como indicador de daño neuronal ha sido validado en múltiples estudios. (35)

Las investigaciones recientes, por otro lado, han evaluado la relación entre la presencia de péptidos  $A\beta$  en sangre y la EA.

Se ha encontrado si bien un aumento de ciertas isoformas de este péptido en pacientes con EA, los resultados no siempre han sido consistentes y no se han correlacionado adecuadamente con otros biomarcadores, lo que limita su uso clínico. Asimismo, la clusterina, una glicoproteína implicada en la regulación de la apoptosis, ha sido otro biomarcador estudiado. La clusterina se ha encontrado elevada en el plasma de pacientes con EA y su presencia se ha correlacionado con la acumulación de beta-amiloide y la atrofia hipocampal. Además, los enfoques ómicos (proteómica y metabolómica plasmática) han mostrado combinaciones de proteínas y perfiles metabólicos alterados en pacientes con EA, pero aún requieren más estudios para validar su aplicabilidad clínica. (35)

**Figura 6.** *Biomarcadores Sanguíneos.*



Fuente: Tomada de Labmedica

### **2.2.8.3 Biomarcadores sensoriales**

Otro ámbito de investigación para los biomarcadores de la EA involucra las funciones sensoriales, específicamente el olfato, la audición y la visión.

Se ha propuesto el olfato como un biomarcador potencial porque estudios han demostrado la presencia de ovillos neurofibrilares en los bulbos olfatorios de pacientes con EA, lo que sugiere que la pérdida de la capacidad olfativa podría ser un indicador temprano de la enfermedad, sin embargo, aunque esta pérdida puede ser detectada en las fases preclínicas, su uso en entornos clínicos presenta desafíos debido a su baja especificidad y la influencia de factores culturales y ambientales en la percepción olfativa. (35)

En cuanto a la audición, estudios recientes han vinculado la pérdida auditiva con las fases iniciales de la EA. Las autopsias han revelado signos de daño en el sistema auditivo central en pacientes con EA, como cambios en el núcleo coclear. Además, se ha observado que estos pacientes experimentan dificultades para entender el habla en entornos ruidosos, lo que sugiere una disfunción en el procesamiento auditivo central. Un estudio de cohorte encontró que las alteraciones en la capacidad auditiva estaban asociadas con marcadores de la EA en fases preclínicas, lo que refuerza la idea de que la pérdida auditiva puede ser un marcador temprano de la enfermedad. (35).

**Figura 9.** *Biomarcadores Sensoriales.*



Fuente: De Alvocero.

#### 2.2.8.4 Biomarcadores en la mucosa bucal

La mucosa bucal también ha surgido como una fuente accesible y no invasiva para la identificación de biomarcadores relacionados con la EA. Al igual que el cerebro, la mucosa bucal proviene del ectodermo, lo que sugiere que los cambios que ocurren en el cerebro también pueden reflejarse en este tejido periférico.

Diversos estudios han mostrado alteraciones en la mucosa bucal de pacientes con EA, como un aumento en la expresión de la proteína tau, cambios en la morfología celular y nuclear y alteraciones en el contenido de DNA. Asimismo, se han detectado aneuploidías en los cromosomas 17 y 21, junto con el acortamiento de los telómeros, lo que podría ser un reflejo del proceso neurodegenerativo que ocurre en el cerebro. Aunque estos resultados son preliminares, los biomarcadores en la mucosa bucal podrían representar una alternativa económica y fácil de implementar para la detección temprana de la EA. (35).

**Figura 10.** *Biomarcadores en mucosa bucal.*



Fuente: Imagen Ilustrativa de Adam.

### 2.2.8.5 Biomarcadores relacionados con la inteligencia artificial

Con el avance de la tecnología, la inteligencia artificial (IA) ha comenzado a desempeñar un papel crucial en la investigación de biomarcadores para la EA. Se ha observado que las alteraciones cognitivas y motoras debidas a la EA se manifiestan de manera sutil mucho antes de que se haga un diagnóstico clínico.

Entre estos cambios se encuentran los movimientos oculares, que pueden verse afectados en etapas tempranas de la enfermedad. Mediante el uso de herramientas de IA, se pueden analizar grandes cantidades de datos recopilados a través de dispositivos portátiles y sensores, lo que permite identificar patrones predictores de la EA en fases tempranas. Aunque esta área de investigación es todavía joven, los primeros estudios han mostrado resultados prometedores, sugiriendo que la IA podría revolucionar la forma en que se detecta y se gestiona la EA, especialmente en sus fases más incipientes. (35).

**Figura 11.** *Biomarcadores relacionados con Inteligencia Artificial.*



Fuente: Imagen ilustrativa de LinkedIn.

### 2.2.8 Avances en el desarrollo de tratamientos

La mayor parte de los medicamentos en desarrollo para el tratamiento del Alzheimer (EA) son terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es alterar la progresión subyacente de la patología en lugar de enfocarse únicamente en los síntomas. Actualmente, 96 de estas terapias están en fases de ensayos clínicos, lo que representa un 76 % de todos los medicamentos en desarrollo para la EA. De estos, el 53 % son pequeñas moléculas y el 45 % son biológicos. Estas terapias modificadoras están presentes en todas las fases de desarrollo clínico: en la fase 3, constituyen el 66 % de los fármacos en ensayo, mientras que en las fases 2 y 1 representan el 78 % y 84 %, respectivamente. A pesar de que una porción menor del pipeline se enfoca en mejorar la cognición (12 %) o en tratar los síntomas neuropsiquiátricos (13 %), las DMTs siguen dominando el enfoque terapéutico en esta área. (36)

Los fármacos en desarrollo abordan una amplia gama de procesos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, clasificados según la Ontología de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer (CADRO). Un 22 % de estos medicamentos se dirigen a los receptores de neurotransmisores, mientras que un 20 % se enfoca en la neuroinflamación, un componente clave en la patogénesis de la EA. Además, un 18 % de las terapias se centran en los procesos relacionados con el beta-amiloide (A $\beta$ ), que ha sido históricamente uno de los objetivos más estudiados. Otros procesos abordados incluyen la plasticidad sináptica y la neuroprotección (12 %), los procesos relacionados con la proteína tau (9 %) y el metabolismo y la bioenergética (6 %). Aunque en menor cantidad, también se desarrollan fármacos que abordan el estrés oxidativo, la neurogénesis, los trastornos del ritmo circadiano y el eje intestino-cerebro, lo que muestra la diversidad de enfoques terapéuticos en esta área. (36)

El reproceso de medicamentos previamente aprobados para otras indicaciones ha ganado relevancia en el desarrollo de tratamientos para la EA. Actualmente, 39 agentes repropuestos se están probando en 52 ensayos clínicos, lo que representa el 31 % de todos los fármacos en desarrollo. De estos, el 54 % son pequeñas moléculas que actúan como DMTs. Los agentes repropuestos suelen tener la ventaja de contar con un perfil de seguridad ya conocido, lo que puede reducir el tiempo necesario para la aprobación clínica, sin embargo, a pesar de estas ventajas, los medicamentos repropuestos avanzan más lentamente en el pipeline porque suelen estar financiados por fuentes no industriales, a diferencia de los compuestos nuevos que a menudo son patrocinados por la industria farmacéutica. (36)

Uno de los mayores desafíos en los ensayos clínicos para el Alzheimer es la participación de pacientes. Actualmente, se requieren más de 51,000 participantes para los ensayos activos, con la mayor necesidad en los ensayos de fase 3, que requieren casi 37,000 personas. Las terapias modificadoras de la enfermedad son las que más participantes necesitan, especialmente en los ensayos de biológicos. Además, la distribución geográfica de los ensayos clínicos muestra que el 44 % de los ensayos se llevan a cabo exclusivamente en los Estados Unidos, mientras que el 31 % se desarrollan a nivel global. Esta concentración en ciertas regiones puede limitar la diversidad de los participantes y afectar la validez externa de los resultados. Asimismo, la aprobación reciente de tratamientos como lecanemab podría dificultar la reclutación de pacientes para ensayos experimentales, ya que muchos preferirán optar por terapias ya aprobadas. (36)

Las terapias combinadas están emergiendo como una estrategia importante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Estas combinaciones incluyen tanto enfoques farmacodinámicos como farmacocinéticos.

La combinación de terapias antiamiloides y antitau es un ejemplo con el objetivo de atacar múltiples procesos patológicos simultáneamente. Se espera que estos enfoques puedan mejorar la eficacia de los tratamientos al abordar de manera integral los diferentes mecanismos que contribuyen a la progresión de la EA. Asimismo, los medicamentos repropuestos continúan desempeñando un papel significativo porque ofrecen una vía acelerada para el desarrollo de terapias efectivas con menor tiempo y costo de desarrollo. (36)

El uso de biomarcadores es fundamental en los ensayos clínicos, tanto para la selección de participantes como para el monitoreo de los efectos terapéuticos. En los ensayos de fase 3, los biomarcadores como la tomografía por emisión de positrones (PET) y los niveles de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son herramientas clave para confirmar la presencia de la patología de Alzheimer en los pacientes, sin embargo, 17 ensayos en fase 3 no recogen biomarcadores en la línea de base, lo que limita la capacidad para evaluar el impacto biológico de las terapias en desarrollo. La expansión del uso de biomarcadores, especialmente aquellos menos invasivos como los marcadores plasmáticos, podría mejorar el diseño de los ensayos y acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos al facilitar diagnósticos más tempranos y precisos. (36)

#### **2.2.8.1 Resultados de los últimos fármacos aprobados**

Existen, actualmente, al menos 143 agentes en fase de investigación clínica como posibles tratamientos para la enfermedad de Alzheimer (EA), distribuidos en diferentes fases del proceso de ensayos clínicos. De estos, 31 se encuentran en fase III (datos de enero 2022). A pesar de este esfuerzo de investigación, solamente hay siete medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar la EA.

Cinco de estos medicamentos, incluyendo donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina y la combinación de memantina con donepezilo, están diseñados para aliviar temporalmente los síntomas de la enfermedad, pero no modifican la biología subyacente ni alteran el curso de la EA. (37)

En los últimos años, dos nuevos fármacos, lecanemab (Lequembí®, aprobado en enero de 2023) y aducanumab (Adulhem®, aprobado en junio de 2021), han sido aprobados mediante un proceso de aprobación condicional acelerada. Estos anticuerpos monoclonales están dirigidos a conglomerados de beta-amiloide ( $A\beta$ ) y son las primeras terapias aprobadas que atacan directamente la biología subyacente de la EA, sin embargo, la aprobación de estos fármacos ha sido controvertida porque se basó principalmente en su capacidad para reducir los niveles de  $A\beta$  en el cerebro, más que en una clara eficacia clínica en el retraso de los síntomas cognitivos. (37)

En el caso de aducanumab, su eficacia se sustentó en los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE, que demostraron una ligera disminución en el deterioro cognitivo en pacientes con EA en sus etapas iniciales, sin embargo, el alto costo del tratamiento generó dudas sobre su relación costo-beneficio. Por otro lado, lecanemab mostró resultados más prometedores en el ensayo clínico CLARITY, con una reducción más significativa de  $A\beta$  y un mayor efecto en la ralentización del deterioro cognitivo. A pesar de estos resultados, aún se debate si la magnitud de este retraso en la progresión de la enfermedad es clínicamente relevante. (37)

Una característica importante de ambas terapias es su capacidad para reducir el  $A\beta$  cerebral, lo que parece correlacionarse con ciertos beneficios clínicos, medidos a través de la escala de deterioro clínico CDR-SB. Esto respalda la hipótesis de que la reducción del  $A\beta$  puede, hasta cierto punto, alterar el curso de la EA.

Existen, sin embargo, también preocupaciones sobre los efectos adversos asociados a estas terapias, es el más destacado las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), que pueden causar edema o microhemorragias cerebrales. Aunque la incidencia de ARIA es menor en el caso de lecanemab comparado con aducanumab, se han reportado casos graves, incluyendo un fallecimiento relacionado con la administración conjunta de lecanemab y trombólisis intravenosa en un paciente con un accidente cerebrovascular isquémico. (37)

Este contexto refleja las dificultades inherentes en la traslación de avances de la investigación básica y preclínica a terapias efectivas y seguras para la EA. Entre los desafíos más comunes se encuentran la alta heterogeneidad de los pacientes, el inicio tardío del tratamiento y la duración extensa de los ensayos clínicos. Además, se necesita una mejor selección de los pacientes para reducir la variabilidad fenotípica, así como el desarrollo urgente de nuevos biomarcadores que puedan detectar la disfunción sináptica característica de las etapas tempranas de la enfermedad. (37)

Los biomarcadores plasmáticos han mostrado un gran potencial debido a su accesibilidad y menor costo en comparación con las pruebas tradicionales. Entre los biomarcadores más prometedores se encuentran los fragmentos solubles de proteínas como el tau fosforilado (P-tau181), el neurofilamento ligero (NFL), la razón amiloide- $\beta$  (A $\beta$ 42/40) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). La tecnología de detección de molécula única (Simoa®) ha mostrado ser efectiva para discriminar entre estados de deterioro cognitivo leve (DCL), EA y demencia, lo que podría optimizar el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad en el futuro. (37)

Se ha identificado, por último, que la hiperactividad en los circuitos córtico-hipocampales es un marcador temprano del desarrollo de la EA, lo que podría ofrecer nuevas vías para intervenciones terapéuticas. Esta hiperactividad neuronal, vinculada a la producción excesiva de A $\beta$ , se ha relacionado con un ciclo vicioso que acelera la progresión de la enfermedad. A nivel preclínico y clínico se están probando estrategias para reducir esta hiperactividad neuronal, utilizando medicamentos antiepilépticos como levetiracetam y dispositivos de estimulación sensorial, con resultados preliminares prometedores. (37)

## **CAPÍTULO III-**

### **MARCO METODOLÓGICO**

El siguiente capítulo presenta el Marco Metodológico de la investigación. Según Rivas (2022), esta sección describe los métodos, procedimientos y posibles limitaciones al recopilar datos relacionados con un tema o problema específico. En el Marco Metodológico se plantea cómo se llevará a cabo la investigación desde un enfoque epistemológico, considerando el objeto de estudio.

Este apartado incluye el enfoque metodológico seleccionado, los criterios de búsqueda de información, los criterios de exclusión e inclusión de datos relevantes, así como los niveles de evidencia que sustentan los resultados. Todo esto garantiza que los métodos utilizados sean adecuados para los objetivos de la investigación y que las conclusiones derivadas sean válidas y confiables.

### **3.1. Tipo de investigación**

Se llevará a cabo una revisión bibliográfica centrada en el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, con el objetivo de optimizar la atención en el primer nivel de atención primaria. Esta metodología estructurada permitirá organizar y presentar datos clave de manera clara y sistemática, lo que facilitará su confrontación y análisis posterior para identificar áreas de mejora en el manejo de esta condición.

En cuanto a los criterios de búsqueda, se han definido criterios de inclusión y exclusión precisos que guiarán la selección de estudios relevantes. Estos criterios facilitarán la identificación de artículos que aporten información útil para alcanzar los objetivos del trabajo.

Se incluirán estudios que aborden tanto el diagnóstico como el tratamiento farmacológico en etapas tempranas del Alzheimer, con un enfoque particular en la atención primaria, mientras que se excluirán aquellos que no aporten evidencia directa a este contexto específico.

### **3.2. Fuentes de información**

Para realizar el análisis del abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, orientado a su optimización en el primer nivel de atención primaria, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática narrativa. Se recopiló información de fuentes confiables en ciencias de la salud, incluye páginas oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) y otras publicaciones científicas especializadas, como boletines de salud pública y revistas científicas en áreas relevantes como la geriatría, neurología y atención primaria.

Se realizó, además, una búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos especializadas en salud, incluye UpToDate, ScienceDirect, PubMed, Scielo, Cochrane, Dialnet y Google Académico. Estas bases de datos permitieron acceder a investigaciones actualizadas sobre el diagnóstico precoz del Alzheimer y los enfoques farmacoterapéuticos recomendados en la atención primaria, lo que facilitará la elaboración de estrategias para optimizar el tratamiento de los pacientes en esta etapa inicial de la enfermedad.

### 3.3 Criterios de búsqueda

Para llevar a cabo el análisis del abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano y optimizar su manejo en el primer nivel de atención primaria, se emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los términos MeSH (Medical Subject Headings) en inglés y español. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones específicas como “diagnóstico precoz de Alzheimer,” “farmacoterapia para Alzheimer de inicio temprano,” “manejo de Alzheimer en atención primaria,” y “tratamiento farmacológico del Alzheimer en fases tempranas,” tanto en texto libre como en términos controlados, con el objetivo de seleccionar los estudios más relevantes y actualizados que permitan fundamentar una intervención más efectiva en el primer nivel de atención.

**Tabla 1.** Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéuticos para la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano a nivel internacional.	"Alzheimer de inicio temprano", "diagnóstico precoz Alzheimer", "tratamiento farmacológico Alzheimer", "Early-onset Alzheimer's diagnosis and treatment"	PubMed, ScienceDirect, Springer Link, Scielo, Google Scholar, Redalyc	2019-2024	Español/Inglés
Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense.	"Alzheimer inicio temprano Costa Rica", "abordaje diagnóstico Alzheimer Costa Rica", "tratamiento Alzheimer Costa Rica"	PubMed, ScienceDirect, Springer Link, Scielo, Google Scholar, Redalyc	2019-2024	Español/Inglés

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y tratamiento farmacoterapéutico temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención.	"Recomendaciones diagnóstico Alzheimer", "optimización farmacoterapia Alzheimer", "diagnóstico precoz Alzheimer atención primaria"	PubMed, ScienceDirect, Springer Link, Scielo, Google Scholar, Redalyc	2019-2024	Español/Inglés

Fuente: Elaboración propia, 2024

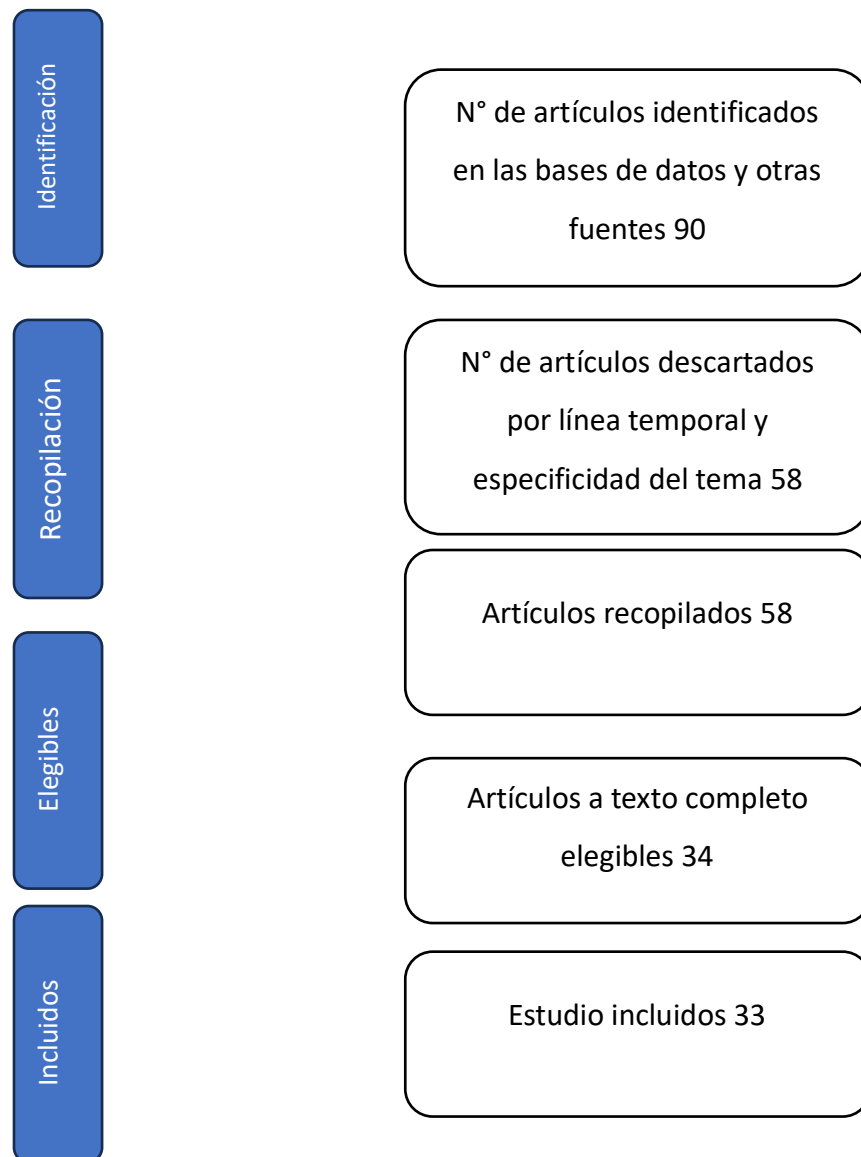
### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 2.** Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de Exclusión</b>
Artículos con una vigencia entre el periodo del 2013 y 2023	Artículos que aborden otros tipos de demencia distintos al Alzheimer de inicio temprano.
Artículos en idioma inglés, español y portugués.	Artículos de opinión, editoriales o ensayos académicos sin base científica.
Artículos que incluyan el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico en atención primaria de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano.	Artículos que se centren exclusivamente en diagnósticos o tratamientos experimentales.
Artículos científicos que sean de evidencia para el análisis adecuado del siguiente trabajo de investigación	

Fuente: Elaboración propia, 2024

**Figura 12.** Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



Fuente: Elaboración propia, 2024

### 3.6 Clasificación según niveles de evidencia

**Tabla 3.**Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión Sistemática con homogeneidad y metaanálisis	21	21	62 %
2	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de cohortes	1	1	3 %
3	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de casos y controles y estudio de casos y controles individuales	10	10	29 %
4	Serie de casos, estudio de cohorte y casos de control	1	1	3 %
5		1	1	3 %
TOTAL		34	34	100 %

Fuente: Elaboración propia, 2024

**CAPÍTULO IV-**  
**ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Este capítulo se centra en examinar el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, con el objetivo de proponer mejoras en su tratamiento dentro del primer nivel de atención primaria. A través de una revisión bibliográfica, se analizan estudios relevantes que permiten evaluar las herramientas diagnósticas y las opciones farmacológicas disponibles, identificando tanto sus beneficios como sus limitaciones. Este análisis busca ofrecer una perspectiva crítica que contribuya a optimizar la atención médica de estos pacientes desde su detección temprana hasta el manejo terapéutico, asegurando una mayor eficacia y accesibilidad en los servicios de salud primaria.

#### **4.1 Análisis del objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano nivel internacional**

El diagnóstico temprano de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano (EAIT) representa un reto complejo porque los primeros síntomas suelen ser sutiles y fácilmente confundidos con otros trastornos cognitivos o emocionales, sin embargo, en los últimos años, el campo ha avanzado considerablemente, con el desarrollo de varios modelos y criterios diagnósticos que han mejorado la precisión y la capacidad de detección de la enfermedad en sus primeras etapas.

Uno de los modelos más reconocidos a nivel internacional es el propuesto por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos (NIA-AA) en 2011, el cual revisó los criterios diagnósticos para incluir una clasificación más detallada de las etapas de la enfermedad.

Este modelo identifica tres fases principales: la etapa preclínica, donde el individuo puede tener signos biológicos de la enfermedad (biomarcadores), pero no presenta síntomas, el deterioro cognitivo leve (DCL), en el que aparecen déficits cognitivos menores que no interfieren significativamente con las actividades diarias y la demencia clínica, donde los síntomas son lo suficientemente graves como para afectar las funciones cotidianas. Este enfoque ha sido fundamental para resaltar la importancia de la detección temprana y el seguimiento proactivo en los pacientes con EAIT porque permite una intervención precoz y un manejo más eficaz de la enfermedad. (10)

A nivel europeo, la Guía Internacional de Trabajo (International Working Group, IWG) (37) introdujo un enfoque innovador que combina criterios clínicos y biomarcadores para el diagnóstico de Alzheimer. Esta guía ha sido particularmente influyente en el desarrollo de estrategias de diagnóstico en varios países europeos. El enfoque del IWG incluye la evaluación de marcadores en el líquido cefalorraquídeo (beta-amiloide y tau) y el uso de neuroimagen avanzada (PET y resonancia magnética), lo que permite una mayor precisión diagnóstica, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Además, la guía promueve un diagnóstico basado en la identificación de síntomas iniciales característicos, como problemas de memoria y atención, complementados con evidencias biológicas, lo que ofrece una visión más integral y objetiva de la patología.

En el ámbito clínico, los especialistas recurren a una variedad de herramientas diagnósticas que incluyen pruebas cognitivas estandarizadas y evaluaciones neuropsicológicas. Una de las más utilizadas es el Mini-Mental State Examination (MMSE), que evalúa diversas áreas cognitivas como la orientación temporal y espacial, la memoria, el lenguaje y las habilidades de cálculo.

Estudios recientes, no obstante, sugieren que el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) puede ser más efectivo para detectar los primeros signos de deterioro cognitivo leve porque es más sensible en la identificación de déficits sutiles que pueden pasar desapercibidos en otras pruebas. Esta prueba, desarrollada en Canadá, se ha adoptado internacionalmente debido a su capacidad para detectar problemas cognitivos en poblaciones diversas y ha sido adaptada cultural y lingüísticamente para su aplicación en distintos contextos, lo que refuerza su valor global. (38)

En la revista Colombiana Psiquiatría, en el 2022 publica un artículo comparativo, Estudio comparativo de la capacidad denominativa y la memoria episódica de los pacientes con demencia degenerativa donde en una segunda etapa se requiere de la toma de muestras sanguíneas, para hemograma (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática, concentraciones séricas de albumina y globulina, vitamina B12 y ácido fólico, descarte de VDRL, descarte de infección por el VIH -ELISA-, perfil tiroideo -T3, T4 y TSH, electrolitos séricos de sodio, potasio y cloro) poder llevar a cabo un adecuado abordaje diagnóstico, con el fin de descartar otras patologías que causen demencias de otro tipo que no tenga relación con esta investigación. (46)

Los avances en las tecnologías de imagen también han transformado el diagnóstico de la EAIT. La tomografía por emisión de positrones (PET), que permite visualizar la acumulación de beta-amiloide en el cerebro, ha revolucionado la capacidad de los médicos para identificar la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Además, la resonancia magnética (RM) puede identificar patrones de atrofia cerebral, particularmente en áreas como el hipocampo y las regiones temporales y parietales, que están típicamente afectadas en las primeras etapas de la enfermedad.

Estos enfoques han mejorado significativamente la capacidad de los médicos para diagnosticar con mayor precisión y planificar estrategias de intervención más personalizadas. (12)

La combinación de estos modelos clínicos y herramientas diagnósticas ha permitido una mayor comprensión de la evolución de la enfermedad, facilita intervenciones más tempranas y efectivas, sin embargo, a pesar de estos avances, el acceso a estas tecnologías y enfoques sigue siendo desigual a nivel mundial. En muchos países en vías de desarrollo, los recursos limitados para la implementación de neuroimagen avanzada y pruebas de biomarcadores representan un desafío significativo, lo que subraya la necesidad de políticas globales que promuevan el acceso equitativo a estos recursos.

Es importante destacar, además de los criterios diagnósticos, que el diagnóstico de la EAIT implica también una evaluación integral de la historia clínica del paciente, incluye factores como el historial familiar, los hábitos de vida y las comorbilidades. La anamnesis detallada es clave para detectar posibles factores de riesgo que puedan haber contribuido a la aparición temprana de la enfermedad. En este sentido, los modelos diagnósticos actuales no solamente se centran en la identificación de los síntomas, sino también en la evaluación de los factores subyacentes que puedan estar asociados con el desarrollo de la demencia, lo que permite una intervención más holística y efectiva. (39)

Uno de los métodos más efectivos para identificar el deterioro cognitivo temprano es a través de evaluaciones neuropsicológicas, que permiten evaluar de manera sistemática los dominios cognitivos afectados, tales como la memoria, la atención, el lenguaje y las funciones ejecutivas. Estas pruebas son esenciales, especialmente en las primeras etapas de la EAIT, cuando los síntomas pueden ser sutiles y difíciles de detectar en la vida diaria del paciente. (39)

Entre las pruebas más utilizadas a nivel mundial se encuentra el Mini-Mental State Examination (MMSE), que sigue siendo uno de los test más frecuentes para medir el deterioro cognitivo global, sin embargo, en los últimos años, se ha comenzado a utilizar con mayor frecuencia el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), que es más sensible a los cambios cognitivos leves y ha demostrado ser especialmente útil en la detección de deterioro cognitivo leve (DCL). Esta prueba es preferida en muchos contextos debido a su capacidad para identificar problemas en etapas tempranas que pueden pasar desapercibidos con el MMSE. (40)

A nivel internacional, también se han desarrollado adaptaciones de estas pruebas para ajustarlas a contextos culturales y lingüísticos diversos, lo que ha permitido una mayor eficacia en su aplicación en países en vías de desarrollo. Estas adaptaciones son cruciales porque el acceso a tecnologías avanzadas de diagnóstico, como las neuroimágenes es limitado en muchos lugares y las evaluaciones neuropsicológicas juegan un rol central en la identificación de la enfermedad.

El uso de biomarcadores también ha revolucionado el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, permitiendo una mayor precisión en la detección de la patología antes de que los síntomas clínicos se manifiesten por completo. Los biomarcadores asociados con la enfermedad incluyen la acumulación de beta-amiloide y tau en el cerebro, que pueden detectarse a través de estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM). Estos avances han sido integrados en el marco de investigación ATN (amiloide, tau y neurodegeneración), que proporciona una visión biopatológica del Alzheimer. (22)

En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de la tomografía por emisión de positrones con trazadores específicos para beta-amiloide, lo que permite visualizar la acumulación de esta proteína en el cerebro, por ende, mejorar la precisión diagnóstica. La investigación ha mostrado que la combinación de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y la neuroimagen es una herramienta poderosa para diagnosticar el Alzheimer incluso en etapas preclínicas. (22)

En este sentido, países desarrollados han liderado la implementación de estas tecnologías avanzadas en el diagnóstico de la EAIT, mientras que, en países en vías de desarrollo, su uso sigue siendo limitado debido a los costos asociados y la falta de acceso a equipos especializados. Esto ha generado una brecha en el acceso a diagnósticos tempranos y precisos, lo que subraya la necesidad de políticas internacionales que promuevan el acceso equitativo a estas tecnologías.

### **Manejo farmacológico avances recientes**

En cuanto al tratamiento de la demencia tipo Alzheimer, especialmente en sus fases tempranas, ha sido objeto de numerosas investigaciones a nivel internacional. Los tratamientos farmacoterapéuticos disponibles en la actualidad se centran en la ralentización del deterioro cognitivo y la mejora de la calidad de vida de los pacientes porque hasta la fecha no existe una cura para la enfermedad.

Uno de los principales grupos de fármacos utilizados en el manejo de la EAIT son los inhibidores de la colinesterasa, entre los que se encuentran el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina. Estos medicamentos actúan al inhibir la enzima que degrada la acetilcolina, un neurotransmisor esencial para la memoria y el aprendizaje.

En estudios clínicos, los inhibidores de la colinesterasa han demostrado ser eficaces para mejorar la cognición y las actividades de la vida diaria en pacientes con demencia de leve a moderada. A nivel internacional, estos fármacos se han convertido en la primera línea de tratamiento en la mayoría de los países desarrollados, con guías de práctica clínica que recomiendan su uso en etapas tempranas para maximizar los beneficios cognitivos y funcionales. (36)

La memantina, un antagonista del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), es otro medicamento utilizado en el manejo de la EAIT. La memantina regula la actividad del glutamato, un neurotransmisor involucrado en la excitotoxicidad neuronal, que puede contribuir al daño cerebral en pacientes con Alzheimer. Se ha demostrado que la memantina es eficaz para reducir los síntomas conductuales, como la agitación y la agresión, que son comunes en las etapas moderadas a severas de la enfermedad. En combinación con un inhibidor de la colinesterasa, la memantina ha mostrado un efecto sinérgico que mejora la cognición y reduce la carga sobre los cuidadores, lo que la convierte en una opción terapéutica valiosa en el manejo integral de la enfermedad. (41)

El enfoque terapéutico internacional también ha comenzado a explorar nuevas fronteras, con investigaciones en curso sobre posibles terapias modificadoras de la enfermedad. Un área prometedora de investigación es el desarrollo de fármacos que apunten a la eliminación de placas de beta-amiloide del cerebro. Aunque hasta la fecha los ensayos clínicos con estos medicamentos han arrojado resultados mixtos, siguen representando una esperanza para el futuro tratamiento del Alzheimer. Entre los fármacos más avanzados se encuentra aducanumab, un anticuerpo monoclonal diseñado para reducir la acumulación de beta-amiloide.

Su aprobación por la FDA en 2021, si bien generó controversia debido a los resultados contradictorios de los ensayos clínicos, representa un hito importante en la búsqueda de terapias que no solamente traten los síntomas, sino que modifiquen el curso de la enfermedad.

Los recientes avances en el tratamiento farmacológico de la EAIT se han centrado en el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad que se dirigen a la fisiopatología subyacente de la enfermedad, en particular las placas de beta-amiloide ( $A\beta$ ) y los ovillos de proteína tau. La aprobación de anticuerpos monoclonales como Kisunla (donanemab) y Lecanemab marca un hito significativo en esta área. Ambos fármacos han demostrado eficacia para frenar el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer en etapa temprana. Donanemab, por ejemplo, ha demostrado una reducción del deterioro cognitivo de hasta un 35%, con efectos aún mayores observados en pacientes tratados en las primeras etapas de la progresión de la enfermedad, lo que destaca la importancia de la intervención temprana en el tratamiento de la EAIT. (41)

Donanemab, también conocido como Kisunla, es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para atacar y eliminar una forma modificada específica de amiloide-beta ( $A\beta$ ) conocida como piroglutamato amiloide- $\beta$  (pGlu3- $A\beta$ ) de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana. Al unirse a estas placas amiloides, donanemab activa el sistema inmunológico para facilitar la eliminación de estos agregados proteicos tóxicos, que se cree que contribuyen significativamente a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo asociados con el Alzheimer (41). Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con donanemab conduce a una reducción sustancial en los niveles de placa amiloide, con aproximadamente el 75 % de los participantes logrando una eliminación significativa de amiloide al final del período de estudio.

Esta reducción en la carga amiloide se correlaciona con un deterioro cognitivo más lento, lo que destaca el potencial de donanemab como una terapia modificadora de la enfermedad que no solamente alivia los síntomas, sino que también aborda una de las causas subyacentes de la enfermedad de Alzheimer (36).

Existe un creciente interés en las terapias orales, además de estos anticuerpos monoclonales, que pueden simplificar los regímenes de tratamiento para los pacientes. ALZ-801, un medicamento oral derivado del tramiprosato, se encuentra actualmente en ensayos clínicos y tiene como objetivo dirigirse a una forma más temprana de amiloide que contribuye a la neurodegeneración (42). Este fármaco ha demostrado un perfil de seguridad favorable en comparación con las terapias intravenosas tradicionales, lo que podría aumentar el cumplimiento y la accesibilidad del paciente. Además, los estudios en curso están explorando el uso de AXS-05, un antidepresivo reutilizado, para controlar la agitación asociada con el Alzheimer, que sigue siendo un desafío importante en la atención al paciente (43).

ALZ-801, un profármaco del tramiprosato, funciona principalmente inhibiendo el plegamiento incorrecto y la agregación de monómeros de beta-amiloide ( $A\beta$ ) en oligómeros neurotóxicos, que están implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se une selectivamente a  $A\beta_{42}$ , estabilizando estos monómeros y evitando su conversión en formas oligoméricas dañinas que contribuyen a la toxicidad neuronal y al deterioro cognitivo. Este mecanismo no solamente tiene como objetivo reducir la formación de agregados tóxicos, sino que también conduce a reducciones significativas en biomarcadores como la tau fosforilada plasmática (p-tau181), lo que indica un posible efecto modificador de la enfermedad.

En ensayos clínicos, ALZ-801 ha demostrado ser prometedor en la preservación del volumen del hipocampo y la mejora de la función cognitiva en pacientes con Alzheimer en etapa temprana, particularmente aquellos portadores del genotipo APOE4, lo que sugiere su papel en la alteración de la trayectoria de la enfermedad. (42)

AXS-05, por otra parte, es una formulación novedosa que combina dos fármacos establecidos: bupropión y dextrometorfano. Esta combinación actúa sobre múltiples vías asociadas con los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con Alzheimer, en particular la agitación. El dextrometorfano actúa como antagonista del receptor NMDA y agonista del receptor sigma-1, lo que puede ayudar a modular la señalización glutamatérgica y reducir la excitotoxicidad vinculada a la neurodegeneración. El bupropión mejora la biodisponibilidad del dextrometorfano al inhibir su metabolismo, aumentando así su eficacia. Juntos, estos mecanismos tienen como objetivo aliviar la agitación y al mismo tiempo, mejorar potencialmente la función cognitiva general al abordar los desequilibrios neuroquímicos subyacentes asociados con la enfermedad de Alzheimer. (43)

El panorama actual también incluye una variedad de estrategias terapéuticas dirigidas a la neuroinflamación y los sistemas de neurotransmisores. Los tratamientos tradicionales, como los inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina) y la memantina, siguen desempeñando un papel en el manejo de los síntomas, pero no alteran la progresión de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que la combinación de estos agentes con terapias más nuevas podría mejorar la eficacia general. Además, la investigación sobre inhibidores de la agregación de tau e inmunoterapias destinadas a reducir la patología de tau está ganando terreno a medida que los investigadores buscan abordar otro aspecto crítico de la patología de la EAIT. (35)

Siguen existiendo desafíos en la línea de desarrollo de tratamientos para el Alzheimer, a pesar de estos avances. A principios de 2024, hay 164 ensayos clínicos activos que evalúan 127 fármacos (36), lo que indica un entorno sólido, pero competitivo para el desarrollo de fármacos. El enfoque en enfoques multiobjetivo y terapias combinadas refleja la comprensión de que la EA es un trastorno complejo que requiere estrategias de tratamiento multifacéticas (36). A medida que surgen más datos de los ensayos en curso, existe un optimismo cauteloso de que estas nuevas intervenciones farmacológicas brindarán opciones más efectivas para los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer.

### **Manejo individualizado**

Es importante destacar que, a pesar de los avances en la farmacoterapia, el manejo de la EAIT no puede depender únicamente de los fármacos. El tratamiento farmacológico debe ser complementado con intervenciones no farmacológicas, como la terapia ocupacional, la estimulación cognitiva y el apoyo psicosocial. Estas intervenciones, junto con la modificación del entorno del paciente, pueden mejorar significativamente la calidad de vida, reducir el riesgo de caídas y otros accidentes, y aliviar la carga sobre los cuidadores.

El manejo de la EAIT además también requiere un enfoque individualizado porque la respuesta a los tratamientos farmacológicos puede variar considerablemente entre los pacientes. Algunos estudios han mostrado que mientras ciertos pacientes experimentan mejoras significativas en la cognición y el comportamiento, otros continúan deteriorándose a pesar del tratamiento. Por lo tanto, es esencial que los médicos ajusten las terapias según las necesidades específicas de cada paciente, teniendo en cuenta factores como la presencia de comorbilidades, la tolerancia a los medicamentos y el apoyo disponible en el hogar. (23)

Es crucial desde esta perspectiva que las políticas de salud pública a nivel internacional promuevan el acceso equitativo a estos tratamientos porque en muchos países de bajos ingresos, los pacientes con EAIT no tienen acceso a los medicamentos más recientes debido a su alto costo. Esto genera una brecha significativa en el manejo de la enfermedad, que requiere ser abordada mediante la cooperación internacional y la implementación de estrategias globales para garantizar que los avances en el tratamiento del Alzheimer sean accesibles para todos, independientemente de su situación económica.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la EAIT, existen importantes desafíos en la implementación de estos modelos a nivel mundial. En países desarrollados, los pacientes tienen un acceso más amplio a tecnologías avanzadas de diagnóstico y tratamientos de última generación, lo que les permite recibir un diagnóstico temprano y un manejo adecuado de la enfermedad, sin embargo, en muchas regiones del mundo, particularmente en países de bajos ingresos, el acceso a estos recursos es limitado, lo que resulta en un diagnóstico tardío y en un manejo subóptimo de la enfermedad. (07)

El reto para la comunidad internacional es reducir esta brecha y garantizar que los avances en el campo del Alzheimer sean accesibles para todas las personas, independientemente de su lugar de residencia. Esto requiere una mayor inversión en investigación, así como la creación de políticas que promuevan el acceso equitativo a diagnósticos avanzados y tratamientos eficaces.

El análisis de los modelos internacionales de abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano revela la importancia de un enfoque multidimensional que combine la evaluación clínica, el uso de biomarcadores y las pruebas neuropsicológicas para un diagnóstico preciso y temprano.

Los avances en neuroimagen y en el uso de biomarcadores han permitido una mayor precisión en la detección de la patología, lo que ha mejorado significativamente el manejo de la enfermedad, sin embargo, es crucial seguir promoviendo la equidad en el acceso a estos recursos a nivel mundial para garantizar que todos los pacientes reciban un diagnóstico y tratamiento oportuno.

#### **4.2 Análisis del objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense**

Costa Rica, al igual que muchos países del mundo, se enfrenta a una transición poblacional significativa. Esto significa que la proporción de adultos mayores está en aumento debido a los avances en el sistema de salud, los cambios en los estilos de vida y el incremento de la esperanza de vida. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), la expectativa de vida en 2018 fue de 82.7 años para las mujeres y de 77.7 años para los hombres. Esta tendencia demográfica es un factor clave en el análisis del abordaje de la EAIT porque la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Se proyecta que para 2050, el 23.6 % de la población de Costa Rica será mayor de 65 años, lo que implicará un aumento en la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EAIT. (26)

A pesar de la creciente preocupación por el envejecimiento de la población, la investigación sobre la EAIT en Costa Rica es limitada. La revisión de la literatura muestra que solamente unos pocos estudios han abordado el tema en profundidad y la mayoría de estos se han centrado en aspectos relacionados con el impacto familiar y social de la enfermedad, más que en la investigación clínica o farmacoterapéutica específica.

Las investigaciones locales incluyen tesis y publicaciones científicas que se han realizado principalmente en la Universidad de Costa Rica y otras instituciones académicas.

(27)

En cuanto al diagnóstico de la EAIT, los estudios realizados en Costa Rica han sido en gran medida descriptivos, basándose en la identificación de casos clínicos de demencia en adultos mayores. Un aspecto clave es que no existen sistemas de registro estandarizados ni estudios epidemiológicos a gran escala que permitan conocer con exactitud la prevalencia de la EAIT en el país.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT) en el sistema de salud de Costa Rica sigue protocolos internacionales, pero también enfrenta desafíos específicos relacionados con las limitaciones del acceso a ciertos recursos en regiones más alejadas de los principales centros urbanos. La evaluación diagnóstica se lleva a cabo principalmente en centros especializados, como el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes, que cuenta con la Clínica de la Memoria, una unidad multidisciplinaria diseñada para abordar los problemas cognitivos de los pacientes.

(27)

El proceso de diagnóstico de la EAIT en Costa Rica incluye una serie de evaluaciones clínicas y neuropsicológicas que buscan determinar el grado de deterioro cognitivo del paciente. Entre las pruebas más comunes se encuentran el Mini-Mental State Examination (MMSE), que evalúa funciones como la memoria y la orientación y la prueba del dibujo del reloj, que permite identificar posibles problemas en la capacidad de planificación y la percepción espacial del paciente. También se emplea la Escala de Deterioro Global (GDS) y la Escala Clínica de Demencia (CDR) para clasificar la severidad de la demencia.

Este conjunto de pruebas ha sido estandarizado para ofrecer un diagnóstico certero que permita el inicio temprano del tratamiento. (26)

Otro aspecto relevante del diagnóstico es la aplicación de pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), que se utilizan para identificar cambios en la estructura cerebral que son característicos de la EAIT, tales como la presencia de placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares de la proteína tau. Estos estudios son vitales para distinguir la EAIT de otras formas de demencia o deterioro cognitivo leve y permiten un seguimiento detallado de la progresión de la enfermedad, sin embargo, uno de los principales problemas en Costa Rica es que este tipo de exámenes no siempre están disponibles de manera equitativa en todo el territorio nacional. En las zonas rurales, el acceso a estas tecnologías es limitado, lo que retrasa el diagnóstico y, por ende, el tratamiento adecuado. (26)

El diagnóstico temprano es crucial en la EAIT porque permite no solamente un tratamiento más efectivo, sino también una mejor planificación tanto para el paciente como para su familia. La detección temprana puede mejorar significativamente la calidad de vida al prolongar la fase inicial de la enfermedad, durante la cual los síntomas son leves y el paciente puede mantener una vida relativamente normal, sin embargo, la escasez de recursos en Costa Rica para llevar a cabo diagnósticos tempranos, especialmente en áreas menos urbanizadas, representa un reto importante para el sistema de salud. (32)

Existe también además de los problemas relacionados con el acceso, una falta de conocimiento general en la población sobre la EAIT, lo que retrasa el momento en que los pacientes buscan atención médica. Muchos de los primeros síntomas de la EAIT, como la pérdida leve de memoria o problemas de concentración, son subestimados por los pacientes y sus familias, lo que impide que busquen atención hasta que los síntomas son más severos.,

Es fundamental, por consiguiente, que se incremente la educación en salud, tanto para el público en general como para los profesionales de la salud en atención primaria, quienes a menudo son el primer punto de contacto para los pacientes que empiezan a mostrar síntomas de EAIT.

El tratamiento farmacológico para la EAIT en Costa Rica sigue las directrices internacionales, pero también enfrenta limitaciones en cuanto a la disponibilidad de medicamentos avanzados en el sistema público de salud. En la mayoría de los casos, los pacientes reciben tratamiento con inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, los cuales se utilizan para tratar los síntomas de la EA en etapas leves o moderadas. Estos medicamentos funcionan aumentando la cantidad de acetilcolina en el cerebro, lo que ayuda a mejorar la memoria y el pensamiento en algunos pacientes. (44)

Otro medicamento comúnmente recetado en Costa Rica, además de los inhibidores de la colinesterasa, es la memantina, que se utiliza en las etapas más avanzadas de la EAIT. La memantina regula el glutamato, un neurotransmisor que, en exceso, puede dañar las células cerebrales. Aunque estos tratamientos pueden ayudar a retardar el progreso de la enfermedad, no son curativos y su efectividad varía de un paciente a otro. Los efectos secundarios también son comunes y pueden incluir náuseas, fatiga y pérdida de apetito, lo que complica el manejo farmacoterapéutico de algunos pacientes.

Uno de los mayores retos en el abordaje farmacoterapéutico de la EAIT en Costa Rica es la disponibilidad limitada de nuevos tratamientos, como los anticuerpos monoclonales, que han mostrado resultados prometedores en estudios internacionales.

Estos medicamentos, que actúan directamente sobre las placas de  $\beta$ -amiloide en el cerebro, han sido aprobados en algunos países, pero su alto costo y la infraestructura necesaria para administrarlos impiden su implementación en el sistema público de salud costarricense. Actualmente, el sistema de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) cubre los medicamentos básicos, pero la introducción de tratamientos más avanzados está restringida a ciertos sectores privados, lo que crea una brecha en el acceso a la atención de calidad para los pacientes con EAIT. (32)

Es importante, además, destacar que el manejo de la EAIT no se basa únicamente en la farmacoterapia. La atención integral de estos pacientes incluye intervenciones no farmacológicas, como la terapia ocupacional y la fisioterapia, que buscan mantener la funcionalidad del paciente el mayor tiempo posible. También es esencial brindar apoyo psicológico tanto a los pacientes como a sus familias porque el impacto emocional de la EAIT es considerable, tanto por el deterioro progresivo del paciente como por la carga que representa para los cuidadores.

En términos de políticas de salud, Costa Rica debe mejorar sus estrategias farmacoterapéuticas para la EAIT. Aunque el acceso a los medicamentos básicos está garantizado a través del sistema público, es necesario ampliar las opciones de tratamiento disponibles e incorporar nuevos avances farmacológicos que puedan ofrecer mejores resultados para los pacientes. Asimismo, el seguimiento de los pacientes debe ser más riguroso para ajustar los tratamientos de manera individualizada, dependiendo de la respuesta de cada paciente y la evolución de la enfermedad.

El principal reto que enfrenta Costa Rica en el abordaje de la EAIT es la falta de políticas públicas y estrategias nacionales que promuevan el diagnóstico temprano, el tratamiento integral y la investigación científica sobre esta enfermedad.

La investigación sobre la EAIT en Costa Rica, actualmente es escasa y la mayoría de los estudios realizados se han centrado en aspectos sociales y familiares, dejando de lado áreas fundamentales como el desarrollo de nuevos tratamientos y la mejora de los diagnósticos. (27)

Uno de los factores que contribuye a esta falta de investigación es la ausencia de un sistema nacional de registro de pacientes con demencia. Sin un sistema de registro adecuado, es difícil obtener datos precisos sobre la prevalencia de la EAIT en el país, lo que impide una planificación efectiva de los recursos y la implementación de políticas públicas basadas en evidencia. Este vacío en los datos epidemiológicos también dificulta la proyección de las necesidades futuras, tanto en términos de atención médica como de recursos humanos y financieros.

En este contexto, la creación de clínicas de memoria a nivel nacional representa una oportunidad importante para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la EAIT en Costa Rica. Estas clínicas, que ya existen en otros países, están diseñadas específicamente para el diagnóstico temprano y el manejo integral de los trastornos de memoria, incluida la EAIT. La implementación de clínicas de memoria en todo el país, tanto en áreas urbanas como rurales, podría mejorar significativamente la atención de los pacientes, al ofrecer un diagnóstico temprano y la posibilidad de iniciar tratamientos en fases más tempranas de la enfermedad.

Estas clínicas no solamente proporcionarían atención médica, sino que también servirían como centros de investigación y formación para profesionales de la salud. Un componente clave de estas clínicas sería la investigación clínica, que permitiría recolectar datos sobre la progresión de la EAIT en la población costarricense, así como sobre la efectividad de los diferentes tratamientos disponibles.

Este enfoque multidisciplinario podría incluir la colaboración entre médicos, psicólogos, farmacéuticos y terapeutas ocupacionales, quienes trabajarían en conjunto para ofrecer un tratamiento más integral a los pacientes.

Costa Rica, además, tiene el potencial de aprovechar la tecnología disponible en el país, como el Expediente Digital Único en Salud (EDUS), para mejorar la recolección de datos y realizar estudios epidemiológicos más precisos. El EDUS podría ser una herramienta fundamental para la creación de bases de datos nacionales que permitan monitorear la evolución de la EAIT en el país, así como para evaluar la efectividad de las intervenciones terapéuticas implementadas.

Un aspecto que debe considerarse es la colaboración con organizaciones internacionales y la participación en estudios multicéntricos podrían ser claves para mejorar el abordaje de la EAIT en Costa Rica. A nivel mundial, ya existen plataformas que promueven la investigación sobre demencias en países en desarrollo, como el Dementia Research Group 10/66, del cual Costa Rica es miembro. Aprovechar estas oportunidades podría generar mayor financiamiento y recursos para la investigación, lo que a su vez podría traducirse en mejoras en la atención de los pacientes.

Para mejorar el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la EAIT en Costa Rica, es fundamental que el país invierta en el fortalecimiento de sus capacidades diagnósticas a través de la implementación de clínicas de memoria en las diferentes regiones del país. Estas podrían ofrecer un diagnóstico temprano y una intervención más eficaz, especialmente en áreas rurales, donde el acceso a especialistas y tecnologías avanzadas es limitado.

La integración del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) como herramienta para recolectar datos sobre los pacientes con EAIT, además permitiría realizar estudios más detallados sobre la progresión de la enfermedad y el impacto de los tratamientos farmacológicos actuales.

El sistema de salud costarricense enfrenta importantes desafíos en la atención de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano. La falta de investigación local y de acceso equitativo a los recursos de diagnóstico y tratamiento es un obstáculo significativo, sin embargo, existen oportunidades claras para mejorar el abordaje de la EAIT a través de la creación de clínicas de memoria, la capacitación de profesionales y el uso de tecnologías como el EDUS para apoyar la toma de decisiones basadas en evidencia.

#### **4.3 Análisis del objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y farmacoterapéutico temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención**

El diagnóstico temprano de la EA es clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Identificar la EA en sus primeras etapas permite iniciar tratamientos que, aunque no curativos, pueden retrasar la progresión de la enfermedad y aliviar algunos de sus síntomas. La evaluación clínica mediante pruebas cognitivas sigue siendo esencial para el diagnóstico y la clasificación de la EA. Sin embargo, el acceso limitado a pruebas más avanzadas, como las imágenes por PET de amiloide, representa un desafío en los sistemas de salud de muchos países.

La EA es la enfermedad neurodegenerativa más común y la sexta causa principal de muerte en los Estados Unidos. En América Latina y otras regiones en vías de desarrollo, la prevalencia de la EA está aumentando rápidamente debido al envejecimiento de la población. Para 2050 la población mundial de personas mayores de 65 años habrá crecido significativamente, con el número de afectados por EA en aumento en todas las regiones del mundo. Esta tendencia resalta la necesidad de fortalecer los sistemas de salud primaria para poder enfrentar el creciente número de casos. (34)

El principal factor de riesgo para desarrollar EA es la edad avanzada, sin embargo, la edad no es el único determinante porque factores como la genética (presencia de alelos APOE4), antecedentes familiares de EA, bajo nivel educativo y antecedentes de lesiones traumáticas en la cabeza también influyen en la susceptibilidad a la enfermedad.

El diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el primer nivel de atención enfrenta varias barreras que deben abordarse para mejorar la identificación y el tratamiento oportuno de los pacientes. Estas limitaciones no solamente dificultan la intervención temprana, sino que también incrementan la carga en las fases más avanzadas de la enfermedad, tanto para el paciente como para sus cuidadores. (35)

Uno de los desafíos más grandes en la atención primaria es la falta de acceso a tecnologías avanzadas que permitan un diagnóstico más preciso y temprano de la EA. Aunque las herramientas clínicas como el *Mini-Mental State Examination (MMSE)* y la *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* son ampliamente utilizadas en entornos de atención primaria, no son lo suficientemente específicas para detectar la EA en sus primeras fases. Esto limita la capacidad de los profesionales de la salud para identificar los casos incipientes de EA, especialmente cuando los síntomas son leves o atípicos. (38)

La tecnología avanzada, como las imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide, permite la detección temprana de depósitos de amiloide en el cerebro, uno de los marcadores distintivos de la EA, sin embargo, estas pruebas son costosas y, en la mayoría de los casos, no están disponibles en los centros de atención primaria, especialmente en regiones con recursos limitados. El acceso restringido a estas herramientas dificulta un diagnóstico precoz y preciso, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado.

Otro obstáculo significativo es la falta de formación especializada en los profesionales de atención primaria. En muchos casos, los médicos generales no cuentan con la capacitación necesaria para reconocer los síntomas tempranos de la EA o para diferenciarla de otras causas de deterioro cognitivo. La EA puede presentarse de manera muy sutil al inicio, con síntomas como leves problemas de memoria o cambios en el comportamiento que pueden confundirse con el envejecimiento normal o el estrés.

La escasez de neurólogos y especialistas en demencias también contribuye a la demora en el diagnóstico. En muchos sistemas de salud, los pacientes con sospecha de EA deben ser referidos a un especialista para confirmar el diagnóstico, lo que puede implicar largas listas de espera. Esta falta de personal especializado en atención primaria reduce la eficacia del diagnóstico y retrasa el tratamiento, lo que podría aprovecharse mejor en las primeras fases de la enfermedad.

La estigmatización en torno a las enfermedades neurodegenerativas, como la EA, también puede retrasar el diagnóstico temprano. Muchos pacientes o sus familias pueden dudar en buscar ayuda médica ante los primeros signos de deterioro cognitivo por miedo al estigma social o por falta de conocimiento sobre la gravedad de los síntomas.

El deterioro de la memoria y las funciones cognitivas es a menudo percibido como una consecuencia natural del envejecimiento, lo que lleva a que los síntomas de la EA no se reconozcan hasta que la enfermedad ha avanzado significativamente. (31)

Esta falta de concienciación pública también afecta a los sistemas de salud porque no siempre se implementan campañas de educación y sensibilización adecuadas que promuevan la detección temprana. En muchas comunidades, el acceso a información sobre las enfermedades neurodegenerativas es limitado, lo que contribuye a un diagnóstico tardío.

Las disparidades socioeconómicas también juegan un papel importante en el acceso al diagnóstico temprano. Las personas de niveles socioeconómicos más bajos suelen tener un acceso limitado a servicios de salud especializados y tecnologías diagnósticas avanzadas, lo que resulta en un diagnóstico tardío de la EA. Estas poblaciones, a menudo, no reciben atención de seguimiento regular, lo que dificulta la identificación de los primeros síntomas. (31)

Los factores culturales, además, pueden influir en la percepción de la enfermedad y en la disposición de los pacientes y sus familias para buscar atención médica. En algunos contextos, el deterioro cognitivo puede considerarse una consecuencia natural del envejecimiento, lo que reduce la urgencia de buscar una evaluación médica temprana. (31)

El costo de las tecnologías avanzadas para el diagnóstico de la EA es un factor limitante significativo. Las pruebas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o las evaluaciones de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (CSF) son costosas, lo que limita su disponibilidad para muchos pacientes en atención primaria. A menos que estas tecnologías se integren en los sistemas de salud con subsidios adecuados, su uso seguirá siendo restringido a un pequeño porcentaje de la población.

Desde esta perspectiva las barreras para el diagnóstico temprano de la EA en atención primaria incluyen la falta de acceso a tecnologías avanzadas, la escasez de personal capacitado, el estigma social y las disparidades socioeconómicas. Superar estos obstáculos requerirá una mayor inversión en infraestructura de salud, capacitación continua para el personal de atención primaria y campañas de concienciación pública sobre la importancia del diagnóstico temprano.

Mejorar el diagnóstico temprano de la EA en el primer nivel de atención es un objetivo clave para mitigar el impacto de la enfermedad en los pacientes y sus familias. Se deben implementar estrategias que aborden las barreras previamente identificadas y optimicen las herramientas disponibles para los profesionales de la salud.

La capacitación continua es esencial para mejorar las habilidades diagnósticas de los profesionales de atención primaria. Los médicos generales y el personal de enfermería deben recibir formación especializada sobre los síntomas iniciales de la EA y otras demencias, así como sobre el uso de herramientas de evaluación cognitiva. Esto les permitirá identificar la EA en sus etapas más tempranas y referir a los pacientes a un especialista de manera oportuna.

Es recomendable que los sistemas de salud implementen programas de formación obligatoria sobre la detección temprana de demencias para todo el personal de atención primaria. Esta capacitación debe incluir no solamente la identificación de los síntomas cognitivos, sino también el manejo de las comorbilidades comunes en los pacientes con EA, como la depresión y la ansiedad. Los profesionales también deben estar capacitados en el uso de herramientas diagnósticas validadas, como el MMSE y el MoCA, y en la interpretación de sus resultados.

El uso de guías clínicas basadas en la evidencia científica más reciente es fundamental para mejorar el diagnóstico temprano de la EA. Las guías clínicas deben estar disponibles en todos los niveles de atención primaria y deben incluir recomendaciones claras sobre el uso de herramientas de cribado cognitivo, los criterios para la referencia a especialistas y el manejo inicial de los pacientes con sospecha de EA.

Es crucial que estas guías incluyan recomendaciones sobre el manejo de los factores de riesgo asociados con la EA, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hipertensión. La identificación y el control de estos factores de riesgo en los pacientes de edad avanzada pueden contribuir a retrasar la aparición de la EA o a mitigar sus efectos.

Para mejorar el diagnóstico temprano, es necesario aumentar el acceso a tecnologías avanzadas en los centros de atención primaria. Aunque las pruebas de imagen como la PET de amiloide y las evaluaciones de biomarcadores en el CSF no son factibles en todos los entornos, se pueden establecer programas piloto en los que estas herramientas estén disponibles para casos de diagnóstico complejo o atípico.

El uso de tecnologías avanzadas también debe ser acompañado de una mayor inversión en estudios investigativos para validar el uso de herramientas más accesibles, como la neuroimagen por resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) en la identificación temprana de los cambios estructurales asociados con la EA. Estos estudios ayudarán a establecer criterios más precisos para el uso de estas tecnologías en la práctica clínica.

La concienciación pública es una estrategia clave para mejorar la detección temprana de la EA. Los sistemas de salud deben implementar campañas educativas dirigidas a la población general, con el objetivo de informar sobre los primeros signos de la EA y la importancia de buscar atención médica temprana.

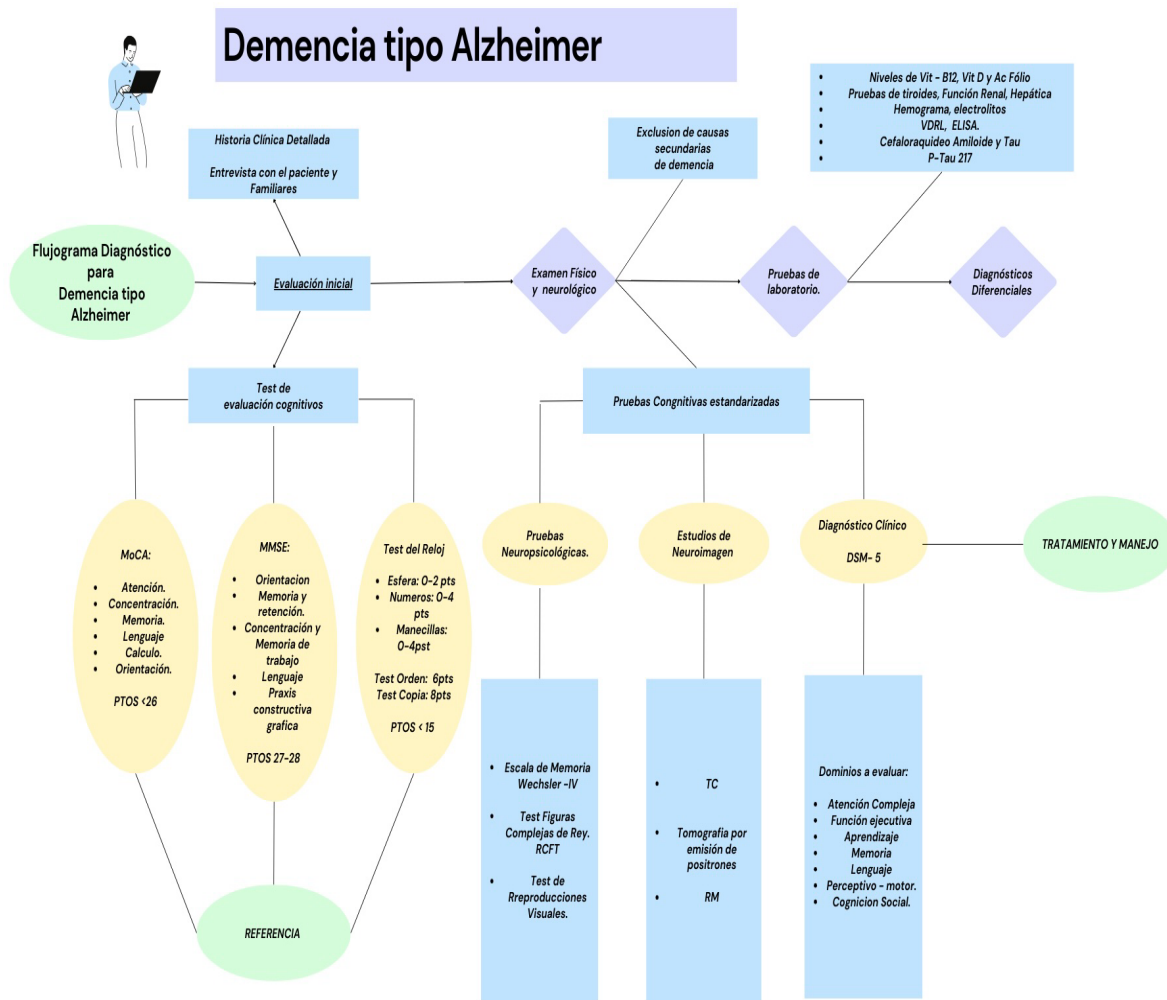
Estas campañas deben enfocarse en reducir el estigma asociado con el deterioro cognitivo y promover una mayor comprensión de la enfermedad.

El establecimiento de programas de cribado cognitivo en comunidades de alto riesgo, como centros de salud comunitarios y hogares de ancianos, también puede contribuir a mejorar el diagnóstico temprano. Estas intervenciones permiten identificar a los pacientes que requieren una evaluación más detallada y facilitar su acceso a los servicios de salud especializados.

La atención interdisciplinaria es fundamental para el manejo adecuado de la EA desde sus primeras etapas. Los sistemas de atención primaria deben integrar a diferentes profesionales de la salud, como neurólogos, psiquiatras, geriatras, psicólogos y trabajadores sociales, para proporcionar una atención integral a los pacientes con EA. La creación de redes de atención coordinada facilita la referencia rápida de los pacientes a especialistas y asegura un seguimiento adecuado a lo largo de la progresión de la enfermedad.

Basado en la información recolectada durante la investigación se elabora un diagrama de flujo, con el fin de facilitar el manejo diagnóstico para el primer nivel de atención costarricense.

**Figura 13. Flujoograma diagnóstico de la enfermedad**



Elaboración Propia.

El manejo farmacoterapéutico temprano de la EA tiene como objetivo aliviar los síntomas cognitivos, retrasar el deterioro funcional y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque no existen tratamientos curativos para la EA, los medicamentos disponibles pueden ofrecer beneficios sintomáticos que son más efectivos cuando se administran en las primeras fases de la enfermedad.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) son la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes con EA leve a moderada. Estos medicamentos, que incluyen

donepezil, rivastigmina y galantamina, actúan al aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, un neurotransmisor que se encuentra reducido en los pacientes con EA. El uso de AChEI ha demostrado modestos beneficios en la mejora de los síntomas cognitivos, como la memoria y la capacidad de atención, y en la funcionalidad general de los pacientes. (45)

Es importante, sin embargo, tener en cuenta que estos medicamentos no detienen ni revierten la progresión de la enfermedad y sus efectos son solamente sintomáticos. Los estudios han demostrado que los AChEI pueden retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con EA en aproximadamente 6 a 12 meses, pero eventualmente, la enfermedad progresa. Por lo tanto, el diagnóstico temprano es crucial para maximizar los beneficios de estos tratamientos.

En términos de efectos secundarios, los AChEI suelen ser bien tolerados, aunque algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos gastrointestinales, como náuseas y diarrea, durante la fase de titulación de la dosis. Estos efectos suelen ser transitorios y se pueden mitigar mediante una titulación lenta de la dosis. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen bradicardia y mareos, por lo que se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas. (45)

La memantina es un antagonista del receptor NMDA que se utiliza en las etapas moderadas a graves de la EA. Este medicamento actúa bloqueando la acción del glutamato, un neurotransmisor que puede estar involucrado en la excitotoxicidad neuronal en la EA. Al reducir la actividad excesiva del glutamato, la memantina puede ayudar a preservar la función cognitiva y retardar el deterioro en los pacientes con EA avanzada.

La memantina se suele utilizar en combinación con los AChEI en pacientes con EA moderada a severa y algunos estudios sugieren que esta combinación puede ofrecer mayores beneficios que el uso de un solo agente, sin embargo, la eficacia de la memantina en las

etapas iniciales de la EA no ha sido claramente demostrada y su uso en pacientes con deterioro cognitivo leve sigue siendo un tema de debate en la comunidad médica. Al igual que con los AChEI, la memantina no es una cura para la EA y solo proporciona alivio sintomático.

Los efectos secundarios de la memantina suelen ser leves e incluyen confusión, mareos y dolor de cabeza. Estos síntomas generalmente desaparecen con el ajuste adecuado de la dosis.

El tratamiento de la EA sigue siendo un área activa de investigación y en los últimos años se han propuesto varios enfoques novedosos para tratar de alterar la patogénesis de la enfermedad. Entre estos se incluyen las terapias inmunológicas que buscan eliminar los depósitos de amiloide y tau del cerebro mediante anticuerpos monoclonales. Si bien algunos ensayos clínicos iniciales han mostrado resultados prometedores, hasta la fecha ninguna de estas terapias ha demostrado una eficacia suficiente como para ser aprobada para su uso generalizado.

Otros enfoques en investigación incluyen el uso de terapias génicas para modificar los factores de riesgo genéticos, como los alelos APOE4 y el desarrollo de fármacos que puedan intervenir en las vías metabólicas asociadas con el daño neuronal en la EA.

Las intervenciones no farmacológicas, además del tratamiento farmacológico juegan un papel crucial en la gestión de la EA, especialmente en las primeras fases. Estas intervenciones incluyen estrategias psicosociales, estimulación cognitiva, actividades físicas y apoyo a los cuidadores, todos los cuales pueden mejorar significativamente la calidad de vida del paciente y aliviar la carga del cuidador.

La estimulación cognitiva se ha mostrado eficaz en la mejora de la función cognitiva en los pacientes con EA leve a moderada. Esta intervención implica la participación en

actividades diseñadas para mantener o mejorar las capacidades cognitivas, como la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas. Las actividades de estimulación cognitiva pueden incluir ejercicios de memoria, juegos de palabras, rompecabezas y actividades grupales que fomenten la interacción social y el pensamiento crítico.

Los estudios han demostrado que los programas de estimulación cognitiva pueden ralentizar el deterioro cognitivo en pacientes con EA y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias. Estos programas pueden implementarse en centros de día para adultos mayores, en el hogar con el apoyo de cuidadores capacitados, o en entornos comunitarios, lo que permite una intervención temprana y accesible.

La actividad física regular también ha demostrado ser beneficiosa para los pacientes con EA. El ejercicio físico no solamente mejora la salud cardiovascular y reduce el riesgo de comorbilidades, como la hipertensión y la diabetes, sino que también tiene efectos directos en la función cognitiva. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico y las actividades de fortalecimiento muscular pueden mejorar la memoria y la función ejecutiva en pacientes con EA leve a moderada.

Los programas de ejercicio adaptados para adultos mayores, como caminatas, yoga o ejercicios de bajo impacto deben ser promovidos en el primer nivel de atención como una parte integral del manejo de la EA. Estos programas pueden implementarse en colaboración con fisioterapeutas y otros profesionales de la salud, asegurando que las actividades físicas sean seguras y adecuadas para cada paciente.

El apoyo psicosocial es esencial tanto para los pacientes como para sus cuidadores. Los pacientes con EA enfrentan una pérdida progresiva de independencia y función, lo que puede generar ansiedad, depresión y aislamiento social. Es importante ofrecerles un entorno

de apoyo donde puedan mantener una vida social activa y participar en actividades que les brinden un sentido de propósito.

Los cuidadores, que suelen ser familiares cercanos, por otro lado, experimentan una carga emocional y física significativa al cuidar a un paciente con EA. El estrés del cuidado puede llevar al agotamiento, la depresión y problemas de salud física.

Es crucial, por lo tanto, proporcionar apoyo psicológico y recursos educativos a los cuidadores, para que puedan manejar mejor las demandas del cuidado y mantener su propio bienestar.

El acceso a grupos de apoyo para cuidadores, terapia psicológica y servicios de descanso (respite care) son intervenciones clave que deben integrarse en los sistemas de atención primaria. Además, los cuidadores deben ser capacitados en las mejores prácticas para manejar los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos de la EA, como la agresividad, la agitación y la confusión.

Las intervenciones ambientales también juegan un papel importante en el manejo de los pacientes con EA. Crear un entorno seguro y familiar puede reducir los episodios de desorientación, ansiedad y agresividad en los pacientes. Se recomienda que las viviendas de los pacientes con EA estén adaptadas con señales claras, buena iluminación y disposición adecuada de los muebles para minimizar el riesgo de caídas y confusión.

En los centros de atención, la implementación de intervenciones ambientales que promuevan la orientación temporal y espacial, como la colocación de relojes y calendarios visibles y el uso de colores contrastantes para diferenciar los espacios, puede ayudar a los pacientes a mantener su independencia durante más tiempo.

**CAPÍTULO V-**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el presente capítulo, se presentan las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis de los tres objetivos planteados en este estudio sobre el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano (EAIT). A lo largo del trabajo, se ha realizado una revisión exhaustiva de modelos internacionales y nacionales, así como una identificación de las principales limitaciones y oportunidades de mejora en el sistema de salud costarricense.

Las conclusiones se enfocan en resaltar los hallazgos clave de cada objetivo, sintetizando las lecciones aprendidas a partir del análisis de modelos diagnósticos y terapéuticos implementados a nivel internacional, así como la situación actual en Costa Rica. Asimismo, las recomendaciones proponen acciones concretas para optimizar el diagnóstico temprano y el tratamiento de la EAIT en el contexto costarricense, con énfasis en el primer nivel de atención.

### **5.1 Conclusiones del objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano a nivel internacional**

Los modelos internacionales han logrado avances significativos en el diagnóstico temprano del Alzheimer de inicio temprano, integrando biomarcadores y técnicas de neuroimagen avanzadas como las usadas por NIA-AA e IWG, lo que ha mejorado la precisión diagnóstica. La combinación de evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, PET y resonancia magnética permite detectar la enfermedad en fases preclínicas y de deterioro cognitivo leve, aunque aún hay disparidades en el acceso global a estos recursos.

En el tratamiento farmacológico, los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina siguen siendo fundamentales. Los tratamientos modificadores de la enfermedad, como los anticuerpos monoclonales contra el beta-amiloide, han mostrado avances prometedores. No obstante, la accesibilidad y eficacia de estos nuevos tratamientos presentan desafíos que requieren más investigación para su uso generalizado en la práctica clínica.

## **5.2 Conclusiones del objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense**

En Costa Rica el diagnóstico y tratamiento de la EAIT sigue las recomendaciones internacionales, pero enfrenta desafíos en cuanto a recursos y acceso a pruebas avanzadas, especialmente en áreas rurales. Aunque el sistema de salud costarricense ofrece servicios especializados, las limitaciones en recursos tecnológicos y personal especializado retrasan el diagnóstico temprano fuera de los centros urbanos.

La farmacoterapia disponible incluye inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina, pero los tratamientos más avanzados como los anticuerpos monoclonales no están ampliamente disponibles. Es crucial mejorar la educación sobre la detección temprana y el manejo integral de la enfermedad tanto para la población general como para los profesionales de atención primaria.

## **5.3 Conclusiones del objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención**

Se recomienda estandarizar instrumentos de tamizaje para el primer nivel de atención tales como: MocA, MMSE y el test del reloj.

Se recomienda realizar análisis de laboratorios de panel básico: hemograma, pruebas de función renal, Hepáticas, tiroides, electrolitos, niveles de vitaminas B-12, D y ácido fólico, para descartar otras patologías, así mismo se recomienda el análisis de pruebas específicas tales como líquido cefalorraquídeo con niveles de Amiloide y proteína Tau y biomarcadores P-tau 217.

Se planteó un flujograma de abordaje diagnóstico, para el primera atención de creación de creación propia con base en la revisión bibliográfica.

Se deberían establecer métodos especializados tales como: TC, PET y RM para el Diagnóstico clínico.

Existen tratamientos Farmacoterapéuticos descritos en la literatura que podrían ser implementados a nivel del primer nivel de atención para evitar la progresión rápida de la enfermedad.

## **5.2 Recomendaciones**

### **5.2.1 Recomendaciones basadas en el objetivo 1: Revisar modelos de abordaje diagnósticos y farmacoterapéuticos para la demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano a nivel internacional**

Costa Rica debería adoptar modelos diagnósticos avanzados, como los propuestos por el NIA-AA, que usan biomarcadores y neuroimágenes para detectar el Alzheimer en etapas tempranas, mejorando así el diagnóstico y la planificación de intervenciones tempranas.

Es crucial capacitar continuamente a los profesionales de salud en el uso de estas herramientas y asegurar un acceso equitativo a tratamientos avanzados, fomentando la cooperación internacional para que todos los pacientes tengan acceso a los últimos avances tecnológicos y terapéuticos.

### **5.2.2 Recomendaciones basadas en el objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y farmacoterapéutico de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano en el sistema nacional de salud costarricense**

En Costa Rica es crucial mejorar el acceso a diagnósticos tempranos y tratamientos avanzados para la EAIT en todo el país, especialmente en áreas rurales. Se recomienda fortalecer la infraestructura sanitaria, ampliar la disponibilidad de tecnologías avanzadas y fármacos como los anticuerpos monoclonales y crear más clínicas de memoria a nivel nacional para asegurar un manejo integral y oportuno de la enfermedad.

### **5.2.3 Recomendaciones basadas en el objetivo 3: Identificar recomendaciones basadas en la información recolectada para mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención**

Para mejorar el diagnóstico temprano de la demencia tipo Alzheimer de inicio temprano (EAIT) en el primer nivel de atención, es esencial capacitar continuamente a los profesionales de la salud, incluidos médicos generales y personal de enfermería. Esta formación debe enfocarse en el reconocimiento de los síntomas iniciales y en el uso adecuado de herramientas de evaluación cognitiva, lo que permitirá identificar a los pacientes que necesitan una evaluación más detallada y una posible referencia a especialistas. Además, es importante desarrollar guías clínicas actualizadas basadas en la evidencia que orienten a los profesionales en el uso de herramientas de cribado cognitivo y en el manejo inicial de pacientes con sospecha de EAIT.

Se recomienda implementar campañas que informen a la población sobre los primeros signos de la enfermedad y la importancia de buscar atención médica temprana, así como reducir el estigma asociado al deterioro cognitivo. Asimismo, fomentar la colaboración interdisciplinaria entre neurólogos, psiquiatras, geriatras y psicólogos permitirá ofrecer una atención integral a los pacientes y aliviar la carga sobre los cuidadores.

Se recomienda el uso de diagrama de flujo con el objetivo de facilitar el diagnóstico temprano de la demencia tipo Alzheimer en el primer nivel de atención costarricense.

**CAPÍTULO VI-**  
**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. CAEME. Alzheimer: la historia de una enfermedad que desafía a la ciencia [Internet]. disponible en: <https://www.caeme.org.ar/alzheimer-la-historia-de-una-enfermedad-que-desafia-a-la-ciencia/>
2. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*. 2002;298(5594):789-91.
3. Hardy J, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
4. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(5):362-81.
5. 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/>
6. 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/>
7. Ramos-Cerqueira AT, Torres AR, Crepaldi AL, Oliveira NI, Scazufca M, Menezes PR et al. Identification of dementia cases in the community: a Brazilian experience. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(10):1738-1742.
8. Coley N, Price D, DeLong M, Hyman B, Hoesen G, Damasio A, et al. Hipótesis y avances en la comprensión de la Enfermedad de Alzheimer durante los años 80. *Instituto Nacional sobre el Envejecimiento*. 1983-1985.

9. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137-47.
10. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):379-97.
11. Bermejo-Pareja, Félix, and Teodoro del Ser. 2024. "Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History" *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 2: 536. <https://doi.org/10.3390/jcm13020536>
12. Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Dementia*. 2023 Apr;19(2):339-57. doi: 10.1212/01.CON.0000429180.60095.d0.
13. Nitrini R. The past, present and future of Alzheimer's disease – part 1: the past. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023; 81:1070-6.
14. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement*. 2021;17(12):1966-75. doi: 10.1002/alz.12362.
15. Huang L-K, Kuan Y-C, Lin H-W, Hu C-J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):83. doi:10.1186/s12929-023-00945-1.
16. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 May 25;9(1) doi: 10.1002/trc2.12385.

17. Høilund-Carlsen PF, Barrio JR, Werner TJ, Newberg A, Alavi A. Amyloid hypothesis: The emperor's new clothes? *J Alzheimers Dis.* 2021;81(1):39-43. doi: 10.3233/JAD-200990.
18. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Scarpini E, Galimberti D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):13900. doi:10.3390/ijms241813900.
19. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health.* 2022;7(2). doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
20. Fontana, I. C., Zimmer, A. R., Rocha, A. S., Gosmann, G., Souza, D. O., Lourenco, M. V., Ferreira, S. T., & Zimmer, E. R. (2020). Amyloid- $\beta$  oligomers in cellular models of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 155(4), 348-369. <https://doi.org/10.1111/jnc.15030>
21. Limbocker, R., Cremades, N., Cascella, R., Tessier, P. M., Vendruscolo, M., & Chiti, F. (2023). Characterization of pairs of toxic and nontoxic misfolded protein oligomers elucidates the structural determinants of oligomer toxicity in protein misfolding diseases. *Accounts of Chemical Research*, 56(12), e105-e125. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00654>
22. Swift, I. J., Sogorb-Esteve, A., Heller, C., Synofzik, M., Otto, M., Graff, C., Galimberti, D., Todd, E., Heslegrave, A. J., van der Ende, E. L., Van Swieten, J. C., Zetterberg, H., & Rohrer, J. D. (2021). Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 92(2), 204-215. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323520>

23. Golde, T. E. (2022). Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: More questions than answers. *Neurotherapeutics*, 19(1), 209-227. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01081-7>
24. Plotkin, S. S., & Cashman, N. R. (2020). Passive immunotherapies targeting A $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 144, Article 105010. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105010>
25. Kim, C. K., Lee, Y. R., Ong, L., Gold, M., Kalali, A., & Sarkar, J. (2022). Alzheimer's disease: Key insights from two decades of clinical trial failures. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(1), 83-100. <https://doi.org/10.3233/JAD-215699>
26. Fornaguera Trías J, Segura Salas N, Montero Herrera B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica: una realidad poco investigada. *Neuroeje*. 2018;31(2).
27. Román Garita N, Boza Calvo C. Estudio de prevalencia de demencias en adultos mayores de la comunidad de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica. *Rev Ter*. 2019;13(1):32-47.
28. Chaves-Ortiz MS. Experiencias de supervivencia de personas excuidadoras de pacientes con Alzheimer. *PsicoInnova*. 2023;7(2):120-131. doi: 10.54376/psicoinnova.v7i2.185.
29. Organización Mundial de la Salud, Alzheimer's Disease International. **Demencia:** una prioridad de salud pública. Washington, D.C.: World Health Organization; 2013.

30. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. *Neurologia*. 2021;36(1):39-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.10.005>.
31. García Cobo P. Enfermedad de Alzheimer y salud mental [Trabajo de fin de grado]. M<sup>a</sup> Mar Aparicio Sanz, directora. Grado en Enfermería. Universidad de Cantabria; 2021/2022.
32. Elizondo Arias Y, Vargas Ledezma E. Abordaje integral de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia en el Hospital Nacional Psiquiátrico en Costa Rica [Trabajo final de graduación]. Yuliana Montero Solano, tutora. Especialidad en Psiquiatría. Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado, Programa de Posgrado en Especialidades Médicas; 2021.
33. Instituto Nacional de Estadística y Censos (Costa Rica). I-59-e Encuesta Nacional sobre discapacidad 2018: Metodología [recurso electrónico]. 1 ed. San José, C.R.: INEC; 2019. 178 p.
34. Saidi M. Nuevos biomarcadores para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer [Trabajo de fin de grado]. Verónica González Núñez, tutora. Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Salamanca; 2024.
35. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):263–93.
36. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's Dement (N Y)*. 2024;10. Available from: <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>.

37. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am*. 2013 May;97(3):363-8. doi: 10.1016/j.mcna.2013.01.001. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23642575.
38. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Cosp XB, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(7).
39. Vallejo SA, Sánchez GL. Abordaje Integral en un Anciano con Enfermedad de Alzheimer: Un Reporte de Caso Clínico. *Ciencia Latina: Revista Multidisciplinar*. 2024;8(1):6414-24.
40. Kessels RP, de Vent NR, Bruijnen CJ, Jansen MG, de Jonghe JF, Dijkstra BA, Oosterman JM. Regression-based normative data for the Montreal cognitive assessment (MoCA) and its memory index score (MoCA-MIS) for individuals aged 18–91. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jul 13;11(14):4059.
41. Clodomi A, Gareri P, Puccio G, Frangipane F, Lacava R, Castagna A, Manfredi VG, Colao R, Bruni AC. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci*. 2013 Sep;34(9):1581-9. doi: 10.1007/s10072-013-1290-3. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23370896; PMCID: PMC3784058.
42. Meglio M. Alzheimer Agent ALZ-801 Improves Cognition, Reduces Relevant Biomarker Levels in 2-Year Analysis. *Neurology Live*. 2023 Sep 19:NA-.
43. Tabuteau H, Jones A, Anderson A, Jacobson M, Iosifescu DV. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2022 Jul 1;179(7):490-9.co

44. Josephy-Hernandez SE, Pérez-Rojas R, Acosta-Egea S, Miranda-Valverde E, Román N, Steele HA, Aguilar DV, Leon-Salas JM. Dementia Research Policy and Infrastructure in Costa Rica as a Central American Upper-Middle Income Country. *Alzheimer's & Dementia*. 2023 Dec;19:e078587.
45. Yang G, Wu J, Lei H, Hui Y. Limitations of acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) therapy for Alzheimer's disease. *International Journal of Surgery*. 2024 May 10:10-97.
46. *Rev.colomb.psiquiatr.* vol.51 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2022 Epub June 14, 2022. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.09.003>

## **ANEXOS**

## **ANEXO A**

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
libre-Rodríguez, J. de J., Gutiérrez Herrera, R., Guerra Hernández, M. A. / Public Health Review / 2022		Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento	Revisión sistemática	1	Personas mayores de 55 años con riesgo de demencia	Revisión de la literatura en bases de datos (PubMed, MEDLINE, EMBASE, SciELO, Cochrane) con artículos entre 2012 y 2021. Incluyó estudios clínicos y revisiones sistemáticas.	Los resultados destacan la importancia de la detección temprana del deterioro cognitivo y la implementación de biomarcadores y estrategias terapéuticas para retrasar el progreso de la enfermedad. Se recomienda la introducción de evaluaciones anuales cognitivas y una estrategia de salud pública para reducir los factores de riesgo.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Clifford R. Jack Jr., David A. Bennett, Kaj Blennow, et al. / Alzheimer's & Dementia / 2018		NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease	Revisión conceptual / Marco de investigación	1	Personas con diagnóstico potencial de Alzheimer (biomarcadores)	Actualización del marco de investigación para definir la enfermedad de Alzheimer (AD) desde una perspectiva biológica utilizando biomarcadores. El marco integra los biomarcadores de amiloide, tau y neurodegeneración en el sistema AT(N).	El estudio introduce un nuevo marco de investigación para la definición biológica del Alzheimer mediante biomarcadores. Se enfatiza que este marco no debe aplicarse en la práctica clínica general, sino en la investigación. Se destaca la flexibilidad del sistema AT(N) para incluir futuros biomarcadores.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Liana G Apostolova / Continuum (Minneapolis) / 2016		Alzheimer Disease	Revisión narrativa	1	Pacientes con diagnóstico de Alzheimer basados en neuroimágenes y genética	Revisión de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento del Alzheimer, incluyendo el uso de neuroimágenes, genética y criterios clínicos. Enfatiza el uso de biomarcadores como el PET de amiloide en el diagnóstico.	El artículo resalta cómo la mejora en la visualización de la patología amiloide en el cerebro humano ha impactado el diagnóstico y las intervenciones terapéuticas en el Alzheimer. Se analizan las implicaciones económicas y clínicas del uso de imágenes PET de amiloide, así como los avances en neuroimagen y genética.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ronald C. Petersen / Neurology / 2018		How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture	Revisión narrativa	1	Adultos con deterioro cognitivo y sospecha de Alzheimer	Revisión de avances en diagnóstico temprano de Alzheimer mediante biomarcadores, neuroimágenes y modelos hipotéticos de la relación temporal entre patología y síntomas.	La capacidad de diagnosticar el Alzheimer en vida ha mejorado significativamente con el uso de biomarcadores, lo que permite una mayor precisión diagnóstica. Sin embargo, la patología del Alzheimer es solo una parte de las causas del deterioro cognitivo en la vejez.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							La interacción de múltiples patologías debe ser considerada en el diagnóstico final.
Justin M. Long, David M. Holtzman / Cell / 2019		Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies	Revisión narrativa	1	Personas diagnosticadas con enfermedad de Alzheimer	Revisión de los avances recientes en la patobiología del Alzheimer, incluidas nuevas estrategias de tratamiento y los resultados de ensayos clínicos de fase 3.	El Alzheimer se caracteriza por depósitos extracelulares de amiloide- $\beta$ y la acumulación de tau hiperfosforilada. A pesar de los avances en el entendimiento de la patobiología, no existe actualmente un tratamiento modificador de la enfermedad, con numerosos ensayos clínicos fallidos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Los autores destacan las oportunidades futuras para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad.
Francis T. Hane, Morgan Robinson, Brenda Y. Lee, Owen Bai, Zoya Leonenko, Mitchell S. Albert / J Alzheimers Dis / 2017		Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment	Revisión de artículos	1	Pacientes diagnosticados con Alzheimer y estudios recientes en el campo	Revisión de los 300 informes de investigación más influyentes en la enfermedad de Alzheimer desde 2010, enfocados en el diagnóstico y tratamiento.	Se revisaron los últimos criterios diagnósticos, biomarcadores, técnicas de imagen y tratamientos emergentes. La revisión identifica los campos más avanzados en investigación de Alzheimer, destacando los avances en diagnóstico y las terapias en desarrollo.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Félix Bermejo-Pareja, Teodoro del Ser / J. Clin. Med. / 2024		Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History	Revisión narrativa	2	Historia de la enfermedad de Alzheimer y población afectada globalmente	Revisión narrativa de literatura relevante sobre la historia de la enfermedad de Alzheimer desde su descubrimiento hasta los desarrollos recientes en biomarcadores y tratamientos.	El artículo revisa la historia del Alzheimer desde su descubrimiento hasta la actualidad, destacando el rol de los biomarcadores en la redefinición biológica de la enfermedad, las fallas en tratamientos curativos, y la necesidad de una reevaluación del concepto moderno de la EA.
Kumar B Rajan, Jennifer Weuve, Lisa L Barnes, Elizabeth A McAninch, Robert S Wilson, Denis A Evans / Alzheimers Dement / 2021		Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060)	Estudio epidemiológico	1	Población estadounidense, diferenciada por etnias (blancos no hispanicos, hispanos, afroamericanos no hispanicos)	Estimación de personas con deterioro cognitivo utilizando un modelo de regresión cuasibinomial en 10,342 participantes con pruebas cognitivas ajustadas al censo de EE.UU. de 2020	Se estima que, en 2020, 6.07 millones de personas vivían con Alzheimer clínico en los EE.UU.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>Con un incremento esperado hasta 13.85 millones en 2060. Los hispanos experimentarán el mayor aumento (423 %), seguidos por los afroamericanos (192 %) y los blancos (63 %). El aumento será más significativo entre personas mayores de 85 años y mujeres.</p>
<p>Li-Kai Huang, Yi-Chun Kuan, Ho-Wei Lin, Chaur-Jong Hu / Journal of Biomedical Science / 2023</p>		<p>Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update</p>	<p>Revisión de ensayos clínicos</p>	<p>1</p>	<p>Pacientes con enfermedad de Alzheimer en ensayos clínicos</p>	<p>Revisión de los ensayos clínicos registrados en <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> entre 2020 y 2023, centrados en terapias modificadoras de la enfermedad basadas en la patofisiología, incluyendo anticuerpos dirigidos a</p>	<p>Los nuevos avances en fármacos como Aducanumab y Lecanemab, aprobados por la FDA, representan un avance importante en el tratamiento del Alzheimer.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						amiloide	Después de casi dos décadas sin nuevos fármacos. Los ensayos actuales se centran en terapias basadas en mecanismos patofisiológicos, subrayando la importancia de la intervención en las primeras etapas de la enfermedad.
Jeffrey Cummings, Yadi Zhou, Garam Lee, Kate Zhong, Jorge Fonseca, Feixiong Cheng / Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions / 2023		Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023	Revisión de ensayos clínicos	1	Pacientes con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve (MCI) atribuible al Alzheimer	Revisión y análisis de datos obtenidos de ClinicalTrials.gov con una base de datos computacional automatizada para organizar y evaluar ensayos clínicos en Fases 1, 2 y 3	En enero de 2023, se registraron 187 ensayos clínicos evaluando 141 tratamientos únicos para el Alzheimer.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>Las terapias modificadoras de la enfermedad constituyen el 79 % de los fármacos en ensayos, con 28 % de los agentes siendo terapias reutilizadas. Se requerirán más de 57,000 participantes para completar estos ensayos.</p>
<p>Poul F. Høilund-Carlsen, Jorge R. Barrio, Tom J. Werner, Andrew Newberg, Abass Alavi / J Alzheimer's Disease / 2020</p>		<p>Amyloid Hypothesis: The Emperor's New Clothes?</p>	<p>Revisión crítica</p>	<p>4</p>	<p>Investigaciones previas sobre Alzheimer</p>	<p>Revisión de la validez de la hipótesis amiloide y de las intervenciones terapéuticas basadas en la eliminación de placas amiloides</p>	<p>Concluye que, a pesar de las grandes inversiones, no se ha demostrado la efectividad de las terapias anti-amiloides. Propone explorar otras opciones para avanzar en el tratamiento del Alzheimer.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Francesca R. Buccellato, Marianna D'Anca, Gianluca Martino Tartaglia, Massimo Del Fabbro, Elio Scarpini, Daniela Galimberti / Int. J. Mol. Sci. / 2023		Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies	Revisión de ensayos clínicos	1	Pacientes con Alzheimer	Revisión de los ensayos clínicos sobre nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, como aducanumab y lecanemab	La FDA ha aprobado recientemente dos anticuerpos monoclonales dirigidos a las placas de $\beta$ -amiloide. Esta revisión también analiza los avances en biomarcadores para identificar etapas tempranas del Alzheimer y propone un futuro enfoque de tratamiento más integral.
Igor C. Fontana, Aline R. Zimmer, Andreia S. Rocha, Grace Gosmann, Diogo O. Souza, Mychael V. Lourenco, Sergio T. Ferreira, Eduardo R. Zimmer /		Amyloid- $\beta$ oligomers in cellular models of Alzheimer's disease	Revisión bibliográfica	1	Modelos celulares de Alzheimer	Revisión de estudios sobre los efectos tóxicos de los oligómeros de $\beta$ -amiloide en distintos tipos celulares cerebrales	Proporciona evidencia sobre los efectos neurotóxicos de los oligómeros de $A\beta$ , destacando su papel en la sinaptotoxicidad y la neurotoxicidad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Journal of Neurochemistry / 2020							Se sugieren nuevas estrategias terapéuticas.
Ryan Limbocker, Nunilo Cremades, Roberta Cascella, Peter M. Tessier, Michele Vendruscolo, Fabrizio Chiti / Accounts of Chemical Research / 2020		Characterization of Pairs of Toxic and Nontoxic Misfolded Protein Oligomers	Estudio comparativo experimental	1	Proteínas amiloides en Alzheimer y Parkinson	Desarrollo de oligómeros de proteínas mal plegadas, tanto tóxicos como no tóxicos, para comparar sus efectos sobre la disfunción celular	Identifica propiedades clave como la exposición de regiones hidrofóbicas que diferencian oligómeros tóxicos de no tóxicos, lo que permite avanzar en estrategias terapéuticas para enfermedades de plegamiento de proteínas.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Steven S. Plotkin, Neil R. Cashman / Neurobiol Dis / 2020		Passive immunotherapies targeting A $\beta$ and tau in Alzheimer's disease	Revisión bibliográfica	3	Pacientes con enfermedad de Alzheimer	Revisión de estrategias terapéuticas de inmunoterapia pasiva enfocadas en las proteínas A $\beta$ y tau	El estudio revisa los métodos para diseñar anticuerpos terapéuticos efectivos que selectivamente apunten a proteínas patológicas como A $\beta$ y tau en la EA. Discuten los desafíos en la eliminación de proteínas mal plegadas sin desencadenar respuestas inflamatorias adversas. La investigación actual ofrece soluciones en los ensayos clínicos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Todd E. Golde / Neurotherapeutics / 2022		Disease-Modifying Therapies for Alzheimer's Disease: More Questions than Answers	Revisión bibliográfica	3	Pacientes con enfermedad de Alzheimer	Revisión de la literatura sobre terapias modificadoras de la enfermedad, enfocadas en proteínas A $\beta$ , tau, y activación inmune en el cerebro	A pesar de algunos avances, como la aprobación de Aduhelm, las terapias modificadoras no han logrado cambiar significativamente el curso de la EA. El autor sugiere que se deben ajustar las estrategias basadas en fracasos anteriores para lograr un éxito futuro.
Kim, C. Kwon et al. / Journal of Alzheimer's Disease / 2022		Alzheimer's Disease: Key Insights from Two Decades of Clinical Trial Failures	Revisión sistemática	3	Ensayos clínicos de medicamentos para el Alzheimer entre 2004 y 2020	Revisión exhaustiva de todos los ensayos clínicos fallidos en fases II y III para la demencia, con base en ClinicalTrials.gov	De los 98 compuestos evaluados, solo aducanumab y oligomannato mostraron éxito.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Identificaron factores metodológicos que contribuyeron al fracaso de otros compuestos, destacando la necesidad de adherirse a principios de desarrollo de fármacos más rigurosos.
A. Villarejo Galende et al. / Neurología / 2021		Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias	Revisión bibliográfica	5	Pacientes con demencia en España	Revisión de estudios previos sobre la epidemiología, morbilidad, mortalidad y el impacto económico de la demencia en España	La prevalencia de la demencia en España está entre el 4% y el 9%, siendo más frecuente en mujeres.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>La carga económica de la demencia es alta, con un 80% de los pacientes cuidados por familiares. Se destaca la importancia de programas de investigación y prevención.</p>
Alireza Atri / Medical Clinics / 2019		The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management	Revisión clínica	3	Adultos mayores con deterioro cognitivo	Revisión estructurada de síntomas multidominio, pruebas cognitivas y biomarcadores (PET, LCR). Gestión multifactorial del AD	Los tratamientos aprobados como donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina ofrecen beneficios modestos pero significativos al mitigar síntomas y retrasar la discapacidad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							El tratamiento de problemas de comportamiento se debe abordar con intervenciones no farmacológicas.
Serge Gauthier et al. / World Alzheimer Report / 2021		Journey through the diagnosis of dementia	Revisión bibliográfica	3	Pacientes con demencia a nivel global	Revisión de la evaluación clínica, pruebas de laboratorio, neuroimágenes (PET, MRI), y biomarcadores en el diagnóstico de la demencia	El informe destaca la necesidad de una evaluación integral que incluya biomarcadores, pruebas de laboratorio y neuroimágenes para mejorar el diagnóstico temprano de demencia.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Enfatiza la importancia de la educación y el apoyo posterior al diagnóstico.
Diana Kerwin et al. / Alzheimers Dement (Amst) / 2022		Alzheimer's disease diagnosis and management: Perspectives from around the world	Estudio multicéntrico	3	Brasil, Nigeria, Suecia, China, España,	Revisión de barreras en el diagnóstico de Alzheimer en cinco países; análisis de barreras socioeconómicas, culturales, y tecnológicas en el acceso a diagnósticos	Los principales obstáculos varían entre regiones: en Brasil y Nigeria se identifican desigualdades económicas y estigma, en Suecia el uso inconsistente de biomarcadores dificulta el diagnóstico.
Helena Dolphin et al. / Age and Ageing / 2024		New horizons in the diagnosis and management of Alzheimer's Disease in older adults	Revisión sistemática	1	Adultos mayores con Alzheimer	Revisión de avances recientes en el diagnóstico clínico-biológico y terapias modificadoras de la enfermedad en adultos mayores	El diagnóstico clínico-biológico ha mejorado con biomarcadores.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Pero la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad en la vida real sigue siendo incierta.
Zara Togher et al. / International Journal of Geriatric Psychiatry / 2022		Potential eligibility for Aducanumab therapy in an Irish specialist cognitive service—Utilising cerebrospinal fluid biomarkers and appropriate use criteria	Estudio retrospectivo	3	Pacientes con biomarcadores positivos de AD	Análisis retrospectivo de 70 pacientes con biomarcadores positivos de AD-CSF para determinar la elegibilidad hipotética para Aducanumab	El 57 % de los pacientes cumplieron con los criterios de elegibilidad para el tratamiento con Aducanumab, destacando la necesidad de recursos para aplicar terapias modificadoras emergentes.
Lulu Zhang et al. / Age Ageing / 2022		Injurious falls before, during and after dementia diagnosis: a population-based study	Estudio poblacional	1	2,707 personas con demencia y 2,707 controles	Estudio basado en la base de datos del NPR sueco utilizando modelos de regresión para analizar la	Las caídas aumentan significativamente 4 años antes del diagnóstico de demencia.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						relación entre caídas y demencia	Alcanzando su punto máximo en el año del diagnóstico, con factores predictivos como la edad avanzada y CMDs.
Martin Prince et al. / Alzheimer's Research & Therapy / 2016		Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia	Revisión sistemática	1	Estudios globales de prevalencia e incidencia	Revisión de estudios sobre tendencias de prevalencia, incidencia y mortalidad de la demencia desde 1980	La incidencia de demencia parece estar disminuyendo en países de altos ingresos, aunque la prevalencia es inconsistente. En Asia Oriental, la prevalencia parece estar aumentando debido a factores cardiovasculares.
Bruno Dubois et al. / Lancet Neurology / 2021		Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group	Opinión de expertos	3	Personas con deterioro cognitivo leve y positivo en biomarcadores	Recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de biomarcadores para el	Los biomarcadores deben usarse en combinación con fenotipos específicos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						diagnóstico clínico de Alzheimer	Para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. Individuos cognitivamente sanos con biomarcadores positivos deben considerarse solo en riesgo.
Sebastian J. Crutch et al. / <i>Alzheimers Dement</i> / 2017		Consensus classification of posterior cortical atrophy	Consenso internacional	3	Pacientes con atrofia cortical posterior (ACP)	Desarrollo de un marco de clasificación a través de reuniones de trabajo multidisciplinarias y revisiones de literatura	Se propuso un marco de tres niveles para clasificar ACP en diferentes variantes y subtipos, con acuerdo sobre las características clínicas centrales.
David Bergeron et al. / <i>Ann Neurology</i> / 2018		Prevalence of Amyloid- $\beta$ Pathology in Distinct Variants of Primary Progressive Aphasia	Metaanálisis	1	1,251 pacientes con afasia progresiva primaria (APP)	Metaanálisis de datos individuales de estudios de APP utilizando biomarcadores de amiloide- $\beta$ , PET/CSF y autopsias	La positividad de amiloide- $\beta$ es mayor en lvPPA (86 %) en comparación con otras variantes de APP.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Los biomarcadores de amiloide- $\beta$ son útiles para predecir la patología subyacente.
Rik Ossenkoppele et al. / Brain / 2015		The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features	Estudio retrospectivo	3	55 pacientes con AD conductual y 29 con AD disejecutiva	Revisión estructurada de características clínicas y neuropsicológicas con estudios de neuroimagen	El AD conductual presenta menor perfil frontal y atrofia temporoparietal predominante, mientras que el AD disejecutivo se caracteriza por un perfil cognitivo con pocas anomalías conductuales.
David C Perry et al. / Brain / 2017		Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia	Estudio de cohorte retrospectivo	1	438 pacientes con diagnóstico clínico de bvFTD	Correlación clinicopatológica mediante autopsia y análisis neuropsicológico	Se identificaron correlaciones entre los perfiles clínicos, genéticos y de neuroimagen.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Permiten predecir el diagnóstico patológico subyacente de bvFTD.
Oskar Hansson et al. / <i>Alzheimers Res Ther</i> / 2019		Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid $\beta$ (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease	Revisión sistemática	1	Pacientes con biomarcadores de AD-CSF	Revisión de la evidencia sobre el uso de la relación A $\beta$ 42/40 para mejorar el diagnóstico de AD	La relación A $\beta$ 42/40 es superior a la medición de A $\beta$ 24 sola para diferenciar entre AD y otras formas de demencia.
kinori Nakamura et al. / <i>Nature</i> / 2018		High performance plasma amyloid- $\beta$ biomarkers for Alzheimer's disease	Estudio de validación	1	373 participantes de Japón y Australia con AD o deterioro cognitivo leve	Medición de biomarcadores plasmáticos mediante espectrometría de masas e inmunoprecipitación	Los biomarcadores plasmáticos mostraron una alta precisión en la predicción de la carga de amiloide en el cerebro, comparables a PET y CSF.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Meng-Hui Dai et al. / Oncotarget / 2017		The genes associated with early-onset Alzheimer's disease	Revisión	3	Estudios genéticos sobre EOAD	Revisión de genes asociados a EOAD	APP, PSEN1 y PSEN2 son los genes principales vinculados a EOAD, pero muchas familias de EOAD no tienen mutaciones en estos genes, destacando la necesidad de descubrir otros genes causantes.