

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA Y
EMPAGLIFLOZINA COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA EN LA
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN ADULTOS
MAYORES DE 65 AÑOS, EN COMPARACIÓN CON LA TERAPIA DE
INHIBIDORES DE COLINESTERASA, EN EL PERIODO 2019-2024**

Nombre del /los estudiantes:

Juan Carlos Castro Cordero

Tutor(a):

Jesús Alberto Garro Umaña

Aranjuez, San José, Costa Rica

Diciembre, 2025.

Resumen

Esta investigación tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de dapagliflozina y empagliflozina como terapia farmacológica en la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años, en comparación con la terapia con inhibidores de colinesterasa, con base en una revisión bibliográfica de la literatura científica correspondiente al periodo 2019-2024. Se desarrolló una revisión bibliográfica narrativa de enfoque cualitativo, basada en la búsqueda de artículos originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios preclínicos en PubMed, Elsevier, Cochrane Library y Google Scholar, en español, inglés y portugués. Se aplicaron criterios de inclusión que consideraron principalmente población mayor de 65 años, resultados clínicos en función cognitiva, perfil de seguridad y estudios relacionados con inhibidores SGLT2 e inhibidores de colinesterasa, seleccionándose finalmente 44 artículos, clasificados según el sistema de niveles de evidencia GREP-AEDN. Se identificó que dapagliflozina y empagliflozina ejercieron efectos neuroprotectores multifactoriales, asociados a la modulación de rutas inflamatorias, oxidativas, metabólicas y sinápticas, con reducción de amiloide beta y tau fosforilada, así como mejoría del rendimiento cognitivo en modelos preclínicos. En estudios observacionales y metaanálisis en población con diabetes tipo 2, el uso de inhibidores SGLT2 se vinculó con una menor incidencia de deterioro cognitivo y demencia, mientras que los inhibidores de colinesterasa mostraron beneficios principalmente sintomáticos y de corta duración. Desde la seguridad, dapagliflozina y empagliflozina presentaron un perfil globalmente favorable, aunque condicionado por eventos genitourinarios, hemodinámicos y renales, frente a los efectos colinérgicos gastrointestinales y cardiovasculares de los inhibidores de colinesterasa. El predominio de evidencia de niveles 3 y 4, la ausencia de ensayos clínicos directos en adultos mayores con Alzheimer y la extrapolación desde poblaciones diabéticas obligaron a interpretar los hallazgos con cautela. No obstante, los datos revisados sugirieron que los inhibidores SGLT2 podrían constituir una alternativa terapéutica complementaria con potencial neuroprotector y adecuada seguridad cognitiva, cuya validación clínica requerirá estudios controlados específicos en población geriátrica con enfermedad de Alzheimer.

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a Dios, cuya fortaleza, sabiduría y guía iluminaron cada paso de este camino académico. A mis padres, Celia Cordero Torres y Juan Carlos Castro Morera, les agradezco con el corazón lleno de gratitud por su amor inagotable, su apoyo incondicional y por enseñarme, mediante su ejemplo, el valor del esfuerzo, la humildad y la perseverancia. Cada palabra de aliento, cada gesto de respaldo y cada sacrificio realizado fueron fundamentales para mi formación tanto personal como profesional. Mis hermanas, Rebeca y Celia Castro, por su compañía, cariño y motivación diaria. Su presencia ha sido un pilar invaluable que me recordó, en todo momento, la importancia de la unión familiar y del amor fraternal.

A mis tíos, Jorge Morera Saborío, cariñosamente conocido como “Poti”, cuyo legado como médico inspiró profundamente mi deseo de dedicarme al área de la salud. Su pasión por servir a los demás y su compromiso con la ciencia dejaron una huella imborrable que me acompañó en cada etapa de este proceso académico. Pablo Quirós Morera, por su constante inspiración, por sus consejos oportunos y por motivarme a fortalecer mi vocación en el campo de la salud. Su cercanía, apoyo y ejemplo han significado mucho más que un vínculo familiar; han representado un acompañamiento fraterno en este recorrido.

A mi tutor, Jesús Garro, por su guía, paciencia y disposición constante durante todo el proceso de elaboración de esta tesis. Su acompañamiento académico, sus observaciones oportunas y su compromiso con la calidad del trabajo fueron determinantes para que este proyecto pudiera llevarse a cabo. Le agradezco profundamente por creer en mi capacidad y por orientarme con claridad y dedicación en cada etapa de este camino.

Finalmente, extendiendo mi agradecimiento a mis amigos, allegados, compañeros de carrera y docentes, quienes con sus palabras de ánimo, sus enseñanzas y su apoyo desinteresado contribuyeron de forma significativa a la culminación de esta meta. Cada gesto

de acompañamiento, cada conversación y cada muestra de confianza se convirtieron en parte esencial de mi crecimiento personal, académico y profesional.

Dedicatoria

A mis padres, por su amor inagotable, su fortaleza silenciosa y su dedicación que ha guiado cada uno de mis pasos. Gracias por sostenerme incluso cuando flaqueé, por creer en mí más de lo que yo mismo lo hice y por enseñarme el valor de la constancia. Espero que me alcance la vida para devolverles el triple de todo lo que han hecho por mí.

Este logro también es de ustedes.

Índice de Contenido

Índice de Contenido

Resumen	II
Agradecimientos	III
Dedicatoria	IV
Índice de Contenido	V
Lista de tablas.....	IX
Lista de figuras	X
Lista de abreviaturas	XI
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Antecedentes	10
1.5.1 Antecedentes históricos.....	10
1.5.2 Antecedentes internacionales	13
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	27
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	28
2.1. Envejecimiento	29
2.1.1 Fisiopatología del Envejecimiento.....	29
2.2. Sistema Nervioso.....	30
2.2.1 Sistema Nervioso Central.....	30
2.2.2 Neurona	31
2.2.3 Sinapsis.....	32
2.2.4 Neurotransmisores.....	33
2.2.4.1 Acetilcolina (Ach).....	34
2.2.4.1.1 Receptores de Acetilcolina.....	34
2.2.4.1.2 Acetilcolinesterasa (AChE).....	35
2.2.4.2 Noradrenalina (NA)	35

2.2.4.3 Dopamina (DA).....	35
2.2.4.4 Serotonina (5-HT).....	36
2.2.4.5 Acido gamma-aminobutírico (GABA).....	36
2.2.4.6 Glutamato	36
2.2.4.6.1 Receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR).....	36
2.2.3 Cognición.....	37
2.2.4 Enfermedad Neurodegenerativa	38
2.2.5 Demencia	38
2.2.5.1 Enfermedad de Alzheimer (EA).....	39
2.2.5.2 Historia y origen de la enfermedad de Alzheimer.....	40
2.2.5.3 Etapas de la enfermedad de Alzheimer	41
2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer leve.....	41
2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer moderada.....	41
2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer grave	41
2.2.5.4 Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer.....	42
2.2.5.5 Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer	43
2.2.5.6 Histopatología	44
2.2.5.6.1 Placas amiloides o neuríticas	44
2.2.5.6.1.1 Péptido beta amiloide (A β)	44
2.2.5.6.2.1 Proteína tau (p-Tau).....	45
2.2.5.6 Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer	45
2.2.5.6.1 Biomarcadores en fluidos	46
2.2.5.6.1.1 Líquido cefalorraquídeo (LCR).....	46
2.2.5.6.1.2 Sangre	46
2.2.5.6.2 Biomarcadores de imagen	46
2.2.5.6.2.1 PET-amiloide.....	47
2.2.5.6.2.2 PET-tau.....	47
2.2.5.6.2.3 PET-FDG	47
2.2.5.6.2.4 IRM estructural.....	47
2.2.5.6.2.5 IRM funcional	47
2.2.5.7 Diagnóstico y Estadíaaje	48
2.2.5.8 Factores de riesgo.....	51
2.3 Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	53

2.3.1 Inhibidores de Colinesterasa.....	53
2.3.1.1 Donepezilo.....	54
2.3.1.2 Galantamina	55
2.3.1.3 Rivastigmina	55
2.4 Antagonista del receptor <i>N</i> -metil-D-aspartato (NMDAR).....	56
2.4.1 Memantina.....	56
2.5 Diabetes mellitus (DM)	56
2.5.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1).....	57
2.5.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).....	57
2.5.3 Tratamiento	57
2.5.3.1 Inhibidores cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2)	57
2.5.3.1.1 Dapagliflozina (DAPA).....	58
2.5.3.1.2 Empagliflozina (EMPA)	58
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	59
3.1 Enfoque metodológico	60
3.2 Tipo de investigación.....	61
3.3 Fuentes de información	61
3.4 Criterios de búsqueda	61
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	64
3.6 Proceso de selección de la información	66
3.7 Clasificación según niveles de evidencia	68
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	70
4.1 Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica.....	71
4.2 Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica.....	81
4.3 Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.....	98
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	104
5.1 Conclusiones.....	105

5.1.1 Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica.....	105
5.1.2 Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica.....	107
5.1.3 Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.....	109
5.2 Recomendaciones	112
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
Referencias Bibliográficas	115
CAPÍTULO VII - ANEXOS	132
7.1 Anexo A.....	133
7.2 Anexo B - Algoritmo de búsqueda.....	174

Lista de tablas

Tabla 1. Criterios distintivos entre la sinapsis química y sinapsis eléctrica.	32
Tabla 2. Escala del Deterioro Global (GDS) y Estadiaje de la Evolución Funcional (FAST) modificada.	49
Tabla 3. Factores de riesgo, importancia y relación con respecto a la enfermedad de Alzheimer.	52
Tabla 4. Criterios de búsqueda.	62
Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.....	65
Tabla 6. Clasificación según niveles de evidencia.....	68
Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas relacionadas a la capacidad de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de atravesar la barrera hematoencefálica.	78
Tabla 8. Comparación de los efectos pleiotrópicos de dapagliflozina y empagliflozina.	83

Lista de figuras

Figura 1. Estructura de una neurona típica.....	31
Figura 2. Estructura de la neurona y representación visual del proceso de sinapsis. ..	33
Figura 3. Representación de un cerebro sano comparado con un cerebro con enfermedad de Alzheimer severo.....	42
Figura 4. Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de Alzheimer.	48
Figura 5. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda de artículos.....	66
Figura 6. Mecanismos subyacentes a la regulación de la supervivencia neuronal por lo inhibidores SGLT2.	75
Figura 7. Mecanismos por los que los inhibidores SGLT2 mejoran la cognición a través de la barrera hematoencefálica en las enfermedades neurodegenerativas.	77
Figura 8. Efecto de la empagliflozina y la dapagliflozina sobre los déficits neuroconductuales inducidos por la diabetes.	86
Figura 9. Efectos de los iSGLT2 e iDPP-4 sobre el aprendizaje de la memoria.....	88
Figura 10. Efecto de la dapagliflozina (1 y 5 mg/kg) sobre (a) la latencia de escape (segundos) y (b) el tiempo pasado en el cuadrante objetivo (segundos) durante la inducción de la EA.....	90
Figura 11. Mejora de la retención de memoria en ratas intoxicadas por cadmio gracias a la administración de dapagliflozina.....	91
Figura 12. Ensayo de viabilidad (MTT) para la línea celular SH-SY5Y en seis condiciones	93
Figura 13. Evaluaciones SUCRA del metaanálisis en red para estudios observacionales agentes antidiabéticos y riesgos de padecer enfermedad de Alzheimer.	96

Lista de abreviaturas

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

ADAD: Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante

ADI: Alzheimer Disease International

AGEs: Productos finales de glicación avanzada

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloide

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: Barrera hematoencefálica

BuChE: Butirilcolinesterasa

CaMKII: Proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina II

CaMKIV: Proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina IV

CC: Cochrane Library

CKC: Grupo control magro

CKD: Enfermedad renal crónica

CREB: Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc

CPCRs / GPCRs: Receptores acoplados a proteína G

DA: Dopamina

DAPA: Dapagliflozina

DBC: Grupo de ratones diabéticos no tratados

DBE: Grupo de ratones diabéticos tratados con empagliflozina

DCL: Deterioro cognitivo leve

DDDs: Dosis diarias definidas

DEP: Enfermedad de Parkinson

DFT: Demencia frontotemporal

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DPP4i / iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4

DV: Demencia vascular

EA: Enfermedad de Alzheimer

EAIP: Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

E: Elsevier

EMPA: Empagliflozina

EN: Enfermedad neurodegenerativa

ENAH: Encuesta Nacional de Hogares

EPM: Laberinto elevado en cruz

FAST: Functional Assessment Staging

FDA: Food and Drug Administration

FRAP: Capacidad antioxidante de reducción férrica

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GDS: Escala de Depresión Geriátrica

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial

GLP-1RA: Agonistas del receptor de GLP-1

GPx: Glutación peroxidasa

GS: Google Scholar

GSH: Glutación reducido

HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c

HFpEF: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

HO-1: Hemo oxigenasa-1

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de masa corporal

IML: Núcleo intermediolateral

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

IRM: Imagen por resonancia magnética
ITU: Infección del tracto urinario
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LKB1: Quinasa hepática B1
M1mAChR: Receptor muscarínico M1
MDA: Malondialdehído
MGCs: Células microgliales
MGO: Metilglioxal
MMSE: Mini-Mental State Examination
MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
MRI: Resonancia magnética nuclear (Magnetic Resonance Imaging)
MTT: Ensayo de viabilidad MTT
MWM: Morris Water Maze
MWMT: Morris Water Maze Test
NA: Noradrenalina
NFL: Neurofilament Light Chain
NLRP3: Inflamasoma NLRP3
NMDA: N-metil-D-aspartato
NOD: Novel Object Discrimination
NOR: Novel Object Recognition
NORT: Novel Object Recognition Test
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
OR: Odds Ratio
PA: Passive Avoidance
PAT: Passive Avoidance Test

PBPK: Farmacocinética basada en fisiología

PCO: Protein Carbonyl Content

PET: Tomografía por emisión de positrones

PI3K-Akt: Vía fosfatidilinositol-3-quinasa/Akt

PKA: Proteína quinasa A

PSEN1: Presenilina 1

PSEN2: Presenilina

PM: PubMed

RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

RND: Red neuronal por defecto

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RR: Risk Ratio

RVLM: Rostral Ventrolateral Medulla

SAD: Enfermedad de Alzheimer esporádica

SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SGLT2i: Inhibidores SGLT2

SH-SY5Y: Línea celular neuronal humana SH-SY5Y

SIRT1: Sirtuina 1

SNC: Sistema nervioso central

SOD: Superóxido dismutasa

SORT1: Sortilin 1

SP: Placas seniles

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

STZ: Estreptozotocina

SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking Curve

TEM: Microscopía electrónica de transmisión

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

aHR: Hazard Ratio ajustado

eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging

hENT1: Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

nAChR: Receptor nicotínico de acetilcolina

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Este primer capítulo contextualiza la investigación mediante una descripción inicial, se exponen elementos fundamentales para comprender su impacto, incluyendo la problemática de la investigación acompañada de una pregunta de investigación, así como los objetivos generales y específicos, finalmente se concreta con la justificación sobre el aporte de la investigación para proceder con los antecedentes.

La enfermedad de Alzheimer (EA), es considerada la principal causa de demencia a nivel global, esta se caracteriza por ser una enfermedad neurodegenerativa (EN) de progresión lenta por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares a causa de la acumulación del péptido beta amiloide ($A\beta$) y proteína tau hiperfosforilada. El principal factor predisponente de esta enfermedad neurodegenerativa es el envejecimiento, presentándose entre un 60 a 80% de los casos. Se estipula que la cifra de personas con demencia podría llegar a incrementar a unos 152 millones de personas para el año 2050^{1, 2, 3, 4}.

Existen dos formas en las que se presenta la enfermedad de Alzheimer, la EA genética o también conocida como autosómica dominante (ADAD) la cual se presenta en personas menores a los 65 años, representando menos del 1% de los casos y la forma esporádica (SAD) que suele prevalecer en población mayor a los 65 años que a su vez duplica su riesgo cada cinco años³. Conociendo ambas formas, la inclinación de esta investigación se dirige hacia la enfermedad de Alzheimer esporádica.

Los tratamientos actuales para tratar esta problemática en la salud pública se limitan a tan solo dos clases las cuales están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), basadas en los procesos fisiológicos en los que se presenta destrucción de células productoras de acetilcolina (ACh) y niveles altos de Ca^{+2} influido que influyen en la transmisión colinérgica a través del cerebro, la inducción de muerte celular y una disfunción sináptica².

Dentro de los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento sintomatológico de la enfermedad se encuentran los inhibidores de la enzima colinesterasa; donepezilo, galantamina y rivastigmina, y un modulador del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA); memantina, desafortunadamente ninguna de estas terapias detiene o retrasa la progresión de EA, por lo que se ha convertido en un desafío sanitario^{1, 2}.

Aunque dicha etiología no ha sido aclarada por completo en la EA, la existencia de un metabolismo aberrante, en el cual se ve comprometida la señalización de insulina; incluyendo las vías de señalización Akt y MAPK los cuales desempeñan funciones importantes en la producción de A β y fosforilación de tau, y la disfunción a nivel mitocondrial correlacionada con el estrés oxidativo o deficiencia energética⁴.

Dirigiendo a la exploración de nuevas terapias alternativas para la progresión de estas enfermedades es fundamental, basándose en su patogénesis, en este caso los fármacos hipoglucemiantes como los inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2); los cuales han demostrado en estudios que son eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁴.

1.2 Planteamiento del problema

Como se mencionó anteriormente la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, conocida también como demencia; ya que este término abarca distintas enfermedades que afectan la memoria, el pensamiento y la capacidad de realizar las actividades cotidianas de las personas según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵.

La sintomatología se caracteriza por desarrollo de manera gradual asociado a la pérdida de la función cortical, existiendo así dos fenotipos de EA; el amnésico que comienza como una disminución de la memoria en eventos recientes y problemas con la orientación del tiempo, el no amnésico la enfermedad comienza con cambios conductuales, depresión, dificultades de lenguaje, además de problemas de orientación o problemas a nivel visual.⁶.

De acuerdo con lo planteado anteriormente, la urgencia de la inclusión de nuevas terapia en el abordaje de la enfermedad de Alzheimer y beneficio de la población es primordial, no solamente considerar la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, sino, explorar medicamentos que no necesariamente fueron creados para esta problemática, como es el caso de los inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2, los cuales son hipoglicemiantes. A partir del planteamiento anterior, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de dapagliflozina y empagliflozina en la progresión del daño neuronal en adultos mayores de 65 años con enfermedad de Alzheimer, en comparación con la terapia con inhibidores de colinesterasa, según la evidencia científica publicada entre 2019 y 2024?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar la eficacia y seguridad de dapagliflozina y empagliflozina como terapia farmacológica en la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años, en comparación con la terapia con inhibidores de colinesterasa, con base en una revisión bibliográfica de la literatura científica correspondiente al periodo 2019-2024.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica.

2. Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica.

3. Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.

1.4 Justificación

La siguiente sección expone las razones que motivan a la elaboración de esta investigación, basando su importancia desde una perspectiva científica, social y sanitaria, argumentando la importancia de analizar terapias alternativas emergentes para la enfermedad de Alzheimer, específicamente en adultos mayores de 65 años, considerando la necesidad de encontrar tratamientos más eficaces y seguros que los disponibles en la actualidad, además de demostrar el enfoque comparativo entre la dapagliflozina, empagliflozina y los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, destacando la pertinencia de la presente revisión bibliográfica como contribución al fortalecimiento del razonamiento farmacoterapéutico y la generación de evidencia que resulte útil para la toma de decisiones clínicas y el diseño de estrategias farmacoterapéuticas en la enfermedad de Alzheimer.

La creciente prevalencia de la enfermedad de Alzheimer representa un reto cada vez más complejo para los sistemas de salud, particularmente en países con poblaciones con más índices de poblaciones envejecidas como lo es el caso de Costa Rica, ya que según la Encuesta Nacional de Hogares (ENAH), la proporción de personas de 65 años o más, alcanzó el 13,63% de la población en el año 2022, superando las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC)⁷. Esto podría llegar a aumentar significativamente la incidencia de enfermedades neurodegenerativas como la EA, generando un impacto elevado a nivel socioeconómico en recursos sanitarios, cuidadores y la calidad de vida de los pacientes.

La Alzheimer Disease International (ADI) en el Plan Nacional para la Enfermedad de Alzheimer y Demencias Relacionadas Esfuerzos Compartidos 2014-2024, estimó que en el año 2010 al menos unas 30.000 personas vivían con demencia, recalando que la cifra incrementaría en un 433%, llegando a afectar a 160.000 personas para el año 2050, representando \$160 millones⁸. Además los datos brindados por un plan piloto de la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.) sobre el informe de prevalencia por medio del proyecto “Detección Temprana de Enfermedades Neurodegenerativas”, muestra un 4,1% de casos de demencia y un 8% de deterioro a nivel cognitivo, estimando cerca de 25.000 personas con esta patología y 50.000 propensos a padecerlo con la predisposición al aumento de las cifras⁸.

La enfermedad de Alzheimer puede ser considerada un proceso sucesivo e irreversible de trastornos bioquímicos, neuroanatómicos y cognitivos^{3,9}, donde la edad permanece como el principal factor de riesgo para su desarrollo¹⁰, además los cambios en el estilo de vida como la mala alimentación y la falta de actividad física, así como factores externos; ya sean ambientales, o bien metabólicos, incluyendo la diabetes, enfermedades cerebrovasculares, traumas craneoencefálicos y el estrés suelen ser considerados como un mayor riesgo que propicia a la aparición de la enfermedad¹¹.

En cuanto a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, se dice que se produce debido a una acumulación de amiloide β y ovillos en el hipocampo¹² en regiones específicas que anteceden a la neurodegeneración y al daño cognitivo particularmente en la memoria episódica, sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas con suficiente patología amiloide y tau no tienden a desarrollar demencia y un 40% aproximadamente de los casos podrían ser intercedidos en factores de riesgo con la particularidad que pueden ser modificables como la educación, hipertensión, el tabaquismo, la obesidad, discapacidad auditiva, la depresión, la falta de actividad física, diabetes y el poco contacto social¹³.

La EA, en la actualidad, es la séptima causa de fallecimientos y de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas de edad en el mundo, donde los allegados, ya sean familiares o amigos, les dedican cerca de unas cinco horas diarias de atención y supervisión según datos de la OMS⁵. Entre los años 2000 y 2019, se menciona que el número de muertes atribuidas a esta enfermedad neurodegenerativa aumentó en más de un 145%, un aproximado del 18,1% de las personas mayores de 65 años padecen de EA, esta cifra aumenta a un 33,2% entre las personas mayores de 85 años según datos epidemiológicos¹⁰.

En América Latina y el Caribe, según el proyecto de carga mundial de la enfermedad, en el año 2019, había cerca de 4,5 millones de personas con demencia, con una proyección de llegar a los 13,7 millones de casos para el año 2050. Esta proyección es cerca de un 206%, duplica las predicciones del aumento de casos para los Estados Unidos. La mayoría de estas previsiones referentes al número de personas con demencia, surgen a partir del supuesto de que su prevalencia se mantendrá con el pasar de los años, y de que el aumento demográfico y el envejecimiento de la población impulsan a estos aumentos previstos. No obstante, existen

estudios que han mostrado una disminución de la incidencia y prevalencia de los casos de deterioro cognitivo mayor en los países más desarrollados¹⁴.

La enfermedad de Alzheimer no tiene cura, por lo que provoca que la esperanza de vida de las personas que sufren la enfermedad se reduzca, esto a su vez repercute tanto a los afectados, como sus familiares y la sociedad en general. Al ser una enfermedad que produce una dependencia conforme progresa para poder realizar las necesidades básicas, las repercusiones sociales son considerablemente inmensas, con una estimación de 1,3 billones de dólares en los países desarrollados a pesar de que la mayoría de los afectados por esta patología neurodegenerativa vive en países poco desarrollados y con un ingreso bajo o medio¹⁴.

La falta de tratamientos etiológicos efectivos para la EA recalca la mayor importancia de las medidas preventivas; no farmacológicas como el ejercicio físico, el apoyo social y el entrenamiento cognitivo, además de acupuntura y rehabilitación del paciente⁹. Las intervenciones farmacológicas aprobadas en la actualidad encontramos fármacos inhibidores de colinesterasa como donepezilo, galantamina, rivastigmina y antagonista del receptor NMDA memantina, además de otros fármacos más estudiados como GV-971, aducanumab, melatonina y *Ginkgo biloba*, y que a medida que avanza la investigación sobre la EA, este conjunto de fármacos continúa expandiéndose para abordar la demencia⁹.

La terapia actual para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores de colinesterasa es orientada en el manejo sintomático, como anteriormente se mencionó los inhibidores de colinesterasa, los cuales son empleados en el tratamiento de todos los pacientes con demencia por EA de leve a moderada y presentan efectos clínicos similares, mientras que la memantina solo es recomendada cuando esta terapia con los inhibidores de colinesterasa no es tolerada o bien es ineficaz en casos de demencia avanzada⁶.

Es importante considerar que estas terapias presentan una gran cantidad de efectos secundarios, donde los más comunes se encuentran los problemas gastrointestinales como la diarrea, náuseas y el vómito, aunque también son comunes los mareos dolor de cabeza y trastornos relacionados al sueño, además de que se debe considerar a precaución en personas con trastornos de la conducción cardíaca o que estén usando tratamientos que la involucren,

ya que pueden generar bradicardia⁶, por lo que la búsqueda de nuevas terapias eficaces y con un perfil de seguridad es fundamental para la población adulta mayor de 65 años.

Diversos estudios han revelado que el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 como lo son empagliflozina y dapagliflozina tienen efectos neuroprotectores sobre la enfermedad de Alzheimer⁴, a partir de acá surge la necesidad de realizar un enfoque comparativo contra los inhibidores de colinesterasa, con el fin de establecer qué terapia ofrece una mejor respuesta terapéutica y con menor efectos secundarios. El potencial terapéutico de los inhibidores SGLT2 comienza por una reducción de la glucosa en sangre al bloquear la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales en el riñón, lo que induce a una glucosuria, más allá de este efecto, ejerce los anteriormente mencionados efectos neuroprotectores a través de múltiples mecanismos independientemente del control de la glucosa, incluyendo la mejora en el metabolismo de la glucosa, la reducción del estrés oxidativo, preservación de la barrera hematoencefálica (BHE), la modulación de respuestas inflamatorias e impactos beneficiosos en cuanto a la función mitocondrial y la patología de péptido beta amiloide (A β) y tau¹⁵.

Aunque la evidencia sobre los efectos neuroprotectores de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 ha ido ganando visibilidad en los últimos años, aún existe una brecha importante en estudios clínicos y revisiones comparativas que evalúen su eficacia frente a las terapias actuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer sin comorbilidades metabólicas, por lo que desde una perspectiva farmacéutica, este trabajo contribuye al fortalecimiento del criterio clínico en la selección de alternativas terapéuticas para enfermedades complejas, sirviendo de base para futuras recomendaciones de farmacoterapia o elaboración de guías clínicas.

Este tipo de investigaciones es especialmente relevante en contextos como el costarricense, donde la disponibilidad de estudios locales sobre las nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas es limitada, o bien, nula. Por lo tanto, impulsar investigaciones de este tipo en el ámbito nacional podría fomentar el desarrollo de guías clínicas basadas en evidencia, mejorar la toma de decisiones terapéuticas dentro del sistema de salud y promover una farmacoterapia más racional, segura y personalizada para la población adulta mayor.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Alagiakrishnan *et al.* (2013)¹⁶, en su artículo el cual lleva el título “*Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease*”, exploran la estrecha relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer, y evalúan el posible papel terapéutico de los fármacos antidiabéticos en el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

El estudio se llevó a cabo por medio de una revisión en bases de datos como MEDLINE, EMBASE y SCOPUS, donde se logró evidenciar un potencial en cuanto a la mejora cognitiva con el uso de fármacos antidiabéticos, pero expresaron la incertidumbre si los beneficios de la terapia se deben a la reducción de la glucosa o a efectos neuroprotectores directos. Por lo que la evidencia encontrada sugiere que la mejora cognitiva podría ser una propiedad intrínseca del fármaco más allá del control glucémico, y finalmente recalcan la necesidad de más ensayos clínicos a gran escala¹⁶.

Este antecedente muestra la falta de evidencia disponible para poder determinar si los efectos observados por parte de esta familia de fármacos, lo que de cierta manera brinda información valiosa para incentivar a la comunidad científica a poder determinar los beneficios adicionales de los medicamentos.

El estudio de Lin *et al.* (2014)¹⁷, en su publicación “*Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice*”, investigó si la empagliflozina podría mejorar el daño cardiovascular y el deterioro cognitivo en ratones db/db con obesidad y diabetes tipo 2.

La metodología utilizada incluyó dos experimentos principales utilizando ratones db/db con modelo de obesidad y diabetes, y ratones db/m como controles no diabéticos, los resultados obtenidos mostraron que la empagliflozina disminuyó continuamente los niveles de glucosa en sangre previniendo significativamente el deterioro de la función cognitiva, lo cual fue atribuido a la atenuación del estrés oxidativo cerebral y el aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro, concluyendo así que la empagliflozina se posiciona como un agente potencialmente prometedor para el deterioro cognitivo¹⁷.

Este autor hace una contribución fundamental al expandir el conocimiento sobre los beneficios de los inhibidores de SGLT2 más allá del control glucémico, al demostrar su potencial terapéutico en el deterioro cognitivo, por lo que es crucial, ya que permite orientar los ensayos clínicos a gran escala para su desarrollo, ayudando a definir el papel de la empagliflozina como terapia integral y abrir las posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En el artículo de revisión de Rizvi *et al.* (2015)¹⁸, “*Role of anti-diabetic drugs as therapeutic agents in Alzheimer’s disease*” explora la fuerte conexión entre la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que los fármacos antidiabéticos podrían tener un papel terapéutico en la EA y la detención del deterioro cognitivo asociado a esta.

La metodología empleada en la investigación se llevó a cabo por medio de una revisión, centrándose específicamente de los glucosúricos o inhibidores de SGLT2 que en este caso fueron canagliflozina y dapagliflozina, los estudios sugirieron que pueden actuar como los inhibidores de acetilcolinesterasa y SGLT2, lo que podría ser beneficioso en la EA, aunque sugieren más investigaciones al respecto, concluyendo que anteriormente se consideraban trastornos independientes y que los resultados recientes sugieren interacciones entre la diabetes y EA, abriendo la puerta al uso de ambos como regímenes de tratamiento comunes¹⁸.

Dicho antecedente sustenta a la investigación por medio de la revisión de la literatura, y resalta la necesidad de más ensayos clínicos para poder confirmar que los fármacos antidiabéticos en la mejora de las funciones cerebrales y la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Shaik *et al.* (2016)¹⁹, en su artículo llevado a cabo en la India, el cual se titula como “*Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders.*”, se propuso explorar las interacciones a nivel molecular entre dapagliflozina con la acetilcolinesterasa (AChE) y el cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), con el fin de explorar una posible relación entre el tratamiento de la diabetes y la enfermedad de Alzheimer.

Para llevar a cabo el estudio, los investigadores utilizaron como metodología un análisis de acoplamiento molecular, también conocido como docking, realizado por medio del software “Autodock4.2”, utilizando estructuras tridimensionales de enzimas humanas como la acetilcolinesterasa (AChE) obtenida del Protein Data Bank, y el cotransportador de sodio y glucosa tipo dos que fue modelado a partir de su secuencia de aminoácidos, mientras que la dapagliflozina se obtuvo de la base de datos “Chempider”. Obteniendo como resultados que la dapagliflozina interacciona con AChE a través de 19 residuos de aminoácidos, mientras que los residuos de aminoácidos de SGLT2 fueron un total de 15, responsables de la mayor interacción con dapagliflozina, por lo cual los autores predicen y concluyen que podría ser un inhibidor dual eficaz, esperando a futuro una terapia contra el trastorno neurológico asociado a la enfermedad de Diabetes Mellitus (DM)¹⁹.

Este antecedente es crucial para la investigación, ya que a través del Auto Dock se pudo establecer todas las interacciones entre el ligando y la diana, además de otorgar otros datos relevantes, por lo que resalta esa posibilidad de usar este tratamiento hipoglucémico en la enfermedad de Alzheimer.

En 2018, Perna y sus colaboradores²⁰, llevaron a cabo un estudio titulado como: “*12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus*”, tuvo como objetivo explorar los efectos de dos tratamientos diferentes; incretinas e inhibidores SGLT2, sobre el rendimiento cognitivo, las medidas antropométricas y los marcadores metabólicos presente en pacientes adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2, para poder evaluar si estas terapias para el control glicémico tenían un efecto neuroprotector en cuanto a la función cognitiva.

Para poder llevar a cabo el estudio, se realizó un ensayo clínico aleatorizado y controlado con 39 sujetos ancianos, compuesto de 23 hombres y 16 mujeres, ambos grupos con DM2 y con un promedio de 77.21 ± 8.07 años, un índice de masa corporal (IMC) de 29.92 ± 4.31 kg/m² y un correcto estado cognitivo según puntuaciones en Mini Examen del Estado Mental (MMSE). Los participantes fueron tratados durante 12 meses con una dosis máxima de metformina, a la cual se añadió incretinas como liraglutida, vildagliptina, sitagliptina y linagliptina, o un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa como

canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. Se realizaron monitoreos glicémicos de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada (HbA1c), adicionalmente pruebas como el test de fluidez verbal, test de matrices atencionales y el test de recuerdo de historias de Babcock, un examen de función hepática²⁰.

Los resultados no indicaron cambio alguno en el estado cognitivo durante el periodo de 12 meses en ninguno de los grupos de estudio, no obstante, el grupo tratado con los inhibidores SGLT2 evidenció una reducción del peso, el IMC y produjo un aumento del colesterol HDL. Por lo que llegaron a la conclusión que se necesitan, ya que ambos tratamientos no causaron una reducción en el deterioro cognitivo y resultado metabólicos, especialmente en el caso de los inhibidores SGLT2²⁰.

Aunque el estudio se limitó a pacientes sin un deterioro cognitivo inicial y se logró observar una estabilidad, no una mejora en la función cognitiva durante el año de estudio es crucial para la investigación, ya que esta ausencia del deterioro cognitivo de los pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa señala un posible efecto neuroprotector o al menos capaz de mantener íntegra las capacidades cognitivas. Además de brindar aspectos relacionados a la seguridad de esta clase farmacológica como un aumento del riesgo de contraer infecciones genitourinarias ocasionadas por la glucosuria²⁰; principal mecanismo de acción, por lo que incide en la evaluación del riesgo-beneficio como posible terapia en la EA.

1.5.2 Antecedentes internacionales

En un artículo de Hayden *et al.* (2019)²¹, titulado como “*Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse*”, se llevó a cabo en Columbia, Missouri, Estados Unidos, donde se investigó los efectos de la empagliflozina en la remodelación ultraestructural de la unidad neurovascular y neuroglia inducida por la diabetes tipo 2 en ratones hembra db/db con el fin de determinar si la empagliflozina puede tener efectos neuroprotectores y prevenir una remodelación aberrante en la unidad neurovascular.

Como metodología de la investigación se utilizaron ratones db/db hembras de 10 semanas de edad, divididos en controles magros (CKC), diabéticos no tratados (DBC) y diabéticos tratados con empagliflozina (DBE) con dosis de 10 mg/kg/día durante diez

semanas, para posteriormente a las 20 semanas examinarlos mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). Con respecto a los resultados obtenidos de la investigación, se logró observar que la empagliflozina logró prevenir anomalías ultraestructurales en la NVU, mostrándose intacta y similar a los controles CKC, con uniones estrechas y adherentes intactas, al igual que los pericitos y astrocitos intactos que rodeaban las células endoteliales²¹.

Por otra parte protegió contra la activación de células microgliales (MGCs) y la formación de mitocondrias aberrantes (aMt), mejoró la remodelación de ultraestructural de la mielina en la materia gris cortical, previniendo la separación y división, y el colapso axonal, además protegió contra la desorganización de la mielina en la zona de transición subcortical de la materia blanca. Los resultados demuestran que el tratamiento con empagliflozina protege el fenotipo de remodelación ultraestructural aberrante, incluyendo la NVU, la barrera hematoencefálica (BHE), la morfología ultraestructural de las células endoteliales y pericitos murales, además de la remodelación de los astrocitos, microglía y oligodendrocitos/mielina sugiriendo a empagliflozina como neuroprotector en diabetes y potencialmente en enfermedades neurodegenerativas²¹.

Este antecedente proporciona evidencia preclínica relevante sobre el potencial efecto neuroprotector de la empagliflozina en condiciones de daño neurológico asociado a la diabetes mellitus tipo 2, por lo que estos hallazgos son fundamentales para la investigación, ya que respaldan la hipótesis de que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 podrían tener un rol terapéutico más allá del control glucémico.

En Cádiz, España, el estudio de perspectiva “*Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer’s disease and type 2 diabetes*”, realizado en España por Hierro-Bujalance *et al.* (2020)²², con el objetivo de analizar el papel de la empagliflozina a nivel central en un complejo modelo murino que reproduce la enfermedad de Alzheimer y diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de evaluar los efectos directos del tratamiento a largo plazo con empagliflozina sobre la patología cerebral, incluyendo particularidades neuropatológicas clásicas y enfermedad vascular, y los déficits cognitivos asociados en ambos casos.

La metodología utilizada por los investigadores se basó en el tratamiento de ratones

APP/PS1xdb/db, con un modelo mixto de EA y DM2, con la administración de empagliflozina a una dosis de 10 mg/kg durante 22 semanas, administrada a través de la dieta desde las 4 hasta las 26 semanas de edad, tiempo en el cual ambas enfermedades ya estaban desarrolladas por completo en el modelo murino. Se realizaron monitoreos de los niveles de glucosa, insulina y el peso corporal, la evaluación de la función cognitiva se realizó mediante el laberinto acuático de Morris (MWM) y la prueba de discriminación de objetos (NOD). Los ratones fueron sacrificados para realizar un estudio post-mortem del cerebro y así medir la atrofia cerebral, las cargas de placas seniles (SP), niveles de A β , fosforilación de tau, carga de hemorragias y la activación de microglía²².

Se logró observar una reducción de las cargas de hemorragias y microglía, así como la disminución en la carga de las placas seniles y los niveles de péptido beta amiloide soluble e insoluble en el córtex, además, estos efectos se acompañaron por la mejora significativa de los déficits cognitivos en los ratones, mencionando que la empagliflozina limitó la fosforilación de tau, pero con efecto general limitado a los ratones APP/PS1, por lo que llegaron a la conclusión de que la empagliflozina puede reducir las complicaciones asociadas con la EA y DM2 a nivel cerebral, considerando las características clásicas de EA y la enfermedad vascular²².

El estudio beneficia a la investigación gracias a los descubrimientos directos sobre la reducción de la atrofia cerebral, la mejoría de la densidad neuronal, la disminución de las hemorragias, la atenuación de la microglía activada, la reducción de la patología amiloide y la mejora cognitiva, reforzando el conocimiento en cuanto a los mecanismos biológicos los cuales apoyan la posible utilidad terapéutica de los inhibidores SGLT2 en la enfermedad de Alzheimer.

En Polonia, Wiciński *et al.* (2020)²³, en su artículo titulado como “*Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: Focus on Alzheimer’s disease and ischemia-related brain injury.*”, analizaron el potencial neuroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2, en este caso específico la empagliflozina, en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, con el fin de recopilar y sintetizar evidencia disponible sobre los efectos de estos medicamentos, particularmente en eventos isquémicos cerebrales y enfermedad de Alzheimer.

Esto se llevó a cabo a través de un análisis de diversos estudios preclínicos realizados en modelos animales, específicamente utilizando roedores y estudios in vitro, donde se observaron que estos medicamentos podrían reducir la carga de placas β -amiloides y la hiperfosforilación de la proteína tau, los cuales son características clave de la enfermedad de Alzheimer, además, de lograr la identificar que la empagliflozina podría generar un incremento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), disminución del estrés oxidativo, reducción de la inflamación neuroglial, además de mejoras a nivel cognitivo, la angiogénesis y la neurogénesis, lo que refuerza su potencial terapéutico²³.

Además, se menciona que “*empagliflozina posee una mayor selectividad por SGLT2 (2500 veces) que la dapagliflozina (1200 veces)*”²³, lo que enriquece el conocimiento de la investigación. Finalmente autores concluyeron que la literatura preclínica disponible presenta resultados prometedores que sugieren que los inhibidores SGLT2 podrían ser una posible vía terapéutica para la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, enfatizando la necesidad de más ensayos clínicos para evaluar su eficacia en humanos²³. Este antecedente aporta evidencia relevante sobre un posible nuevo enfoque terapéutico para el Alzheimer, que puede ser considerado en investigaciones que evalúen el uso de iSGLT2 en enfermedades neurodegenerativas.

El estudio de Ibrahim *et al.* (2022)²⁴, el cual se titula como “*Dapagliflozin as an autophagic enhancer via LKB1/AMPK/SIRT1 pathway in ovariectomized/d-galactose Alzheimer’s rat model*”, se llevó a cabo en Egipto con el propósito de analizar el potencial de dapagliflozina centralmente en un modelo de rata ovariectomizada/D-galactosa (OVX/d-Gal) que es capaz de reproducir características de la EA, y por consiguiente, investigar el impacto de las gliflozinas en las vías autofágicas de la enfermedad de Alzheimer.

La metodología empleada consistió en el uso de un modelo murino de ratas Wistar hembras de 3 a 4 meses de edad, las cuales fueron asignadas en cinco grupos, cada uno con 15 individuos. El modelo de EA se indujo mediante la ovariectomía y la administración de D-galactosa con una dosis de 150 mg/kg/día vía intraperitoneal durante 70 días. El grupo tratado recibió una dosis de dapagliflozina de 1 mg/kg/día durante 28 días, otros grupos recibieron una administración concomitante con inhibidores de AMPK como la dorsomorfina

o inhibidor SIRT1 como el EX-527 para poder aclarar los mecanismos de acción²⁴.

Las pruebas que utilizaron para medir la función cognitiva fueron el laberinto acuático de Morris (MWM) y estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos a nivel del hipocampo para evaluar la neuropatía de la proteína tau, además de un análisis de marcadores bioquímicos como AMP/ATP, LKB1, AMPK α 1,2, SIRT1, mTOR, Beclin1, LC3B y TFAM, donde se logró observar una mejora de la expresión de los sensores de energía y la modulación de las vías autofágicas, y una promoción de la función mitocondrial, lo que sugiere un efecto Anti-EA, al menos en parte, mediada por la estimulación de la vía LKB1/AMPK/SIRT1/mTOR en el hipocampo²⁴.

Estos hallazgos sobre la capacidad de dapagliflozina en la mitigación del deterioro cognitivo, la reducción de los marcadores patológicos presentes en la enfermedad de Alzheimer, optimizar la función mitocondrial y modular las vías autofágicas a través de la señalización de LKB1/AMPK/SIRT1/mTOR²⁴. A pesar de que el artículo se centra en la dapagliflozina, resalta el potencial de la clase farmacológica en general e incluso mencionan dentro de esta que empagliflozina fue reportada anteriormente por reducir beta amiloide, fosforilación de tau y la atrofia cerebral.

Hierro-Bujalance *et al.* (2023)²⁵, en España, llevó a cabo su estudio titulado “Empagliflozin reduces brain pathology in Alzheimer’s disease and type 2 diabetes”, investigaron los efectos de empagliflozina sobre las alteraciones neuropatológicas y cognitivas en un modelo murino combinado de enfermedad de Alzheimer (EA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con el fin de analizar si la empagliflozina podía disminuir la progresión de la enfermedad en presencia de alteraciones metabólicas. Utilizando ratones transgénicos APP/PS y db/db durante 22 semanas de tratamiento, donde se evaluaron parámetros de carga amiloide, fosforilación de tau, neuroinflamación, estrés oxidativo, integridad de barrera hematoencefálica y rendimiento cognitivo.

Los resultados mostraron que el inhibidor del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 empagliflozina reduce significativamente la acumulación beta-amiloide (A β), la fosforilación de la proteína tau, la activación de microglía, la atrofia cortical y el número de neuronas apoptóticas, al mismo tiempo mejorando las funciones cognitivas como la memoria de trabajo y episódica. Además, se logró observar una mejora en la estructura de la unidad

neurovascular y una disminución de los mediadores inflamatorios y del daño oxidativo²⁵.

Este estudio sugiere que la empagliflozina podría tener efectos neuroprotectores directos, más allá de su función antidiabética¹, por lo que su implicación para la investigación radica en posicionar el medicamento como una alternativa prometedora para retrasar o prevenir el deterioro cognitivo relacionado a la enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer.

En un artículo de Samman *et al.* (2023)²⁶, llevado a cabo en Egipto y Arabia Saudita, titulado como “*Dapagliflozin ameliorates cognitive impairment in aluminum-chloride-induced Alzheimer’s disease via modulation of AMPK/mTOR, oxidative stress and glucose metabolism*”, investigaron los efectos neuroprotectores de la dapagliflozina en un modelo de enfermedad de Alzheimer inducida por aluminio en ratas, con el objetivo de evaluar si este podría mejorar el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer y explorar los mecanismos subyacentes a este efecto.

Dentro de su metodología se incluyeron la administración de cloruro de aluminio para inducir características similares a la enfermedad de Alzheimer en ratas, seguida de tratamientos con dapagliflozina en dos dosis distintas, seguido de esto se realizaron pruebas conductuales, análisis histopatológicos y diversas evaluaciones bioquímicas para medir la actividad de la acetilcolinesterasa, niveles de péptidos beta-amiloides, marcadores de estrés oxidativo y la expresión de proteínas relacionadas con las vías AMPK/mTOR²⁶.

Los resultados de la investigación mostraron que la dapagliflozina mejoró significativamente el rendimiento cognitivo de las ratas, redujo la actividad de la acetilcolinesterasa, también disminuyó la acumulación beta-amiloide y a su vez atenuó el estrés oxidativo³. Por otra parte, se observó una modulación positiva de la expresión de proteínas de las vías AMPK/mTOR y una mejora en el metabolismo de glucosa en el cerebro, concluyendo así que dapagliflozina posee efectos neuroprotectores potenciales en la enfermedad de Alzheimer al mejorar la cognición²⁶.

En Seúl, Corea del Sur, un estudio publicado en la revista *Biomedicine & Pharmacotherapy* por Sim *et al.* (2023)²⁷, el cual se titula “*SGLT2 and DPP4 inhibitors improve Alzheimer’s disease-like pathology and cognitive function through distinct mechanisms in a T2D-AD mouse model*”, el cual tuvo como objetivo investigar los efectos del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

(iDPP4) en el metabolismo cerebral y la resistencia a la insulina con el propósito de poder determinar si estos fármacos antidiabéticos, que anteriormente habían demostrado una mejora en la sensibilidad de la insulina y brindar neuroprotección, podrían mejorar la patología similar a la enfermedad de Alzheimer y la función cognitiva.

Los investigadores, para llevar a cabo este estudio, desarrollaron un modelo murino de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer inducidas a través de la dieta alta en grasas durante 19 semanas, junto con la administración de estreptozotocina (STZ) en una dosis única. Los ratones fueron tratados con empagliflozina en dosis de 25 mg/kg/día y sitagliptina con una dosis de 100 mg/kg/día, ambas fueron administradas por vía oral durante 7 semanas, donde se demostró que ambos tipos de inhibidores mejoraron significativamente el aprendizaje, la memoria y las funciones cognitivas del hipocampo, además de una reducción de los niveles de la proteína Tau hiperfosforilada y la acumulación de beta amiloide; detallando que el inhibidor SGLT2 redujo este acaparamiento de la proteína tau mediante la activación de la vía de señalización de la enzima convertidora de angiotensina-2/receptor Mas (ACE2/MasR). Como conclusión, los autores señalan, que ambos tratamientos mejoran la función cognitiva al reintegrar la señalización de la insulina, proteger las neuronas y a su vez la sinapsis, además de compensar la acumulación de las proteínas perjudiciales, por lo que sus hallazgos sugieren el posible beneficio en la enfermedad de Alzheimer²⁷.

Este estudio, es de suma importancia, ya que en primer lugar proporciona evidencia preclínica directa, de que la empagliflozina, el cual es uno de los fármacos centrales de este estudio, tiene la capacidad de mejorar la patología de la enfermedad de Alzheimer y las afectaciones relacionadas a la función cognitiva, lo que valida de cierta manera la oportunidad de investigar la eficacia en adultos mayores.

En Polonia, el artículo titulado “*GLP-1 Analogs, SGLT-2, and DPP-4 Inhibitors: A Triad of Hope for Alzheimer’s Disease Therapy*”, los autores Złotek *et al.* (2023)²⁸, con la finalidad de evaluar de manera integral el potencial de los fármacos antidiabéticos de nueva generación; análogos GLP-1, iSGLT2 e iDPP-4, como enfoques terapéuticos competentes para la enfermedad de Alzheimer, con el propósito de esclarecer los vínculos metabólicos y moleculares entre la diabetes y la EA, así como la evaluación de la seguridad y eficacia de

estos fármacos con el fin de direccionar futuras investigaciones.

El estudio utilizó como metodología una revisión exhaustiva de la literatura científica existente, incluyendo descubrimientos preclínicos, estudios *in vitro*, modelos animales y datos correspondientes de ensayos clínicos. Donde se logró visualizar que pueden disminuir la acumulación de beta amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau, mejorar el flujo sanguíneo cerebral, y aumentar la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en los modelos animales, destacando el papel por parte de la empagliflozina evidenció una disminución de las placas seniles y mejoras en las habilidades cognitivas en modelos murinos de EA y DM2. Otro de los hallazgos, es que tanto canagliflozina y dapagliflozina podrían tener una actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa (AChE), asimilándose a las terapias actuales para la EA, además de la actividad general de los iSGLT2 en la mejora con respecto a la sensibilidad a la insulina en el cerebro y la capacidad de amenorar el estrés oxidativo y procesos inflamatorios. La conclusión del estudio, de manera particular en relación con los iSGLT2 señalan los potentes efectos neuroprotectores²⁸.

Como tal, este antecedente ofrece un aporte crucial, proporcionando una base sólida a nivel teórico, al momento de describir los complejos vínculos metabólicos y moleculares entre la DM, la EA y como los iSGLT2 abordan los mecanismos patológicos clave, por lo que permite comprender las vías por las cuales dapagliflozina y empagliflozina podrían ser efectivas, contribuyendo directamente en la evidencia sobre sus beneficios ventajosos.

En Rumania, una investigación de Stanciu *et al.* (2023)²⁹, titulada “*Preclinical Studies of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, and Donepezil Combined Therapy in Alzheimer’s Disease*”, con el objetivo de verificar si la canagliflozina puede influir en circunstancias similares a la EA modulando la vía colinérgica e inhibir el SGLT2, con tal de evaluar el efecto de la canagliflozina y el donepezilo, tanto de manera individual como en terapia combinada durante 21 días, sobre los comportamientos relacionados a la EA y la patología cerebral en un modelo de ratones.

La metodología usada incluyó una población de 50 ratones C57BL de ambos sexos, de 40 semanas de edad, divididos en cinco grupos de 10 y tratados durante 3 semanas; un grupo control negativo con escopolamina, un grupo control positivo con donepezilo, otro con canagliflozina y por último uno con terapia combinada entre donepezilo y canagliflozina. La

función cognitiva fue evaluada con un test de reconocimiento de objetos novedosos (NORT) y el laberinto elevado en cruz (EPM), además de evaluaciones paraclínicas, que incluyeron análisis de parámetros séricos como la creatinina, glucosa, urea, entre otros, y análisis inmunohistoquímicos del cerebro para marcadores como la actividad de acetilcolinesterasa, el receptor muscarínico de acetilcolina M1 (M1mAChR), mTOR, GFAP, Nrf2, y p65 en el hipocampo y el área subcortical²⁹.

La terapia con canagliflozina disminuyó la actividad de AChE y la expresión de mTOR y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), resultando tan efectiva como el donepezilo, por otra parte, la terapia combinada mostró incluso un efecto más fuerte en la reducción de la acetilcolinesterasa. Los resultados también señalaron que el inhibidor SGLT2 redujo la microgliosis y astrogliosis en machos, logró restaurar el receptor M1 de acetilcolina, moduló el estrés oxidativo y la inflamación producto del incremento de la expresión de Nrf2 y la reducción de p65 y ciclooxigenasa-2. Por lo que concluyeron que los efectos de canagliflozina pueden corresponder a su actividad anti-AChE en las áreas cerebrales, la inhibición del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y las propiedades antiinflamatorias, la disminución del estrés oxidativo y la restauración del equilibrio entre el catabolismo y el anabolismo²⁹.

El estudio es particularmente relevante en el sentido de que su enfoque comparativo y combinado con el inhibidor de colinesterasa; donepezilo, proporciona un marco comprensivo para poder entender la potencial eficacia y la seguridad de este medicamento como una terapia alternativa en la enfermedad de Alzheimer en humanos, ya que sus efectos son comparables a los del donepezilo e incluso mejor con el uso concomitante.

En una revisión reciente de Chen *et al.* (2024)³⁰ llevada a cabo en China, publicaron el artículo “*The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review*”, con el objetivo de analizar la implicación terapéutica del inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2); dapagliflozina en la enfermedad de Alzheimer, esto se llevó a cabo a través del análisis de la literatura científica y evidencia preclínica, donde dicho estudio abordó los posibles mecanismos por los cuales dapagliflozina ejerce efectos neuroprotectores. Se logró identificar que SGLT-2 se encuentra altamente expresado en el hipocampo y otras regiones clave del sistema nervioso central (SNC), y que dapagliflozina

podría reducir el riesgo de demencia, en la cual se incluye la enfermedad de Alzheimer (EA)³⁰.

Dicha revisión profundizó cuatro mecanismos principales; su acción antioxidante al activar la vía nivel del factor nuclear eritroide 2-relacionado con el factor (Nrf2), el cual reduce el estrés oxidativo y protege la función mitocondrial, su efecto antiinflamatorio dado por la inhibición de las vías de señalización como TLR4/NLRP3/HMGB1, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α . Otro de los mecanismos es la regulación positiva de la autofagia mediada por la activación de AMPK y la inhibición de mTORC1 de tal manera que se facilita la eliminación de proteínas mal plegadas como A β y tau, por último la prevención de la apoptosis neuronal al modular la expresión de caspasas, reducir la sobrecarga de Ca⁺² y mejorar la autofagia³⁰. Además de que dapagliflozina mejora la función endotelial lo que podría beneficiar la perfusión y la integridad de la barrera hematoencefálica³⁰.

El estudio resalta el potencial de este medicamento como terapia multifuncional en enfermedad de Alzheimer, no solo por su capacidad hipoglucemiante, sino por sus efectos pleiotrópicos que podrían contribuir a modificar la progresión de dicha enfermedad neurodegenerativa³⁰. Por lo tanto, dichos hallazgos respaldan la inclusión como una variable relevante en la investigación en otras patologías que no fueran el principal objetivo terapéutico.

En China, un artículo de Mei *et al.* (2024)³¹, titulado como “*SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system*”, analizaron el potencial terapéutico de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), como la empagliflozina, para el tratamiento del deterioro cognitivo, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2, donde se revisó la evidencia actual sobre los mecanismos mediante los cuales los iSGLT-2 pueden ejercer efectos beneficiosos en el SNC.

Este artículo menciona que los iSGLT-2 al reducir la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales a nivel renal, podrían ofrecer beneficios neuroprotectores, ya que se ha observado que pueden disminuir la neuroinflamación al inhibir la activación del inflasoma NLRP3 en macrófagos, lo cual tiene como resultado una reducción de la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α .

(TNF- α), además, estos pueden mejorar el metabolismo energético a nivel cerebral al promover un cambio en el uso de carbohidratos a la oxidación de ácidos grasos, permitiendo una optimización del metabolismo energético cerebral³¹.

También sugieren que los iSGLT-2 aumentan los niveles de factores neurotróficos, como lo son el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento nervioso, los cuales apoyan la regeneración neuronal y la plasticidad sináptica. Las implicaciones para esta investigación son el potencial terapéutico en la mejora del deterioro a nivel cognitivo de los pacientes, pero es esencial la consideración de efectos secundarios tales como las infecciones del tracto urinario (ITU) y desequilibrios a nivel electrolítico al evaluar su uso en la enfermedad de Alzheimer³¹.

Una observación breve de origen en Estados Unidos, titulada como “*Association Between SGLT2 Inhibitors and Risk of Dementia and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials*”, Jaiswal *et al.* (2024)³², con el objetivo de evaluar la asociación entre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y el riesgo de desarrollar demencia, incluyendo los subtipos como la demencia tipo Alzheimer, demencia vascular y la enfermedad de Parkinson. La razón del estudio se remonta a la falta de acuerdos en los resultados de estudios observacionales previos sobre los efectos de los inhibidores SGLT2 en estas condiciones neurodegenerativas.

La metodología empleada consistió en un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs), donde se realizó una búsqueda sistemática, siguiendo las directrices de PRISMA 2020, donde se utilizaron bases de datos como PubMed y Clinicaltrials.gov hasta marzo del 2024, incluyendo un total de 12 RCTs que abarcaron 74.442 pacientes de los cuales 40,784 recibieron inhibidores SGLT2(dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, bexagliflozina, ertugliflozina) y 33,658 fueron parte del otro grupo como control. La población de estudio fueron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, con un promedio de edad de 65.3 años en el caso del grupo con terapia de inhibidores SGLT2 y 65.2 en el grupo comparativo. Revelando que no existe una asociación notable con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y el riesgo de demencia tipo Alzheimer, vascular o EP contrastado con el otro grupo. A pesar de los resultados, los autores señalan que debido a los amplios

intervalos de confianza, no se puede descartar un daño o beneficio clínicamente relevante, resaltando la necesidad de RCTs a gran escala con un seguimiento más extenso y datos minuciosos de los resultados cognitivos para entender mejor el impacto de estas terapias³².

Este metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados proporciona un aporte crítico para la investigación, si bien la evidencia preclínica establece beneficios neuroprotectores, al analizar de manera específica los grandes cohortes de RCTs en cuanto a los efectos, afronta la noción de una asociación significativa con la reducción de riesgo de EA en un contexto clínico, además de subrayar la necesidad de investigaciones más rigurosas por el gran vacío que existe en la literatura.

Zamora *et al.* (2024)³³ en Valencia, España, su estudio reciente titulado “*Assessment of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and other antidiabetic agents in Alzheimer’s disease: A population-based study*”, el cual tenía como objetivo investigar la relación entre cada fármaco antidiabético, incluyendo las dosis diarias definidas (DDD), y el uso de fármacos para la enfermedad de Alzheimer, con el fin de establecer nuevas suposiciones sobre el papel de estos fármacos; enfocándose en los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, en una muestra poblacional española.

El estudio utilizó una metodología transversal y basada en los datos poblacionales, empleando una base de datos de prescripciones médicas de 233,183 pacientes mayores de 50 años, habitantes en España entre el año 2018 y 2020, de los cuales se incluyeron 91,836 pacientes con al menos un medicamento para tratar problemas cardiovasculares, y 29,260 que recibieron medicación para tratar la diabetes. Los análisis se efectuaron por medio de una regresión logística según el sexo y la edad para evaluar el consumo de los medicamentos hipoglucemiantes y los utilizados en la enfermedad de Alzheimer, el promedio de edad de pacientes que utilizaban tratamiento para la EA fue de 80.32 años, significativamente mayor a los que no los utilizaban. Concretamente los iSGLT2 como terapia individual tendieron a disminuir las probabilidades del uso de tratamientos predilectos para a EA en pacientes de 70-80 y mayores a 81 años, de modo dosis-dependencia, al igual que una menor probabilidad en pacientes de otros rangos de edad, específicamente los principios activos canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, incluso con el uso concomitante de metformina. Concluyendo que la mayoría de rangos de edad, los iSGLT2 y análogos GLP-1, están

asociados con la menor tendencia a utilizar fármacos para la EA en comparación con la insulina, la cual tiene mayor predisposición³³.

Esto refuerza la base teórica al examinar la relación entre los agentes antidiabéticos y la enfermedad de Alzheimer, apoyando la suposición de que ciertos de estos fármacos pueden influir en el curso de la demencia, destacando la eficacia limitada de los tratamientos actuales para tratar la EA y resalta la necesidad de la exploración de nuevas terapias farmacológicas.

En Italia, Lardaro *et al.* (2024)³⁴, en el estudio “*Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i) Therapy on Dementia and Cognitive Decline*”, con el objetivo de analizar la evidencia actual sobre los posibles efectos neuroprotectores de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en pacientes adultos, por lo que se propuso evaluar los impactos de los iSGLT2 en la incidencia y la progresión de la demencia, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

La metodología empleada en esta revisión bibliográfica exploratoria se fijó a la extensión PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews), la estrategia se basó en la búsqueda en bases de datos como PubMed y EMBASE, incluyendo trabajos originales publicados hasta enero de 2024. De la búsqueda, inicialmente se encontraron 198 estudios, solo 14 fueron incluidos como publicaciones originales sumando un total de 590,017 pacientes diabéticos examinados. Los resultados expusieron evidencia discordante y heterogénea, con respecto a la terapia de iSGLT2 y sus beneficios en la función neurocognitiva, de estos 14 estudios, 3 de ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 9 estudios longitudinales y 2 estudios transversales³⁴.

Los ECA, tuvieron hallazgos variados, uno de ellos demostró que la dapagliflozina combinado con entrenamiento conductual cognitivo mejoró el estado cognitivo en pacientes mayores con DM2 y DCL, sin embargo, otro no encontró beneficio alguno en pacientes diabéticos con un control glicémico inadecuado, el tercero mostró mejoras a nivel metabólico, sin embargo, no observaron cambios cognitivos a lo largo de 12 meses. A diferencia de los longitudinales, sugirieron un posible efecto positivo neurocognitivo; asociado a un menor riesgo de desarrollo de demencia incidente, y una análisis comparativo con los iDPP-4, destacando el uso de dapagliflozina en la disminución del riesgo de desarrollo de demencia gracias a su perfil preventivo. Asimismo se reportó un mayor riesgo

de demencia en pacientes que no recibían terapias con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, además de obtener una mejor puntuación de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) con el uso de empagliflozina en adultos mayores frágiles con diabetes e insuficiencia cardíaca.

Finalmente los estudios transversales presentaron resultados mixtos, ya que uno identificó una disminución en las probabilidades de desarrollar demencia con los iSGLT2, mientras que el otro no demostró beneficio alguno en la prevalencia de demencia a corto plazo. Llegando a la conclusión de que los fármacos inhibidores del SGLT2 podrían jugar un papel importante en la progresión de los cambios vinculados con la aparición y la progresión de la demencia, destacando más que otros fármacos antidiabéticos³⁴.

Esta revisión exploratoria es clave para la investigación, ya que destaca que los inhibidores de SGLT2 podrían ofrecer los efectos neuroprotectores debido a mecanismos fisiopatológicos compartidos entre la diabetes y la demencia, como la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, por lo que su acción mejora la microcirculación cerebral, exhiben efectos antiapoptóticos, antioxidantes, reducir la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada y beta amiloide, lo que es relevante para la progresión de la EA³⁴.

Uno de los estudios más recientes realizados en Irán, de Anoush *et al.* (2025)³⁵, el cual lleva como título “*Neuroprotective effects of empagliflozin against scopolamine-induced memory impairment and oxidative stress in rats*”, donde su objetivo fue determinar los efectos neuroprotectores de la empagliflozina frente al deterioro de la memoria y el estrés oxidativo provocado por escopolamina en un modelo experimental con ratas Wistar macho, con el propósito de investigar si la empagliflozina podía mejorar la memoria en comparación con donepezilo, el cual es una de las terapias patrón para la EA, en este modelo de neurotoxicidad.

La metodología del estudio implicó el uso de 80 ratas Wistar macho, distribuidas en grupos para animales sanos y un modelo de rata con EA inducida por la administración intraperitoneal de escopolamina en una dosis de 2 mg/kg durante 10 días. Los tratamientos consistieron en empagliflozina en dosis de 4 o 10 mg/kg administrados por sonda gástrica durante 8 días y donepezilo en dosis de 1 mg/kg administrados a ambos grupos de ratas.

Después de 24 horas se valoró la función de la memoria mediante la prueba de laberinto acuático de Morris (MWM), y se midieron los parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en el tejido cerebral; como los niveles de malondialdehído (MDA), contenido carbonilo proteico (PCO), glutatión reducido (GSH) y la capacidad antioxidante total (FRAP), adicionalmente, se efectuaron evaluaciones histopatológicas en el córtex cerebral³⁵.

Los resultados obtenidos señalaron que la empagliflozina mejoró significativamente el rendimiento de las ratas en las pruebas conductuales, obteniendo una notable disminución del estrés oxidativo y un reequilibrio antioxidante, la dosis de 4 mg/kg de empagliflozina disminuyó el MDA y el PCO, mientras que incrementó el contenido total de GSH y los niveles de endógenos de FRAP, por otra parte el análisis histopatológico mostró que la empagliflozina previno la degeneración neuronal, disminuyó la agregación microglial, los espacios perivasculares agrandados se redujeron y se revirtió la formación de placas A β y la acumulación de linfocitos. Concluyendo que la dosis de 4 mg/kg de empagliflozina mostró efectos superiores en la mayoría de los criterios evaluados, comparado a la dosis de 10 mg/kg y el donepezilo³⁵.

Esta información es valiosa, ya que proporciona una evidencia experimental directa del efecto neuroprotector de la empagliflozina, y al compararlo con un inhibidor de colinesterasa; donepezilo, estableciendo una base comparativa relevante y apoyando la justificación de buscar el contraste entre ambas clases de fármacos en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Posterior a la revisión de distintas bases de datos y repositorios institucionales, hasta la fecha no se evidenciaron estudios o investigaciones recientes publicados en Costa Rica que evalúen el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, como dapagliflozina y empagliflozina, como una alternativa farmacológica en la enfermedad de Alzheimer, por lo cual en este apartado no se desarrollará.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

A continuación, se presenta el marco teórico donde se desarrollan los fundamentos teóricos y científicos que sustentan la investigación, con el fin de brindar una comprensión integral de los conceptos clave relacionados con el tema de estudio. En este capítulo se describen variables principales y todos aquellos aspectos relevantes que permiten contextualizar adecuadamente la problemática, aportando una base sólida para el desarrollo de la investigación y una mejor comprensión.

2.1. Envejecimiento

Según la Organización Mundial de la Salud, se produce como consecuencia de una acumulación progresiva de alteraciones a nivel molecular y celular con el paso del tiempo, las cuales provocan un deterioro gradual de las funciones físicas y cognitivas, aumentando de tal manera la susceptibilidad a diversas enfermedades, y eventualmente, conducen a la muerte³⁶. Este proceso también se le conoce como senescencia, ya que representan un estado de detención de manera indeleble del proceso de crecimiento celular, la cual, a pesar de que puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, está asociada con el proceso de envejecimiento³⁷.

2.1.1 Fisiopatología del Envejecimiento

La fisiopatología del envejecimiento puede explicarse principalmente por tres mecanismos, los cuales están interrelacionados: la producción de radicales libres, la glicación y la disminución de la capacidad regenerativa. Los radicales libres son moléculas altamente reactivas generadas durante procesos metabólicos normales, las cuales, con el tiempo, su acumulación y acción sobre las estructuras celulares como las proteínas, lípidos y el ADN pueden provocar un daño celular progresivo que supera la capacidad de reparación del organismo, lo que contribuye al deterioro funcional de tejidos y órganos³⁸.

Otro mecanismo importante es la glicación, el cual es un proceso que ocurre cuando los azúcares, se unen a proteínas de manera no enzimática, formando productos finales que se acumulan con la edad, especialmente en personas con alteraciones en el metabolismo de glucosa. Estos compuestos pueden afectar la estructura de los vasos sanguíneos, alterar la función del colágeno y desencadenar respuestas inflamatorias, lo que acelera el daño tisular y favorece el desarrollo de enfermedades crónicas³⁸.

Finalmente, con el envejecimiento disminuye la capacidad del cuerpo para regenerar células nuevas, los mecanismos del ciclo celular que regulan la muerte propagada de células antiguas y la producción de células nuevas se ven comprometidos, reduciendo la renovación celular efectiva, lo cual trae como resultado la pérdida gradual de la funcionalidad de los tejidos, lo que contribuye al deterioro fisiológico general que caracteriza al proceso de envejecimiento³⁸.

2.2. Sistema Nervioso

El sistema nervioso se encarga de la regulación de la mayoría de las funciones del cuerpo humano; para poder lograrlo, capta la información por diferentes tipos de receptores sensoriales, los cuales se encuentran presentes en todo el organismo y la transmite a estructuras, incluidos el sistema nervioso central para poder procesar e integrar dicha información, consecutivamente se envían los mensajes proporcionados a los efectores, generando unas respuestas coordinadas y homeostáticas. No solamente es una red de comunicación entre el entorno y la respuesta del cuerpo ante estos cambios, su papel es mucho más importante y compleja, al desempeñar un rol esencial en la regulación, coordinación y la intervención de una amplia gama de procesos a nivel fisiológico, los cuales permiten un correcto funcionamiento del organismo, como la regulación de funciones vitales como el ciclo circadiano, la alimentación, temperatura corporal, el estado de hidratación, el equilibrio, así como el almacenamiento de información, el manejo de las emociones, pensamientos y lenguaje y muchas otras funciones primordiales para garantizar la supervivencia³⁹.

2.2.1 Sistema Nervioso Central

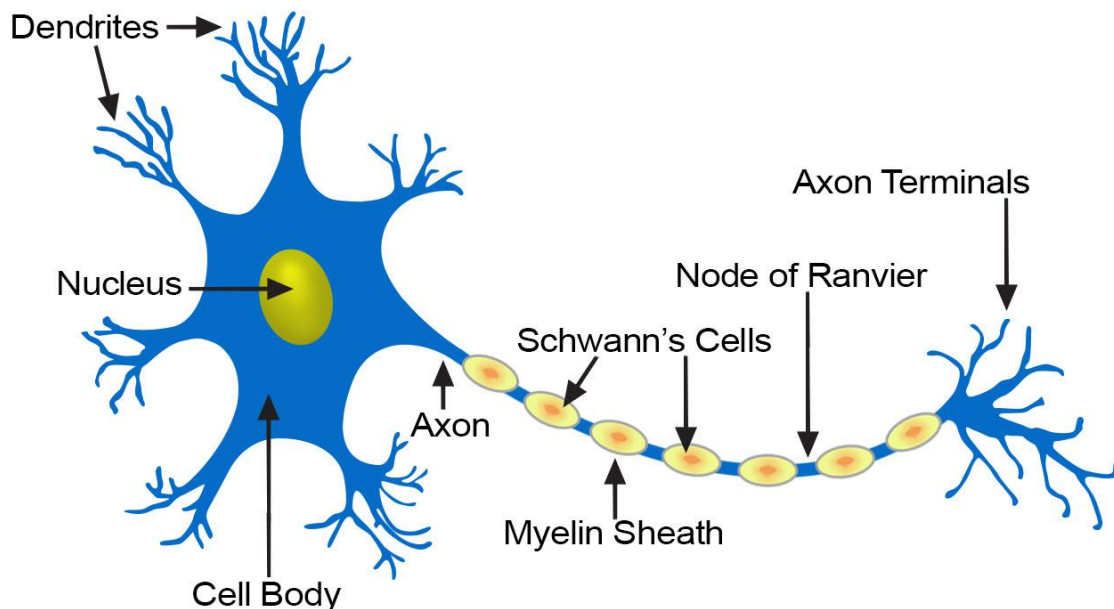
El sistema nervioso central es una parte fundamental de la compleja red del sistema nervioso, cuya función esencial es controlar y regular el funcionamiento de los diversos órganos y sistemas del cuerpo, también se encarga de coordinar la interacción interna del organismo, así como la relación que tiene con el medio externo. El SNC es el centro del procesamiento del organismo, detecta cambios internos como externos, evalúa la información y produce una respuesta a través de músculos o glándulas⁴⁰.

2.2.2 Neurona

Las células nerviosas o neuronas son la unidad básica y funcional del sistema nervioso, estas permiten la conducción de los impulsos nerviosos, en un cerebro desarrollado se encuentra compuesto por más de 100 mil millones de estas células, conformados por un cuerpo celular, un núcleo y unas ramificaciones denominadas axones; los cuales al formar un conjunto se denominan nervios, tal y como se puede apreciar en la Figura 1. Estas células son originadas por las células neuroepiteliales, las cuales sufren divisiones en la superficie interna del tubo neural, produciendo células progenitoras nuevas conocidas como células gliales radiales, que a su vez son capaces de producir más células progenitoras, neuronas y células gliales. Las células gliales abarcan los astrocitos, oligodendrocitos y microglíocitos; cumpliendo funciones como el mantenimiento del medio iónico de las neuronas, la velocidad con la que se propagan las señales nerviosas y la acción sináptica por medio de la captación de neurotransmisores ^{41,42,43}.

Figura 1. Estructura de una neurona típica

Structure of a Typical Neuron



Fuente: imagen tomada de a referencia⁴¹

En la figura 1, se puede apreciar de manera representativa las partes anteriormente mencionadas de la neurona y algunas estructuras adicionales.

2.2.3 Sinapsis

La sinapsis consiste en uniones asimétricas en el interior de las células que intervienen en la comunicación rápida entre una neurona y otra, básicamente, funcionan como un circuito que no solamente es capaz de transferir información de una neurona a la siguiente, adicionalmente pueden interpretar información durante ese proceso de transferencia. La comunicación entre las neuronas se puede dar tanto rápidamente, o bien de una manera lenta a través de señales no sinápticas. La sinapsis presenta una estructura básica, la cual presenta una terminal presináptica que se encuentra al final del axón y el cual está especializado para la liberación de neurotransmisores mediada por el calcio (Ca^{+2}) y una terminal postsináptica encargada de la recepción de los neurotransmisores. La sinapsis involucra muchas estructuras celulares, existen dos mecanismos principales por los que se da este fenómeno: la sinapsis eléctricas y químicas.⁴⁴. A continuación se mostrará una tabla comparativa entre los dos tipos de sinapsis.

Tabla 1. Criterios distintivos entre la sinapsis química y sinapsis eléctrica.

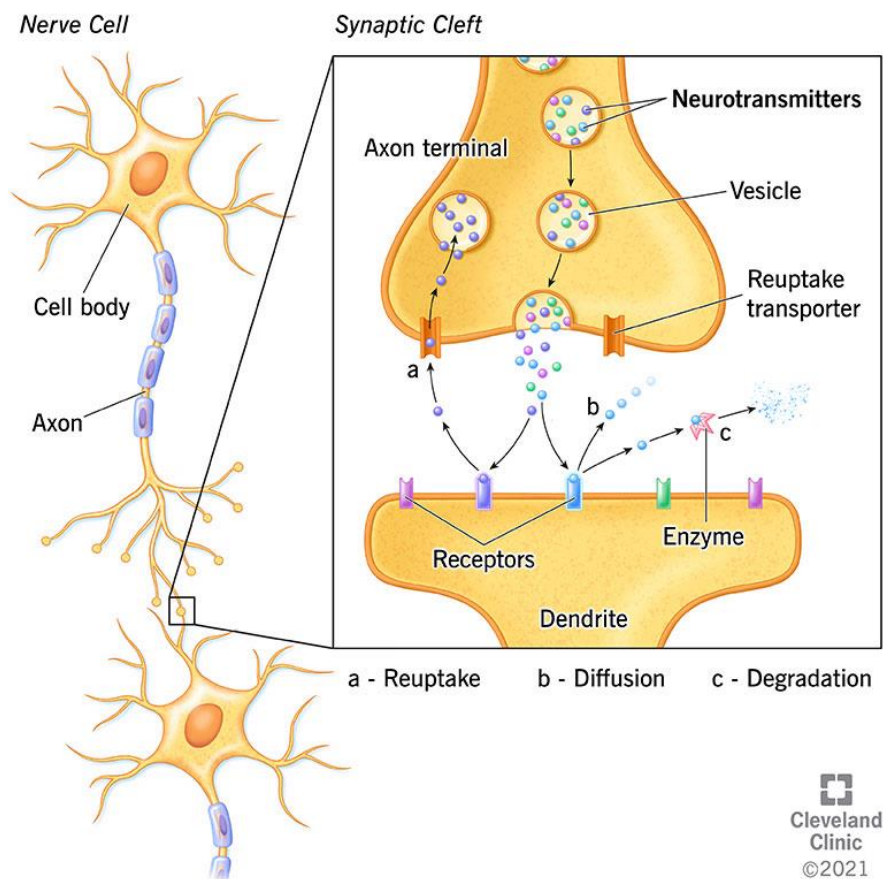
Sinapsis química	Sinapsis eléctrica
Ocurre en la neurona presináptica.	Ocurre en la neurona postsináptica.
La sinapsis química emplea neurotransmisores para lograr transmitir la señal, así como vesículas para almacenar y trasladar los neurotransmisores desde el cuerpo celular hasta la terminal presináptica.	La sinapsis química cuenta de dos membranas, las cuales tienen canales formados por conexinas que son proteínas capaces de conceder el paso directo de corriente de una neurona a otra sin la dependencia de neurotransmisores.

Fuente: elaboración propia, basada en la referencia⁴⁵

Conociendo los dos tipos de sinapsis, a continuación, se presenta una ilustración en la que destacan las principales estructuras que están implicadas en la comunicación entre las neuronas, como las mencionadas anteriormente, con tal de visualizar de una forma más clara y esquematizada, cómo ocurre la transmisión entre las neuronas, ya sea por sinapsis químicas

o eléctricas (véase en la Figura 2. Estructura de la neurona y representación visual del proceso de sinapsis).

Figura 2. Estructura de la neurona y representación visual del proceso de sinapsis.



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴⁶

2.2.4 Neurotransmisores

Los neurotransmisores son moléculas que amplían, transmiten y convierten señales en las células, adquiriendo un papel clave en las funciones cerebrales, la conducta y la cognición, para que estos compuestos sean clasificados como neurotransmisores deben ser producidos y liberados por la misma neurona y almacenado en la terminal presináptica, estimular un comportamiento específico en la neurona post sináptica, en caso de que sea administrada esta molécula; debe producir el mismo efecto y además la acción inducida en la terminal postsináptica puede ser detenida a través de un mecanismo específico⁴⁷. Los

neurotransmisores más utilizados para la comunicación entre las neuronas, podemos encontrar los siguientes:

2.2.4.1 Acetilcolina (Ach)

La acetilcolina es considerada uno de los neurotransmisores más importantes, este se sintetiza en el núcleo basal de Meynart y se localiza en gran parte del organismo, ubicándose en las uniones neuromusculares, los ganglios autónomos, el núcleo caudado y el sistema límbico, ejerciendo una excitación en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos. La acetilcolina desempeña un papel fundamental en la conciencia, por lo que se asocia con la atención, la capacidad de aprendizaje, la memoria y el control del movimiento voluntario, al ejercer todas estas funciones como un agente neuromodulador en distintas áreas, este también afecta las funciones cognitivas y motoras por medio de la transmisión cortical y subcortical en los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales, de tal manera que los desequilibrios que puedan presentarse, pueden predisponer en afectaciones neurológicas como lo es la enfermedad de Alzheimer^{45,47}.

2.2.4.1.1 Receptores de Acetilcolina

Los receptores de acetilcolina o también conocidos como receptores colinérgicos, reciben este nombre gracias a la activación por el ligando acetilcolina, son fundamentales en la transducción de señales dentro del sistema nervioso somático y autónomo. Estos receptores se subdividen en dos tipos principales:

1) Receptores nicotínicos: funcionan como canales iónicos ligando-dependientes, es decir, son ionotrópicos, por lo que su activación conduce a la formación de un canal iónico en la membrana celular, está compuesto por cinco subunidades homólogas que forman un poro central; por el cual solo pueden atravesar cationes, que al momento de entrar a la celular pueden causar despolarización generando un potencial de acción excitatorio. Existen dos subtipos principales, N1 (periférico o muscular) que participa en la transducción de señales del movimiento voluntario y generan contracción del músculo y N2 (centra o neuronal) transmitiendo señales desde la célula preganglionar y la postganglionar⁴⁸.

2) Receptores muscarínicos: funcionan como receptores acoplados a proteínas G (CPCRs), los cuales generan un sistema de segundo mensajero intracelular al ser

activados por el ligando. Estos receptores se dividen en 5 subtipos: M1, M2, M3, M4 y M5, participando en funciones como el mantenimiento de la plasticidad sináptica y la diferencia neuronal, disminución de la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, la contracción del músculo liso en los pulmones, el aumento de las secreciones, el estímulo de la motilidad intestinal y la secreción de enzimas digestivas. Es importante mencionar que la disfunción de estos receptores se ha correlacionado con la enfermedad de Alzheimer⁴⁸.

2.2.4.1.2 Acetilcolinesterasa (AChE)

La acetilcolinesterasa se encuentra principalmente en las uniones neuromusculares postsinápticas, especialmente en músculos y nervios, su principal función es descomponer o hidrolizar inmediatamente la acetilcolina, siendo este un proceso crucial para terminar la transmisión neural y la señalización entre sinapsis, evitando que la acetilcolina se disperse y provoque la activación de los receptores cercanos. Al inhibirse la acetilcolinesterasa, se reduce esta descomposición y se produce una acumulación de acetilcolina, que por consiguiente lleva a una mayor estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos, proporcionando un cierto alivio terapéutico para los déficits de memoria, pero a pesar de estos beneficios que proporciona la inhibición no aborda a su totalidad la patología de la enfermedad de Alzheimer, en caso contrario, un desequilibrio podría empeorar la enfermedad⁴⁹.

2.2.4.2 Noradrenalina (NA)

La noradrenalina es la más importante de estas moléculas en cuanto a la señalización del sistema nervioso simpático, excluyendo a las glándulas sudoríparas, esta se localiza en el locus cerúleo y los núcleos tegmentales laterales a nivel cerebral⁴⁵.

2.2.4.3 Dopamina (DA)

La acción que ejerce la dopamina en la señalización es inhibitoria, esta cuenta por tres vías principales a nivel cerebral consideradas dopaminérgicas: la vía nigroestriatal, mesolímbica y mesocortical, cada una de estas tres desarrolla un papel diferente en cuanto a sus funciones⁴⁵.

2.2.4.4 Serotonina (5-HT)

El neurotransmisor serotonina desarrolla funciones como regulador, además está involucrado en distintos estados de ánimo y enfermedades, este es sintetizado a partir del aminoácido triptófano por medio de la enzima triptófano hidroxilasa, este se puede ubicar en núcleo del rafe a nivel cerebral y también en el tracto gastrointestinal⁴⁵.

2.2.4.5 Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

El ácido gamma-aminobutírico es un aminoácido que actúa como el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, además de ser un importante inhibidor en la médula espinal. Su función principal es la modulación de los canales iónicos en la sinapsis neuronal, hiperpolarizando la célula de tal manera que inhibe el potencial de acción, por lo que la señalización de GABA es esencial y su desorden está implicado en numerosas condiciones neurológicas y psiquiátricas⁵⁰.

2.2.4.6 Glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y el más abundante en el cerebro, pese a su gran presencia y su rol complejo en diversas vías metabólicas, la función como neurotransmisor y la importancia clínica han sido comprendidas recientemente. Este neurotransmisor es esencial para la comunicación neuronal y la regulación del cerebro, contribuye a la consolidación de recuerdos, siendo la base del aprendizaje a largo plazo a través de la activación de receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y metabotrópicos, y estos mismos receptores AMPA y NMDA están identificados como mediadores de plasticidad sináptica, por ende el aprendizaje y el comportamiento obtenido⁵¹.

2.2.4.6.1 Receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR)

El receptor NMDA es un tipo de receptor de glutamato crucial para la plasticidad sináptica; mecanismo neuronal considerado como la base de la formación de memoria, este receptor es de tipo ionotrópico y controla un canal iónico activado por ligando. El funcionamiento del receptor es particularmente complejo y multifactorial, razón por la cual permite un control preciso de la permeabilidad iónica. Para lograr que el canal iónico se abra, se deben cumplir varios requisitos simultáneos: que dos moléculas de glicina o serina se unan

al receptor NMDA, que dos moléculas de glutamato se acoplen al receptor, que el canal no esté bloqueado por magnesio y zinc para que los iones de calcio sean permeables, para que esta última condición sea posible, se debe generar una despolarización de la neurona postsináptica; por activación mediada por otro receptor de glutamato de forma que el receptor NMDA actúa como un detector de coincidencia en caso de que la célula postsináptica se despolariza al mismo tiempo que el glutamato entra en la sinapsis para que este pueda abrirse⁵².

El receptor de NMDA es un objetivo terapéutico clave para combatir la enfermedad de Alzheimer, ya que la desregulación de la función del receptor se considera, al menos en parte, responsable de la progresión de la enfermedad⁵³.

2.2.3 Cognición

La cognición abarca las habilidades del pensamiento, memoria, aprendizaje y el razonamiento, con el envejecimiento, es común que se experimenten algunos cambios respecto a la memoria, como tratar de aprender algo nuevo, el olvido ocasional de las cosas, perder objetos o bien no recordar rápidamente la información. No obstante, cuando los problemas de memoria son más graves e interfieren con la capacidad de realizar actividades diarias, como la conducción, usar el teléfono o recordar el camino a casa, puede revelar un problema más serio⁵⁴.

Un estado intermedio es el deterioro cognitivo leve (DCL), donde la persona adulta mayor tiene más problemas de memoria o habilidades de pensamientos en comparación con otras personas de su edad, pero que aún conserva la capacidad de cuidarse por sí mismo y realizar actividades cotidianas como de costumbre. El deterioro cognitivo leve puede ser un indicio temprano de la enfermedad de Alzheimer, no obstante, no todas las personas la desarrollarán⁵⁴. El DCL puede clasificarse según el tipo de dominio cognitivo: amnésico o no amnésico, en el caso del DCL amnésico se puede ver una predominancia de la pérdida de memoria, por lo que aumenta el riesgo de la progresión a la EA y el DCL no amnésico que se identifica porque la memoria está relativamente intacta, aunque es mucho menos común, no se descarta la posibilidad de que progrese a otros tipos de demencia que no sean EA, ambos tipos pueden afectar un solo dominio o varios a la vez, afectando en el aprendizaje, la

memoria, el lenguaje, la atención y la capacidad de ejecutar tareas, la cognición social y la función visuoespacial ⁵⁵.

2.2.4 Enfermedad Neurodegenerativa

Las enfermedades neurodegenerativas son condiciones progresivas que pueden ser esporádicas o genéticas, y afectan el sistema nervioso y sus conexiones. Las causas se deben a varios mecanismos, como la acumulación de las proteínas anormales, disfunción mitocondrial y la inflamación, y su incidencia pueden llevar a un declive importante en la calidad de vida. Desde un punto de vista genético, se pueden clasificar en enfermedades monogénicas que como su nombre relata, están asociadas únicamente a una variante genética casual, y las enfermedades complejas que ya involucran o comprometen múltiples variantes genéticas y factores ambientales⁵⁶.

En la actualidad existe una carga significativa de trastornos neurodegenerativos a nivel mundial, que conforme al crecimiento de la población adulta mayor provoque un aumento de los casos. El reconocimiento y un manejo anticipado son primordiales para mejorar los resultados generales de los pacientes, y en algunas ocasiones, lograr retrasar la progresión de la afectación⁵⁷.

2.2.5 Demencia

La demencia o el trastorno cognitivo mayor representa un deterioro general de la memoria y otras habilidades cognitivas o suficientemente grave como para disminuir la capacidad de una persona para realizar sus quehaceres diarios. La demencia se caracteriza por el deterioro de modo gradual y persistente de la función cognitiva, por lo que implica el declive significativo en al menos uno de los dominios cognitivos; que representa un cambio con respecto al nivel previo de la capacidad cognitiva de paciente al ser constante y progresivo y no estar relacionado de manera exclusiva a un episodio de delirio⁵⁸.

En la actualidad, los datos relatan que 47 millones de personas en el mundo padecen de este trastorno cognitivo mayor, y se espera que la cifra crezca a 131 millones para el año 2050, representando para el futuro una carga significativa para la salud pública y traduciéndose en un aumento de los costos de atención de esta población en particular⁵⁸. La demencia es considerada como un síndrome común e incapacitante, donde el tipo más común de esta afectación es la enfermedad de Alzheimer, presentándose en un 60% a 70% de los

casos a nivel global, el 20% representa la demencia de tipo vascular (DV), el otro restante engloba a los siguientes: demencia con cuerpos de Lewy (DCL), enfermedad de Parkinson (DEP) y frontotemporal (DFT), junto con el deterioro a nivel cognitivo, el 90% de estos pacientes que presentan demencia, sufren de síntomas conductuales y psicológicos, tales como la psicosis, episodios agresivos, agitación y depresión⁵⁹.

El diagnóstico de demencia solo se puede realizar por medio de una autopsia para poder establecer de manera concreta el tipo de trastorno, aunque por medio de imágenes cerebrales obtenidas a partir de resonancia magnética cerebral (MRI), tomografía por emisión de fotón único de transportadores de dopamina (DaTscan) y otros como tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) e imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), y pruebas de laboratorio, se puede realizar un posible diagnóstico clínico, se encuentran análisis sanguíneos, análisis de orina, panel metabólico, vitamina B12, ácido fólico, pruebas con respecto a la función tiroidea y pruebas serológicas para detectar sífilis o virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁵⁸. Estas patologías pueden estar presentes mucho antes de que comience el deterioro cognitivo, inclusive con décadas de anticipación, lo que significa que la prevalencia de patologías cerebrales está ligada a factores ambientales, patológicos y genéticos⁶⁰.

2.2.5.1 Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa gradual e irreversible, que afecta especialmente al cerebro causando atrofia, considerada la causa más común de demencia a nivel mundial, suponiendo un reto sanitario de primer orden⁶¹. La EA no es una particularidad normal del envejecimiento, sino es uno de los factores de riesgo más importante, con prevalencia en adultos mayores de 65 años y una inclinación desproporcionada en las mujeres tanto directa como indirectamente, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS)^{5, 62, 63}.

Esta enfermedad neurodegenerativa es considerada un síndrome crónico y progresivo que se identifica por el deterioro de la función cognitiva, alteraciones de la conducta y personalidad en tal magnitud que afecta el cumplimiento de actividades cotidianas, produciendo una dependencia progresiva, hasta el punto de volverse completamente

dependiente desde cuidados y hasta la vigilancia continua. Esta problemática supone una significativa sobrecarga emocional, financiera y social para el paciente, el encargado del cuidado y entorno más colindante, conjuntamente un gran reto para la sostenibilidad de cualquier sistema social y sanitario⁶².

2.2.5.2 Historia y origen de la enfermedad de Alzheimer

La historia de la enfermedad de Alzheimer comenzó con su primera descripción formalizada por el neuropsiquiatra y neuropatólogo de origen alemán; Alois Alzheimer en el año 1906, con su publicación de los hallazgos sobre el caso de Auguste Deter, el año 1907. La mujer de 51 años presentaba una enfermedad mental de 6 años de progresión, Auguste D. inicialmente, presentó síntomas que incluían unos celos excesivos hacia su marido, seguidos de pérdida de la memoria, desorientación, problemas a la hora de realizar las tareas domésticas y episodios delirantes. La primera evaluación, se llevó a cabo en 1901, donde la paciente ya presentaba un síndrome demencial de moderado a grave, al momento de llevar a cabo el examen físico y neurológico en las que se evaluó pupilas, reflejos, orientación del espacio-tiempo, memoria y afasia, agnosia, apraxia y acalculia, presentaba importantes trastornos mentales y cognitivos⁶⁴.

Auguste Deter no entendía dónde se encontraba, presentaba trastornos de lenguaje y la percepción, que la incapacitaban a reconocer la utilidad de algunos artículos, sin embargo, no se evidenciaron alteraciones motrices, causa por la cual Alois Alzheimer quedó intrigado y su diagnóstico provisional fue de un caso de atrofia cerebral aterosclerótica con un signo de interrogación a modo de confusión. Tras el fallecimiento de Auguste D. en el año 1906, Alzheimer recibió su cerebro para fines de estudio y poder documentar los cambios neuropatológicos, donde encontró por medio de un examen macroscópico una gran atrofia del cerebro⁶⁴.

Gracias una técnica de tinción de Bielschowski, logró observar los cambios neuropatológicos distintivos, que mostraban cambios en las placas seniles y ovillos neurofibrilares esparcidos por toda la corteza cerebral, concluyendo que era evidente que se encontraban ante un proceso peculiar y poco conocido, además agregó que no debían conformarse con la inclusión forzada en el grupo de patrones patológicos bien conocidos,

pues era evidente la existencia de muchísimas más enfermedades mentales de las que habían registradas hasta entonces, finalmente el artículo se publicó en 1907⁶⁴.

El nombre de la enfermedad establecido por Emil Kraepelin, quien en ese entonces era su maestro, en la edición del 1910 de su libro de “Psiquiatría: Un libro de texto para estudiantes y médicos”, utilizó por primera vez el nombre de enfermedad de Alzheimer en el capítulo de demencias seniles y preseniles⁶⁴.

2.2.5.3 Etapas de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer presenta un curso progresivo que afecta de forma gradual las funciones cognitivas, emocionales y físicas de quien la padece.

2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer leve

En esta fase inicial, los pacientes comienzan a presentar mayor pérdida de memoria y otras dificultades relacionadas con las capacidades cognitivas, es común que se muevan sin un rumbo determinado hasta llegar a perderse, presenten conflictos en cuanto a la administración de sus finanzas, repetir preguntas. Además pueden exhibir una mayor lentitud al realizar tareas cotidianas, así como cambios en su comportamiento y personalidad, por lo que esta etapa suele ser cuando se realiza el diagnóstico formal de la enfermedad⁶⁵.

2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer moderada

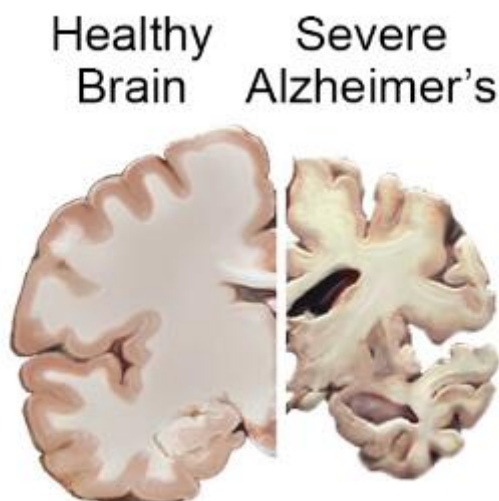
Conforme la enfermedad avanza, el daño cerebral se extiende a regiones responsables del lenguaje, el razonamiento y la interpretación de estímulos sensoriales, por lo que provoca un empeoramiento de la memoria y una confusión mucho mayor, a tal punto que el paciente puede tener dificultad para poder identificar personas allegadas. A menudo se vuelve complicado aprender cosas nuevas, ejecutar tareas que requieren varios pasos; algo tan simple como vestirse o poder adaptarse a situaciones nuevas. Es importante mencionar que durante esta etapa se pueden presentar síntomas psiquiátricos como las alucinaciones, delirios, conductas impulsivas o paranoia⁶⁵.

2.2.5.3.1 Enfermedad de Alzheimer grave

En su fase más avanzada, la enfermedad de Alzheimer grave provoca una pérdida generalizada del tejido cerebral como resultado de la extensa presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. El paciente en este punto pierde por completo la capacidad de

comunicarse, y requiere asistencia constante para poder realizar todas sus necesidades básicas. Al acercarse al final de la vida, es común que la persona permanezca gran parte del tiempo en cama, ya que su organismo entra en un proceso de falla progresiva⁶⁵.

Figura 3. Representación de un cerebro sano comparado con un cerebro con enfermedad de Alzheimer severo.



Fuente: imagen obtenida a partir de la referencia⁶⁵

En la figura 3 se puede observar en la porción izquierda cómo luce un cerebro sano, mientras que en el hemisferio derecho del cerebro, se puede visualizar esa pérdida de tejido cerebral a causa de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares presentes en el estadio severo o grave de la enfermedad de Alzheimer.

2.2.5.4 Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer

Según estimaciones de Alzheimer's Disease International en el año 2018 la prevalencia era un aproximado de 50 millones de personas con EA proyectándose al triple para el año 2050. La tasa de supervivencia tras un diagnóstico de EA en casi 60.000 individuos reportó 3 a 4 años de vida según un estudio que se realizó en Estados Unidos, mientras que en Europa, un cohorte basado en las clínicas de memoria, el tiempo de supervivencia después del diagnóstico fue de 6 años, coincidiendo con un estudio multicéntrico. En el caso de un adulto mayor de 70 años, la duración estimada de la

enfermedad es de 10 años en la fase preclínica, 4 años en fase prodrómica o deterioro cognitivo leve y 6 años en fase de deterioro cognitivo mayor o demencia, dando un total de 20 años⁶⁶.

2.2.5.5 Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se identifica patológicamente por una acumulación de placas neuríticas anormales y ovillos neurofibrilares en el cerebro, en conjunto con una pérdida de neuronas, especialmente colinérgicas en el prosencéfalo y el neocórtex. A partir de esto se han originado dos hipótesis fisiopatológicas⁶⁷:

1. Hipótesis colinérgica: esta plantea que la reducción de los niveles de acetilcolina (ACh) en el cerebro, consecuencia de la pérdida de neuronas en el núcleo basal de Meynert, por lo que estaría vinculada al deterioro cognitivo por la pérdida temprana de neuronas colinérgicas, sobresaliendo la importancia de a ACh. Además se cree que la beta amiloide ($A\beta$) puede contribuir al deterioro del sistema colinérgico al interferir en procesos como la sinapsis y reducir la liberación de acetilcolina e incluso se ha visto que los fármacos anticolinérgicos inciden negativamente en la memoria de los adultos mayores⁶⁷.
2. Hipótesis amiloide: actualmente es una de las más aceptadas, especialmente en casos de EA hereditaria, dicha hipótesis propone que el péptido beta amiloide, se forma a partir de la proteína precursora amiloide (APP), mediante la acción de enzimas β y γ -secretasas, que normalmente es dividida por la α o β -secretasa sin generar fragmentos tóxicos. La acción de la β y γ -secretasas dan paso a la formación de péptidos de 42 aminoácidos generando una agregación amiloide que resulta en toxicidad neuronal y favorece la formación de proteína amiloide fibrilar agregada⁶⁷.

La EA se puede heredar como un trastorno autosómico dominante con una penetrancia parcialmente completa, este tipo de demencia está correlacionado a mutaciones en tres genes: gen AAP en el cromosoma 21, Presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 la cual es la más común representando un 5% de todos los casos y Presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1. Las mutaciones de la proteína precursora amiloide pueden provocar un incremento en la formación y acumulación $A\beta$, mientras que las mutaciones de PSEN 1 y 2

interfieren con el procesamiento de la γ -secretasa, generando la acumulación del beta amiloide⁶⁷.

La apolipoproteína E (APOE) se encarga de regular el metabolismo lipídico con afinidad por la proteína $A\beta$, esta presenta tres alelos del gen: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, siendo este último reconocido como un riesgo genético en la EA, ya que sus portadores heterocigotos tienen el triple de riesgo en comparación con el homocigoto que sufren el riesgo 15 veces mayor para el desarrollo de EA, incluso el riesgo aumenta en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (EAIP) con el riesgo pronunciado en los portadores del alelo $\epsilon 4$ con antecedentes familiares de EA. A pesar de esto, es importante conocer que no siempre este alelo aumenta la prevalencia de un futuro desarrollo de la enfermedad, existen más factores, tales como la variante del gen del receptor de sortilina (SORT1), el cual es primordial para el transporte de APP desde la superficie de la célula hasta el complejo de Golgi-retículo endoplasmático, tanto en la forma familiar y esporádica de la EA⁶⁷.

2.2.5.6 Histopatología

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de tres elementos principales:

2.2.5.6.1 Placas amiloides o neuríticas

Son lesiones microscópicas esféricas con un núcleo de beta-amiloide ($A\beta$) extracelular, el cual se encuentra rodeado por terminaciones axonales agrandadas, ubicadas alrededor de los vasos meníngeos, cerebrales y materia gris cortical en los pacientes con enfermedad de Alzheimer⁶⁷.

2.2.5.6.1.1 Péptido beta amiloide ($A\beta$)

El péptido beta amiloide es un fragmento de 42 aminoácidos procedente de la proteína precursora del β -amiloide (APP), la cual por medio de la ruptura secuencial de las enzimas β -secretasa y γ -secretasa, se producen dos especies de las cuales una de ellas es nociva; el amiloide- $\beta 1$ -42, gracias a su alta hidrofobicidad y su preferencia a agregarse en oligómeros y fibrillas las cuales adoptan configuraciones en láminas beta plegadas, considerándose como agentes neurotóxicos en la enfermedad de Alzheimer⁶⁸.

2.2.5.6.2 Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares son estructuras intracitoplasmáticas que se forman en el interior de las neuronas, y se encuentran constituidas por una proteína denominada tau, que cuando se produce la agregación del péptido A β extracelular esta sufre una hiperfosforilación, desencadenando un plegamiento anormal que resulta en estos agregados que aparecen inicialmente en el hipocampo y se van desarrollando por toda la corteza cerebral, teniendo aún más gravedad que las placas neuríticas⁶⁷.

2.2.5.6.2.1 Proteína tau (p-Tau)

La proteína tau se encuentra presente en el sistema nervioso central, cuya función es estabilizar los microtúbulos axonales, permitiendo el crecimiento y el transporte axonal, se caracteriza por ser una proteína altamente soluble e intrínsecamente desordenada, capaz de existir en seis formas distintas. La actividad de la proteína se ve regulada por la actividad por alteraciones postraduccionales, como lo es la fosforilación, que a su vez afecta a funciones aun no caracterizadas. El interés clínico de tau, ya que cuando se fosforila excesivamente, constituye a los ovillos neurofibrilares, aportando a un deterioro neuronal progresivo, las cuales son características de las personas con enfermedad de Alzheimer⁶⁹.

2.2.5.7 Degeneración neuronal cortical

Usualmente en los cambios neurodegenerativos se aprecia con frecuencia la degeneración granulovacuolar de las células nerviosas piramidales presentes en el hipocampo, por lo que este deterioro cognitivo de la EA para estar más vinculado con la reducción de la densidad en los botones presinápticos de las neuronas piramidales concretas de la corteza cerebral, fundamentalmente en las láminas III y IV⁶⁷.

2.2.5.6 Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

Los marcadores biológicos son indicadores que reflejan la neuropatología profunda de una enfermedad, en casos tan complejos como la enfermedad de Alzheimer, permiten brindar un diagnóstico más temprano, conocer el estadio en el que se encuentra la enfermedad, establecer pronóstico de evolución del paciente y cómo responde a los tratamientos, y no solo eso, sino que también brindan información valiosa para entender los mecanismos de la enfermedad y poder desarrollar nuevos abordajes farmacoterapéuticos.

Estos biomarcadores pueden medirse en fluidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo o en sangre, o bien por medio de neuroimágenes como tomografía por emisión de positrones con Pittsburgh Compound B (PET-PiB), tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) e imagen por resonancia magnética (IRM)¹.

2.2.5.6.1 Biomarcadores en fluidos

2.2.5.6.1.1 Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Los biomarcadores en el LCR son de gran utilidad gracias al contacto directo con el cerebro y la relación con los resultados de PET-PiB, exponiendo además un mayor valor predictivo y preciso en el diagnóstico en las fases prodrómicas o en casos atípicos de la EA, actualmente existen tres de estos biomarcadores para el diagnóstico¹:

1. A β 42: en los pacientes con Alzheimer suelen mostrarse niveles bajos que en pacientes sanos, esto a causa de los depósitos de amiloide cortical
2. t-Tau: el tau total señala la pérdida de neuronas corticales y los niveles suelen estar elevados en pacientes con EA.
3. p-Tau: los valores altos de tau hiperfosforilada, indican la formación de ovillos corticales que son específicos de la EA, por lo que funciona como un punto clave distintivo.

2.2.5.6.1.2 Sangre

Esta técnica es menos invasiva, pero más compleja, ya que las otras proteínas presentes a nivel plasmático provocan diluciones, degradación o interferencia en el proceso de identificación de biomarcadores. La proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NFL) es el marcador biológico más replicado en la enfermedad de Alzheimer, por lo que sus concentraciones se ven elevadas, pero no es específica de la EA, ya que puede encontrar elevado en otras patologías neurodegenerativas¹.

2.2.5.6.2 Biomarcadores de imagen

Las tecnologías de neuroimagen permiten visualizar las proteínas A β y tau, implicadas en el proceso patológico y así poder establecer el daño neurodegenerativo en el paciente¹.

2.2.5.6.2.1 PET-amiloide

Esta técnica utiliza radiofármacos como el Pittsburgh Compound B (PiB) o 18F-florbetapir para poder observar las formas agregadas de A β con valores elevados en el cerebro característico de la EA¹.

2.2.5.6.2.2 PET-tau

Esta tomografía por emisión de positrones permite estudiar la acumulación de la proteína tau, ya que se presentan mayores porcentajes de retención de trazadores de tau en los lóbulos temporal medial, temporal lateral inferior, en el surco parietal y el giro cingulado posterior, así mismo en los lóbulos parietal lateral, occipital y la corteza prefrontal¹.

2.2.5.6.2.3 PET-FDG

Este método es capaz de mapear el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral, por lo que si existe un déficit metabólico se traduce en pérdida de la función neural o sináptica, este denominado hipometabolismo sigue un patrón topográfico distintivo en la corteza temporal parietal y el giro cingulado anterior¹.

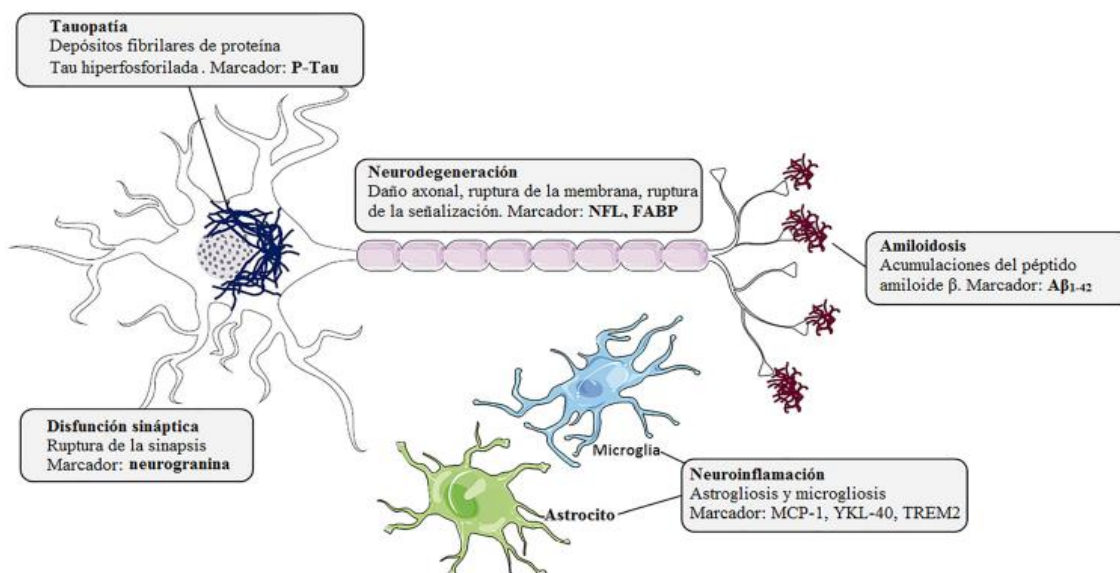
2.2.5.6.2.4 IRM estructural

Las imágenes por resonancia magnética permiten comprobar el volumen de los tejidos cerebrales, por lo que logra ubicar la atrofia cerebral regional, la pérdida de la materia gris o un deterioro en la sustancia blanca¹.

2.2.5.6.2.5 IRM funcional

La imagen por resonancia magnética funcional mide las señales que reflejan la perfusión de los tejidos, permitiendo un análisis de los cambios en la conectividad de las redes cerebrales, si se presenta una afectación de esta conectividad funcional en las regiones de la red neuronal por defecto (RND) podría ser un indicativo de la enfermedad de Alzheimer¹.

Figura 4. Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de Alzheimer.



Fuente: imagen obtenida de la referencia¹

En la figura 4 se puede observar la representación de estos marcadores biológicos de las alteraciones histopatológicas, mostrando los eventos patológicos que están presentes en la enfermedad de Alzheimer.

2.2.5.7 Diagnóstico y Estadiaje

Particularmente la enfermedad de Alzheimer presenta una fase preclínica en la que es prácticamente imposible objetivar las alteraciones a nivel cognitivo y otra fase sintomática en la que estos se exponen y se hacen evidentes los cambios cognitivos y conductuales. Empieza con una fase en la que el paciente es completamente funcional, continuo de un periodo de deterioro cognitivo leve con funcionalidad resguardada y por último una fase de demencia en la que se pierde la autonomía por parte del paciente⁶¹.

Las herramientas que valoran la función cognitiva permiten analizar las capacidades de cada paciente, entre estas, la más utilizada es el Mini-Mental State Examination (MMSE), en cambio, en el estado funcional se utilizan otro tipo de herramientas, en este caso, la escala de Lawton y Brody que miden las actividades instrumentales de la vida cotidiana y el índice de Barthel o de Katz para actividades básicas, de igual forma, relacionadas al diario vivir⁶¹.

Con el objetivo de evaluar de una forma más precisa la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer, se han desarrollado diversas herramientas como se comentó anteriormente, la Escala de Deterioro Global (GDS) en conjunto con el Estadiaje de la Evolución Funcional (FAST) es una de las más empleadas en la práctica clínica, la cual está ampliamente validada, segmenta el avance de la EA en siete estadios, permitiendo una correlación entre los signos clínicos y el grado de autonomía del paciente. A continuación, se presenta la Tabla 2, que ilustra la relación entre los estadios GDS y FAST, así como su correspondiente diagnóstico clínico.

Tabla 2. Escala del Deterioro Global (GDS) y Estadiaje de la Evolución Funcional (FAST) modificada.

Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	1. Ausencia de déficit funcional	Normal (MMSE 30)
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	2. Déficit funcional subjetivo (quejas de pérdida de memoria)	Normal para la edad (MMSE 25-30)
GDS 3. Déficit cognitivo leve	3. Déficit en tareas ocupaciones y sociales complejas, generalmente observadas por familiares y amigos (se inicia la negación como mecanismo de defensa)	Deterioro límite (MMSE 20-27)
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	4. Déficits observables en tareas complejas como el control de aspectos económicos personales o planificación de	Demencia EA leve (MMSE 16-23)

	comidas cuando hay invitados	
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	5. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones (necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria, excepto higiene y comida)	Demencia EA moderada (MMSE 10-19)
GDS 6. Déficit cognitivo grave	6. Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse: a) Disminución de la habilidad de vestirse solo b) Disminución de la habilidad para bañarse solo c) Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo d) Disminución de la continencia urinaria e) Disminución de la continencia fecal	Demencia EA moderadamente grave (MMSE 0-12)

GDS 7. Déficit cognitivo muy grave	7. Pérdida del habla y de la capacidad motora: a) Capacidad de habla limitada a unas 6 palabras b) Capacidad de habla limitada a una única palabra c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda d) Pérdida de la capacidad para estar sentado sin ayuda e) Pérdida de la capacidad para sonreír f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida	Demencia EA grave (MMSE 0)
------------------------------------	---	----------------------------

Fuente: elaboración propia, basada en la referencia⁶¹

Esta escala GDS-FAST, establece siete grados de deterioro cognitivo, siendo el estadio 1 la normalidad, y el estadio más alto, el cual es el 7, representa la enfermedad de Alzheimer en su fase terminal.

2.2.5.8 Factores de riesgo

En el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, diversos factores han sido identificados como condicionantes en la aparición y progresión de la patología neurodegenerativa. A continuación, en la Tabla 3, se resumen los principales factores de

riesgo asociados a la EA, junto con su relevancia clínica y el mecanismo mediante el cual se relacionan con el deterioro cognitivo característico de la enfermedad.

Tabla 3. Factores de riesgo, importancia y relación con respecto a la enfermedad de Alzheimer.

Factor de riesgo	Importancia en la EA	Relación con la EA
Envejecimiento	Primordial factor de riesgo para el desarrollo de una EA de manera esporádica.	A causa de la pérdida de volumen y masa cerebral, se pierde la sinapsis en el cerebro
Bajo nivel de escolaridad	Debido a la reserva cognitiva y el estar constantemente produciendo sinapsis en el estudio, se puede reducir la incidencia de la EA.	Al producir un aumento de la reserva cognitiva en procesos que demanden un mayor esfuerzo de cognición, hay menor deterioro cognitivo.
Enfermedad cerebrovascular	Prevalencia en al menos 50% de los pacientes con EA en brotes hemorrágicos o infartos cerebrales.	Con la presencia del daño vascular, se produce un aumento de Proteína Precursora Amiloide (APP), generando una acumulación de péptido (A β) en el SNC.
Lesiones cerebrales traumáticas	Incrementa la concentración de APP dando como resultado un aumento del péptido beta amiloide	La enfermedad de Alzheimer tiene afinidad por el cuerpo calloso e hipocampo en estas ocasiones.
Hipertensión Arterial	Produce un impacto negativo en la edad avanzada e incrementa el riesgo de desarrollo de EA.	A causa de los cambios en las paredes de los vasos sanguíneos, pueden generar falta de oxígeno a nivel cerebral, predisponiendo a no

		promover una adecuada angiogénesis.
Diabetes	Existe un mayor deterioro a nivel cognitivo.	Coligado a las marañas neurofibrilares por la resistencia a la insulina.
Infección por virus COVID-19	La inflamación producida durante la infección puede resultar en un deterioro cognitivo a largo plazo.	Debido al movimiento libre del SARS-CoV-2 en una situación transináptica, puede difundir a todo el cerebro, originando cambios neurodegenerativos.

Fuente: información tomada de la referencia⁷⁰.

Además de todos estos factores de riesgo, una adecuada intervención sobre los factores de riesgo modificables, pueden ayudar a prevenir de la EA, los cambios en los hábitos alimenticios, realizar actividad física, el abandono de consumo de sustancias nocivas como el tabaco y alcohol, la fomentación de la interacción con demás personas y ejercicios relacionados con la actividad cognitiva, pueden conllevar a largo plazo en un beneficio para lograr un envejecimiento más activo y saludable⁶¹.

2.3 Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer no cuenta con una cura definitiva, por lo que el principal enfoque terapéutico se basa en el alivio de la sintomatología, siendo esta la estrategia predominante en la práctica clínica⁶⁷, los fármacos actuales autorizados para el tratamiento son los siguientes:

2.3.1 Inhibidores de Colinesterasa

Los inhibidores de colinesterasa o acetilcolinesterasa son un grupo farmacológico que actúa bloqueando la degradación normal de la acetilcolina (ACh) en acetato y colina, por lo que provocan un aumento de los niveles de ACh y su permanencia, ejerciendo acción en el sistema nervioso central y periférico. Este grupo farmacológico tiene diversas indicaciones,

pero generalmente son utilizados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer, el Parkinson y la demencia de los cuerpos de Lewy. Otros de sus usos involucran patologías como la miastenia gravis, al final de cirugías para revertir efectos de agentes musculares no despolarizantes, cuando se tiene la sospecha de intoxicación por fármacos anticolinérgicos y otros menos habituales como trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y glaucoma⁷¹.

Su mecanismo se basa en el impedimento de hidrólisis de acetilcolina por parte de la enzima colinesterasa, permitiendo que la acetilcolina aumente su biodisponibilidad y duración de acción en las uniones neuromusculares. A causa de este aumento de la cantidad total biodisponible, pueden presentarse síntomas relacionados a la sobreestimulación del sistema nervioso parasimpático, como un aumento de la motilidad del sistema gastrointestinal, hipersecreción, bradicardia, miosis, diarrea e hipotensión, o algunos efectos menos preocupantes que se presentan generalmente al inicio del tratamiento como cefaleas, insomnio y problemas gastrointestinales mínimos⁷¹.

Dentro de esta clase farmacológica, en la actualidad consisten en tres moléculas aprobadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:

2.3.1.1 Donepezilo

El donepezilo es un inhibidor de colinesterasa reversible de acción rápida y central, derivado de la piperidina. El donepezilo está admitido por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve, moderada y grave, no existe evidencia alguna que demuestre la capacidad de alterar la progresión de la enfermedad, sin embargo, puede mejorar la capacidad cognitiva y la conducta, esto se atribuye gracias a la regulación de manera positiva de los receptores nicotínicos en las neuronas corticales que contribuyen a esas propiedades neuroprotectoras. Otro de los usos fuera de la etiqueta son las demencias con cuerpos de Lewy, vascular y asociada a enfermedad de Parkinson, incluso se utiliza en casos de lesiones cerebrales provocadas por algún trauma cerebral⁷².

En cuanto a su dosificación para casos de demencia de leve a moderada, la dosis inicial es 5 mg/día, con la posibilidad de incrementarse de forma paulatina a 10 mg/día durante 4 a 6 semanas, en casos moderados a grave, se incrementa de la misma manera a 23 mg/día, solo con la particularidad de que hayan transcurrido al menos 3 meses como mínimo

con dosis de 10 mg. Es importante mencionar que la administración oral tiene una biodisponibilidad del 100%, y que además existe la administración por medio de parches transdérmicos, el cual se aplica una vez a la semana⁷².

2.3.1.2 Galantamina

La galantamina es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, alcaloide terciario proveniente de la *Galanthus nivalis*, aprobada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. Además, es capaz de funcionar como un potenciador alostérico de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ situados en la terminal presináptica, por lo que facilita la liberación de ACh al espacio sináptico, confiriendo un doble mecanismo de relevancia clínica, al funcionar como un agente colinomimético desencadenando una mayor liberación de ACh⁷³.

La biodisponibilidad de la galantamina es de un 90% vía oral, su dosificación para pacientes con Alzheimer es de 16-24 mg/día en presentaciones de liberación prolongada, que por lo general inicia con 8 mg/día por un periodo mínimo de 4 semanas administradas por vía oral en las mañanas con alimentos, con la posibilidad de ajustar la dosis a 16 mg/día considerando que para el aumento de 24 g/día debe haber transcurrido el mínimo de cuatro semanas nuevamente y debe llevarse a cabo de manera paulatina, todos estos casos tras la respectiva evaluación del paciente. Las presentaciones de liberación inmediata deben administrarse cada 12 horas, acompañadas de alimentos, iniciando de la dosis más baja y ajustar sucesivamente según la respuesta del paciente⁷³.

2.3.1.3 Rivastigmina

La rivastigmina es un inhibidor reversible de las enzimas acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa (BuChE), la cual está aprobada para el tratamiento de la demencia leve a moderada de tipo Alzheimer y tratamiento de la demencia leve a moderada asociada a la enfermedad de Parkinson⁷⁴.

Con respecto a su dosis, la rivastigmina en casos de enfermedad de Alzheimer; demencia leve se administra de 3 a 6 mg/día por vía oral dividido en dos tomas. Por lo general se inicia con 1,5 mg cada 12 horas y se aumenta progresivamente en dosis de 1,5 mg cada dos semanas, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día y en casos de demencia asociada

a la enfermedad de Parkinson se utiliza la misma dosificación. La rivastigmina también cuenta con parches para su administración a través de la piel, pero su dosis máxima varía a 13,3 mg/día⁷⁴.

Es importante tomar en cuenta que la suspensión abrupta de este tipo de medicamentos puede incluso empeorar el deterioro cognitivo de los pacientes, por lo que debe realizarse con precaución para evitar que la enfermedad tome otro curso⁷⁴.

2.4 Antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR)

Los antagonistas o bloqueadores del receptor NMDA de canal abierto no competitivo, son empleados para el tratamiento de la EA y la depresión resistente al tratamiento, estos fármacos optimizan los trastornos cerebrales por medio de mecanismos que involucran modificaciones neuroestructurales y de plasticidad plasmática⁷⁵.

2.4.1 Memantina

La memantina es un antagonista no competitivo del subtipo del receptor de glutamato NMDA que previene la sobreactivación de los receptores de glutamina y facilita la actividad normal, indicado para retrasar la neurotoxicidad coligada a la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos ocasionada por la excitotoxicidad. Esta activación de manera excesiva del NMDAR se asocia con la pérdida o el daño neuronal, que favorece a trastornos neurológicos agudos y crónicos⁷⁶.

La memantina se utiliza comúnmente en combinación con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la dosificación consiste en una dosis inicial de 5 mg/día, con un aumento progresivo de 5 mg cada semana, hasta llegar a la dosis objetivo de 20 mg/día, tomando en cuenta la respuesta del paciente⁷⁶.

2.5 Diabetes mellitus (DM)

La diabetes mellitus es una patología metabólica que involucra niveles elevados anormales de glucosa en el torrente sanguíneo. Esta enfermedad tiene varias categorías, dentro de las cuales se incluyen el tipo 1 y 2, diabetes de inicio en la madurez joven (MODY), gestacional, neonatal y otras causas provocadas por enfermedades endocrinas o el uso de fármacos esteroides. Los subtipos más frecuentes son la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2⁷⁷.

2.5.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por una destrucción de las células beta del páncreas, células las cuales son encargadas de producir la insulina. Esta destrucción está ligada a un proceso autoinmune, por lo que genera niveles absolutos o extremadamente bajos de insulina, con una prevalencia principalmente en niños y adolescentes⁷⁷.

2.5.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La diabetes mellitus tipo 2 involucra un inicio más dañino y de apariencia inofensiva, donde el desequilibrio entre los niveles de insulina y la sensibilidad a la insulina, originan un déficit funcional de insulina, también conocido como resistencia a la insulina. De las causas más frecuentes del desarrollo de este subtipo están la obesidad y el envejecimiento⁷⁷.

2.5.3 Tratamiento

El abordaje farmacoterapéutico de la diabetes es complicado y necesita de múltiples intervenciones para poder lograr un control exitoso de la enfermedad, manteniendo los niveles de glucosa en sangre entre 90 a 130 mg/dL y una hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor al 7%. En el caso de la DM1 el tratamiento esencial es la insulina, mientras que en la DM2 se incluyen distintas clases de medicamentos como las biguanidas como primera línea, las sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, las tiazolidinedionas, los agonistas GLP-1, inhibidores DPP-4, los amilnomiméticos, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y la insulina en casos más avanzados⁷⁷.

2.5.3.1 Inhibidores cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 son agentes antihiper glucémicos que ejercen su acción sobre las proteínas SGLT2 ubicadas en los túbulos contorneados proximales de la nefrona, imposibilitando la reabsorción de glucosa filtrada en el lumen tubular y promover la eliminación de la glucosa a través de la orina. No solo ayudan a controlar los niveles de azúcar en sangre, sino que también ofrecen beneficios en cuanto a protección cardiovascular y renal en pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2⁷⁸.

Estos medicamentos antidiabéticos están siendo investigados por su potencial neuroprotector que puede ayudar a prevenir la enfermedad de Alzheimer, ya que se cree que estos inhibidores SGLT2 ejercen mecanismos neuroprotectores sin limitarse únicamente al

control de los niveles de azúcar, como lo es la mejora del metabolismo de la glucosa y la señalización de la insulina, lo que provoca una reducción de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y el estrés oxidativo, además de que resguardan la integridad de la BHE, frenando el paso de sustancias nocivas, poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que minimizan la inflamación y deterioro de las células nerviosas. Por otra parte, otro de sus beneficios relacionados a la EA es que pueden mejorar la función mitocondrial, siendo capaz de intervenir en la producción y agregación de la patología A β y tau¹⁵.

2.5.3.1.1 Dapagliflozina (DAPA)

La dapagliflozina, inicialmente fue aprobada para la reducción de los niveles de glucosa en sangre, pero en la actualidad es considerada una prometedora opción terapéutica para la enfermedad de Alzheimer³⁰.

2.5.3.1.2 Empagliflozina (EMPA)

La empagliflozina es otro de hipoglucemiantes más comúnmente recetados, aprobado por la FDA en el año 2014 para el manejo y tratamiento de la DM2 como monoterapia o en combinación con otros fármacos antidiabéticos⁷⁹.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En el capítulo presente, se expone el marco metodológico que guía esta investigación, la cual se desarrolla mediante una revisión bibliográfica. Este apartado tiene como objetivo explicar de forma clara el diseño metodológico, los criterios de inclusión de las fuentes, así como la estrategia utilizada para recopilar y examinar los datos, asegurando la rigurosidad y validez del análisis realizado.

El marco metodológico se define como una sección fundamental de una investigación en la que se describe con claridad cómo se abordó el problema planteado, por lo que expone de manera ordenada y sistemática las estrategias, técnicas y procedimientos utilizados, detallando el qué, cómo, con qué, dónde y cuándo del proceso investigativo. Este apartado no solo orienta el desarrollo del estudio, sino que también asegura su validez científica al definir variables, instrumentos y recursos, asegurando la comprensión y posible réplica del estudio en contextos similares⁸⁰.

Según Martínez *et al.* (2013)⁸⁰, la metodología es un instrumento valioso para el desarrollo de actividades académicas y de enfoque científico, debido a que instaura el rumbo correcto de una investigación; propiciando el análisis reflexivo y crítico de los conceptos teóricos que se planean desenvolver en la investigación; orientando la utilización de pasos y procedimientos para la resolución de problemas y propicia el desarrollo de la capacidad crítica en la toma de decisiones.

3.1 Enfoque metodológico

La investigación desde una ruta cualitativa se basa en comprender los fenómenos, explorándolos desde un punto de vista de los participantes en su ambiente natural y relación con el contexto, por lo que la presente investigación adopta este enfoque, al centrarse en el análisis e interpretación de documentos científicos para comprender la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los fármacos dapagliflozina y empagliflozina en la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años, en comparación con la terapia habitual de los inhibidores de colinesterasa⁸¹.

Según Hernández-Sampieri *et al.* (2018)⁸¹, este enfoque se caracteriza por abordar fenómenos complejos en contextos naturales y “emplear métodos inductivos”, donde el investigador desempeña como instrumento principal de análisis al interpretar significados y patrones emergentes del material revisado.

3.2 Tipo de investigación

El tipo de investigación responde a una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Este tipo de estudio consiste en recopilar, organizar, analizar e interpretar de forma crítica la información científica publicada en diversas fuentes, con el propósito de brindar una visión comprensiva y actualizada del estado del conocimiento sobre el tema investigado⁸².

3.3 Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas en esta revisión bibliográfica comprenden artículos científicos publicados en revistas académicas indexadas, disponibles en bases de datos reconocidas, tales como PubMed, Elsevier, Cochrane Library, y como motor de búsqueda adicional Google Scholar. Se incluyeron estudios originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis y otro tipo de revisiones relevantes al objetivo principal de estudio.

La selección de fuentes se guió por criterios de actualidad, pertinencia temática y calidad metodológica, priorizando investigaciones que abordarán los efectos de dapagliflozina y empagliflozina en la progresión de la enfermedad de Alzheimer, así como aquellas que compararán estos efectos con los observados con el uso de inhibidores de colinesterasa. Al ser un tema tan novedoso, la búsqueda de información procedente de fuentes primarias únicamente se dificulta.

3.4 Criterios de búsqueda

Acá se presentan los criterios utilizados para la estrategia de búsqueda bibliográfica en esta investigación. Esta se organizó con base en los tres objetivos específicos del estudio, lo que permitió estructurar la recuperación de información de manera dirigida y precisa.

Para cada objetivo, se definieron tres descriptores clave relacionados con los conceptos fundamentales. Estos descriptores se emplearon como términos de búsqueda en bases de datos científicas reconocidas por su rigurosidad y cobertura en ciencias de la salud, como PubMed, Elsevier y Cochrane Library.

El periodo de estudio seleccionado fue de 2019 a 2024, con el fin de garantizar la inclusión de información actualizada y relevante, especialmente considerando el enfoque emergente del uso de inhibidores SGLT2 en enfermedades neurodegenerativas. Asimismo,

se incluyeron publicaciones en español, inglés y portugués, para ampliar la cobertura de literatura y no restringir la búsqueda únicamente al idioma inglés.

Tabla 4. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idiomas
Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica.	Mecanismos de acción moleculares y celulares	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Inhibidores colinesterasa, dapagliflozina y empagliflozina	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Mitigación daño neuronal enfermedad de Alzheimer	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués

Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica.	Progresión Enfermedad de Alzheimer y Función Cognitiva	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Pacientes tratados con inhibidores colinesterasa	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués

Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.	Perfil de seguridad en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Tratamiento con Inhibidores colinesterasa	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués
	Tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina	PubMed, Elsevier, Cochrane Library	2019-2024	Español/inglés/portugués

Fuente: Elaboración propia, 2024

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Para garantizar la pertinencia, calidad y relevancia de la información analizada en esta revisión bibliográfica, se establecieron criterios específicos de inclusión y exclusión.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artículos en el periodo de 2019 a 2024.	Artículos que no se encuentren en el periodo de 2019 a 2024.
Artículos en idioma español e inglés.	Artículos que no estén en los idiomas español e inglés.
Aquellos artículos cuya población sea mayor de 65 años.	Aquellos artículos cuya población sea menor de 65 años.
Tipos de estudios basado en revisiones de artículos, revisiones sistemáticas, originales, metaanálisis y ensayos clínicos.	Artículos sin disponibilidad libre o que no sean de texto completo.
Artículos relacionados con las variables de estudio.	Artículos de opinión o ensayo académico.
Estudios que incluyan resultados clínicos, efectos adversos, impacto en función cognitiva.	Tesis, editoriales, cartas al editor, comentarios o resúmenes de congresos.
Estudios preclínicos en modelos animales.	Investigaciones que aborden tratamientos farmacológicos distintos a los inhibidores SGLT2 o inhibidores de colinesterasa.

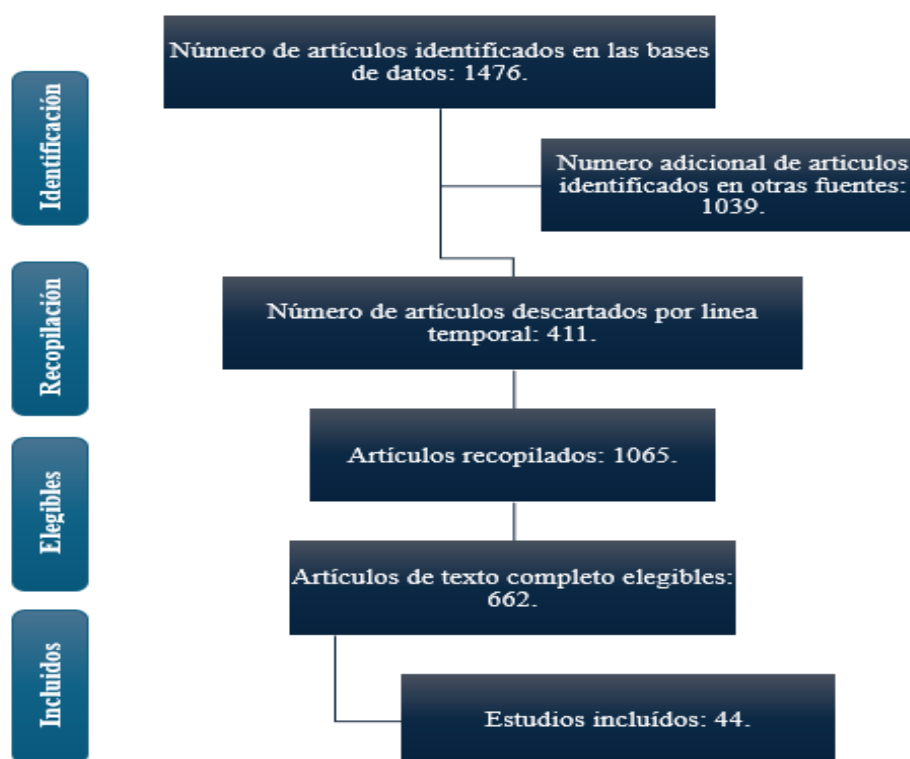
Fuente: Elaboración propia, 2025

Estos criterios permitieron delimitar los estudios seleccionados, asegurando que cumplieran con los requisitos metodológicos y temáticos de la investigación. En los casos en que los artículos revisados incluyeran estudios con poblaciones menores de 65 años, estos fueron considerados únicamente de forma complementaria, con el fin de aportar elementos comparativos y exploratorios al análisis clínico.

3.6 Proceso de selección de la información

El proceso de selección de la información se llevó a cabo mediante una estrategia estructurada y secuencial, que permitió filtrar y depurar los artículos recuperados de acuerdo con los criterios previamente definidos. Esta etapa fue fundamental para asegurar la validez y confiabilidad de los estudios incluidos en el análisis. A continuación, se presenta un diagrama de flujo que detalla las fases seguidas durante la identificación, evaluación y selección final de los artículos científicos considerados en esta revisión.

Figura 5. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda de artículos.



Fuente: elaboración propia, 2025.

Durante el proceso de búsqueda, se identificaron inicialmente 1476 artículos a través de bases de datos especializadas. A estos se sumaron 1039 artículos adicionales provenientes de otras fuentes relevantes (Google Scholar). Posteriormente, se descartaron 411 artículos por no cumplir con el criterio de temporalidad establecido, lo que dio como resultado un total de 1065 artículos recopilados. De estos, 662 cumplieron con los requisitos de elegibilidad para revisión en texto completo. Finalmente, tras una evaluación detallada conforme a los criterios de inclusión y exclusión definidos, se seleccionaron 44 estudios.

Como parte del proceso metodológico, se diseñó y ejecutó un algoritmo de búsqueda sistemático con el fin de identificar la evidencia científica pertinente para cada uno de los tres objetivos planteados (se presenta de forma esquematizada en el Anexo B). Dicho procedimiento se desarrolló a partir de los descriptores detallados en la Tabla 4 y se aplicó de manera diferenciada según cada objetivo específico. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed (PM), Elsevier (E) y Cochrane Library (CC), complementándose con Google Scholar (GS) como fuente adicional.

Para el primer objetivo, en PubMed se identificaron inicialmente tres artículos, los cuales se mantuvieron tras aplicar el filtro de temporalidad (2019–2024); no obstante, únicamente dos cumplieron con el criterio de texto completo elegible. En Elsevier, se recuperaron 138 registros en la búsqueda inicial; posteriormente, la aplicación del criterio temporal permitió descartar 43 publicaciones, resultando en 95 artículos recopilados, de los cuales 33 fueron considerados elegibles por contar con acceso gratuito al texto completo. En el caso de Google Scholar, se identificaron 429 documentos, de los cuales 109 fueron excluidos por no ajustarse al periodo establecido, quedando 320 artículos para revisión, de los cuales 204 cumplieron con los criterios de elegibilidad.

En relación con el segundo objetivo, no se identificaron artículos en PubMed utilizando los descriptores correspondientes. Por su parte, en Elsevier se recuperaron inicialmente 175 artículos, descartándose 56 tras la aplicación del filtro temporal, lo que permitió recopilar 119 publicaciones, de las cuales 46 fueron de texto completo y acceso gratuito. En Google Scholar se identificaron 262 registros, excluyéndose 61 por razones de temporalidad, con un total de 201 artículos recopilados, de los cuales 160 cumplieron con los criterios de elegibilidad establecidos.

Respecto al tercer objetivo, en PubMed se localizó un único artículo que fue excluido al aplicar el criterio de temporalidad, por lo que no se obtuvo literatura elegible en esta base de datos. En Elsevier se identificaron 120 publicaciones iniciales, descartándose 34 por no ajustarse al periodo de estudio, lo que resultó en 86 artículos recopilados, de los cuales 37 fueron considerados elegibles. En Google Scholar se recuperaron 348 documentos, de los cuales 107 fueron excluidos por razones temporales, quedando 241 artículos para evaluación, lo que finalmente permitió seleccionar 180 textos completos elegibles.

Cabe señalar que, en ninguno de los tres objetivos, fue posible identificar artículos pertinentes en la base de datos Cochrane Library mediante los descriptores empleados.

3.7 Clasificación según niveles de evidencia

A continuación, se presenta la clasificación de los artículos seleccionados en el Anexo A según los niveles de evidencia establecidos según el sistema de clasificación GREP-AEDN. Esta clasificación permite valorar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión, asignando a cada uno un nivel de evidencia basado en su diseño y rigurosidad científica.

Tabla 6. Clasificación según niveles de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje
1a	Revisión sistemática con metaanálisis de ECCA	1	3	6.82
1b	Revisión sistemática de ECCA (sin trato estadístico) ECCA de más de 100 pacientes	2		

2b	Estudios experimentales preclínicos en animales o estudios transversales.	2	2	4.55
3	Ensayos clínicos no controlados, estudios de cohortes con control histórico, estudios de casos-control con control histórico y estudios transversales de calidad media.	12	12	27.27
4	Revisión narrativa o revisión sin metodología sistemática, opinión de expertos, estudios preclínicos/observacionales	27	27	61.36
Total		44	44	100%

Fuente: elaboración propia, 2025.

La clasificación de los artículos permitió evidenciar que la mayoría correspondió al nivel de evidencia 4, integrado principalmente por revisiones narrativas y estudios con menor rigor metodológico. Asimismo, una proporción considerable de estudios se ubicó en el nivel 3, correspondiente a investigaciones experimentales en modelos animales o in vitro, que aportaron información relevante en etapas preclínicas. En menor medida, se identificaron estudios con niveles 2b, 1b y 1a, los cuales ofrecieron evidencia de mayor calidad metodológica. Esta distribución reflejó la predominancia de estudios exploratorios, lo que implicó la necesidad de interpretar los resultados con precaución.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se desempeña un papel fundamental al brindar respuestas a las preguntas de investigación planteadas al inicio del estudio, permitiendo así una comprensión más profunda de los fenómenos estudiados. En esta sección, se explorará en detalle los resultados obtenidos a través de técnicas y herramientas analíticas apropiadas, desglosando patrones, tendencias y relaciones que emergen de los datos. Este análisis es esencial para fundamentar las conclusiones y recomendaciones posteriores, y en última instancia, para contribuir al cuerpo de conocimiento en el área de estudio. A lo largo de este capítulo, se desglosarán los hallazgos clave, se presentarán figuras y tablas relevantes, y se destacarán las implicaciones de los resultados en el contexto de investigación.

El análisis se encuentra estructurado conforme a los tres objetivos específicos de la investigación, en la primera sección se abordó la descripción de los mecanismos de acción de los fármacos evaluados, examinando su influencia sobre las rutas metabólicas, inflamatorias, sinápticas y antioxidantes que contribuyen a la neuroprotección. La segunda sección se centró en la comparación de resultados clínicos, reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva, valorando las diferencias en eficacia y consistencia entre los inhibidores SGLT2 y los inhibidores de colinesterasa. Finalmente, la tercera sección analizó el perfil de seguridad de ambos grupos terapéuticos en población adulta mayor, considerando la frecuencia y severidad de los eventos adversos descritos en la literatura científica.

4.1 Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica.

En cuanto a los mecanismos de acción de la dapagliflozina, empagliflozina y los inhibidores de colinesterasa, resulta esencial la comprensión de cómo estos fármacos actúan a nivel molecular y celular para contribuir a la mitigación del daño neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer. El análisis de la literatura científica permitió evidenciar que, aunque cada grupo terapéutico posee un blanco farmacológico distinto, convergen, ofreciendo una base sólida para interpretar la relevancia terapéutica de ambos grupos farmacológicos en la modulación de procesos neurodegenerativos característicos de la EA.

Una revisión menciona en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, la cual está estrechamente vinculada a la disfunción de dicho sistema colinérgico que el mecanismo principal por el cual actúan los inhibidores de colinesterasa, es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, por lo que resulta en un aumento de la acetilcolina disponible en la hendidura sináptica, potenciando la neurotransmisión colinérgica esencial para las funciones cognitivas⁸³.

Esta misma revisión, en cuanto a dapagliflozina y empagliflozina, según Adem *et al.*⁸³ se menciona que los inhibidores SGLT2 han demostrado un efecto neuroprotector a través de la mejora en la función mitocondrial, la conservación de la plasticidad a nivel sináptico y una disminución de la resistencia a la insulina que a su vez disminuye la inflamación y la muerte celular.

El planteamiento de Colavitta *et al.*⁸⁴, relata que la relevancia de la empagliflozina surgió a partir del creciente enfoque en la metabolopatía de la glucosa cerebral, por lo que su mecanismo primario permite la reabsorción de la glucosa, favoreciendo su excreción.

La empagliflozina ha demostrado la capacidad de aumentar los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en modelos murinos db/db, es decir, ratones con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, otorgándoles una mejor garantía en términos de supervivencia y plasticidad neuronal, ya que este BDNF está involucrado en la capacidad de aprendizaje y memoria. Otro estudio comparte los mismos resultados, además de señalar que es capaz de disminuir de manera generalizada los niveles de A β soluble e insoluble en regiones como la corteza y el hipocampo de ratones APP/PS1xd/db⁸³.

Hierro-Bujalance *et al.*²² también menciona en su investigación de modelos murinos mixtos, que la empagliflozina a nivel bioquímico es capaz de reducir las especies de amiloide beta solubles e insolubles (fracción fórmica), A β 40 y A β 42 respectivamente, en la corteza, y en menor medida en el hipocampo, postulando que la acción antiamiloide puede estar conexa tanto al control metabólico, como el efecto antioxidante. La empagliflozina según Jasleen *et al.*⁸⁵ fue asociada con la disminución en la concentración de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), contribuyendo a la disminución de la inflamación

a nivel del encéfalo, considerado como un proceso patológico subyacente que promueve la neurodegeneración.

Otra revisión acompaña la idea anterior, Andreea *et al.*⁸⁶ establece que la empagliflozina fue investigada por los efectos en la mitigación del daño neurológico, exponiendo la capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica y lograr alcanzar una concentración cerebral significativa. Por lo que en modelos de isquemia/reperfusión cerebral la empagliflozina demostró la capacidad de reducir la apoptosis neuronal y el tamaño del infarto, operando a través de la vía de señalización HIF-1/VEGF correspondientes al factor inducible por hipoxia-1 y el factor de crecimiento endotelial vascular, respectivamente, los cuales Jasleen *et al.*⁸⁵ mencionó que son importantes para la neurogénesis.

Estudios preclínicos también indicaron que la empagliflozina, amenoró la patología de la EA, al estrechar la densidad de las placas seniles y la fosforilación de la proteína tau en modelos que utilizaron ratas, por lo que se asocia a la mejora de la memoria y la capacidad de aprendizaje. Mientras que en el caso de dapagliflozina, se enmarca en los efectos pleiotrópicos de los inhibidores SGLT2, que incluyen los efectos antiinflamatorios, antioxidativos y ateroprotectores, capacitado para abordar la resistencia a la insulina asociada en la enfermedad de Alzheimer⁸⁶. En otro ensayo clínico, la empagliflozina fue mencionada en el contexto de retinopatía diabética y sus efectos moleculares, los cuales tienen implicaciones en la neuroprotección, según Maneu *et al.*⁸⁷ donde se reportó la disminución de la quinasa II dependiente de Ca^{+2} /calmodulina (CaMKII), dicha modulación se consideró esencial para la viabilidad celular, ya que un exceso o una disminución de calcio en el interior de la célula puede desencadenar la cascada apoptótica, resultando en la muerte neuronal, el proceso característico de las enfermedades neurodegenerativas.

Arab *et al.*⁸⁸ en su artículo que utilizó como modelo animal de ratas albinas Wistar con deterioro cognitivo estimulado por cadmio, menciona la acción tras la administración de la dapagliflozina incluyó la inactivación de la enzima proapoptótica y multifuncional glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK-3 β), la cual se debe a la regulación al alza de la expresión de p-GSK-3 β (Ser9). Este mecanismo resultó esencial, ya que no solo contribuye a la fosforilación de la proteína tau, sino que también se asocia con la anulación de la acetilcolina, “la producción del péptido amiloide beta y el daño mediado por el péptido A β ”,

según Hu *et al.*⁸⁹, perfeccionando lo planteado por Arab *et al.*⁸⁸. Por lo tanto, provocó un aumento de los niveles de acetilcolina en el hipocampo y disminuyó la acción enzimática de la acetilcolinesterasa, paralelamente la promoción de la autofagia mediada por AMPK/mTOR, una baja del marcador de autofagia impedida por SQSTM-1/p62, la activación de una respuesta antioxidante proteína sirtuina 1 (SIRT1) y la expresión proteica nuclear Nrf2 junto con señales posteriores como la hemooxigenasa (HO-1) y glutatión peroxidasa (GPx)⁸⁸, complementando estos hallazgos, Entezari *et al.*⁹⁰, reportaron que la dapagliflozina logró potenciar la expresión de AMPK para regular de manera negativa el inflamoma NLRP3, suprimiendo así uno de los principales mecanismos proinflamatorios sistémico implicados en el daño neuronal.

La vía diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) se ha observado en estudios anteriores que presenta una disminución con el envejecimiento en modelos con EA, por lo que Singh *et al.*⁹¹ describió que la dapagliflozina, es capaz de restaurar la vía objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) por medio de un mecanismo sensible a nutrientes, esta vía juega un papel crucial, en el sentido que se encarga de regular el crecimiento, la diferenciación y la interconectividad de las neuronas. Además de favorecer en la activación de la captación de glucosa y reducir los niveles plasmáticos, la activación de mTOR contribuyó a la mitigar de la excitotoxicidad neuronal, lo que posteriormente se asoció con una disminución del potencial de hiperfosforilación de tau y una menor acumulación de A β ⁹¹.

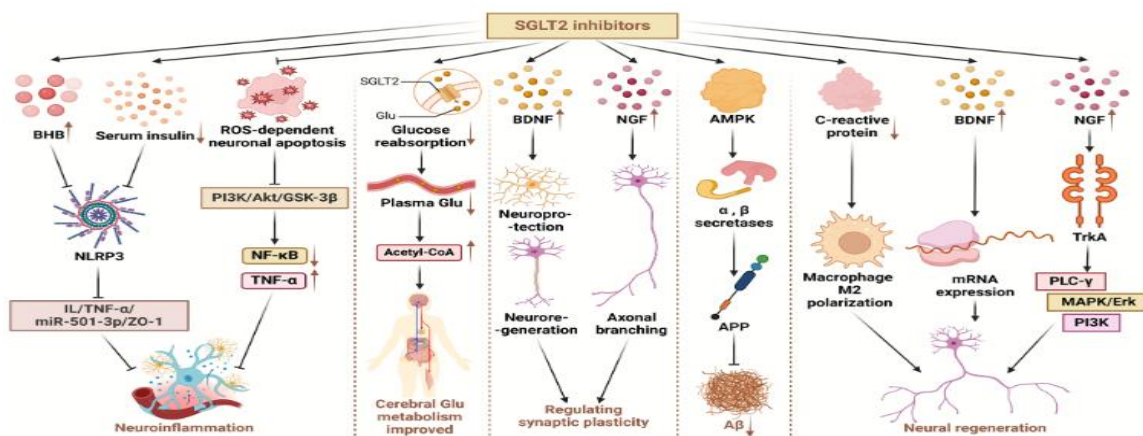
Retomando la idea anterior, estos inflamomas de proteína 3 asociada al dominio de pirina del receptor tipo NOD (NLRP3) son esenciales a nivel del sistema inmune, por lo que su desregulación propicia la enfermedad de Alzheimer, siendo los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 capaces de mitigar la neuroinflamación mediante la supresión de esta, que a su vez produjo un aumento de β -hidroxibutirato sérico y la reducción de la insulina sérica, inhibiendo el eje NLRP3/IL-1/TNF- α /miR-501-3p/ZO-1, según reporta Mei *et al.*³¹. Mientras que Riemma *et al.*⁹² reportó que la empagliflozina tuvo el potencial de mitigar la inflamación y la activación de macrófagos a través de la regulación negativa JAK2/STAT1, de manera específica, suprimió de igual manera la activación del inflamoma NLRP3. En conjunto, estos estudios explicaron los mecanismos de ambos fármacos para lograr modular una respuesta inmune y metabólica del organismo, atenuando

de tal manera la inflamación tanto local como sistémica en el sistema nervioso central, siendo el NLRP3 un punto de convergencia terapéutico.

Saeed *et al.*⁹³, estableció en su revisión de modelos animales, que la dapagliflozina también puede mitigar el daño neuronal a través de otro control de la inflamación, demostrando dicho efecto al disminuir el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) en el encéfalo y más específico, a nivel del hipocampo. De la misma forma, se redujo la concentración de varios marcados inflamatorios como las interleucinas IL-1 β , IL-8 e IL-18, el factor de crecimiento transformante beta 1 y la cascada TLR4/RAGE/HMGB1 que conllevan a la transcripción de y secreción de citoquinas inflamatorias. En conjunto estas evidencias sugieren la modulación de rutas inmunometabólicas que podrían representar un mecanismo central en la neuroprotección inducida por los iSGLT2, sirviendo como un punto de partida para explorar otros efectos complementarios en la prevención de la degeneración de las células nerviosas.

La figura 6, expone de forma esquemática los procesos moleculares y celulares subyacentes a la regulación de la supervivencia neuronal mediado por los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, esta representación resultó particularmente relevante en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, ya que integró la acción multifactorial de los fármacos sobre las rutas metabólicas, inflamatorias y sinápticas vinculadas a la neuroprotección.

Figura 6. Mecanismos subyacentes a la regulación de la supervivencia neuronal por lo inhibidores SGLT2.



Nota: imagen obtenida de la referencia³¹.

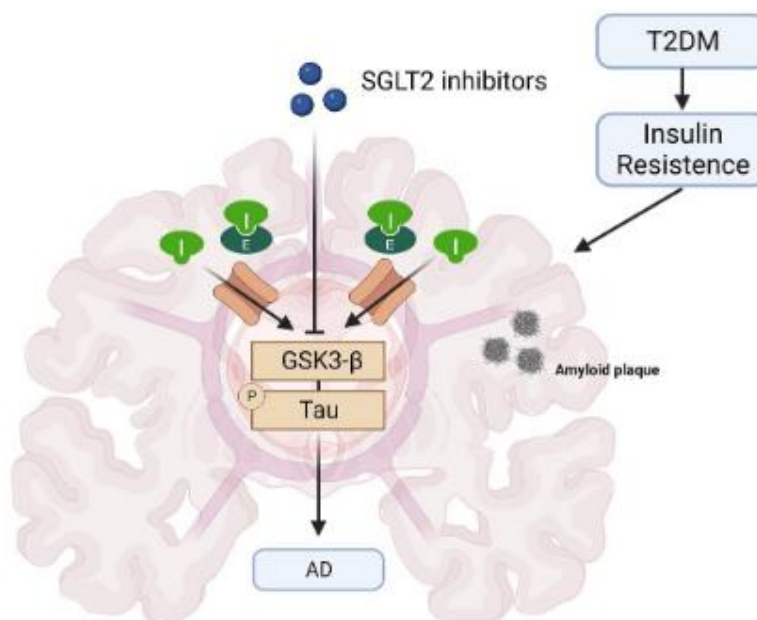
Tal y como se ilustra en la Figura 6, los inhibidores SGLT2 tienen la capacidad de actuar sobre múltiples vías fisiológicas que, en conjunto, favorecen la supervivencia y regeneración neuronal. En ella se integraron efectos antiinflamatorios, antioxidantes, metabólicos y neurotróficos atribuidos a estos fármacos, destacando su capacidad para modular rutas celulares clave, con el fin de optimizar el metabolismo energético cerebral y promover la regeneración sináptica. Esta síntesis gráfica es importante, es fundamental para visualizar de manera conjunta cómo la acción de estas moléculas trasciende de su función hipoglucemiante.

Con respecto a lo anterior, Entezari *et al.*⁹⁰ también menciona esta proteína quinasa activada por AMP, tiene la capacidad de disminuir dicha acetilación de la proteína tau a través de la respuesta antioxidante de SIRT1 y a pesar de que el reporte fue en pacientes diabéticos, esta misma activación de AMPK se asoció con la degradación de placas A β , Eshraghi *et al.*⁹⁴ respalda la idea de que estos inductores de autofagia son de los principales mecanismos de limpieza intracelular responsables de la eliminación de proteínas agregadas y orgánulos dañados, siendo un proceso clave para la neuroprotección.

Otros autores, como Ibrahim *et al.*²⁴ defienden este criterio basados en modelos murinos con Alzheimer, resaltando esta capacidad de la dapagliflozina a través de la señalización LKB1/AMPK/SIRT1 a nivel del hipocampo, registrándose una elevación significativa en la relación AMP/ATP crucial para poder lograr la activación alostérica de la quinasa de proteína activada por monofosfato de adenosina (AMPK), incrementando también su fosforilación en treonina en la posición 172 de la subunidad catalítica alfa (Thr 172). Conjuntamente la dapagliflozina invalidó la depresión inducida en la expresión de la quinasa B1 del hígado (LKB1) independientemente de la sirtuina 1, sugiriendo una fosforilación directa por parte de LKB1, por lo que los efectos de esta vía (LKB1/AMPK/SIRT1) están asociados directamente a esta modulación de las vías metabólicas y de limpieza celular²⁴.

Con el fin de facilitar la comprensión de lo expuesto por Arab *et al.*⁸⁸ y Hu *et al.*⁸⁹, se presenta a continuación en la Figura 7, los mecanismos por los que los inhibidores SGLT2 mejoran la cognición a través de la barrera hematoencefálica en las enfermedades neurodegenerativas.

Figura 7. Mecanismos por los que los inhibidores SGLT2 mejoran la cognición a través de la barrera hematoencefálica en las enfermedades neurodegenerativas.



Fuente: imagen obtenida de la referencia⁸⁹.

Dicha imagen sintetizó cómo la intervención de los iSGLT2, para el interés de la investigación dapagliflozina y empagliflozina, podría interrumpir esta cascada patológica al disminuir la actividad de GSK-3 β , lo que contribuiría a lo anterior mencionado sobre la reducción de la agregación de tau y A β . Conjuntamente, Saeed *et al.*⁹³ rescata esta idea en su revisión, mencionando que la dapagliflozina además de reducir la actividad de GSK-3 β , es capaz de promover la vía de señalización Wnt/ β -catenina/LEF, incrementando los niveles de la proteína de unión al elemento de respuesta AMP cíclico (CREB), la calmodulina y la proteína quinasa tipo IV dependiente de calcio/calmodulina (CaMKIV), factores que brindan defensa contra la muerte neuronal estimulada por APP.

En otras instancias, Dong *et al.*⁹⁵ indica que en su estudio anterior, que la dapagliflozina puede actuar sobre la médula ventrolateral rostral (RVLM) y afectar el flujo simpático de las células nerviosas preganglionares simpáticas al núcleo intermediolateral de la médula espinal (IML), suscitando la actividad de parte del sistema parasimpático vinculado a una regulación de la actividad autonómica central. Riemma *et al.*⁹² suma como aporte que

la dapagliflozina promueve la polarización de macrófagos M1, los cuales ya han demostrado que son proinflamatorios asociados al deterioro cognitivo y a la pérdida neurológica, hacia el fenotipo M2; caracterizado por su actividad antiinflamatoria y la capacidad de promover la reparación tisular.

Resultó relevante considerar que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, se expresan en regiones del sistema nervioso central, incluyendo la parénquima cerebral y la barrera hematoencefálica, en estudios previos se ha demostrado que el SGLT2 también se expresó en células endoteliales y epiteliales del plexo coroideo, así como en regiones del tronco encefálico, hipotálamo, amígdala y núcleo del tracto solitario, lo cual sugirió un posible papel neurofisiológico⁹⁵. Por lo que la Tabla 7, mostrada a continuación, presenta los parámetros determinantes de la permeabilidad, proporcionando una base comparativa entre la empagliflozina y la dapagliflozina para interpretar la relevancia en la modulación de procesos moleculares y celulares vinculados a la neuroprotección.

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas relacionadas a la capacidad de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de atravesar la barrera hematoencefálica.

Propiedad	Dapagliflozina	Empagliflozina	Umbral de penetración de la BHE
Peso molecular (Da)	408.88	450.91	450
pKa	12.57	12.57	7,5-10.5
HBA	6	7	≤ 7
HBD	4	4	≤ 3
logP _{oct}	2.11	2.51	≤ 5.0

Fuente: elaboración propia, basada en la referencia⁹⁵.

“Los inhibidores SGLT2- son fármacos liposolubles con bajo peso molecular como indica su estructura química”, indicó Dong *et al.*⁹⁵ en su artículo de revisión, tal y como se puede visualizar en la tabla 7, donde ambas moléculas presentaron un peso molecular cercano

al umbral de 450 Daltons, siendo ligeramente inferior la dapagliflozina, lo que favorece a su potencial de difusión pasiva a través de la barrera hematoencefálica. El valor de la pKa (12.57) en ambos compuestos señala la baja ionización en condiciones fisiológicas, otorgándole permeabilidad lipofílica, así mismo, el número de aceptores y donadores de puentes de hidrógeno (HBA y HBD) se mantuvo dentro o muy próximo a los límites adecuados para una adecuada penetración al sistema nervioso central. Finalmente, los valores de logP octanol-agua evidenciaron un balance óptimo entre la hidrofobicidad y solubilidad de ambas moléculas, confiriéndole la capacidad de difusión a través de las membranas fisiológicas, siendo ligeramente superior la empagliflozina en comparación con la dapagliflozina. Dicho comportamiento explicaría los efectos neuroprotectores observados en estudios experimentales, asociados a la mejora del rendimiento cognitivo y la reducción del estrés oxidativo cerebral, gracias al aumento de la permeabilidad de la BHE en condiciones neurodegenerativas o enfermedades crónicas⁹⁵.

Sin embargo, el estudio de Mowaka *et al.*⁹⁶ establece todo lo contrario, el cual se llevó a cabo en ratas comprobó que ninguna de las moléculas se detectaron en el tejido cerebral, sugiriendo en caso contrario la incapacidad de poder cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que atribuyó que los efectos neuroprotectores resultaban por medio de mecanismos indirectos, ya que la dapagliflozina, empagliflozina y otro inhibidor SGLT2, mostraron afinidad por el transportador nucleósido equilibrador humano 1 (hENT1), lo que conlleva a un aumento de la concentración de adenosina extracelular en plasma, y subsecuentemente podría aumentar en el cerebro. Este incremento de adenosina llevó a la hipótesis que lograba desencadenar impactos citoprotectores sobresalientes y mejoras a nivel cognitivo a través de la ruta de señalización cAMP/p-CREB/Bcl2, la cual además se descubrió que la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) media las respuestas de inflamación e interrumpe la apoptosis de las neuronas, al mismo tiempo la inhibición de hENT1 podría restaurar la protección neural al provocar una mejora de la irrigación cerebral al incrementar la síntesis de óxido nítrico⁹⁶.

En contraposición, Omari *et al.*⁹⁷ en su revisión postuló que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 al ser liposolubles, eran capaces de atravesar la BHE, mediante un mecanismo de transcitosis, permitiendo así la modulación de receptores a nivel del sistema nervioso central y manifestando los tal deseados efectos neuroprotectores.

La perspectiva a través de ambos enfoques da paso a una controversia sobre la permeabilidad cerebral de los iSGLT2, por lo que se pudo considerar un tema abierto dentro de la literatura científica, sin embargo, ambos coinciden en que, independientemente del acceso al SNC, estos fármacos logran ejercer efectos neuroprotectores, consolidando el potencial terapéutico a través de distintos mecanismos.

No obstante los inhibidores de SGLT2 disminuyeron la carga de la microglía y las especies reactivas de oxígeno (ROS) mermando la fuga de la BHE que resultan en factores estresantes subyacentes que exacerban el daño neuronal en la EA como lo son la inflamación y el estrés oxidativo⁸⁶. Igualmente se observó que estos agentes potencian la expresión de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, neutralizando estas ROS y protegiendo a las neuronas del daño oxidativo según menciona Hung *et al.*¹⁵ en su revisión.

En cuanto a los mecanismos moleculares y celulares de los inhibidores de colinesterasa, donde se incluyen fármacos como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, se basan en el aumento de los niveles de acetilcolina en el espacio sináptico tras la inhibición de enzimas capaces de degradar el neurotransmisor como lo son la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa (BChE), por lo que la prevención de la degradación a los dos principales residuos, como colina y el acetato es capaz de mejorar dicha transmisión colinérgica⁹⁸.

El donepezilo, ofrece mecanismos neuroprotectores que trascienden la inhibición colinérgica, sugiriendo un papel molecular y celular en la neuroprotección, asociado a una reducción de las citocinas proinflamatorias, la reducción del daño ocasionado por el estrés oxidativo al estimular las isoformas neuroprotectoras de la acetilcolinesterasa e intervenir en la inhibición de varios parámetros comprometidos en la excitotoxicidad inducida por el glutamato⁹⁸, además Colavitta *et al.*⁸⁴ agrega que el donepezilo previene la neuroinflamación provocada de manera experimental por medio de la vía $\alpha 7$ -nAChRs/fosfatidilinositol-3-quinasa-Akt (PI3K-Akt).

Ongnok *et al.*⁹⁹ en su artículo postuló que el donepezilo confirió una neuroprotección integral, actuando como un regulador multifocal, además de presentar esta característica optimización de la neurotransmisión colinérgica, es capaz de revertir la sobreexpresión de

ARN mensajero (ARN_m) de citocinas proinflamatorias clave, tales como el TNF- α y el IL-6, ya anteriormente mencionadas.

Por otra parte, la rivastigmina según el artículo de Chhimpa *et al.*⁹⁸ no está claro, y se basa en una hipótesis que relata la inhibición dual de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, tras el acople en el sitio estérico de la AChE ocasionado la hidrólisis en especies fenólicas con una vida media de eliminación bastante corta. Finalmente la galantamina posee la particularidad de tener la afinidad de unirse a los receptores colinérgicos tipo nicotínicos, además de su capacidad de inhibir la colinesterasa⁹⁸, según la revisión de Colavitta *et al.*⁸⁴, esta molécula tiene la capacidad de actuar como un agonista alostérico capaz de inhabilitar la apoptosis inducida por el amiloide beta potenciando la neurotransmisión.

Sin embargo, la limitación fundamental de esta clase de fármacos es que a pesar de que proporcionan un alivio sintomático y controlan los síntomas de la demencia y el deterioro cognitivo, no son capaces de alterar, detener o revertir el curso de la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

4.2 Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica.

Adeem *et al.*⁸³ menciona que en resultados clínicos reportados, se señaló que los pacientes diabéticos tratados con esta clase de fármacos, mostraron una disminución aproximada del 42% en la incidencia del deterioro cognitivo, ubicando a la dapagliflozina con un mayor efecto neuroprotector, seguido de la empagliflozina. Este hallazgo fue consistente en estudios longitudinales con poblaciones de adultos mayores, en los cuales el tratamiento prolongado (por tres años o más) se vinculó, con un mejor rendimiento en pruebas neuropsicológicas estandarizadas como el Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), lo que sugiere un posible enlentecimiento en el deterioro cognitivo y una preservación parcial de la memoria funcional. Paralelamente, a modo de complemento, Mei *et al.*³¹ en ensayos y estudios prospectivos encontró que en adultos mayores frágiles con DM2, la empagliflozina mejoró la Evaluación Cognitiva de

Monteral (MoCA) y parámetros funcionales a corto plazo (1 mes de tratamiento), por lo que esta señal clínica sugiere un posible enlentecimiento de la progresión.

En relación con la progresión de la enfermedad y el riesgo de demencia, los hallazgos poblacionales complementaron los resultados clínicos previos. En un estudio de cohorte poblacional de Ontario con 106 903 nuevos usuarios (≥ 66 años), Wu *et al.*¹⁰⁰ el uso de las gliflozinas, se asoció con una reducción del 20% de los riesgos de demencia incidente, exteriorizado concretamente una razón de riesgos (aHR) de 0,80; y un intervalo de confianza (IC) de 95% 0,71-0,89, destacando nuevamente la dapagliflozina.

Otros resultados de estudios observacionales respaldaron estos hallazgos, como el caso de Taiwán con disminución en un 11% (aHR 0,89; IC95% 0,82–0,96) presentando una mayor evidencia en varones y rango etarios de 40 a 69 años, mientras que en personas mayores de 70 años perdió significancia según el estudio de Siao *et al.*¹⁰¹, y un 35% (HR 0,65; IC95% 0,58–0,73) en Corea en un estudio de cohorte a mayor escala, ambas disminuciones relacionadas al riesgo de desarrollo de demencia, mientras que un estudio de Hong Kong reportó un menor riesgo de demencia de nueva aparición en comparación con terapias de inhibidores DPP-4 según Hung *et al.*¹⁵. Sumando que en pacientes diabéticos con fibrilación auricular, los iSGLT2 se vincularon con una reducción de un 44% en el riesgo de demencia vascular (HR: 0.44, 95% CI: 0.24–0.82)¹⁵. En conjunto estas asociaciones, si bien son observacionales, coincidieron con señales consistentes de efecto clínico sobre la trayectoria cognitiva y la progresión de la demencia, sin embargo, la ausencia de ensayos directos frente a inhibidores de colinesterasa y de mediciones neuropsicológicas estandarizadas impidió ultimar superioridad clínica en cognición o calidad de vida. En este mismo sentido, al profundizar sobre los factores metabólicos que podrían explicar la trayectoria cognitiva observada en pacientes, algunos estudios destacaron que los beneficios clínicos asociados a los iSGLT2 no solo se reflejaron en las puntuaciones cognitivas, sino que también en las reducciones metabólicas que históricamente se han vinculado con el deterioro neuronal.

Como se señaló en la investigación de Siao *et al.*¹⁰¹ el grupo con inhibidores SGLT2 presentó menores tasas de complicaciones diabéticas; hipoglucemias, neuropatía, nefropatía, y retinopatía, dado a que las hipoglucemias, el daño microvascular y la carga inflamatoria se

ha vinculado con el deterioro cognitivo, esta reducción de eventos metabólicos y vasculares ofreció un mecanismo plausible para el menor riesgo de demencia. Sin embargo, la falta de datos de laboratorio o parámetros de función renal, así como la falta de adherencia y de medidas cognitivas estandarizadas impidió cuantificar cuánto de la asociación dependió de este control glucémico, pleiotropía farmacológica o confusión residual¹⁰¹. A pesar de las limitaciones metodológicas, la literatura complementaria amplió el panorama clínico al mostrar que tales podrían no restringirse al control metabólico, sino también extenderse a poblaciones susceptibles y comorbilidades avanzadas.

También se observó una vinculación con la empagliflozina dirigida a la mejora significativa del deterioro cognitivo en pacientes ancianos frágiles con diabetes tipo 2, que padecían de enfermedad renal crónica (CKD), también en pacientes adultos mayores con DM2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), pero con beneficio adicional en cuanto al rendimiento motriz tras un mes de tratamiento³¹. Estas observaciones llevaron a explorar con mayor detalle atributos farmacocinéticos y farmacodinámicos que podrían sustentar estas mejoras, particularmente en relación con la capacidad de ambos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 para alcanzar concentraciones cerebrales efectivas o modular vías neuroquímicas específicas.

Pawlos *et al.*¹⁰² en su revisión, diferenció que la inhibición de acetilcolinesterasa *in silico/in vivo*, sería más plausible con empagliflozina que con dapagliflozina, por la relación entre las concentraciones cerebrales estimadas y las constantes de inhibición (K_i). En la Tabla 8 se presentó la comparación de las principales efectos pleiotrópicos descritos para la dapagliflozina y empagliflozina. A nivel farmacocinético estos datos mostraron una adecuada liposolubilidad que favoreció su paso a través de la barrera hematoencefálica, con una relación cerebro/suero estimada entre 0.3 y 0.5, tal y como se observa en la Tabla 8.

Tabla 8. Comparación de los efectos pleiotrópicos de dapagliflozina y empagliflozina.

	Dapagliflozina	Empagliflozina
Relación cerebro/suero	0.3	0.5
Concentración cerebral estimada	0.3 μ M	0.5 μ M

Inhibición de Acetilcolinesterasa	K_i 22.02 μ M	K_i .0177 μ M
--------------------------------------	---------------------	---------------------

Fuente: elaboración propia , basada en la referencia¹⁰².

En la Tabla 8 se presentó la comparación de las principales efectos pleiotrópicos descritos para la dapagliflozina y empagliflozina. A nivel farmacocinético estos datos mostraron una adecuada liposolubilidad que favoreció su paso a través de la barrera hematoencefálica, con una relación cerebro/suero estimada entre 0.3 y 0.5, lo cual se traduce en concentraciones cerebrales de 0.3 μ M y 0.5 μ M, respectivos de dapagliflozina y empagliflozina determinadas para alcanzar la inhibición de la acetilcolinesterasa. Con respecto a la inhibición de la AChE, la empagliflozina presentó una potencia inhibitoria significativamente superior (K_i = 0177 μ M) en comparación con dapagliflozina (K_i = 22.02 μ M), por lo que no se esperaría una inhibición significativa o bien no alcanzó la concentración necesaria para el correcto efecto inhibitorio¹⁰².

A partir de estos parámetros farmacocinéticos y bioquímicos, los estudios preclínicos permitieron profundizar en cómo estas diferencias podrían traducirse en efectos sobre la estructura y función neuronal.

Los estudios preclínicos han ofrecido un marco idóneo para examinar los efectos de ambas moléculas sobre parámetros cognitivos, inflamatorios y estructurales. Es por eso que dentro de los resultados preclínicos, destacó que la empagliflozina produjo un aumento en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en modelos murinos de diabetes, obesidad y enfermedad de Alzheimer, acompañado de una disminución en los marcadores de inflamación y apoptosis neuronal⁸³. Estos efectos se asociaron con una mejora significativa en la plasticidad sináptica y en la actividad mitocondrial, respaldando la hipótesis de un efecto neuroprotector⁸³. A nivel histopatológico, estos modelos transgénicos tratados con empagliflozina mostraron una reducción en la carga amiloide beta y en la fosforilación patológica de la proteína tau⁸³.

Si bien no se reportaron medidas directas de calidad de vida, la preservación de este estado funcional inferida a partir de la reducción del riesgo de demencia y las mejoras en las puntuaciones cognitivas, indirectamente apunta a un mantenimiento de la autonomía y el bienestar de la población adulta mayor.

Con base en estos resultados iniciales, otras investigaciones preclínicas continuaron evaluando el desempeño comparado de dapagliflozina y empagliflozina bajo modelos experimentales más específicos, lo que permitió atribuir de manera más precisa su contribución en la restauración de la función cognitiva.

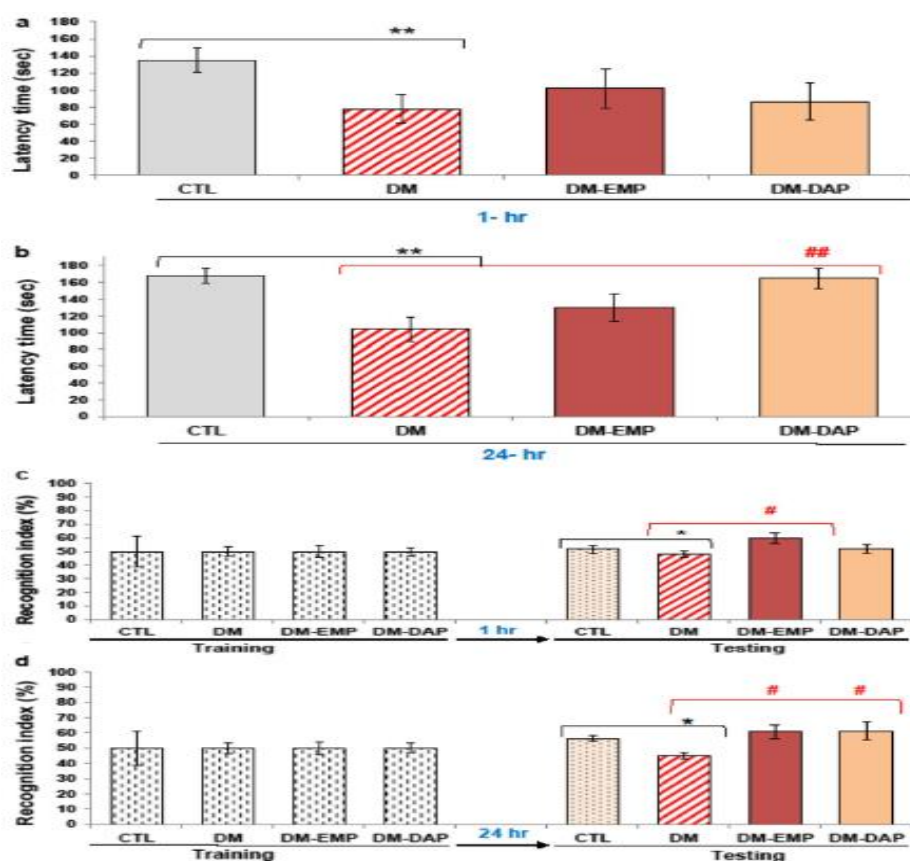
En la revisión de Hazar-yavuz *et al.*¹⁰³ la información recopilada se basó en un estudio preclínico de Alzheimer esporádico inducido por estreptozotocina intracerebroventricular (icv-STZ) en ratas Wistar, asignadas a cuatro grupos; control, icv-STZ, icv-STZ + dapagliflozina y icv-STZ + galantamina. Las intervenciones realizadas comenzaron el día uno y se mantuvieron a lo largo de 21 días, con evaluación conductual por campo abierto, el reconocimiento de objetos novedosos (NORT), evitación pasiva (PAT) y el laberinto acuático de Morris (MWM). Con respecto a la función cognitiva la dapagliflozina mitigó de forma significativa el déficit de memoria a corto plazo en NORT, por lo que aumentó el índice de discriminación y la preferencia por el objeto novedoso frente a los otros grupos, sugiriendo recuperación de la memoria episódica no espacial, con lo que al menos en esta prueba resultó ser comparable o bien superior al inhibidor de colinesterasa¹⁰³. Con lo que respecta las pruebas de MWM, el tratamiento de dapagliflozina logró acortar los tiempos de aprendizaje durante los días de entrenamiento y mejoró la búsqueda del objetivo en la prueba de transferencia, revirtiendo el compromiso de la memoria espacial que a causa de la administración de icv-STZ, había prolongado la latencia para localizar la plataforma y la permanencia en el cuadrante objetivo¹⁰³. El grupo tratado con galantamina también mostró mejoría frente a la estreptozotocina intracerebroventricular, posicionando a ambos como tratamientos capaces de atenuar dicho deterioro, a pesar de esto, el efecto devastador de STZ fue revertido únicamente a la dapagliflozina¹⁰³.

En contraste con la memoria aversiva evaluada por PAT no evidenció diferencias significativas en los grupos tratados¹⁰³. En conjunto, estos resultados preclínicos respaldaron el potencial terapéutico de las gliflozinas como agentes neuroprotectores, aportando evidencia para avanzar a la evaluación de sus efectos en modelos clínicos y poblaciones humanas.

El estudio experimental de Piątkowska-Chmiel *et al.*¹⁰⁴, de igual manera utilizó estreptozotocina, pero acompañado de fructosa para evaluar el deterioro cognitivo en ratas

asociado a la diabetes, donde se encontró ambas moléculas (dapagliflozina y empagliflozina) mostraron capacidad para mejorar el deterioro cognitivo. En particular, la empagliflozina tras 14 días de administración mejoró la memoria de reconocimiento de corto y largo plazo, mientras que la dapagliflozina mostró un efecto especialmente marcado sobre la memoria a largo plazo¹⁰⁴. En la figura 8 se presentaron estos efectos de empagliflozina y dapagliflozina sobre los déficits cognitivos inducidos por la diabetes, evaluados por medio de paradigmas conductuales ampliamente utilizados en la investigación preclínica como la prueba de evasión pasiva (PA) y el test de reconocimiento de nuevos objetos (NOR). Ambas permitieron valorar de manera complementaria la memoria aversiva y la memoria de reconocimiento, con el fin de determinar si la administración de los inhibidores SGLT2 podría revertir o atenuar el deterioro cognitivo generado por la administración de la estreptozotocina y la fructosa.

Figura 8. Efecto de la empagliflozina y la dapagliflozina sobre los déficits neuroconductuales inducidos por la diabetes.



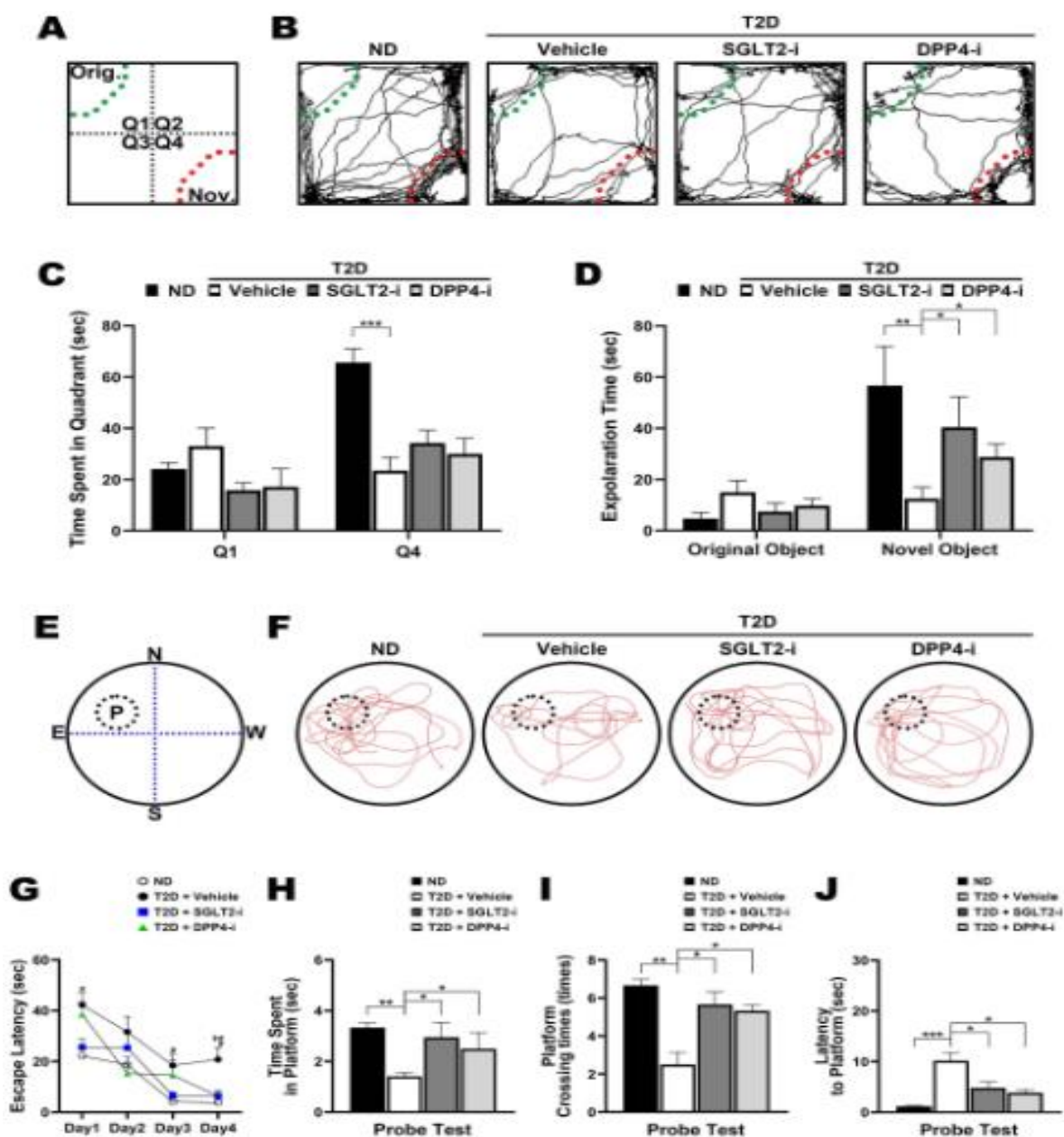
Fuente: imagen obtenida de la referencia¹⁰⁴.

En los paneles (A) y (B), correspondiente a la prueba de evitación pasiva, se observó que los ratones diabéticos presentaron una reducción significativa de la latencia al ingresar al compartimento asociado con el estímulo aversivo, lo cual reflejó una alteración en el aprendizaje y la memoria de evitación. Evidente tanto en la primera hora como a las 24 horas posteriores. Tras la administración de empagliflozina y dapagliflozina se modificó esta trayectoria de deterioro, aunque con magnitudes distintas. En el caso de empagliflozina mostró una latencia con un incremento moderado frente al grupo diabético, mientras que la dapagliflozina generó una recuperación más marcada, principalmente en la evaluación de las 24 horas, donde alcanzó valores significativamente superiores en comparación con los animales diabéticos sin tratamiento (control; CTL)¹⁰⁴.

Lo que respecta a (C) y (D), los paneles mostraron los resultados del test NOR, durante la fase de entrenamiento, los grupos no evidenciaron diferencias en la exploración inicial de los objetos, lo que indicó que las alteraciones observadas posteriormente no se debieron a variaciones en la locomoción o la motivación¹⁰⁴. En la fase de prueba los ratones diabéticos exhibieron un índice de reconocimiento reducido, permaneciendo por debajo del umbral de reconocimiento, lo cual indicó un déficit en la memoria de reconocimiento asociado a esta comorbilidad, lo cual es un componente crítico en el deterioro cognitivo. Tras el tratamiento de empagliflozina, mejoró de forma significativa el rendimiento a corto y largo plazo, elevando su índice de reconocimiento respecto al grupo diabético. Por su parte, la dapagliflozina mostró un efecto más notorio en ambas evaluaciones, alcanzando valores cercanos al grupo control¹⁰⁴.

En el artículo de Sim *et al.*²⁷ se evaluó en un modelo murino de diabetes tipo 2 asociada a EA, los hallazgos se interpretaron como una mejoría de la memoria espacial y del aprendizaje, que en un escenario clínico se traduciría en una posible ralentización del deterioro cognitivo, en contraste a la estabilidad limitada y predominante sintomática que ofrecen los inhibidores de colinesterasa. La Figura 9, resumió de manera gráfica estos resultados, con fin de interpretar la evolución de la función cognitiva.

Figura 9. Efectos de los iSGLT2 e iDPP-4 sobre el aprendizaje de la memoria.



Fuente: imagen obtenida de la referencia²⁷.

Este estudio incluyó dos pruebas conductuales ampliamente utilizadas para valorar la memoria dependiente del hipocampo en modelos experimentales como la prueba de reconocimiento de objeto novedoso y el laberinto acuático de Morris²⁷. En primer lugar (A), se mostró un esquema representativo del diseño experimental NOR, seguido por la trayectoria realizada por los roedores durante la prueba de reconocimiento (B). Los grupos

tratados con empagliflozina o sitagliptina presentó un recorrido más focalizado hacia el cuadrante donde se encontraba el objeto novedoso en contraste con el grupo vehículo.

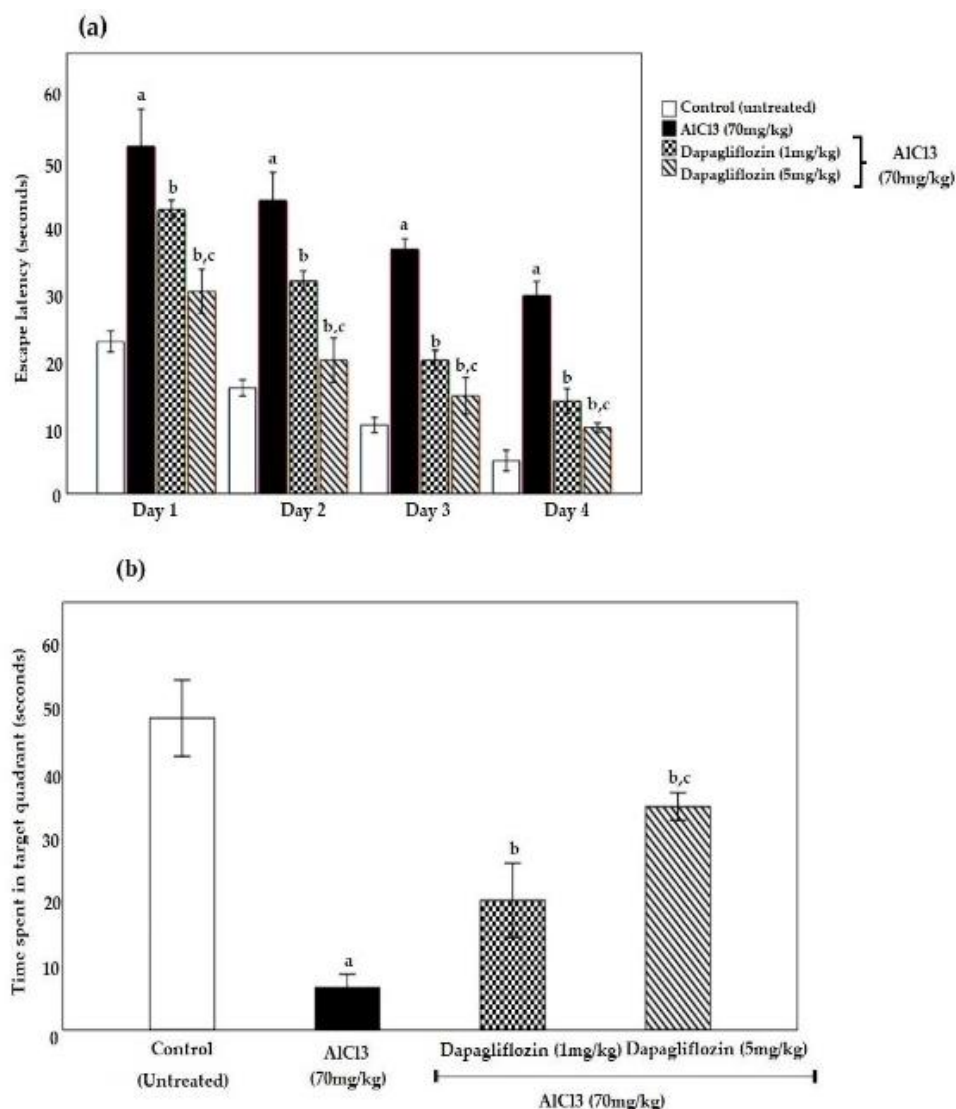
La comparación cuantitativa del tiempo pasado en los cuadrantes Q1 y Q4, evidenció que los grupos tratados dedicaron un tiempo significativamente mayor en el área que se localizaba el objeto nuevo (C). Asimismo la figura comparó los tiempos de exploración del objeto familiar frente al novedoso (D), mostrando que ambos tratamientos incrementaron la preferencia por el objeto nuevo, lo que se interpretó como una mejora en la memoria de reconocimiento.

La segunda parte de la figura correspondió al diseño de MWM (E), que se encargó de evaluar memoria espacial y el aprendizaje. El registro de la trayectoria durante la prueba de sonda reflejó que las ratas tratadas centraron su búsqueda en el cuadrante donde originalmente se localizaba la plataforma, mientras que las del grupo vehículo realizaron trayectorias más dispersas (F). Los siguientes paneles cuantificaron estos hallazgos donde la latencia para encontrar la plataforma durante los días de entrenamiento disminuyó en los grupos tratados (G); de igual manera, el tiempo destinado a ubicar la plataforma ausente (H), el número de ingresos al área donde se encontraba (I) y el tiempo para alcanzar dicha zona mostraron mejoras significativas (J) con ambos fármacos.

Estos hallazgos apoyaron la hipótesis de que los antidiabéticos capaces de modular la resistencia a la insulina y procesos neurodegenerativos, pueden tener un impacto positivo en dominios funcionales directamente relacionados con la progresión del deterioro cognitivo

Samman *et al.*²⁶ también se sumó a la evaluación preclínica sobre el efecto neuroprotector de dapagliflozina utilizando un modelo de enfermedad de Alzheimer inducida por cloruro ($AlCl_3$) de aluminio en ratas. Por lo que documentó que la dapagliflozina revirtió los déficits de manera significativa, disminuyendo la latencia de escape y aumentando el tiempo en el cuadrante objetivo en el MWM²⁶ como se puede apreciar en la Figura 10. Esto se interpretó como una mejoría en el rendimiento cognitivo y una atenuación de la progresión del deterioro funcional en el modelo de Alzheimer, lo que genera una gran relevancia en términos de esta investigación²⁶.

Figura 10. Efecto de la dapagliflozina (1 y 5 mg/kg) sobre (a) la latencia de escape (segundos) y (b) el tiempo pasado en el cuadrante objetivo (segundos) durante la inducción de la EA



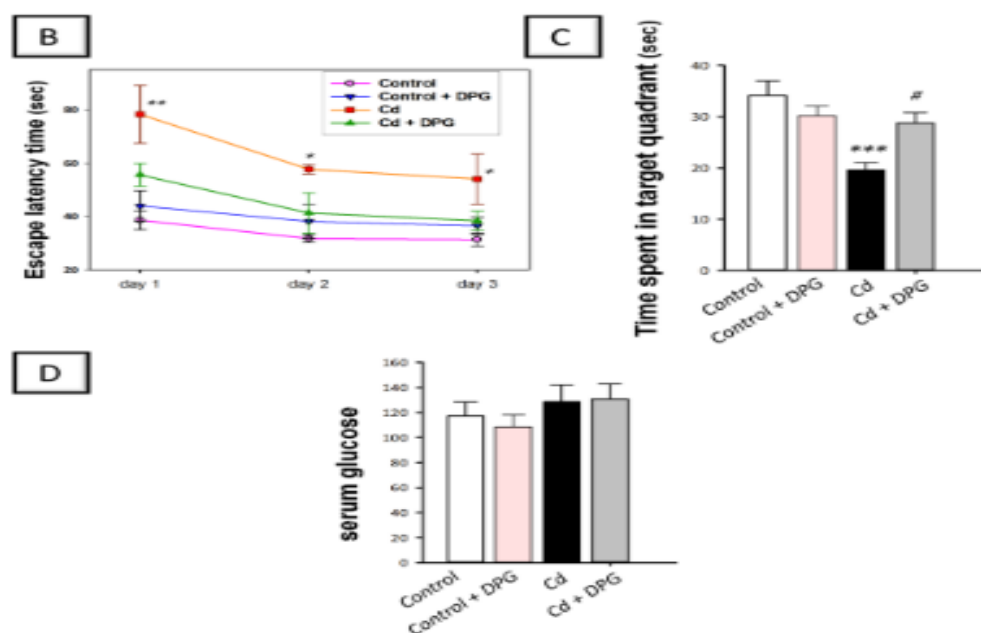
Fuente: imagen obtenida de la referencia²⁶.

En los cuatro días de entrenamiento (a), las ratas del grupo de AlCl₃, presentaron una latencia de escape significativamente mayor con respecto al grupo control, lo que indicó una capacidad limitada para poder localizar la plataforma oculta. Este proceso siguió un patrón consistente en todas las sesiones, reflejando una afectación sostenida en el proceso de aprendizaje, sin embargo, tras la administración de dapagliflozina atenuó este déficit, de

forma dosis-dependiente, ya que mostraron reducciones progresivas de la latencia, con un efecto más marcado en la dosis de 5mg/kg²⁶. En la fase de prueba de memoria de tiempo en el cuadrante objetivo (b), los roedores expuestos a cloruro de aluminio permanecieron significativamente menos tiempo en la zona donde se ubicaba la plataforma, confirmando el deterioro en la retención espacial. En oposición, las ratas que recibieron dapagliflozina, mostraron incrementos significativos en el tiempo de permanencia, recuperando la capacidad de recordar la localización del objetivo. Reiteradamente la dosis más alta mostró un rendimiento superior²⁶.

La investigación de Arab *et al.*⁸⁸ sobre las ratas normoglucémicas con deterioro cognitivo inducido por cadmio reportó resultados similares a los de Samman, ya que la administración concomitante de dapagliflozina tendió a acortar la latencia de búsqueda de la plataforma, y de manera estadísticamente significativa, incrementó el tiempo en el cuadrante objetivo, caso contrario de las ratas intoxicadas con cadmio, las cuales presentaron un aumento marcado en el tiempo de escape durante las sesiones de entrenamiento y una reducción del tiempo cercana a la mitad en cuanto a la permanencia en el cuadrante objetivo, por lo que reflejó una recuperación parcial de la memoria espacial a largo plazo.

Figura 11. Mejora de la retención de memoria en ratas intoxicadas por cadmio gracias a la administración de dapagliflozina.



Fuente: imagen obtenida de la referencia⁸⁸.

El panel (B), correspondiente a las sesiones de entrenamiento del MWM, donde se evidenció la latencia para localizar la plataforma oculta en las ratas intoxicadas por el cadmio (color naranja), reflejando el deterioro cognitivo en la adquisición de aprendizaje espacial. La administración de la dapagliflozina tendió a reducir este tiempo (color azul) en los animales expuestos a este compuesto, aunque no alcanzó una significancia estadística. Seguidamente el panel (C), presentó los resultados de la prueba de sonda, este fue aplicado 24 horas después del entrenamiento para evaluar la memoria de retención, mostrando una disminución marcada en el tiempo dentro del cuadrante objetivo para los roedores intoxicados, mientras que los tratados con el inhibidor SGLT2 mostraron un aumento de este tiempo. Finalmente el panel (D) mostró que los niveles séricos de glucosa permanecieron sin cambios relevantes entre los grupos experimentales. Este último fue de suma importancia, ya que esta observación confirmó que la dapagliflozina no generó un cuadro de hipoglucemia en roedores con niveles de glucosa normal⁸⁸.

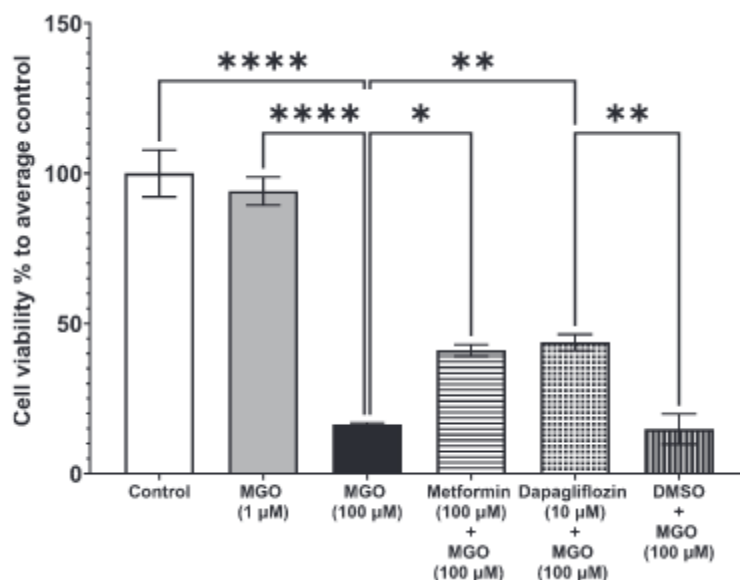
En conjunto, estos resultados preclínicos analizados permitieron identificar un patrón consistente en el cual los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo, en particular la dapagliflozina, mostró una capacidad más amplia y sostenida para revertir los déficits cognitivos inducidos por diferentes agentes neurotóxicos.

En ratas ovariectomizadas y administración crónica de D-galactosa (OVX/D-Gal), la dapagliflozina atenuó de manera significativa cambios celulares inducidos, incrementando el recuento de neuronas intactas y reduciendo la intensidad de la degeneración neuronal, lo que sugirió una desaceleración del daño neuropatológico subyacente según Ibrahim *et al.*²⁴. Paralelamente la expresión de BACE1 y la reacción inmune de la proteína tau fosforilada; marcadores clave en la cascada amiloide y la patología de ovillos neurofibrilares, disminuyeron considerablemente en los roedores tratados, mientras que la inhibición de AMPK o SIRT1 volvió a agravar estos parámetros²⁴. Además se observó un aumento de TFAM, marcador de la biogénesis mitocondrial, lo que se tradujo en una mejora del soporte energético neuronal²⁴.

El estudio de Victor-Sami *et al.*¹⁰⁵ también aportó evidencia preclínica relevante sobre el potencial neuroprotector de la dapagliflozina (véase Figura 12), frente a un entorno de estrés metabólico típico de la diabetes, por lo que se empleó el metilglioxal (MGO) para

simular la progresión del daño neuronal asociado a la hiperglucemia crónica en células neuronales humanas (SH-SY5Y). Para determinar el grado de daño celular y el efecto protector, se aplicó el ensayo MTT bajo seis condiciones experimentales.

Figura 12. Ensayo de viabilidad (MTT) para la línea celular SH-SY5Y en seis condiciones



Fuente: imagen obtenida de la referencia¹⁰⁵.

La exposición de este compuesto se realizó a diferentes concentraciones, con y sin tratamiento con metformina (100µM) o dapagliflozina (10µM). El MGO a 1 µM se utilizó como concentración de referencia; en este caso baja, mientras que la concentración de 100 µM representó una condición severa que redujo de manera marcada la supervivencia de estas células¹⁰⁵. Al incorporar la metformina junto con metilglioxal la viabilidad aumentó de forma significativa respecto a la condición tóxica aislada, de igual manera dapagliflozina, pero con una recuperación aun mayor de la viabilidad¹⁰⁵. El grupo tratado con DMSO y MGO no mostró diferencias significativas, confirmando que el vehículo no intervino en esta respuesta celular.

El procesamiento de estos datos permitió demostrar de manera robusta que la dapagliflozina ejerció un efecto neuroprotector capaz de atenuar viabilidad inducida por MGO, reforzando la hipótesis de que los iSGLT2 pueden modular los mecanismos celulares

asociados a la progresión de demencia o la formación de productos de glicación avanzada, dando paso a futuras investigaciones sobre cómo estas terapias podrían impactar la función cognitiva y la progresión de la enfermedad a través de vías complementarias.

Otra revisión, en términos de resultados clínicos, consignó que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, mostraron en modelos murinos mejoras en pruebas de aprendizaje y memoria, concurrentes con la reducción de la fosforilación de p-tau y la densidad de las placas seniles tras la administración de estos fármacos según Hu *et al.*⁸⁹, sin proporcionar datos en humanos. En relación con la empagliflozina, Huang *et al.*¹⁰⁶ documentó que este fármaco atenuó el adelgazamiento cortical, la pérdida neural y la carga microglial en un modelo murino mixto de DM2 y EA, con mejoría concomitante de los déficits cognitivos, lo que sugirió además de un efecto protector sobre los procesos vasculares y neuronales.

La revisión de Eroltu¹⁰⁷ sobre las opciones terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer, describió que los inhibidores de colinesterasa, incrementaron la disponibilidad sináptica de acetilcolina, y en ensayos aleatorizados, controlados con placebo, de hasta 52 semanas, mostraron una estabilización de la función cognitiva y mejoras en la calidad de vida, con una respuesta dependiente de la etapa y un detrimento de eficacia cuando la instauración terapéutica se retrasó seis meses desde el inicio de la enfermedad, por lo que solamente fue en el primer año, destacando una limitación crítica en el impacto a largo plazo o en etapas avanzadas de la enfermedad. Huang *et al.*¹⁰⁶ también agrega en sus hallazgos, que la evidencia del uso a largo plazo de los inhibidores SGLT2; igual o superior a 3 años, se asoció con una mejora de las puntuaciones cognitivas, especialmente en pacientes diabéticos, lo que respaldó, a nivel poblacional una posible desaceleración del deterioro cognitivo.

Lardaro *et al.*³⁴ a partir de una revisión tipo scoping, efectuó una lectura dirigida a extraer los resultados clínicos pertinentes para comparar de manera indirecta el rendimiento de dapagliflozina y empagliflozina frente al estándar sintomático de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Dentro de la variedad de estudios recapitulados, resultó relevante un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 16 semanas, ya que no se mostró beneficio de mejoría con dapagliflozina en dominios de memoria diferida, atención y la capacidad de ejecución

de actividades, mientras la liraglutida (agonista del receptor GLP-1) sí, pero este grupo farmacológico no es el principal interés de la investigación, además, al abordar a detalle este artículo incluido en la revisión de alcance, dicho reporte incluyó grupos de pacientes con una edad menor a los 65 años³⁴.

No obstante, la revisión de estos hallazgos proporciona un punto de partida notable, ya que podrían llegar a ser aplicables en poblaciones de mayor edad en investigaciones futuras. Por lo que se consideró pertinente el análisis de manera complementaria. Otro ECA de los artículos que recopiló Lardaro *et al.*³⁴, tuvo una duración de 12 meses, pero tampoco se observó un cambio cognitivo de los inhibidores SGLT2 frente a las incretinas. A modo de contraste, un estudio controlado de 1,5 años en adultos mayores con diabetes y deterioro cognitivo leve reportó que la administración de dapagliflozina acompañada de rutinas de entrenamiento cognitivo, se asoció con una mejoría en el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE).

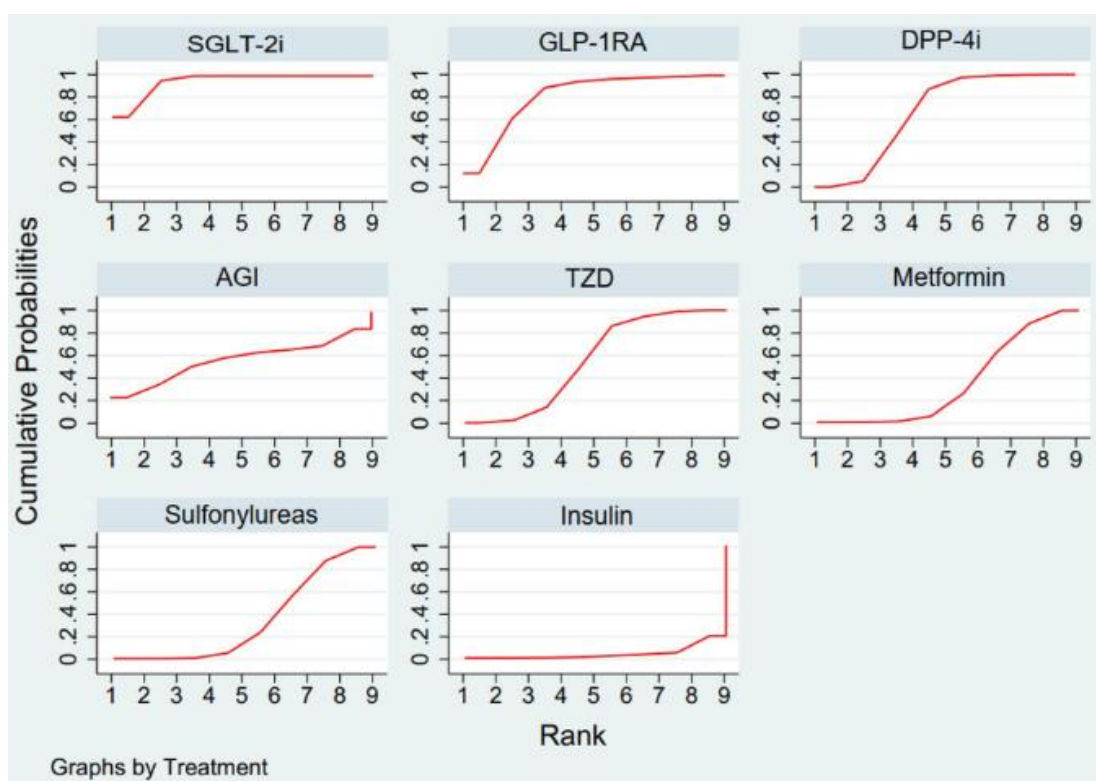
Li *et al.*¹⁰⁸ en su revisión sistemática y metaanálisis en red, el uso de las gliflozinas se asoció de manera consistente con un menor riesgo de demencia en comparación a los no usuarios de estas terapias, obteniendo una razón de posibilidades (OR) de 0,56 y un intervalo de confianza de 95% con rango límite de 0,45–0,69 y ocupó el primer lugar en el ranking de superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) para el beneficio cognitivo relativo, por encima de otros hipoglucemiantes. Adicionalmente se reportó que el tratamiento con iSGLT2 mostró un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer (OR≈0,43) y demencia de tipo vascular (OR≈0,42) frente a los no usuarios¹⁰⁸. Otra revisión sistemática de Tharmaraja *et al.*¹⁰⁹ en cuanto a la evidencia clínica directa sobre la función cognitiva y progresión de la demencia fue un poco limitada o bien indirecta, sin embargo un estudio de cohorte anidado con una base poblacional de 11 619 pacientes con diabetes tipo 2, halló una asociación con el uso de iSGLT2 y un menor riesgo de demencia; (OR 0,58; IC 95%: 0,42–0,81), no obstante, al ser un diseño retrospectivo, no permitió inferir la causalidad ni especificar los efectos diferenciales entre la dapagliflozina y la empagliflozina.

Además, los datos preclínicos ofrecieron resultados que si bien no equivalen a progresión clínica en humanos, aportan plausibilidad biológica, por lo que en modelos animales con deterioro cognitivo, EA y DM, la administración de dapagliflozina o

empagliflozina mejoró el rendimiento en la realización de tareas de memoria y se asoció con una menor fuga de la BHE, menor carga de microglía, prevención del remodelado de mielina, una mayor sinaptogénesis y niveles más altos de BDNF, los cuales son conjuntos de hallazgos congruentes a la neuroprotección¹⁰⁹.

En la figura 13 se presentaron los resultados del análisis SUCRA correspondiente al riesgo de EA, en el cual se demostró que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1RA) ocuparon las primeras posiciones dentro de este ranking, permitiendo evidenciar el efecto protector superior frente al desarrollo de Alzheimer, con respecto a otros agentes antidiabéticos¹⁰⁸.

Figura 13. Evaluaciones SUCRA del metaanálisis en red para estudios observacionales agentes antidiabéticos y riesgos de padecer enfermedad de Alzheimer.



Fuente: imagen obtenida de la referencia¹⁰⁸.

En los gráficos se observaron las curvas de probabilidad acumulada para cada uno de los tratamientos hipoglucémicos, donde una pendiente más pronunciada y valores cercanos a 1 indicaron una mayor probabilidad de ocupar las posiciones más altas del ranking de

eficacia. Se observó que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, obtuvieron un porcentaje SUCRA más elevado (94.9%), seguido por los agonistas GLP-1, que también mostraron un rendimiento destacado (81.3%). Esto indicó que ambos grupos farmacológicos fueron los que presentaron una mayor probabilidad de situarse en las primeras posiciones en términos de reducción de riesgos de Alzheimer en personas con DM2.

Chhimpa *et al.*⁹⁸ en relación con los inhibidores de colinesterasa, las terapias actualmente aceptadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina y galantamina) leve a moderada, los resultados observados constan de mejorías modestas pero reproducibles sobre la función cognitiva y la capacidad de realizar actividades cotidianas, pero sin la capacidad de modificar el curso de la enfermedad, limitándose en el control sintomático únicamente, y no en la neuropatía central caracterizada por la formación de depósitos. Peng *et al.*¹¹⁰ menciona algunos de los resultados de los inhibidores de AChE en su artículo de revisión, como lo es el caso de roedores con encefalopatía diabética, el donepezilo concretamente mejoró la cognición y redujo el estrés oxidativo, neuroinflamación y cómo fue de esperar la actividad de la colinesterasa. Incluso, en un escenario de diabetes junto con dieta hiperlipídica y alta en fructosa, se observó una disminución de los depósitos de amiloide beta y se normalizó la expresión de receptores glutamatérgicos; no obstante, sin cambios en parámetros como glucosa, insulina, colesterol sérico, reforzando este perfil de predominio sintomático y no metabólico¹¹⁰.

Ongnok *et al.*⁹⁹ en su estudio experimental donde la doxorrubicina desencadenó un entorno neuroinflamatorio y prooxidativo caracterizado por el aumento de la expresión de TNF- α e IL-6 en el encéfalo, con la elevación de los niveles de malondialdehído (MDA) y la activación morfológica de la microglía y astrocitos hacia fenotipos neurotóxicos. Fue contrarrestado por el donepezilo, revirtiendo significativamente la expresión de citoquinas proinflamatorias y atenuando el estrés oxidativo y normalizando la morfología de las células gliales.

El comportamiento de la rivastigmina fue similar, en este caso mejoró la memoria y la neurogénesis hipocampal, además de inhibir citoquinas inflamatorias en modelos de ratones con EA y DM2, pero sin exhibir mejoras en la resistencia de la insulina ni la patología amiloide, centrándose en un enfoque mayormente dirigido a procesos centrales vinculados a

la progresión¹¹⁰. Por lo tanto, la comparación entre ambas clases farmacológicas, aunque sea de manera indirecta, permite plantear que los SGLT2 podrían ofrecer ventajas adicionales al actuar sobre mecanismos metabólicos, inflamatorios y oxidativos que no son abordados por los inhibidores de colinesterasa.

4.3 Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.

Si bien la información disponible en la actualidad no reporta un deterioro cognitivo o efectos secundarios atribuibles a los inhibidores de SGLT2 en escenarios de enfermedad de Alzheimer, se han reconocido efectos adversos para esta clase farmacológica, los cuales se consideraron particularmente relevantes en adultos mayores. La evidencia continúa siendo limitada con heterogeneidad, y requiere de un seguimiento prolongado, así como estudios en poblaciones humanas que respalden el uso extensivo para la enfermedad neurodegenerativa. Desde una perspectiva del perfil de seguridad, la ausencia de una señal de daño cognitivo y la observación de un menor riesgo de demencia respaldaron la idea de que dapagliflozina y empagliflozina presentaron un perfil de seguridad cognitiva, con un posible beneficio adicional en la reducción del riesgo de demencia; sin embargo, la comparación directa con los inhibidores de colinesterasa en pacientes con Alzheimer permanece ausente y representa una brecha que debe ser abordada según Wu *et al.*¹⁰⁰.

En esta misma línea, diversos estudios evaluaron la tolerabilidad y seguridad de estos fármacos, describiendo tanto sus ventajas en términos de manejo metabólico, como las complicaciones potenciales de su uso en poblaciones geriátricas.

En el estudio de Zamora *et al.*³³ determinó que los iSGLT2 en monoterapia se asoció con una propensión a reducir la probabilidad de intervención farmacológica Anti-EA en la población estudiada con comorbilidades de riesgo cardiovascular o diabetes. En términos de tolerabilidad general, el artículo de revisión de Bellido *et al.*¹¹¹ expuso un buen perfil de seguridad para la dapagliflozina destacando efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) las infecciones genitales y urinarias a causa de la glucosuria inducida por el tratamiento, aunque se caracterizaron como sucesos que habitualmente son leves y manejables añadió Hung *et al.*¹⁵, el exantema, poliuria, incremento del hematocrito, dislipidemia y reducción inicial de

la depuración de creatinina, el cual generalmente es un proceso reversible¹¹¹. Así mismo documentaron eventos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), como lo es la candidiasis, la hipotensión atribuida a la depleción de volumen intravascular causado por la diuresis y natriuresis, prurito y sed, y raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) como la cetoacidosis diabética la cual ocurrió en 0,3% con dapagliflozina versus un 0,1% por parte del placebo¹¹¹. Mientras que la hipoglucemia grave no aumentó frente al placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tasa cercanas o por debajo de 1% en los estudios recopilados¹¹¹.

Estos hallazgos fueron complementados por estudios posteriores que enmarcaron la importancia de monitorizar cuidadosamente los efectos metabólicos y hemodinámicos de esta clase farmacológica.

La revisión de Huang *et al.*¹⁰⁶ enfatizó que la hipoglucemia sigue siendo un efecto adverso relevante de los hipoglucemiantes en general y, además añade que en adultos mayores, se asocia con caídas graves. Aunque los inhibidores SGLT2 presentaron un bajo riesgo intrínseco de hipoglucemia cuando no se combinan con otros secretagogos o insulina, aun así no debe ser desapreciado en adultos mayores, rescatando la importancia de mantener vigilancia de estos eventos hipoglucémicos y caídas al utilizar cualquier antidiabético. No solo este efecto hipoglucémico puede influir en las caídas, la hipotensión sintomática producto de la depleción de volumen, puede ser preocupante en los pacientes geriátricos, que a pesar de que puede manifestar un beneficio en otros escenarios, esta disminución del 7% del volumen plasmático podría incrementar el riesgo de caídas o mareos¹¹² e incluso según Maksud *et al.*¹¹² la combinación de inhibidor de SGLT2 con un diurético de ASA puede aumentar el riesgo de esta depleción de volumen por sinergismo. Como contraste, el descubrimiento de Arab *et al.*⁸⁸ en ratas normoglucémicas, la dapagliflozina no modificó de manera significativa las concentraciones séricas de glucosa, sin desencadenar ningún evento adverso relacionado con descenso crítico de glucosa en ausencia de hiperglucemia.

En este contexto, resultó pertinente valorar no solo los efectos sistémicos inmediatos de estos fármacos, sino también su posible influencia sobre la integridad física y ósea, ya que Lardaro *et al.*³⁴ mencionó que en adultos mayores, la administración de los inhibidores SGLT2 mostró un posible efecto protector a nivel óseo, atribuible a la regulación del recambio de la microarquitectura esquelética, no obstante, la evidencia resultó heterogénea

y dependiente de la molécula administrada, incluso con reportes de incremento de riesgo para empagliflozina, y un potencial efecto protector para la dapagliflozina cuando este se combina con otros hipoglucémicos. Youssef *et al.*¹¹³ en su revisión reportó lo contrario, mencionó que se ha relacionado el uso de gliflozinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un aumento del riesgo de fracturas y osteoporosis (microarquitectura ósea alterada) ligada al desbalance calcio-fosforo. Otro punto importante en la evaluación de la seguridad fue el riesgo de amputación de miembros inferiores a causa de la baja perfusión sanguínea, que si bien dejó claro Omari *et al.*⁹⁷ que múltiples metaanálisis sugirieron que uno de los representantes de los inhibidores SGLT2 (canagliflozina) estaba ligado a este efecto secundario, no estaba claro el papel de dapagliflozina y empagliflozina, no obstante, la OMS respaldó una posible participación de la incidencia en este desenlace potencialmente riesgoso.

De manera complementaria, en términos de riesgos Jasleen *et al.*⁸⁵ reiteró las infecciones de tracto urinario leves a moderadas y candidiasis genitales como eventos más frecuentes, a esto se sumó Omari *et al.*⁹⁷ que agregó que la localización de la infección podía estar ligada a la dosis; dosis altas se asociaron a infecciones urinarias, mientras que dosis bajas con las infecciones genitales. Paralelamente destacó un riesgo potencial de provocar una lesión renal aguda bajo el uso concomitante de fármacos nefroactivos como los antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos, lo cual es una consideración importante, ya que usualmente la población de la tercera edad tiende a ser polimedicada, lo que incide directamente en el perfil de seguridad⁸⁵. Además en un contexto de enfermedad de Alzheimer, estos eventos de infecciones en el tracto urinario podrían verse favorecidas, por dificultades en el autocuidado y alteraciones de continencia. En la revisión de Maksud *et al.*¹¹² se exhibe que la dapagliflozina se elimina en gran medida a través del riñón en forma de metabolito (dapagliflozina 3-orto-glucurónido) y se hace énfasis a las poblaciones especiales, ya que en relación a la función renal, según el grado de deterioro y la edad mayor de 75 años según Wiciński *et al.*²³, la eficacia de la dapagliflozina puede verse afectada por la menor tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), en la especificidad de los casos que esta sea $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, se demostró un efecto hipoglucemiante grave¹¹².

En el análisis de Stanciu *et al.*¹¹⁴ la eliminación constante de glucosa a través de la orina inducida por la inhibición de SGLT2 restauraba el ciclo anabólico-catabólico diario

regulado por mTOR, favoreciendo el catabolismo nocturno y reduciendo la activación sostenida de esta quinasa. Desde un ángulo de seguridad, este efecto podría disminuir el daño crónico en los tejidos, sin embargo, el posible riesgo de que en poblaciones avanzadas el aumento de la oxidación de proteínas y el incremento de metabolitos de ciclo de urea descritos con el tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina se interpretaron como un aumento del catabolismo proteico, que podría escalar a pérdida de masa muscular o desnutrición si no se acompaña de un buen soporte nutricional¹¹⁴.

La cetoacidosis diabética euglicémica se observó con una frecuencia aumentada hasta tres veces con el uso de los inhibidores de proteína SGLT2, además, se postuló que podía presentarse debido a la disminución de la excreción renal de los cuerpos cetónicos y un aumento relativo en producción de estos según Omari *et al.*⁹⁷. Una descompensación metabólica de tal magnitud podría agravar el estado funcional y cognitivo en los adultos mayores afectados.

Respecto a la empagliflozina Nowell *et al.*¹¹⁵ señaló que en un estudio preclínico basado en modelo murino mixto de Alzheimer y DM2, el tratamiento de 22 semanas redujo la atrofia cerebral y la carga amiloide, al tiempo que mejoró el rendimiento en la memoria y el aprendizaje, sin reportar alteraciones conductuales o neurotóxicas atribuibles a esta terapia farmacológica, por lo que la ausencia de señales nocivas podría sugerir una tolerabilidad robusta. Siguiendo este aporte desde la seguridad cerebral y vascular, Hierro-Bujalance *et al.*²² la empagliflozina también fue capaz de disminuir el adelgazamiento cortical y la carga de microhemorragias sin aumentar el tamaño individual de focos hemorrágicos, lo que se interpretó como un indicio de un perfil de seguridad favorable a nivel vascular, teniendo en cuenta la preocupación teórica de que algunos antidiabéticos pueden agravar el daño vascular cerebral.

En contraste con los hallazgos observados para los inhibidores SGLT2, los inhibidores de colinesterasa presentan un perfil de seguridad centrado en sus efectos colinérgicos y parasimpáticos, los cuales afectan principalmente el sistema gastrointestinal y cardiovascular. El donepezilo fue caracterizado por su uso extendido por su posología, por lo que sus efectos adversos típicos colinérgicos como náuseas, vómito, diarrea e inclusive la anorexia, además de otros efectos como el insomnio, la debilidad muscular, y se advirtió que

en dosis altas se han reportado casos de bradicardia e hipotensión, sin embargo, se indicó de forma práctica que la administración del donepezilo no requiere de ajustes en pacientes con insuficiencia renal o hepática, el cual es un aspecto relevante en adultos mayores polimedicados según la revisión de Chhimpa *et al.*⁹⁸.

El modelo preclínico murino de neurotoxicidad inducida por doxorubicina elaborado por Ongnok *et al.*⁹⁹, en la cual la coadministración de donepezilo restauró el deterioro espacial significativo y la incapacidad de reconocer objetos, sin evidencia de empeoramiento conductual o efectos indeseables en el rendimiento neurocognitivo, por lo que respaldó que este inhibidor de AChE puede ser bien tolerado a nivel cerebral en un modelo de daño considerablemente intenso, ofreciendo una protección cognitiva sin señales aparentes de neurotoxicidad en un modelo potencialmente semejante a la enfermedad de Alzheimer.

La rivastigmina se documentó con un perfil de efectos gastrointestinales de náuseas, vómitos, pérdida de peso y dolor a nivel abdominal, mientras que el parche transdérmica se asoció con una mayor tolerabilidad y adherencia frente a la formulación oral, aunque generó irritación en el sitio de colocación, no obstante, requiere de dosificaciones más bajas en casos de insuficiencia renal y hepática, sumado de la precaución de pesos menores a 50 kg⁹⁸.

Mientras que la galantamina se reportó con los efectos colinérgicos esperables, presentó particularidad de que también es capaz de exhibir efectos neurológicos como convulsiones y alteraciones cognitivas que han sido reportadas como raras según la revisión, y limitaciones en casos de insuficiencia hepática o renal grave⁹⁸.

En un amplio estudio de cohorte incluido en la revisión de Peng *et al.*¹¹⁰, pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia mixta, se informó que el donepezilo y la galantamina se asociaron a una menor tasa mortalidad, tanto en pacientes con DM o sin esta comorbilidad, mientras que la rivastigmina únicamente presentó esta reducción en sujetos sin diabetes.

A pesar de que la mayoría de los datos de seguridad de dapagliflozina y empagliflozina se ha documentado principalmente en modelos murinos y cohortes de pacientes diabéticos, aun no existen ensayos clínicos que evalúen estrictamente su seguridad en la población adulta mayor con Alzheimer, sin embargo, la convergencia de los datos preclínicos, biomarcadores, y estudios poblacionales respalda una buena tolerabilidad

general, considerando una posible inclusión a futuro como terapia farmacológica que favorezca a la progresión de esta enfermedad neurodegenerativa¹¹⁵. Si bien algunos de estos inhibidores exhiben la capacidad como posibles inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, podrían compartir ciertos mecanismos, pero sin reproducir necesariamente los efectos colinérgicos sistémicos intensos característicos de los inhibidores de colinesterasa¹¹⁶.

En síntesis, el análisis conjunto de la evidencia permitió determinar que, aunque la dapagliflozina y empagliflozina mostraron un perfil de seguridad globalmente favorable y sin señales de un deterioro cognitivo en los modelos revisados, la información disponible permaneció limitada y centrada en poblaciones con diabetes, lo que restringió una extrapolación directa a los adultos mayores con enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de colinesterasa por su parte conservaron un patrón de seguridad ampliamente documentado, pero condicionado por los efectos colinérgicos y la necesidad de monitoreos especiales.

Ante este panorama, la comparación directa entre ambas clases terapéuticas continuó siendo insuficiente y representó una brecha relevante en términos de validez clínica. Aun así, la ausencia de señales neurotóxicas, la potencial neuroprotección y tolerabilidad consistente observada por los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, defendieron su posible inclusión como futura alternativa complementaria, siempre y cuando estudios clínicos controlados en población geriátrica con Alzheimer confirmen su seguridad y viabilidad terapéutica.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En este capítulo se muestran las principales conclusiones y recomendaciones luego de la discusión y el análisis de resultados divididas por cada objetivo específico de la investigación.

5.1.1 Describir los mecanismos moleculares y celulares de acción de dapagliflozina, empagliflozina e inhibidores de colinesterasa que inciden en la mitigación del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer, según los estudios disponibles en la literatura científica

El análisis de la evidencia científica permitió establecer que los inhibidores de colinesterasa ejercieron su efecto terapéutico principal mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, lo cual condujo a un aumento sostenido de la disponibilidad sináptica de acetilcolina y a la potenciación de la neurotransmisión colinérgica, sistema que se encuentra significativamente comprometido en la enfermedad de Alzheimer. No obstante, además de su acción colinérgica clásica, fármacos como el donepezilo demostraron efectos neuroprotectores adicionales asociados a la reducción de citocinas proinflamatorias, la modulación de vías antioxidantes y la atenuación de la excitotoxicidad inducida por glutamato, contribuyendo de forma complementaria a la preservación neuronal, aunque sin modificar el curso progresivo de la enfermedad^{83, 84, 98, 99}.

Por otra parte, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, particularmente dapagliflozina y empagliflozina, evidenciaron un perfil de acción neuroprotectora multifactorial, caracterizado por la modulación de rutas metabólicas, inflamatorias y oxidativas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. La activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la estimulación de la sirtuina 1 (SIRT1) y la restauración de la señalización mTOR se asociaron con la inducción de mecanismos autofágicos eficientes, favoreciendo la eliminación de proteínas agregadas como el β -amiloide y la tau hiperfosforilada, procesos centrales en la neurodegeneración^{88, 89, 90, 91, 94}.

Adicionalmente, la evidencia preclínica indicó que la empagliflozina y la dapagliflozina contribuyeron a la disminución del estrés oxidativo cerebral mediante el incremento de la expresión de enzimas antioxidantes, entre ellas superóxido dismutasa,

catalasa, hemooxigenasa-1 y glutatión peroxidasa, así como por la reducción de especies reactivas de oxígeno. Estos efectos reforzaron los mecanismos de defensa neuronal frente al daño oxidativo, uno de los principales factores que exacerban la progresión de la enfermedad de Alzheimer^{15, 86, 88}.

Asimismo, se constató que ambos inhibidores SGLT2 desempeñaron un papel relevante en la regulación de la neuroinflamación, particularmente a través de la supresión del inflamasoma NLRP3 y la inhibición de cascadas proinflamatorias dependientes de NF- κ B, IL-1 β , TNF- α , IL-6 y TLR4/RAGE/HMGB1. Esta modulación inmunometabólica representó un punto de convergencia terapéutico clave en la atenuación del daño neuronal, al reducir la activación microglial y limitar la respuesta inflamatoria tanto a nivel central como sistémico^{31, 85, 90, 92, 93}.

En relación con la empagliflozina, los estudios analizados demostraron además un efecto neurotrófico significativo, evidenciado por el aumento de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la mejora de la plasticidad sináptica en modelos animales, lo cual se asoció con beneficios en el aprendizaje y la memoria. De forma complementaria, la inhibición de quinasas como GSK-3 β y la activación de vías como Wnt/ β -catenina/CREB contribuyeron a la reducción de la carga amiloide y la fosforilación de tau, reforzando su potencial neuroprotector^{22,83, 88, 89, 93}.

Finalmente, se identificó una controversia en la literatura respecto a la capacidad de la dapagliflozina y la empagliflozina para atravesar la barrera hematoencefálica. Mientras algunos estudios respaldaron su permeabilidad basada en propiedades fisicoquímicas favorables y mecanismos de transcitosis, otros sugirieron que los efectos neuroprotectores se originaron de manera indirecta, a través de la modulación sistémica del metabolismo, la inflamación y la señalización por adenosina. No obstante, ambos enfoques coincidieron en que, independientemente del acceso directo al sistema nervioso central, los inhibidores SGLT2 ejercieron efectos neuroprotectores relevantes, consolidando su interés terapéutico en el contexto de la enfermedad de Alzheimer^{95, 96, 97}.

5.1.2 Comparar los resultados clínicos reportados en términos de progresión de la enfermedad y función cognitiva entre pacientes tratados con dapagliflozina y empagliflozina, frente a aquellos tratados con inhibidores de colinesterasa, a partir de una revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica permitió identificar una señal clínica consistente a favor de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), particularmente dapagliflozina y empagliflozina, al asociarse con una reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia en personas con diabetes mellitus tipo 2. En conjunto, estos hallazgos sugirieron un posible enlentecimiento de la trayectoria de declive cognitivo y de la progresión hacia demencia, con efectos observados tanto en mediciones cognitivas (RBANS y MoCA) como en desenlaces poblacionales (demencia incidente), aunque en su mayoría derivados de estudios observacionales o ensayos indirectos^{15, 31, 83, 100, 101, 108}.

Dentro de esta tendencia, la dapagliflozina se posicionó con una señal de efecto aparentemente más marcada en algunos reportes, al describirse reducciones relevantes en la incidencia de deterioro cognitivo y mejoras en pruebas neuropsicológicas bajo tratamientos prolongados, mientras que la empagliflozina también mostró beneficios clínicos y funcionales, incluso a corto plazo, en poblaciones geriátricas frágiles y con comorbilidades avanzadas. No obstante, la heterogeneidad de los diseños, la ausencia de mediciones neuropsicológicas estandarizadas en todos los estudios y la falta de comparaciones directas entre ambas gliflozinas limitaron la posibilidad de concluir superioridad clínica definitiva entre moléculas^{31, 83, 101}.

Los estudios de cohortes en múltiples poblaciones reforzaron esta asociación al evidenciar reducciones del riesgo de demencia incidente, incluyendo demencia vascular y enfermedad de Alzheimer en usuarios de gliflozinas frente a otros hipoglucemiantes o no usuarios; sin embargo, al tratarse principalmente de evidencia observacional, persistió la posibilidad de confusión residual, sesgos por indicación y limitaciones metodológicas (ausencia de variables de laboratorio, adherencia y seguimiento cognitivo homogéneo), lo que impidió establecer causalidad o superioridad concluyente respecto a terapias estándar de Alzheimer como los inhibidores de colinesterasa^{15, 100, 101, 108, 109}.

De forma complementaria, se observó que el beneficio asociado a los iSGLT2 se acompañó de una menor ocurrencia de complicaciones diabéticas (hipoglucemias y daño microvascular), lo cual aportó plausibilidad a un mecanismo clínico indirecto donde la modulación de factores metabólicos y vasculares contribuyó a proteger la función cerebral. Esta vía de beneficio contrastó con el perfil de los inhibidores de colinesterasa, cuyo efecto clínico se centró en el incremento de acetilcolina sináptica y se limitó, principalmente, a una estabilización sintomática de la cognición sin evidencia de modificación sostenida de la progresión neuropatológica^{98, 107, 110}.

En paralelo, los resultados preclínicos respaldaron la plausibilidad biológica de un impacto más amplio de las gliflozinas sobre la función cognitiva, al demostrarse mejoras en memoria espacial, reconocimiento y aprendizaje en modelos de diabetes, Alzheimer y neurotoxicidad, junto con aumentos de BDNF, reducción de neuroinflamación, menor fosforilación patológica de tau y disminución de carga amiloide. En modelos comparativos, la dapagliflozina alcanzó efectos equivalentes o superiores a galantamina en determinadas pruebas de memoria, lo que sugirió un potencial de reversión de déficits cognitivos inducidos experimentalmente; sin embargo, estos hallazgos no equivalen a progresión clínica en humanos, por lo que se interpretaron como evidencia de apoyo mecanístico más que como demostración terapéutica definitiva^{24, 26, 27, 83, 103, 104, 105}.

Desde una perspectiva farmacocinética y farmacodinámica, se describió que la empagliflozina presentó una mayor relación cerebro/suero y una potencia inhibitoria superior sobre acetilcolinesterasa en modelos *in silico/in vivo*, en comparación con dapagliflozina, lo cual sugirió que podría integrar componentes colinérgicos indirectos junto con efectos metabólicos. Pese a ello, el peso de la evidencia clínica disponible continuó sustentándose predominantemente en asociaciones poblacionales y estudios indirectos, sin ensayos clínicos que comparen de forma directa gliflozinas versus inhibidores de colinesterasa en personas con Alzheimer^{102, 106}.

En contraste, la evidencia consolidada sobre inhibidores de colinesterasa mostró mejorías modestas pero reproducibles en función cognitiva y actividades de la vida diaria durante periodos de hasta 52 semanas, con una respuesta dependiente de la etapa clínica y una disminución del efecto cuando el inicio terapéutico se retrasó. Por tanto, la comparación

indirecta frente a las gliflozinas perfiló un escenario donde los iSGLT2 podrían aportar un potencial adicional de desaceleración del deterioro cognitivo en población diabética, aunque la evidencia actual se mantuvo como sugerente y generadora de hipótesis debido a la ausencia de ensayos directos, la heterogeneidad de medidas cognitivas y el predominio de datos observacionales^{98, 107, 108, 109}.

Finalmente, los metaanálisis y revisiones sistemáticas ubicaron a las gliflozinas entre los antidiabéticos con mayor probabilidad de asociarse con menor riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, reforzando la consistencia del efecto a nivel poblacional. Sin embargo, la falta de comparaciones directas con inhibidores de colinesterasa, la variabilidad metodológica y la limitada disponibilidad de resultados clínicos centrados en progresión de Alzheimer en mayores de 65 años obligaron a interpretar estos hallazgos como evidencia indirecta, útil para orientar futuras investigaciones, pero insuficiente para afirmar superioridad terapéutica concluyente entre ambos enfoques farmacológicos^{15, 34, 100, 108, 109}.

5.1.3 Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, en comparación con inhibidores de colinesterasa, según lo reportado en publicaciones científicas revisadas.

El análisis de la literatura permitió determinar que, hasta el momento, no se identificaron señales de deterioro cognitivo atribuibles al uso de dapagliflozina o empagliflozina en los escenarios revisados. Por el contrario, se describió una asociación entre el empleo de iSGLT2 y un menor riesgo de demencia en poblaciones con comorbilidades metabólicas, lo que apoyó la noción de un perfil de “seguridad cognitiva” y un posible beneficio adicional; sin embargo, la comparación directa con inhibidores de colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer permaneció ausente, constituyendo una brecha relevante en la evidencia disponible¹⁰⁰.

En términos de seguridad global, los inhibidores SGLT2 mostraron un perfil heterogéneo condicionado por eventos adversos genitourinarios, metabólicos y hemodinámicos. En particular, la tolerabilidad de dapagliflozina se describió como favorable, ya que las infecciones urinarias y genitales asociadas a glucosuria, así como manifestaciones como poliuria o exantema, se reportaron con frecuencia esperable y, en general, fueron eventos leves o manejables; no obstante, su relevancia clínica aumentó en

adultos mayores debido a la mayor susceptibilidad a complicaciones por polimedicación, fragilidad o dificultades de autocuidado^{15, 111}.

Aun cuando los iSGLT2 se caracterizaron por un bajo riesgo intrínseco de hipoglucemia cuando no se combinan con insulina o secretagogos, la literatura enfatizó que en adultos mayores este evento no debe subestimarse por su asociación con caídas, deterioro funcional y desenlaces adversos. De manera similar, la depleción de volumen y la hipotensión sintomática derivadas de diuresis y natriuresis se señalaron como riesgos clínicos relevantes, especialmente en pacientes con vulnerabilidad hemodinámica o cuando se combinaron con diuréticos, lo que incrementó la probabilidad de mareos y caídas y obligó a un monitoreo estrecho de signos y parámetros hemodinámicos^{106, 112}.

Respecto a otros desenlaces de seguridad, se identificó incertidumbre sobre el impacto de los iSGLT2 en la salud ósea, debido a resultados contradictorios: algunos reportes describieron un posible efecto protector dependiente de la molécula o de combinaciones terapéuticas, mientras que otros asociaron el uso de gliflozinas con aumento de riesgo de fracturas u osteoporosis vinculado al balance calcio-fósforo. Asimismo, el riesgo de amputación de miembros inferiores permaneció poco claro para dapagliflozina y empagliflozina; aunque la evidencia se concentró principalmente en canagliflozina, se señaló que no puede descartarse completamente este desenlace en otros integrantes de la clase, por lo que el riesgo debe valorarse de forma individual, especialmente en pacientes con perfusión periférica comprometida^{34, 97, 113}.

En cuanto a seguridad renal y uso en poblaciones especiales, se estableció que el riesgo asociado a iSGLT2 dependió en gran medida de la función renal basal y de la exposición concomitante a fármacos nefroactivos (diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos), lo cual incrementó el riesgo potencial de lesión renal aguda y complicaciones metabólicas en pacientes geriátricos polimedicados. Además, se indicó que en edades avanzadas y con deterioro de la tasa de filtración glomerular, la eficacia puede disminuir y el balance riesgo-beneficio requiere vigilancia estrecha, especialmente por eventos hemodinámicos, infecciosos y de deshidratación^{23, 85, 112}.

También se describieron riesgos metabólicos menos frecuentes pero clínicamente relevantes, como la cetoacidosis diabética euglicémica, reportada con aumento de frecuencia

en el contexto de iSGLT2, con potencial impacto funcional importante en población mayor. Adicionalmente, se planteó que cambios en el metabolismo proteico y el incremento del catabolismo podrían traducirse en pérdida de masa muscular o desnutrición si no se acompaña de soporte nutricional, aspecto crítico en adultos mayores y más aún en personas con Alzheimer por el riesgo basal de fragilidad y deterioro del estado nutricional^{97, 114}.

Desde la seguridad neurológica y vascular, los modelos preclínicos revisados no reportaron señales neurotóxicas atribuibles a empagliflozina y describieron, además, reducción de atrofia, carga amiloide y parámetros vasculares adversos, lo que se interpretó como un indicio de buena tolerabilidad cerebral en escenarios experimentales. No obstante, estos hallazgos no sustituyen la evidencia clínica en humanos con Alzheimer, por lo que deben considerarse como apoyo de plausibilidad y no como confirmación definitiva del perfil de seguridad en la población objetivo^{22, 115}.

En contraste, los inhibidores de colinesterasa presentaron un perfil de seguridad ampliamente caracterizado y centrado en efectos colinérgicos y parasimpáticos, con predominio de eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso) y riesgos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión, especialmente a dosis elevadas. En términos prácticos, se destacó que donepezilo no requiere ajustes relevantes por insuficiencia renal o hepática, mientras que rivastigmina y galantamina pueden requerir mayores precauciones en insuficiencia renal/hepática o en bajo peso; además, para rivastigmina, la formulación transdérmica se asoció con mejor tolerabilidad gastrointestinal aunque con irritación local⁹⁸.

La evidencia analizada apoyó que dapagliflozina y empagliflozina mostraron una tolerabilidad globalmente favorable y ausencia de señales neurotóxicas en los estudios revisados, pero su seguridad específica en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer no pudo considerarse plenamente demostrada, dado que la mayor parte de la información procedió de cohortes diabéticas o modelos preclínicos. En consecuencia, se reafirmó la necesidad de ensayos clínicos controlados y diseñados específicamente en población geriátrica con Alzheimer para confirmar su seguridad, caracterizar riesgos relevantes (infecciones, caídas, función renal, masa muscular y eventos metabólicos) y permitir una comparación clínica válida frente a los inhibidores de colinesterasa^{100, 115}.

5.2 Recomendaciones

Profesionales de la salud que participan en el manejo farmacoterapéutico de la enfermedad de Alzheimer, resulta adecuado priorizar los inhibidores de colinesterasa en el abordaje sintomático, debido a su acción colinérgica directa y a sus efectos neuroprotectores complementarios, los cuales han mostrado beneficios cognitivos modestos pero consistentes.

Futuros investigadores del área de neurodegeneración, se considera pertinente profundizar en el estudio de dapagliflozina y empagliflozina, dado que su perfil neuroprotector multifactorial, basado en la modulación metabólica, inflamatoria y oxidativa, respalda su interés terapéutico potencial en la enfermedad de Alzheimer.

La comunidad científica dedicada a la investigación traslacional, esclarecer el mecanismo de acción central o indirecto de los iSGLT2, ya que la evidencia sobre su permeabilidad a la barrera hematoencefálica permanece controvertida, pese a la consistencia de sus efectos neuroprotectores.

A los diseñadores de estudios experimentales, se recomienda integrar biomarcadores moleculares clave relacionados con autofagia, neuroinflamación, estrés oxidativo y neuroplasticidad, considerando que estas vías explican gran parte de los efectos observados sobre la patología amiloide y tau.

A los profesionales de la salud que atienden personas adultas mayores con diabetes mellitus tipo 2 considerar el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 dentro de esquemas terapéuticos individualizados, dado que la evidencia disponible los ha asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, aunque basada principalmente en estudios observacionales.

Se recomienda a los investigadores clínicos desarrollar ensayos clínicos comparativos que evalúen de forma directa los efectos cognitivos de las gliflozinas frente a los inhibidores de colinesterasa, ya que la ausencia de comparaciones directas y la heterogeneidad metodológica limitan conclusiones de superioridad terapéutica.

Equipos de investigación preclínica y traslacional profundizar en la caracterización de los mecanismos neuroprotectores asociados a las gliflozinas, debido a que los hallazgos

experimentales actuales aportan plausibilidad biológica, pero no permiten inferencias clínicas definitivas.

Se recomienda a los responsables de guías clínicas y políticas de salud interpretar con cautela los beneficios cognitivos atribuidos a los iSGLT2 y evitar su uso como tratamiento específico para la enfermedad de Alzheimer, considerando que la evidencia clínica directa continúa siendo insuficiente.

Se recomienda a los investigadores en estudios poblacionales fortalecer el control de variables confusoras y el seguimiento cognitivo longitudinal, con el fin de reducir sesgos y mejorar la validez de las asociaciones observadas.

Profesionales de la salud, debe considerarse que dapagliflozina y empagliflozina no han mostrado señales de deterioro cognitivo y podrían asociarse con menor riesgo de demencia, aunque la ausencia de estudios directos en enfermedad de Alzheimer limita la extrapolación clínica.

Encargados de cuidado de pacientes geriátricos, resulta necesario vigilar eventos genitourinarios, hemodinámicos y metabólicos asociados a iSGLT2, ya que su impacto puede intensificarse en contextos de fragilidad y polimedicación.

Equipos de salud que atienden adultos mayores, debe prestarse especial atención a la hipoglucemia, la depleción de volumen y la hipotensión relacionadas con iSGLT2, debido a su asociación con caídas y deterioro funcional.

En los profesionales encargados de la valoración integral del adulto mayor, el uso de iSGLT2 debe individualizarse ante compromiso óseo, vascular periférico o renal, considerando la evidencia aún incierta sobre fracturas, amputaciones y seguridad renal.

Los equipos multidisciplinarios que atienden personas mayores con Alzheimer, se recomienda integrar una vigilancia nutricional cuando se empleen iSGLT2, ante el riesgo de cetoacidosis euglicémica, pérdida de masa muscular y desnutrición.

A la comunidad científica, se mantiene la necesidad de ensayos clínicos controlados en adultos mayores con Alzheimer que confirmen la seguridad de dapagliflozina y empagliflozina y permitan comparaciones directas con inhibidores de colinesterasa.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 3 de junio de 2025];2(1):39-50. Disponible en: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/almed-2020-0109/html>
2. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* [Internet]. 8 de diciembre de 2020 [citado 4 de junio de 2025];25(24):5789. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/>
3. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2022 [citado 4 de junio de 2025];23(22):13954. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/13954>
4. Wang Y, Hu H, Liu X, Guo X. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: pathophysiological links between AD and glucose metabolism. *Front Pharmacol.* 2023;14:1138499. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1138499>
5. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2023. [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Knapskog AB, Engedal K, Selbæk G, Øksengård AR. Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 29 de abril de 2021 [citado 4 de junio de 2025]; Disponible en: <https://tidsskriftet.no/2021/04/klinisk-oversikt/alzheimers-sykdom-diagnostikk-og-behandling>
7. Personas Adultas Mayores en Costa Rica [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/medios/documentos/2023/informe-para-15-junio-2023-situacion-pam-6494a77fdd416.pdf>

8. Costa-Rica-National-Dementia-Plan.pdf [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/Costa-Rica-National-Dementia-Plan.pdf>
9. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 19 de abril de 2024 [citado 8 de junio de 2025];103(16):e37799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11029996/>
10. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell* [Internet]. 11 de mayo de 2024 [citado 5 de junio de 2025];16(2):83-120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11786724/>
11. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21 de diciembre de 2022 [citado 5 de junio de 2025];24(1):107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9820480/>
12. Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. *Ageing Res Rev.* noviembre de 2024;101:102481.
13. Lao P, Young CB, Ezech C, Lacayo B, Seblova D, Andrews RM, et al. Loneliness, cerebrovascular and Alzheimer's disease pathology, and cognition. *Alzheimers Dement* [Internet]. 5 de septiembre de 2024 [citado 8 de junio de 2025];20(10):7113-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11485071/>
14. La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo [Internet]. Pan American Health Organization; 2023 [citado 26 de junio de 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57337>
15. Hung CH, Lu LY. New Insights into the Role of SGLT-2 Inhibitors in the Prevention of Dementia. *Neurol Int* [Internet]. 5 de diciembre de 2024 [citado 8 de junio de 2025];16(6):1717-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11676485/>

16. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Discovery Medicine* [Internet]. 5 de diciembre de 2013 [citado 8 de junio de 2025];16(90):277-86. Disponible en: <https://www.discoverymedicine.com/Kannayiram-Alagiakrishnan/2013/12/05/antidiabetic-drugs-and-their-potential-role-in-treating-mild-cognitive-impairment-and-alzheimers-disease/>
17. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 26 de octubre de 2014 [citado 8 de junio de 2025];13(1):148. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>
18. Rizvi SMohdD, Shaikh S, Waseem SMA, Shakil S, Abuzenadah AM, Biswas D, et al. Role of anti-diabetic drugs as therapeutic agents in Alzheimer's disease. *EXCLI J* [Internet]. 19 de mayo de 2015 [citado 8 de junio de 2025];14:684-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849108/>
19. Shaikh S, Rizvi SMD, Shakil S, Riyaz S, Biswas D, Jahan R. Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders. *Biotechnol Appl Biochem*. 2016;63(1):145-50.
20. Perna S, Mainardi ,Manuela, Astrone ,Paolo, Gozzer ,Carlotta, Biava ,Anna, Bacchio ,Ruben, et al. 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* [Internet]. 9 de octubre de 2018 [citado 23 de junio de 2025];10:141-51. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CPAA.S164785>
21. Hayden MR, Grant DG, Aroor AR, DeMarco VG. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sciences* [Internet]. marzo de 2019 [citado 8 de junio de 2025];9(3):57. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3425/9/3/57>

22. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, del Marco A, Herrera M, Carranza-Naval MJ, Suarez J, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alz Res Therapy* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 21 de junio de 2025];12(1):40. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00607-4>
23. Wiciński M, Wódkiewicz E, Górski K, Walczak M, Malinowski B. Perspective of SGLT2 Inhibition in Treatment of Conditions Connected to Neuronal Loss: Focus on Alzheimer's Disease and Ischemia-Related Brain Injury. *Pharmaceuticals* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 5 de junio de 2025];13(11):379. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/11/379>
24. Ibrahim WW, Kamel AS, Wahid A, Abdelkader NF. Dapagliflozin as an autophagic enhancer via LKB1/AMPK/SIRT1 pathway in ovariectomized/d-galactose Alzheimer's rat model. *Inflammopharmacol* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 21 de junio de 2025];30(6):2505-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00973-5>
25. Hierro-Bujalance C, Garcia-Alloza M. Empagliflozin reduces brain pathology in Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Neural Regeneration Research* [Internet]. junio de 2024 [citado 5 de junio de 2025];19(6):1189. Disponible en: https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2024/06000/empagliflozin_reduces_brain_pathology_in.13.aspx
26. Samman WA, Selim SM, El Fayoumi HM, El-Sayed NM, Mehanna ET, Hazem RM. Dapagliflozin Ameliorates Cognitive Impairment in Aluminum-Chloride-Induced Alzheimer's Disease via Modulation of AMPK/mTOR, Oxidative Stress and Glucose Metabolism. *Pharmaceuticals* [Internet]. mayo de 2023 [citado 5 de junio de 2025];16(5):753. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/5/753>
27. Sim AY, Choi DH, Kim JY, Kim ER, Goh A ra, Lee Y ho, et al. SGLT2 and DPP4 inhibitors improve Alzheimer's disease-like pathology and cognitive function through distinct mechanisms in a T2D-AD mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*

- [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 19 de junio de 2025];168:115755. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223015536>
28. Złotek M, Kurowska A, Herbet M, Piątkowska-Chmiel I. GLP-1 Analogs, SGLT-2, and DPP-4 Inhibitors: A Triad of Hope for Alzheimer's Disease Therapy. *Biomedicines* [Internet]. 12 de noviembre de 2023 [citado 19 de junio de 2025];11(11):3035. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10669527/>
 29. Stanciu GD, Ababei DC, Solcan C, Bild V, Ciobica A, Beschea Chiriac SI, et al. Preclinical Studies of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, and Donepezil Combined Therapy in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals* [Internet]. noviembre de 2023 [citado 22 de junio de 2025];16(11):1620. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/11/1620>
 30. Chen P, Liang L, Dai Y, Hui S. The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review. *Medicine* [Internet]. 27 de septiembre de 2024 [citado 5 de junio de 2025];103(39):e39687. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/09270/the_role_and_mechanism_of_dapagliflozin_in.74.aspx
 31. Mei J, Li Y, Niu L, Liang R, Tang M, Cai Q, et al. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Translational Neurodegeneration* [Internet]. 9 de agosto de 2024 [citado 5 de junio de 2025];13(1):41. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00431-y>
 32. Jaiswal V, Mashkoor Y, Raj N, Rajak K, Jaiswal A, Fonarow GC. Association Between SGLT2 Inhibitors and Risk of Dementia and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1 de noviembre de 2024 [citado 19 de junio de 2025];137(11):1136-41. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(24\)00420-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(24)00420-0/fulltext)
 33. Zamora MG, García-Lluch G, Moreno L, Pardo J, Pericas CC. Assessment of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and other antidiabetic agents in Alzheimer's disease: A population-based study. *Pharmacological Research* [Internet]. 1 de agosto de

- 2024 [citado 19 de junio de 2025];206:107295. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824002408>
34. Lardaro A, Quarta L, Pagnotta S, Sodero G, Mariani S, Del Ben M, et al. Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i) Therapy on Dementia and Cognitive Decline. *Biomedicines* [Internet]. 3 de agosto de 2024 [citado 19 de junio de 2025];12(8):1750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11351143/>
 35. Anoush M, Taghaddosi N, Bokaei Hosseini Z, Rahmati F, Bijani S, Kalantari-Hesari A, et al. Neuroprotective effects of empagliflozin against scopolamine-induced memory impairment and oxidative stress in rats. *IBRO Neurosci Rep* [Internet]. 10 de enero de 2025 [citado 21 de junio de 2025];18:163-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11786754/>
 36. Envejecimiento y salud [Internet]. [citado 12 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 37. Liu RM. Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 11 de febrero de 2022 [citado 12 de junio de 2025];23(4):1989. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8874507/>
 38. Flint B, Tadi P. Physiology, Aging. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 12 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556106/>
 39. Codina E, Mancini V, Sánchez M. Sistema Nervioso.
 40. Ladrero Paños I, Buey Aguilar M, Abadías Acín P, Cortés Inglés E, Mínguez Braulio L, Millán Arrazola A. Sistema nervioso central: origen y áreas cerebrales. *Revista Sanitaria de Investigación* [Internet]. 2025 [citado 15 de junio de 2025];6(1):129. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10206133>
 41. Tejido nervioso | Formación SEER [Internet]. [citado 14 de junio de 2025]. Disponible en: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/nervous/tissue.html>

42. ¿Cuáles son las partes del sistema nervioso? | NICHD Español [Internet]. 2019 [citado 14 de junio de 2025]. Disponible en: <http://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/neuro/informacion/partes>
43. Maldonado KA, Alsayouri K. Physiology, Brain. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 14 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551718/>
44. Südhof TC. The cell biology of synapse formation. J Cell Biol [Internet]. 4 de junio de 2021 [citado 14 de junio de 2025];220(7):e202103052. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186004/>
45. Caire MJ, Reddy V, Varacallo MA. Physiology, Synapse. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 14 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526047/>
46. Neurotransmitters: What They Are, Functions & Types [Internet]. Cleveland Clinic. [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22513-neurotransmitters>
47. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. Int J Mol Sci [Internet]. 25 de mayo de 2022 [citado 14 de junio de 2025];23(11):5954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9180936/>
48. Carlson AB, Kraus GP. Physiology, cholinergic receptors. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526134/>
49. Trang A, Khandhar PB. Physiology, acetylcholinesterase. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539735/>

50. Jewett BE, Sharma S. Physiology, GABA.[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513311/>
51. Stallard CN, Anoruo M, Saadabadi A. Biochemistry, glutamate. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537267/>
52. Jewett BE, Thapa B. Physiology, NMDA receptor. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>
53. Rivas-Santisteban R, Lillo A, Lillo J, Rebassa JB, Contestí JS, Saura CA, et al. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) and cannabinoid CB2 receptors form functional complexes in cells of the central nervous system: insights into the therapeutic potential of neuronal and microglial NMDA receptors. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021;13(1):184 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00920-6>
54. Memoria, olvido y envejecimiento [Internet]. National Institute on Aging. [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/memoria/memoria-olvido-envejecimiento>
55. Anand S, Schoo C. Mild Cognitive Impairment. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599514/>
56. Cornejo-Olivas M, Sarapura-Castro E, Illanes-Manrique M. Avances y retos en la genética de enfermedades neurodegenerativas en el Perú. *Rev Neuropsiquiatr*. 2023;86(4):257-259. [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/5186>

57. Singh H, Sankari A. Sleep and Neurodegenerative Disorders.[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606111/>
58. Emmady PD, Schoo C, Tadi P. Major Neurocognitive Disorder (Dementia). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557444/>
59. Aarsland D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. J Clin Psychiatry. 15 de septiembre de 2020;81(5):AD19038BR1C.
60. Schneider JA. Continuum: Lifelong Learning in Neurology—Neurology of Dementia, Volume 28, Issue 3, June 2022. Continuum (Minneap Minn) [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 17 de junio de 2025];28(3):834-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10278955/>
61. Saila O. Enfermedad de Alzheimer: puesta al día. INFAC [Internet]. 2024;32(7):1-12.. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2024/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_32_7_Alzheimer_es.pdf#page=2.07
62. Sarmiento LAS, Bajaan M del CO. Enfermedad de Alzheimer: Etiología y principales factores de riesgo. E-IDEA 40 Revista Multidisciplinar [Internet]. 6 de febrero de 2023 [citado 17 de junio de 2025];5(14):44-53. Disponible en: <https://revista.estudioidea.org/ojs/index.php/mj/article/view/260>
63. Demencia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
64. Nitrini R. The past, present and future of Alzheimer's disease – part 1: the past. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. 15 de enero de 2024 [citado 17 de junio de 2025];81:1070-6. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/anp/a/jPM5p9hCmWNdsMHDKwnpMkP/>

65. Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. National Institute on Aging. 2023 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/alzheimers-disease-fact-sheet>
66. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 24 de abril de 2021;397(10284):1577-90.
67. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
68. Rukmangadachar LA, Bollu PC. Amyloid Beta Peptide. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 25 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459119/>
69. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 25 de junio de 2025];69:131-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438821000222>
70. Explicación Integral sobre actualidades del Alzheimer. Una revisión sistemática – Blog [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://facmed.buap.mx/blog/explicacion-integral-sobre-actualidades-del-alzheimer-una-revision-sistemica/>
71. Singh R, Sadiq NM. Cholinesterase Inhibitors. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 24 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544336/>
72. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 24 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>

73. Kalola UK, Patel P, Nguyen H. Galantamine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 24 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574546/>
74. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 24 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438/>
75. Petersen J, Ludwig MQ, Juozaityte V, Ranea-Robles P, Svendsen C, Hwang E, et al. GLP-1-directed NMDA receptor antagonism for obesity treatment. *Nature* [Internet]. 2024 [citado 25 de junio de 2025];629(8014):1133-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11136670/>
76. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 25 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
77. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 25 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
78. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 26 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
79. Sizar O, Podder V, Talati R. Empagliflozin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 26 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532925/>
80. Metodología de la investigación para el área de la salud. Segunda edición. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2013.
81. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. First edition. México: McGraw-Hill Education; 2018.

82. Salinas F. M. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina. Revista chilena de enfermedades respiratorias [Internet]. marzo de 2020 [citado 11 de julio de 2025];36(1):26-32. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-73482020000100026&lng=es&nrm=iso&tlng=es
83. Adem MA, Decourt B, Sabbagh MN. Pharmacological Approaches Using Diabetic Drugs Repurposed for Alzheimer's Disease. Biomedicines [Internet]. enero de 2024 [citado 5 de julio de 2025];12(1):99. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/1/99>
84. Colavitta MF, Barrantes FJ. Therapeutic Strategies Aimed at Improving Neuroplasticity in Alzheimer Disease. Pharmaceutics [Internet]. agosto de 2023 [citado 6 de julio de 2025];15(8):2052. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/8/2052>
85. Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, Fahad M, Brendan O, Deion S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. Cureus [Internet]. 18 de enero de 2023 [citado 9 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/132075-sodium-glucose-cotransporter-2-sgl2-inhibitors-benefits-versus-risk>
86. Andreea MM, Surabhi S, Razvan-Ionut P, Lucia C, Camelia N, Emil T, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits? Medicina [Internet]. abril de 2023 [citado 9 de julio de 2025];59(4):742. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/4/742>
87. Maneu V, Lax P, De Diego AMG, Cuenca N, García AG. Combined drug triads for synergic neuroprotection in retinal degeneration. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 3 de julio de 2025];149:112911. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222003006>
88. Arab HH, Eid AH, Alsufyani SE, Ashour AM, El-Sheikh AAK, Darwish HW, et al. Targeting Autophagy, Apoptosis, and Oxidative Perturbations with Dapagliflozin Mitigates Cadmium-Induced Cognitive Dysfunction in Rats. Biomedicines [Internet].

- noviembre de 2023 [citado 4 de julio de 2025];11(11):3000. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/11/3000>
89. Hu L, Wang W, Chen X, Bai G, Ma L, Yang X, et al. Prospects of antidiabetic drugs in the treatment of neurodegenerative disease. *Brain-X* [Internet]. 2024 [citado 5 de julio de 2025];2(1):e52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brx2.52>
 90. Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 3 de julio de 2025];146:112563. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221013500>
 91. Singh MK, Shin Y, Ju S, Han S, Kim SS, Kang I. Comprehensive Overview of Alzheimer's Disease: Etiological Insights and Degradation Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2024 [citado 6 de julio de 2025];25(13):6901. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/6901>
 92. Riemma MA, Mele E, Donniacuo M, Telesca M, Bellocchio G, Castaldo G, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, anti-diabetic drugs in heart failure and cognitive impairment: potential mechanisms of the protective effects. *Front Pharmacol* [Internet]. 14 de junio de 2024 [citado 3 de julio de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1422740/full>
 93. Saeed MM. Repurposing dapagliflozin for Alzheimer's disease: a mechanistic exploration. *Futur J Pharm Sci* [Internet]. 18 de diciembre de 2024 [citado 3 de julio de 2025];10(1):177. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00751-w>
 94. Eshraghi M, Ahmadi M, Afshar S, Lorzadeh S, Adlimoghaddam A, Rezvani Jalal N, et al. Enhancing autophagy in Alzheimer's disease through drug repositioning. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 3 de julio de 2025];233:108000. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phther.2022.108000>

2025];237:108171.

Disponibile

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725822000651>

95. Dong M, Wen S, Zhou L. The Relationship Between the Blood-Brain-Barrier and the Central Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 6 de julio de 2025];15:2583-97. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/DMSO.S375559>
96. Mowaka S, Hendy MS, Elkady EF, El-Zaher A, Ayoub BM, Ciiittaattiioonn Rr. The potential off-target neuroprotective effect of sister gliflozins suggests their repurposing despite not crossing the blood–brain barrier: From bioanalytical assay in rats into theory genesis. *Journal of Separation Science*.
97. Omari MB, Naseri S, Hassan AJ. Drug Safety Evaluation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Diabetic Comorbid Patients by Review of Systemic Extraglycemic Effects. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 31 de diciembre de 2024 [citado 9 de julio de 2025];17:1131-41. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/DMSO.S448670>
98. Chhimpa N, Pk S, Kaur H, KaurSidhu S, Puri N. Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease.
99. Ongnok B, Khuanjing T, Chunchai T, Pantiya P, Kerdphoo S, Arunsak B, et al. Donepezil Protects Against Doxorubicin-Induced Chemobrain in Rats via Attenuation of Inflammation and Oxidative Stress Without Interfering With Doxorubicin Efficacy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 7 de julio de 2025];18(3):2107-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01092-9>
100. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD, et al. Association of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 8 de julio de 2025];46(2):297-304. Disponible en:

<https://diabetesjournals.org/care/article/46/2/297/148124/Association-of-Sodium-Glucose-Cotransporter-2>

101. Siao WZ, Lin TK, Huang JY, Tsai CF, Jong GP. The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diabetes & Vascular Disease Research* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 9 de julio de 2025];19(3):14791641221098168. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/14791641221098168>
102. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules* [Internet]. enero de 2021 [citado 3 de julio de 2025];26(23):7213. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/23/7213>
103. Hazar-yavuz AN, Yıldız S, Keles Kaya R, Çam ME, Kabasakal L. Sodium-glucose co-transporter inhibitor dapagliflozin attenuates cognitive deficits in sporadic Alzheimer's rat model. *Journal of Research in Pharmacy*. 2025;26(2):298-310.
104. Piątkowska-Chmiel I, Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Pawłowski K, Ostrowska-Leśko M, Dudka J. Molecular and neural roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in alleviating neurocognitive impairment in diabetic mice. *Psychopharmacology* [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 3 de julio de 2025];240(4):983-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06341-7>
105. Victor-Sami S, Kamali-Roosta A, Shamsaldeen YA. Methylglyoxal induces death in human brain neuronal cells (SH-SY5Y), prevented by metformin and dapagliflozin. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 1 de septiembre de 2024 [citado 2 de julio de 2025];38(9):108832. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872724001582>
106. Huang J, Huang N, Cui D, Shi J, Qiu Y. Clinical antidiabetic medication used in Alzheimer's disease: From basic discovery to therapeutics development. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 10 de febrero de 2023 [citado 9 de julio de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2023.1122300/full>

107. Eroltu K. Treatment options for Alzheimer's Disease: An overview of the amyloid, tau, and alternate hypotheses. *Journal of High School Science* [Internet]. 21 de octubre de 2023 [citado 9 de julio de 2025];7(4). Disponible en: <https://jhss.scholasticahq.com/article/89250-treatment-options-for-alzheimer-s-disease-an-overview-of-the-amyloid-tau-and-alternate-hypotheses>, <https://jhss.scholasticahq.com/article/89250-treatment-options-for-alzheimer-s-disease-an-overview-of-the-amyloid-tau-and-alternate-hypotheses>
108. Li Z, Lin C, Cai X, Lv F, Yang W, Ji L. Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Alz Res Therapy* [Internet]. 23 de diciembre de 2024 [citado 6 de julio de 2025];16(1):272. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01645-y>
109. Tharmaraja T, Ho JSY, Sia CH, Lim NA, Chong YF, Lim AYL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: a scoping review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 3 de julio de 2025];13:20406223221086996. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/20406223221086996>
110. Peng Y, Yao S yu, Chen Q, Jin H, Du M qiao, Xue Y hui, et al. True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 2 de julio de 2025];99:102383. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724002010>
111. Bellido V, Martínez J, Calvo F, Villarroel A, Lecumberri E, Moreno J, et al. Beyond the Glycaemic Control of Dapagliflozin: Microangiopathy and Non-classical Complications. *Diabetes Ther* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 9 de julio de 2025];13(5):873-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01237-9>
112. Maksud N, Bera S, Naim MJ, Alam O. Dapagliflozin: A new hope for the therapeutic treatment of type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*

- [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 9 de julio de 2025];11:100167. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417424000396>
113. Youssef ME, Yahya G, Popoviciu MS, Cavalu S, Abd-Eldayem MA, Saber S. Unlocking the Full Potential of SGLT2 Inhibitors: Expanding Applications beyond Glycemic Control. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2023 [citado 5 de julio de 2025];24(7):6039. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6039>
114. Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, Filipiuc LE, Tamba BI, Ababei DC. Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes. *Biomedicines* [Internet]. mayo de 2021 [citado 3 de julio de 2025];9(5):576. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/5/576>
115. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 1 de agosto de 2023 [citado 2 de julio de 2025];89:101979. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163723001381>
116. Ogura J, Yamaguchi H. The Effectiveness of Antidiabetic Drugs in Treating Dementia: A Peek into Pharmacological and Pharmacokinetic Properties. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2022 [citado 9 de julio de 2025];23(12):6542. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6542>
117. Lee CT, Lin KD, Hsieh CF, Wang JY. SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Alleviates High Glucose-Induced Inflammatory Toxicity in BV-2 Microglia. *Biomedicines* [Internet]. enero de 2024 [citado 5 de julio de 2025];12(1):36. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/1/36>

CAPÍTULO VII - ANEXOS

7.1 Anexo A

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Adem <i>et al.</i> / Biomedicines / 2024	⁸³	Pharmacological Approaches Using Diabetic Drugs Repurposed for Alzheimer's Disease	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Revisión narrativa de estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de fármacos antidiabéticos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, considerando mecanismos de acción como la resistencia a la insulina cerebral, neuroinflamación y estrés oxidativo.	Se obtuvo como resultados que los fármacos antidiabéticos como metformina, insulina intranasal, incretinas, inhibidores de DPP4, agonistas PPAR- γ e inhibidores SGLT2 han mostrado beneficios cognitivos en modelos preclínicos de Alzheimer. Aunque algunos ensayos clínicos en humanos reportan mejoría en el deterioro cognitivo leve, se requieren estudios más amplios para validar su eficacia terapéutica.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Andreea. <i>et al.</i> / Medicina / 2023	86	Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits?	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Se llevó a cabo una revisión estructurada de literatura científica que evaluó los efectos terapéuticos y adversos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en diversos sistemas fisiológicos, especialmente en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2.	En cuanto a sus resultados, se obtuvo que los inhibidores de SGLT2 no solo redujeron la glucemia, sino que también mejoraron parámetros cardiovasculares, renales y de peso corporal. Se destacaron efectos beneficiosos en la insuficiencia cardíaca y la protección renal. No obstante, se advirtió sobre eventos adversos como infecciones urinarias y cetosis, por lo que se recomendó su uso individualizado.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Arab <i>et al.</i> / Biomedicines / 2023	⁸⁸	Targeting Autophagy, Apoptosis, and Oxidative Perturbations with Dapagliflozin Mitigates Cadmium-Induced Cognitive Dysfunction in Rats	Experimental (modelo animal)	3	Ratas expuestas a cadmio y tratadas con dapagliflozina	Se desarrolló un ensayo experimental en ratas sometidas a toxicidad por cadmio, donde se evaluaron parámetros conductuales, bioquímicos e histopatológicos en el hipocampo tras la administración de dapagliflozina, con el fin de explorar mecanismos como la autofagia, la apoptosis y el estrés oxidativo.	La dapagliflozina redujo significativamente el deterioro cognitivo inducido por cadmio, mejoró la expresión de acetilcolina y disminuyó biomarcadores neurotóxicos como Aβ42 y p-tau. Asimismo, estimuló la autofagia, redujo la apoptosis y activó rutas antioxidantes (SIRT1/Nrf2/HO-1), lo cual evidenció un mecanismo neuroprotector integral.
Bellido <i>et al.</i> / Diabetes Therapy / 2022	¹¹¹	Beyond the Glycaemic Control of Dapagliflozin: Microangiopathy and Non-classical Complications	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Se efectuó una revisión narrativa sobre los efectos clínicos y fisiopatológicos de la dapagliflozina más allá del control glucémico,	La dapagliflozina demostró potencial terapéutico en complicaciones microangiopáticas de la diabetes tipo 2,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						con énfasis en complicaciones microangiopáticas (nefropatía, retinopatía) y otros efectos metabólicos como disfunción cognitiva, hígado graso y apnea del sueño.	como nefropatía y retinopatía, y también podría beneficiar condiciones no clásicas como disfunción cognitiva, apnea del sueño y enfermedad hepática grasa. Sin embargo, su uso continuó siendo limitado en la práctica clínica.
Chhimpa, <i>et al.</i> / ResearchGate / 2021	⁹⁸	Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease.	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Se elaboró una revisión sobre la farmacoterapia disponible para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, considerando los tratamientos sintomáticos actuales como los inhibidores de colinesterasa y los antagonistas NMDA, y se discutieron su	Los tratamientos con inhibidores de colinesterasa y antagonistas NMDA ofrecieron alivio sintomático en etapas iniciales y moderadas del Alzheimer, pero no modificaron la progresión de la enfermedad. Se destacó la necesidad

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						eficacia clínica y sus limitaciones terapéuticas.	urgente de fármacos modificadores de enfermedad basados en nuevos blancos moleculares.
Colavitta <i>et al.</i> / Pharmaceuticals / 2023	⁸⁴	Therapeutic Strategies Aimed at Improving Neuroplasticity in Alzheimer Disease	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Se realizó una revisión integradora de literatura sobre la neuroplasticidad como diana terapéutica emergente en el Alzheimer, y se evaluaron intervenciones farmacológicas y sus efectos en la neurogénesis, la sinaptogénesis y los factores neurotróficos en modelos animales y estudios clínicos.	Estudios preclínicos y clínicos demostraron que mejorar la neuroplasticidad tuvo un impacto positivo en el rendimiento cognitivo de pacientes con Alzheimer. Se reportó que fármacos que modulaban neurotransmisores, metabolismo energético y neuroinflamación preservaron o restauraron funciones sinápticas.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Dong <i>et al.</i> / Diabetes Metab Syndr Obes / 2022	⁹⁵	The Relationship Between the Blood-Brain-Barrier and the Central Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors	Revisión	4	No aplica (revisión de literatura)	Se llevó a cabo una revisión narrativa sobre la capacidad de los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT2 para atravesar la barrera hematoencefálica y su implicación en efectos centrales como la regulación del apetito, la presión arterial y la función cardiovascular.	Los GLP-1RA y SGLT2i ejercieron efectos centrales al cruzar la barrera hematoencefálica, participando en el control del apetito, la reducción del estrés oxidativo y la modulación autonómica. No obstante, se concluyó que aún se requerían estudios para confirmar su penetración cerebral y sus efectos neuroprotectores directos.
Entezari <i>et al.</i> / Biomedicine & Pharmacotherapy / 2022	⁹⁰	AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation.	Revisión preclínica y clínica	4	Pacientes con diabetes mellitus y estudios preclínicos en modelos animales	Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios clínicos y preclínicos que abordaban el papel de la vía de señalización AMPK en la fisiopatología de la	Los autores concluyeron que la activación de la vía AMPK contribuía significativamente a mejorar la captación de glucosa, aumentar la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						diabetes mellitus. Se analizaron investigaciones que exploraban su activación en modelos animales y en pacientes diabéticos, así como su implicación en complicaciones como la neuropatía, nefropatía y disfunción hepática.	sensibilidad a la insulina y prevenir la apoptosis de las células beta pancreáticas. Además, su modulación mostró efectos protectores frente a complicaciones crónicas como neuropatía y nefropatía, posicionándola como una diana terapéutica prometedora en el tratamiento de la diabetes mellitus.
Eroltu K. / Journal of High School Science / 2023	107	Treatment options for Alzheimer's Disease: An overview of the amyloid, tau, and alternate hypotheses	Revisión	4	No aplica (personas mayores de 65 años con Alzheimer)	El autor realizó una revisión narrativa de diversas teorías etiopatogénicas del Alzheimer, incluyendo la hipótesis amiloide, tau y otras alternativas. Se evaluaron múltiples	El estudio permitió evidenciar que, a pesar del predominio de las hipótesis amiloide y tau en la investigación del Alzheimer, existen

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						estudios que analizaron mecanismos moleculares, fisiopatológicos y abordajes terapéuticos experimentales y en fases clínicas.	otras propuestas emergentes que deben considerarse en el desarrollo de terapias. La combinación de factores genéticos, ambientales y bioquímicos resalta la complejidad de la enfermedad, y la necesidad de enfoques multidisciplinarios para su manejo clínico.
Eshraghi <i>et al.</i> / Pharmacology & Therapeutics / 2022	94	Enhancing autophagy in Alzheimer's disease through drug repositioning	Revisión	4	No aplica (pacientes con Alzheimer y modelos animales)	Se desarrolló una revisión exhaustiva de la literatura científica enfocada en el papel de la autofagia en el Alzheimer. Se recopilaron estudios sobre medicamentos reposicionados capaces de modular vías autofágicas, y se	Se concluyó que la activación de la autofagia mediante el reposicionamiento de fármacos representa una estrategia innovadora y prometedora para ralentizar la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						exploraron propuestas tecnológicas como la administración de fármacos mediante nanotransportadores para mejorar la eficacia terapéutica.	progresión del Alzheimer. Asimismo, se destacó la importancia de las nuevas tecnologías, como los sistemas de liberación dirigidos, para superar las barreras farmacocinéticas y aumentar la eficacia terapéutica.
Hierro-Bujalance <i>et al.</i> / Alzheimer's Research & Therapy / 2020	²²	Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes	Experimental en modelo murino	3	Ratones transgénicos APP/PS1 con diabetes tipo 2 inducida	Se diseñó un estudio experimental en un modelo murino transgénico doble APP/PS1 con diabetes tipo 2 inducida por mutación db/db. Se administró empagliflozina por vía oral durante 22 semanas. Se evaluaron parámetros metabólicos, comportamiento	Los resultados indicaron que el tratamiento con empagliflozina preservó el volumen cortical, redujo la carga de placas amiloides y la activación microglial, y mejoró significativamente el rendimiento cognitivo de los ratones tratados.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						cognitivo mediante pruebas como el laberinto de Morris y la prueba de discriminación de objetos, así como biomarcadores cerebrales post mortem.	Estos hallazgos respaldan su potencial efecto neuroprotector en modelos combinados de Alzheimer y diabetes tipo 2.
Hu <i>et al.</i> / Brain-X / 2024	⁸⁹	Prospects of antidiabetic drugs in the treatment of neurodegenerative disease	Revisión	4	No aplica (Pacientes con enfermedades neurodegenerativas y diabetes tipo 2)	Se ejecutó una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre antidiabéticos como metformina, agonistas del receptor GLP-1 y tiazolidinedionas. Se identificaron los mecanismos por los cuales estos fármacos podrían influir en procesos neurodegenerativos como el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis neuronal.	Se evidenció que varios antidiabéticos, particularmente los agonistas del receptor GLP-1 y la metformina, ofrecieron beneficios neuroprotectores, como la disminución de la neuroinflamación, la mejora del metabolismo cerebral y la atenuación del deterioro cognitivo. Estas observaciones

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							abren nuevas perspectivas para el uso de dichos fármacos en la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
Huang <i>et al.</i> / Frontiers in Aging Neuroscience / 2023	106	Clinical antidiabetic medication used in Alzheimer's disease: From basic discovery to therapeutics development	Revisión	4	No aplica (pacientes con Alzheimer y diabetes tipo 2)	Se realizó una revisión de literatura científica reciente que evaluó el posible efecto neuroprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Se analizaron estudios preclínicos y clínicos que relacionaron el uso de empagliflozina y dapagliflozina con el riesgo de demencia y deterioro cognitivo, examinando parámetros como estrés oxidativo,	Los autores determinaron que los inhibidores SGLT2 podrían reducir el riesgo de demencia al mejorar la homeostasis glucémica, reducir los productos finales de glicación avanzada y disminuir el estrés oxidativo. Sin embargo, resaltaron la necesidad de realizar ensayos clínicos de mayor escala y duración para confirmar su

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						inflamación y control glucémico.	eficacia y seguridad a largo plazo.
Hung <i>et al.</i> / Neurology International / 2024	15	New Insights into the Role of SGLT-2 Inhibitors in the Prevention of Dementia	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión)	Se efectuó una revisión sistemática que abordó los efectos farmacológicos de los inhibidores SGLT2 en diferentes sistemas del organismo humano, incluyendo el sistema nervioso central. Se recopilaron estudios que evaluaron marcadores de inflamación, estrés oxidativo, permeabilidad de la barrera hematoencefálica y su impacto cognitivo.	Se concluyó que los SGLT2i ofrecían efectos beneficiosos en múltiples sistemas, incluyendo una reducción de microglía activa, menor permeabilidad de la barrera hematoencefálica y menor producción de especies reactivas de oxígeno en el sistema nervioso central. No obstante, se advirtió sobre posibles efectos adversos como infecciones urinarias e hipotensión

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							ortostática.
Ibrahim <i>et al.</i> / Inflammopharmacology / 2022	²⁴	Dapagliflozin as an autophagic enhancer via LKB1/AMPK/SIRT1 pathway in ovariectomized/d-galactose Alzheimer's rat model	Experimental en ratas	3	Ratas ovariectomizadas con Alzheimer inducido por d-galactosa	Se diseñó un estudio experimental en ratas ovariectomizadas con modelo de Alzheimer inducido por D-galactosa. Se administró dapagliflozina y se evaluaron funciones cognitivas mediante pruebas de comportamiento. Además, se analizaron cambios histológicos en el hipocampo y expresión de proteínas relacionadas con la autofagia y el metabolismo energético.	Se encontró que el tratamiento con dapagliflozina mejoró el desempeño cognitivo, redujo la fosforilación patológica de Tau y aumentó la expresión de marcadores de autofagia como Beclin1 y LC3B en el hipocampo. Además, se observó un efecto regulador positivo en las proteínas energéticas LKB1, AMPK y SIRT1, confirmando su implicación neuroprotectora a través de dicha vía

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							de señalización
Jasleen <i>et al.</i> / Cureus / 2023	85	Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk	Revisión narrativa	4	No aplica (35 artículos incluidos ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones tradicionales)	Se realizó una revisión narrativa a partir de 35 artículos académicos obtenidos en Google Scholar y PubMed posteriores al año 2017. El objetivo fue explorar los beneficios y riesgos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) sobre seis sistemas: nervioso, cardiovascular, pulmonar, hepático, pancreático y renal.	Se identificaron efectos beneficiosos de los SGLT2i como la reducción del estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte neuronal, además de mejoras en neurogénesis y presión arterial. Los riesgos incluyeron hipotensión, infecciones urinarias, mareos y pérdida de peso. Se concluye que los SGLT2i tienen potencial terapéutico en patologías neurodegenerativas, pero se requiere más evidencia clínica en humanos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Lardaro, A. <i>et al.</i> / Biomedicines / 2024	34	Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i) Therapy on Dementia and Cognitive Decline	Revisión sistemática	1b	Pacientes adultos con diabetes tipo 2	Se llevó a cabo una revisión sistemática de alcance utilizando bases de datos como PubMed y EMBASE. Los estudios incluidos evaluaron el efecto de los inhibidores SGLT2 sobre el deterioro cognitivo, el compromiso cognitivo leve y la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La selección de estudios se realizó con base en criterios de inclusión centrados en población adulta diabética.	Se identificó que el tratamiento con inhibidores SGLT2 se asoció a una menor incidencia de deterioro cognitivo y demencia. Los mecanismos neuroprotectores propuestos incluyen la reducción del estrés oxidativo, inflamación sistémica e insulinoresistencia. Se destacó la necesidad de ensayos clínicos prospectivos en poblaciones normoglucémicas para confirmar estos efectos neuroprotectores.
Lee <i>et al.</i> / Frontiers in Endocrinology / 2022	117	SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Alleviates High	Estudio experimental in vitro	3	Células de microglía BV-2 expuestas a glucosa alta	Se utilizó un modelo in vitro de microglías BV-2 expuestas a	Canagliflozina fue el inhibidor más eficaz para reducir

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Glucose-Induced Inflammatory Toxicity in BV-2 Microglia				condiciones de hiperglucemia, con tratamiento simultáneo con distintos inhibidores SGLT2. Se evaluaron parámetros de citotoxicidad, proliferación celular, producción de citoquinas proinflamatorias y activación de vías de señalización como NFκB y MAPK.	la toxicidad inflamatoria inducida por glucosa alta, disminuyendo la expresión de mediadores proinflamatorios sin causar citotoxicidad. El estudio sugiere que puede proteger contra el daño neuroinmunológico asociado con la hiperglucemia.
Li <i>et al.</i> / Alzheimer's Research & Therapy / 2024	108	Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials	Revisión sistemática y metaanálisis de red	1a	3,307,483 participantes de estudios observacionales y 155,443 de ECA	Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis en red de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, publicados entre 1995 y octubre de 2024. Se incluyeron 41 estudios observacionales (3.3	Los inhibidores SGLT2 mostraron la mayor reducción del riesgo relativo de demencia y enfermedad de Alzheimer en comparación con otros antidiabéticos. El orden de efectividad fue

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						millones de participantes) y 23 ensayos clínicos (155 mil pacientes), comparando el riesgo de demencia entre diferentes antidiabéticos. Los análisis evaluaron razón de probabilidades (OR) y razón de riesgo (RR) con intervalos de confianza del 95%.	SGLT2i > GLP-1RA > TZD > DPP-4i > metformina. En ensayos clínicos, no se encontraron diferencias significativas, lo que sugiere la necesidad de más estudios focalizados para validar estos hallazgos observacionales.
Maksud <i>et al.</i> / European Journal of Medicinal Chemistry Reports / 2024	¹¹²	Dapagliflozin: A new hope for the therapeutic treatment of type 2 diabetes mellitus	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de estudios preclínicos y clínicos en T2DM)	Se realizó una revisión narrativa sobre la farmacología, eficacia clínica, seguridad y perfil terapéutico de dapagliflozina. Se incluyeron estudios de monoterapia y terapias combinadas, con énfasis en ensayos clínicos y estudios postcomercialización. Se exploró su	Dapagliflozina demostró eficacia significativa en el control glucémico, reducción de peso y efectos cardiovasculares beneficiosos. Fue bien tolerada, con bajo riesgo de hipoglucemia. Se concluyó que representa una alternativa

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						mecanismo de acción, perfil de efectos secundarios y su potencial como intervención costo-efectiva en países en desarrollo.	prometedora y segura para el tratamiento de la diabetes tipo 2, especialmente en poblaciones con acceso limitado a recursos médicos costosos.
Maneu <i>et al.</i> / Biomedicine & Pharmacotherapy / 2022	87	Combined drug triads for synergic neuroprotection in retinal degeneration	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de modelos animales y estrategias farmacológicas)	Se revisaron estudios preclínicos sobre enfermedades neurodegenerativas de la retina como glaucoma, degeneración macular, retinitis pigmentosa y retinopatía diabética. Se propuso un enfoque de terapia combinada mediante triadas farmacológicas que actúan sobre múltiples vías patológicas, incluyendo estrés oxidativo, neuroinflamación y	Se destacó que el uso de combinaciones de medicamentos dirigidos a mecanismos complementarios puede ofrecer neuroprotección eficaz y sinérgica. Las triadas demostraron efectos positivos en modelos animales, disminuyendo la muerte celular y preservando la función visual. Se

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						disfunción mitocondrial.	concluyó que estas combinaciones podrían representar una estrategia promisorio para futuras terapias humanas, previa validación en ensayos clínicos.
Mei <i>et al.</i> / Translational Neurodegeneration / 2024	31	SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de estudios preclínicos y clínicos)	Se recopiló evidencia preclínica y clínica sobre el uso de inhibidores SGLT2 en trastornos cognitivos. Se evaluaron mecanismos de acción, incluyendo reducción de estrés oxidativo, neuroinflamación, mejora de la plasticidad neuronal y disminución de placas amiloides. El análisis incluyó estudios en animales y humanos.	Los inhibidores SGLT2 mostraron efectos neuroprotectores en múltiples niveles del sistema nervioso. Los estudios revisados reportaron beneficios en modelos animales y en registros clínicos, indicando mejoras en la función cognitiva, reducción de marcadores

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							inflamatorios y disminución del estrés oxidativo. Se concluyó que estos fármacos podrían tener un papel terapéutico potencial más allá del control glucémico, pero se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo en enfermedades neurodegenerativas.
Mowaka <i>et al.</i> / Journal of Separation Science / 2023	96	The potential off-target neuroprotective effect of sister gliflozins suggests their repurposing despite not crossing the blood–brain barrier: From	Estudio experimental en animales + revisión narrativa	3	Ratas tratadas con gliflozinas hermanas (in vivo, bioanálisis)	Se realizó un análisis bioanalítico de gliflozinas hermanas (como dapagliflozina y empagliflozina) en ratas, determinando sus concentraciones en sangre y tejidos. Se complementó con una revisión de la literatura	A pesar de no cruzar la barrera hematoencefálica, las gliflozinas podrían inducir neuroprotección por mecanismos indirectos sistémicos como la modulación del

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		bioanalytical assay in rats into theory genesisbarrier: From bioanalytical assay in rats into theory genesis.				sobre efectos neuroprotectores, aunque estos compuestos no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se propuso un modelo teórico sobre mecanismos indirectos de neuroprotección.	metabolismo, inflamación y estrés oxidativo. El estudio sugirió su posible reposicionamiento terapéutico para trastornos neurológicos, resaltando la necesidad de investigación adicional para validar estos efectos in vivo e in vitro en el sistema nervioso.
Nowell <i>et al.</i> / Ageing Research Reviews / 2023	115	Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease	Revisión narrativa	4	No aplica (estudios preclínicos y ensayos clínicos en humanos con Alzheimer y Parkinson)	Se llevó a cabo una revisión narrativa exhaustiva en la que se analizaron estudios preclínicos y clínicos que investigaban la relación entre la diabetes tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el	La revisión identificó una asociación entre la resistencia a la insulina cerebral y la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Se observó que los agonistas del receptor GLP-1

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Parkinson. La búsqueda incluyó evidencia epidemiológica, modelos animales y ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de agentes antidiabéticos en el tratamiento de estas enfermedades.	como liraglutida y exenatida mejoraron la conectividad cerebral y la función cognitiva. Los hallazgos sugirieron que los medicamentos antidiabéticos como la insulina intranasal, metformina, pioglitazona y otros análogos de amilina, podrían ofrecer efectos neuroprotectores al reducir la inflamación, prevenir la agregación proteica y restaurar la señalización insulínica. Se concluyó que el reposicionamiento terapéutico de estos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							fármacos representa una vía prometedora para el tratamiento del Alzheimer y Parkinson.
Ogura <i>et al.</i> / International Journal of Molecular Sciences / 2022	116	The Effectiveness of Antidiabetic Drugs in Treating Dementia: A Peek into Pharmacological and Pharmacokinetic Properties	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión)	Se realizó una revisión enfocada en las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de medicamentos antidiabéticos, y su relación con la prevención o tratamiento de la demencia. Además, se realizó un análisis comparativo entre distintos enfoques terapéuticos, identificando tendencias comunes en los diseños experimentales, tamaños de muestra,	Los datos sugieren que fármacos como metformina y DPP-4 inhibidores, podrían tener efectos beneficiosos sobre la cognición. Sin embargo, se destacó la necesidad de estudios clínicos más controlados para establecer vínculos causales firmes. Asimismo, los autores señalaron la importancia de continuar con estudios longitudinales controlados, así

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						criterios de inclusión y exclusión, y biomarcadores utilizados. Se aplicaron criterios de evaluación de calidad metodológica y se identificaron limitaciones en la validez interna de algunos estudios.	como ensayos clínicos de mayor tamaño para validar estos hallazgos preliminares. Se enfatizó que los beneficios observados pueden ser modulados por variables individuales como edad, sexo, presencia de comorbilidades y duración de la diabetes. En general, se recomienda considerar estos hallazgos como un punto de partida para el desarrollo de estrategias integrales en el manejo de enfermedades neurodegenerativas asociadas a

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							trastornos metabólicos
Omari <i>et al.</i> / Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity / 2024	97	Drug Safety Evaluation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Diabetic Comorbid Patients by Review of Systemic Extraglycemic Effects	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión)	Se realizó una revisión narrativa de estudios clínicos y preclínicos sobre los efectos extraglicémicos de los inhibidores SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y comorbilidades sistémicas. La revisión incluyó investigaciones publicadas entre 2016 y 2023, en inglés, consultadas a través de PubMed y Google Scholar. Se enfocaron en los mecanismos fisiopatológicos en los distintos sistemas orgánicos, evaluando tanto efectos benéficos como adversos.	Los inhibidores SGLT2 demostraron beneficios en varios sistemas corporales además del control glucémico, incluyendo mejoría en la función cardiovascular, reducción de eventos renales adversos y posibles efectos positivos en el sistema nervioso. Aunque gran parte de los resultados derivaron de estudios observacionales y ensayos clínicos en etapas iniciales, los hallazgos apoyan la seguridad de estos fármacos en

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							pacientes con múltiples comorbilidades. Se concluyó que los SGLT2i son una opción terapéutica segura y eficaz, aunque es necesario ampliar estudios clínicos con diseños robustos.
Ongnok <i>et al.</i> / Neurotherapeutics / 2021	⁹⁹	Donepezil Protects Against Doxorubicin-Induced Chemobrain in Rats via Attenuation of Inflammation and Oxidative Stress Without Interfering With Doxorubicin Efficacy	Estudio experimental en animales	3	Ratas tratadas con doxorubicina	Se llevó a cabo un estudio experimental en ratas con deterioro cognitivo inducido por doxorubicina para evaluar el efecto neuroprotector del donepezilo. Los animales fueron divididos en grupos tratados y controles, y se aplicaron pruebas de memoria conductual, análisis histológico cerebral y biomarcadores de	El tratamiento con donepezilo mejoró significativamente la función cognitiva de las ratas, redujo la activación de glía, el estrés oxidativo y la inflamación cerebral. Además, se observó una normalización en procesos mitocondriales y neurogénicos, y una menor pérdida

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						inflamación, estrés oxidativo y muerte celular. También se evaluó la posible interferencia del donepezilo con la eficacia oncológica de la doxorrubicina.	neuronal. Importante, el donepezilo no alteró la eficacia quimioterapéutica del agente anticancerígeno. Los autores concluyeron que el donepezilo podría ser útil para prevenir o tratar el 'chemobrain' en pacientes bajo tratamiento con doxorrubicina, destacando su potencial traslacional.
Pawlos <i>et al.</i> / Molecules / 2021	¹⁰²	Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors	Revisión narrativa	4	No aplica (estudios preclínicos en modelos animales y análisis de mecanismos moleculares en humanos)	Se realizó una revisión narrativa centrada en los mecanismos neuroprotectores de los inhibidores SGLT2 en estudios preclínicos y observacionales. La búsqueda abarcó	Los SGLT2i evidenciaron efectos neuroprotectores importantes en modelos animales, reduciendo citoquinas

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						estudios sobre propiedades antiinflamatorias, efectos sobre la barrera hematoencefálica, estrés oxidativo y la expresión de factores neurotróficos como BDNF. Se incluyeron investigaciones con modelos animales de diabetes tipo 2 y estudios clínicos con medidas indirectas de deterioro cognitivo. Los autores analizaron también afinidades farmacológicas y efectos sobre receptores SGLT1 y SGLT2 en tejido cerebral.	proinflamatorias, inhibiendo el inflamasoma NLRP3, y mejorando la función del endotelio cerebral. Se destacó su capacidad para restaurar el equilibrio redox, modular la plasticidad sináptica y preservar la integridad de la barrera hematoencefálica. También se reportaron mejoras en la expresión de BDNF y en la inhibición de la enzima AChE. Los autores concluyeron que estos fármacos tienen un potencial significativo para prevenir el deterioro

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							cognitivo en pacientes con diabetes tipo 2, aunque se requieren ensayos clínicos que validen estos efectos en humanos.
Peng <i>et al.</i> / Front Endocrinol / 2022	¹¹⁰	True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside	Revisión narrativa	4	No aplica (modelos animales, cultivos celulares y cerebros humanos post mortem)	Se desarrolló una revisión narrativa con enfoque mecanístico sobre la hipótesis de que el Alzheimer representa una forma de diabetes tipo 3. Se analizaron estudios celulares, modelos animales y autopsias humanas que evalúan la resistencia a la insulina cerebral, el metabolismo de la glucosa, la inflamación y las proteínas patológicas como tau y beta-amiloide. También se revisaron intervenciones farmacológicas	Los estudios analizados mostraron alteraciones importantes en la señalización insulínica en el cerebro de pacientes con Alzheimer, asociadas con acumulación de A β , hiperfosforilación de tau, estrés oxidativo y neurodegeneración. Se observaron cambios similares en modelos animales y cultivos celulares con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						relacionadas con insulina y análogos.	resistencia a la insulina inducida. La evidencia respaldó la conceptualización del Alzheimer como 'diabetes tipo 3', con implicaciones terapéuticas prometedoras en el uso de sensibilizadores a la insulina. No obstante, los autores resaltaron la necesidad de mayor investigación traslacional.
Piątkowska-Chmiel <i>et al.</i> / Psychopharmacology / 2023	104	Molecular and neural roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in alleviating neurocognitive impairment in diabetic mice	Estudio experimental en animales	3	Ratones diabéticos tratados con inhibidores SGLT2	Se llevó a cabo un estudio experimental en ratones diabéticos para evaluar el efecto de los SGLT2i sobre parámetros cognitivos, moleculares y genéticos. Los animales fueron tratados con	Los ratones tratados mostraron mejoras notables en la memoria y el aprendizaje, reducción de inflamación y restauración de niveles de BDNF.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						SGLT2i y se analizaron los niveles de neurotrofinas, expresión génica de Bdnf, App y Snca, y marcadores de inflamación. También se realizaron pruebas de comportamiento para evaluar la memoria y la función ejecutiva, y análisis histológicos del tejido cerebral.	Además, hubo modulación positiva de genes asociados a la neuroprotección. Los autores concluyeron que los SGLT2i podrían actuar como moduladores cognitivos al influir en múltiples vías celulares, lo cual los posiciona como una alternativa terapéutica viable para el deterioro cognitivo asociado a la diabetes.
Riemma <i>et al.</i> / Frontiers in Pharmacology / 2024	92	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, anti-diabetic drugs in heart failure and cognitive impairment: potential	Revisión narrativa	4	No aplica (estudios preclínicos y clínicos en humanos con diabetes, insuficiencia cardíaca y deterioro cognitivo)	Se realizó una revisión narrativa sobre el impacto de los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro cognitivo. Se	Los fármacos analizados mostraron efectos protectores significativos sobre la función endotelial, reducción de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		mechanisms of the protective effects				revisaron mecanismos moleculares implicados en la neuroprotección, incluyendo inflamación, estrés oxidativo, función mitocondrial y señalización de insulina. Se incluyeron estudios clínicos y preclínicos publicados hasta 2023, identificados a través de bases de datos biomédicas.	marcadores inflamatorios y mejoría en parámetros cognitivos en modelos animales. A nivel clínico, se reportaron beneficios cardiovasculares y un potencial efecto protector cerebral, aunque los ensayos específicos sobre cognición humana son limitados. Los autores concluyeron que estos agentes podrían representar una terapia integral para pacientes con comorbilidades cardiometabólicas, recomendando mayor investigación clínica específica en el área cognitiva.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Saeed / Future Journal of Pharmaceutical Sciences / 2024	⁹³	Repurposing dapagliflozin for Alzheimer's disease: a mechanistic exploration	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de literatura)	Se realizó una revisión narrativa con el fin de explorar los mecanismos protectores de dapagliflozina en la enfermedad de Alzheimer, incluyendo neurogénesis, sinaptogénesis, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, y su impacto en vías moleculares como PI3K/AKT/mTOR.	El estudio recopiló evidencia preclínica que demostró que dapagliflozina mejoró la cognición y la memoria, promovió la neurogénesis, redujo la apoptosis y el estrés oxidativo, y moduló positivamente vías clave como PI3K/AKT/mTOR y Wnt/ β -catenina. Se concluyó que dapagliflozina podría tener un potencial terapéutico en modelos de Alzheimer, aunque se requieren estudios clínicos.
Samman <i>et al.</i> / Pharmaceuticals / 2023	²⁶	Dapagliflozin Ameliorates Cognitive Impairment in	Estudio experimental preclínico	3	Ratas Wistar inducidas con Alzheimer	Las ratas wistar se dividieron en 4 grupos experimentales. Se	Dapagliflozina mejoró el desempeño

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Aluminum-Chloride-Induced Alzheimer's Disease via Modulation of AMPK/mTOR, Oxidative Stress and Glucose Metabolism			mediante cloruro de aluminio (AlCl ₃)	administró AlCl ₃ por 5–9 semanas para inducir Alzheimer, seguido de tratamiento con dapagliflozina (1 y 5 mg/kg). Se evaluaron pruebas conductuales (Morris Water Maze, Y-maze), biomarcadores oxidativos, proteínas fosforiladas y expresión génica relacionada al metabolismo de glucosa.	cognitivo y redujo el estrés oxidativo, la actividad de AChE y los niveles de Aβ. Además, activó la vía AMPK, disminuyó p-mTOR y mejoró el metabolismo de glucosa cerebral. Se concluyó que dapagliflozina representa un enfoque terapéutico prometedor para el Alzheimer inducido por AlCl ₃ .
Siao <i>et al.</i> / Diabetes & Vascular Disease Research / 2022	101	The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study	Estudio de cohorte longitudinal	2b	206,494 pacientes con diabetes tipo 2 en Taiwán.	Estudio retrospectivo basado en la base de datos nacional de salud de Taiwán (2011–2018). Se compararon pacientes con y sin uso de iSGLT2, emparejados 1:1 por puntaje de propensión.	El uso de iSGLT2 se asoció con una menor incidencia de demencia (HR ajustado: 0.89; IC95%: 0.82–0.96; p = 0.0021). Los resultados se mantuvieron en análisis de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Se evaluó la incidencia de demencia.	sensibilidad. Se concluyó que los iSGLT2 podrían reducir el riesgo de demencia en pacientes con diabetes tipo 2.
Singh <i>et al.</i> / International Journal of Molecular Sciences / 2024	91	Comprehensive Overview of Alzheimer's Disease: Etiological Insights and Degradation Strategies	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de literatura)	Se realizó una revisión integral de estudios genéticos, moleculares y clínicos sobre la enfermedad de Alzheimer, incluyendo GWAS, mecanismos de agregación de proteínas y vías de degradación como autogagía, ERAD y RAGE.	El artículo identificó múltiples dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfocándose en enzimas proteolíticas, citoquinas inflamatorias y factores genéticos. Se propuso que estas vías podrían ser clave para el desarrollo de terapias personalizadas en etapas tempranas de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							la enfermedad.
Stanciu <i>et al.</i> / Biomedicines / 2021	¹¹⁴	Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes	Revisión narrativa	4	No aplica (revisión de literatura)	Se realizó una revisión teórica de literatura científica sobre la relación entre diabetes tipo 2, activación crónica de mTOR y enfermedad de Alzheimer, evaluando el papel potencial de los iSGLT2 como reguladores del metabolismo cerebral y mTOR.	El artículo propuso que los iSGLT2 podrían modular la activación crónica de mTOR mediante la pérdida de glucosa, mejorando potencialmente el metabolismo neuronal y retrasando la progresión del Alzheimer.
HITharmaraja <i>et al.</i> / Therapeutic Advances in Chronic Disease / 2022	¹⁰⁹	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: a scoping review	Revisión sistemática	1b	No aplica (revisión de literatura)	Se realizó una revisión sistemática tipo scoping de 160 estudios sobre iSGLT2 en trastornos neurológicos, incluyendo demencia, Parkinson, epilepsia y EVC. Incluyó ensayos clínicos, estudios en	Los iSGLT2 mostraron potencial en modelos animales para mejorar funciones neurológicas. En humanos, la evidencia clínica fue limitada y heterogénea. Se recomendó realizar

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						animales y revisiones sistemáticas.	estudios longitudinales específicos sobre resultados neurológicos.
Victor-Sami <i>et al.</i> / J Diabetes Complications / 2024	105	Methylglyoxal induces death in human brain neuronal cells (SH-SY5Y), prevented by metformin and dapagliflozin	Experimental <i>in vitro</i>	3	Línea celular neuronal humana SH-SY5Y tratada con MGO, metformina y dapagliflozina.	Se utilizaron ensayos MTT, LDH, fluorescencia de peroxinitrito y microscopía confocal para evaluar daño celular inducido por MGO y efectos protectores de antidiabéticos.	El MGO indujo muerte celular significativa, mientras que metformina y dapagliflozina mostraron efectos protectores. Se planteó su potencial como estrategia profiláctica frente a demencia en pacientes diabéticos.
Wiciński <i>et al.</i> / Pharmaceuticals / 2020	23	Perspective of SGLT2 Inhibition in Treatment of Conditions Connected to Neuronal Loss: Focus on Alzheimer's Disease and Ischemia-Related Brain Injury	Revisión narrativa	4	No aplica (pacientes con diabetes tipo 2, Alzheimer y daño isquémico cerebral, según estudios experimentales)	Se realizó una revisión de estudios sobre el efecto neuroprotector de inhibidores SGLT2 como empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina.	Los SGLT2i mostraron reducción de amiloide, mejora en BDNF, efecto antiinflamatorio y estabilización neurovascular. Se

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							postuló su posible utilidad en enfermedades neurodegenerativas e isquémicas.
Wu <i>et al.</i> / Diabetes Care / 2023	¹⁰⁰	Association of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study	Estudio de cohorte retrospectivo	2b	106,903 adultos mayores (≥ 66 años) usuarios nuevos de SGLT2i o DPP-4i en Ontario (2016–2021).	Se comparó la incidencia de demencia entre usuarios nuevos de SGLT2i vs DPP-4i mediante modelos de Cox ajustados por propensión.	El uso de SGLT2i se asoció con una reducción del 20% en el riesgo de demencia. Dapagliflozina tuvo el mayor efecto. Se recomendó validar en estudios clínicos aleatorizados.
Youssef <i>et al.</i> / Int. J. Mol. Sci. / 2023	¹¹³	Unlocking the Full Potential of SGLT2 Inhibitors: Expanding Applications beyond Glycemic Control	Revisión narrativa	4	No aplica (pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares, renales y neurológicas, según estudios analizados)	Se analizó estudios experimentales y clínicos que evaluaron efectos de los inhibidores SGLT2 en distintos sistemas. Se incluyeron mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores relacionados con el	Los inhibidores SGLT2 mostraron beneficios multiorgánicos más allá del control glucémico, incluyendo mejora en la función sináptica, reducción del estrés oxidativo y disminución de la formación de placas

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						metabolismo cerebral y la plasticidad sináptica.	amiloides, lo que sugiere potencial para prevenir el deterioro cognitivo.
Sim <i>et al.</i> / Biomedicine & Pharmacotherapy / 2023	²⁷	SGLT2 and DPP4 inhibitors improve Alzheimer's disease-like pathology and cognitive function through distinct mechanisms in a T2D-AD mouse model	Estudio experimental en modelo animal	3	Ratones modelo Alzheimer tipo 2 (T2D-AD) inducidos por dieta alta en grasas y estreptozotocina	Se desarrolló un modelo murino T2D-AD tratado durante 7 semanas con empagliflozina (SGLT2i) y sitagliptina (DPP4i). Se realizaron pruebas de comportamiento y análisis moleculares en hipocampo y corteza cerebral.	Ambos inhibidores mejoraron la función cognitiva y redujeron acumulaciones de pTau y Aβ. SGLT2i actuó a través del eje ACE2/Ang-(1-7)/MasR, mientras que DPP4i aumentó la actividad de la enzima degradadora de insulina. Se concluyó que ambos tratamientos tienen mecanismos distintos y efectos neuroprotectores.
Zamora <i>et al.</i> / Pharmacological Research / 2024	³³	Assessment of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and other antidiabetic agents in Alzheimer's	Estudio transversal poblacional	3	233,183 pacientes ≥50 años registrados en dos hospitales españoles entre 2018 y 2020	Se realizó un estudio basado en base de datos de prescripción de medicamentos. Se analizaron asociaciones	Se identificó una asociación positiva entre SGLT2i y GLP-1 con menor uso de fármacos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		disease: A population-based study				entre el uso de antidiabéticos (SGLT2i, GLP-1, insulina) y el uso concomitante de fármacos anti-Alzheimer, mediante regresión logística.	anti-Alzheimer, mientras que el uso de insulina se asoció con mayor probabilidad de uso de dichos medicamentos. Se sugirió un posible efecto protector de ciertos antidiabéticos sobre la progresión del Alzheimer.
Hazar-Yavuz <i>et al.</i> / Journal of Research in Pharmacy / 2022	103	Sodium-glucose co-transporter inhibitor dapagliflozin attenuates cognitive deficits in sporadic Alzheimer's rat model	Estudio experimental en modelo animal	3	Ratas con Alzheimer esporádico inducido por estreptozotocina intracerebroventricular	Se dividieron ratas en 4 grupos (control, STZ, dapagliflozina, galantamina) tratadas durante 21 días. Se realizaron pruebas de comportamiento (OFT, NORT, PAT, MWMT) para evaluar memoria y aprendizaje.	El tratamiento con dapagliflozina mejoró significativamente el desempeño en pruebas cognitivas. Se propuso que su mecanismo dual (SGLT2 y posible inhibición de AChE) podría ser útil en terapias combinadas contra el Alzheimer y la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							diabetes.

7.2 Anexo B - Algoritmo de búsqueda

OBJETIVO 1			
n° Art. Identificados PM	n° Art. Identificados E	n° Art. Identificados CC	n° Art. Identificados GS
3	138	0	429
n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.
0	-43	0	-109
Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados
3	95	0	320
Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles
2	33	0	204
OBJETIVO 2			
n° Art. Identificados PM	n° Art. Identificados E	n° Art. Identificados CC	n° Art. Identificados GS
0	175	0	262
n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.
0	-56	0	-61
Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados
0	119	0	201
Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles
0	46	0	160
OBJETIVO 3			
n° Art. Identificados PM	n° Art. Identificados E	n° Art. Identificados CC	n° Art. Identificados GS
1	120	0	348
n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.	n° Art. Descartados Línea Temp.
-1	-34	0	-107
Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados	Art. Recopilados
0	86	0	241
Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles	Art. Texto Comp. Elegibles
0	37	0	180

Palmar Norte, 12 de diciembre de 2025

Señores
Universidad Internacional de las Américas
Presente

Respetados señores

Hago constar que el estudiante **JUAN CARLOS CASTRO CORDERO**, cédula **6-0474-0807**, me encargó la revisión de estilo de su trabajo de investigación, para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.

El título de este trabajo es:

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA Y
EMPAGLIFLOZINA COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA EN LA
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN ADULTOS
MAYORES DE 65 AÑOS, EN COMPARACIÓN CON LA TERAPIA DE
INHIBIDORES DE COLINESTERASA, EN EL PERIODO 2019-2024**

El citado documento cumple con los requisitos de un texto con esta naturaleza en los diversos componentes del código escrito (diferentes niveles de discursos: capítulos, apartados, párrafos, periodos) semánticos (significado de las palabras) léxico (vocabulario) y morfosintáctico (funciones y relaciones de elementos oracionales).

Se deja constancia, que el autor hace uso correcto de los distintos elementos relacionados con la elaboración de un trabajo de investigación.

En síntesis, el documento sometido a nuestra consideración satisface todas las exigencias de un trabajo final de graduación.

Atentamente,


Lic. Jairo Vargas Rodríguez
Cédula 1 – 1087 – 228
Celular 8720 – 1650
Carnet 26937

