



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ALZHEIMER VISIÓN ACTUAL EN DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

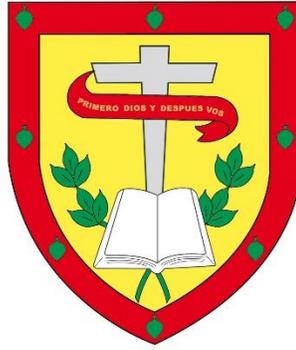
AUTOR: JESSICA ALEXANDRA LOJA ESPINOZA

DIRECTOR: DRA. ROSA ELIZABETH SOLÓRZANO BERNITA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ALZHEIMER VISIÓN ACTUAL EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JESSICA ALEXANDRA LOJA ESPINOZA

DIRECTOR: DRA. ROSA ELIZABETH SOLÓRZANO BERNITA

CUENCA – ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jessica Alexandra Loja Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105830012**. Declaro ser el autor de la obra: “**Alzheimer visión actual en diagnóstico y tratamiento**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **23 de noviembre de 2021**



JESSICA ALEXANDRA LOJA ESPINOZA

C.I. 0105830012

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

www.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Alzheimer (EA) para el diagnóstico es imprescindible realizar una anamnesis y dependiente del grado de alteración en memoria, atención, lenguaje, razonamiento, comprensión, juicio y conducta se valora el tratamiento.

Objetivo: Realizar una revisión actual del diagnóstico y tratamiento de Alzheimer.

Materiales y métodos: de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 38 artículos científicos en inglés y español del 2016 hasta 2021, los cuales fueron elegidos mediante la búsqueda en Pubmed, Science Direct y Cochrane empleando estrategias DeCs, MeSH y operador Booleano (AND).

Resultados: el diagnóstico de la EA consiste en recurrir a diferentes métodos y técnicas donde destacan el MMSE, Mini-Cog, MoCA, ACE III quienes tienen una sensibilidad que oscila desde 79 al 89%, mientras que su especificidad varía desde 60% al 89%. Estos test permiten obtener datos para aplicar los criterios del DSM V y su posterior detección. Además, se debe efectuar biomarcadores en LCR quienes reportan una sensibilidad del 75% al 97%. Asimismo es indispensable realizar biomarcadores de imagen como FDG-PET, PET con trazador y RMN. Por otro lado tratamiento, consiste en administrar inhibidores de la colinesterasa en caso leve a moderado y en cuadro moderado a grave añadir memantina al donepezilo o individualmente.

Conclusiones: El diagnóstico de la EA requiere de múltiples pruebas para determinar su probable existencia se realiza con criterios clínicos, biomarcadores en LCR y neuroimagen. Y su manejo tiene como piedra angular los inhibidores de la colinesterasa más memantina.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcadores, memantina, donepezilo.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) for diagnosis is essential to carry out an anamnesis and depending on the degree of alteration in memory, attention, language, reasoning, understanding, judgment and behavior, the treatment is evaluated.

Objective: To carry out a current review of the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

Materials and methods: according to the inclusion and exclusion criteria, 38 scientific articles were obtained in English and Spanish from 2016 to 2021, which were chosen by searching Pubmed, Science Direct, and Cochrane using DeCs, MeSH, and Boolean operator (AND) strategies.

Results: the diagnosis of AD consists of resorting to different methods and techniques where the MMSE, Mini-Cog, MoCA, ACE III stand out, which have a sensitivity ranging from 79 to 89%, while their specificity varies from 60% to 89%. These tests allow obtaining data to apply the DSM V criteria and their subsequent detection. In addition, CSF biomarkers should be performed, which report a sensitivity of 75% to 97%. It is also essential to perform imaging biomarkers such as FDG-PET, PET with tracer, and MRI. On the other hand, treatment consists of administering cholinesterase inhibitors in mild to moderate cases and in moderate to severe cases adding memantine to donepezil or individually.

Conclusions: The diagnosis of AD requires multiple tests to determine its probable existence; it is carried out with clinical criteria, biomarkers in CSF and neuroimaging. And its management is based on the cholinesterase inhibitors plus memantine.

Keywords: Alzheimer's, biomarkers, memantine, donepezil.

CONTENIDO

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	3
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	4
General.....	4
Específicos	4
METODOLOGÍA	5
Tipo de estudio.....	5
Criterios de selección	5
Criterios de inclusión	5
Criterios de exclusión.....	5
Procedimientos.....	5
Búsqueda de información.....	6
Bibliométrica.....	6
Características de los artículos incluidos.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
Visión actual del diagnóstico la enfermedad de Alzheimer	7
Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer.....	12
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS	29
ANEXOS.....	40
Anexo N° 1. Esquema de los artículos identificados	40
GLOSARIO.....	41

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Diagnóstico actual de la EA.....	16
Tabla 2 Manejo actual de la EA.....	21

INTRODUCCIÓN

El ser humano cumple con un ciclo de vida que va desde el nacimiento hasta la vejez cuyo proceso es muy complejo desde el punto de vista de la salud que conlleva la aparición de un sinnúmero de enfermedades donde se ha observado el predominio de ciertas patologías sobre otras como las cardíacas y neurológicas de las cuales la demencia figura como la más importante (1).

La demencia es un síndrome que provoca deterioro neurológico e incapacidad para realizar actividades diarias. Según el Alzheimer's Disease International (2) se estima que durante el 2015 se registraron 47 millones de casos de demencia a nivel mundial que abarca un costo global de 604.000 millones de dólares para su diagnóstico y tratamiento (3). Cabe recalcar que al ser una entidad clínica sindrómica se encuentra conformada por varios subtipos donde el Alzheimer es la más representativa y significativa.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología degenerativa del sistema nervioso progresiva y de evolución lenta siendo la principal causa de demencia. Son muchas las personas que cursan con esta dolencia por lo que las estimaciones para el año 2050 indican un incremento en el número de casos donde se cuadruplicará a consecuencia del aumento de esperanza de vida de la población adulta (4).

Es una enfermedad muy común en países como Estados Unidos donde es considerada como la sexta causa de muerte en el año 2012 y el desencadenante de diferentes tipos de discapacidad (5). De acuerdo al Global Burden Disease Study (6) es una de las patologías con mayor crecimiento en los últimos años debido a que se encuentra dentro de las principales cincuenta causas de muerte, especialmente durante el año 1990 y 2013.

Para su diagnóstico es indispensable recurrir a los criterios del manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales de la V edición (DSM V), los criterios de NIA y los de AA (NIA-AA). Además se requiere realizar estudios complementarios como resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones y biomarcadores que tienen

como finalidad determinar la enfermedad oportunamente para así proporcionar un manejo precoz (7).

Actualmente el tratamiento a nivel mundial consiste en dos aspectos fundamentales; en un manejo farmacológico y no farmacológico que incluye una variedad de actividades como entrenamiento de la memoria, estimulación mental, terapia musical, ejercicio físico con el objetivo de disminuir el daño cognitivo y funcional. El tratamiento farmacológico se basa en el uso de medicamentos como la memantina e inhibidores de la acetilcolinesterasa (8). Por otra parte la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó un nuevo fármaco monoclonal que actúa en la patogenia del alzheimer denominado aducanumab (9).

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La enfermedad de Alzheimer está dentro de las enfermedades degenerativas que afecta a millones de personas alrededor del mundo según el último informe del Alzheimer's Disease International del 2015 que reporta 46 millones de casos (10). Y es considerada como una epidemia del siglo XXI que puede llegar a una cifra de 131, 5 millones de pacientes en el 2050 (11).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la cataloga como un verdadero problema de salud pública ya que en el mundo cada 3.2 segundos se presenta un caso nuevo de demencia, en Estados Unidos de América cada 66 segundos alguien desarrolla la enfermedad lo que requiere una atención a corto plazo, largo plazo y de cuidados paliativos en etapas terminales (12).

Es una patología con disminución de la cognición, el aprendizaje, con pérdida de memoria y déficit funcional que requiere de cuidados continuos. Es así que de acuerdo a la Sociedad Española de Neurología (13) los costos en su atención varían entre 17 100 a 28 200 euros anuales por paciente que pueden aumentar según la gravedad de cada caso (12).

Un paciente con enfermedad de Alzheimer necesita de cuidado las veinte y cuatro horas del día; son dependientes y susceptibles a cualquier situación de riesgo. El cuidador puede ser un familiar o cualquier persona capacitada. A más de eso estas personas por las horas extenuantes de trabajo presentan niveles altos de depresión acompañada de estrés emocional lo que se deduce como negativo para la salud de los involucrados (1).

JUSTIFICACIÓN

La EA es una patología como ya antes expuesta de tipo neurodegenerativa que provoca alteraciones de diferentes áreas cerebrales como la memoria, lenguaje, comprensión, razonamiento y juicio que vuelve al enfermo en una persona completamente dependiente de otra, es decir se habla de una dependencia y de discapacidad que también involucra una sobrecarga económica acompañada de estrés para el cuidador.

Por ello la necesidad de una detección temprana que conlleva un manejo precoz para posteriormente disminuir los costos al sistema de salud al igual que a nivel familiar. Es así la utilidad de la presente investigación como fuente de información para personas que trabajan en el área de salud y cualquier individuo que requiere conocer sobre el tema, necesita despejar dudas o tomar una decisión en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Pregunta

- ¿Cuál es la visión actual en cuanto al diagnóstico y tratamiento de Alzheimer?

OBJETIVOS

General

- Efectuar una revisión actual del diagnóstico y tratamiento de Alzheimer.

Específicos

- Identificar las nuevas técnicas diagnósticas del Alzheimer.
- Describir el manejo actual de esta enfermedad.
- Presentar nueva evidencia acerca del diagnóstico y tratamiento de EA.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica actual sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La misma que se realizó mediante revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y artículos científicos en diversas bases de datos como Pubmed, Science Direct, Cochrane, siendo publicaciones nacional e internacional. Por consiguiente la búsqueda se efectuó mediante estrategias DeCs, MeSH y operador Booleano (AND) con el objetivo de determinar la bibliografía de la investigación.

Criterios de selección

- Publicaciones que van desde el año 2016 hasta el 2021 en idioma español e inglés.

Criterios de inclusión

- Publicaciones como artículos científicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas.
- Las publicaciones seleccionadas deben ser de revistas indexadas.
- Las publicaciones revisadas deben tener como máximo un periodo de 5 años.

Criterios de exclusión

- Investigaciones en revistas de contenido incompleto y que no consten en la base de datos de Scimago.
- Investigaciones que no sean gratuitas.

Procedimientos

- Para la búsqueda no hubo limitaciones en cuanto al sexo, grupo etario, clase social o nivel de instrucción.
- Se expone información del diagnóstico y tratamiento de Alzheimer por medio de tablas con el fin de obtener mejor comprensión.
- Los términos para la búsqueda fueron “Enfermedad”, “Diagnóstico”, “Tratamiento Alzheimer”.
- Finalmente se realizó una discusión de la información obtenida.

Búsqueda de información

Para esta revisión bibliográfica se obtuvieron 690 artículos científicos, de los cuales 350 son de Pubmed, 156 de Science Direct, y 184 de Cochrane. Se encontraron 35 artículos duplicados por lo que fueron eliminados. Así también se descartaron 320 artículos que no cumplían con los criterios de inclusión. Por consiguiente se utilizaron 38 artículos para la presente investigación (Anexo N° 1)

Bibliométrica

La métrica usada fue Scimago Journal Rank con las revistas y su cuartil

Cuartil	Número de revistas
Q1	24
Q2	9
Q3	5
Total	38

Características de los artículos incluidos

Los artículos descritos fueron ordenados de acuerdo a su relevancia y además se añadió información como autor, año de publicación, tipo de estudio, finalidad de estudio, número de participantes, intervención, comparación y finalmente los resultados de cada uno de ellos.

MARCO TEÓRICO

Visión actual del diagnóstico la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una patología compleja por lo que su diagnóstico definitivo se realiza únicamente post mortem mediante un estudio anatomopatológico pero con el paso de los años hasta la actualidad su detección se basa en la clínica y empleo de métodos complementarios capaces de determinar cuando se encuentra establecida o en estado preclínico (14).

Para el diagnóstico mediante técnicas clínicas Sabbagh et al. (15) exponen un algoritmo escalonado que proporciona precisión y buena sensibilidad. Pero antes de su descripción es necesario conocer las etapas o grados de severidad del Alzheimer. Según la OMS (5) y la Asociación de Alzheimer (16) clasifican en leve, moderado y grave.

El Alzheimer leve o temprano se caracteriza por alteraciones de la memoria con olvido de acontecimientos importantes, dificultad para describir algunas palabras y pérdida de objetos. Mantiene la independencia. La Etapa media o Alzheimer moderado tiene una duración variable con predominio de años, se presenta con alteraciones del comportamiento, desorientación, dificultad para realizar actividades y reconocer familiares. Tiene pérdida progresiva de autonomía. Y la Etapa final o Alzheimer grave con pérdida de la capacidad de comunicación, memoria, capacidad intelectual, funcional, cambio de personalidad, en algunos individuos se observa disminución de peso, alteración del sistema inmunológico. Alta dependencia.

En el primer punto del algoritmo se realizan cuestionarios estructurados a informantes para diferenciar deterioro cognitivo leve (DCL), amnésico y EA frente a personas con una cognición normal. Se usan para evaluar el cuestionario de informantes sobre deterioro cognitivo en personas mayores (IQCODE) y el Alzheimer Disease 8 (AD8) (15).

El cuestionario AD8 está conformado por 8 ítems con respuestas de sí o no donde se evalúa orientación, juicio, función y memoria con un punto de corte de 3 a 4 puntos que indican normalidad, tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 80%. Mientras

Por lo tanto el IQCODE consiste en una escala de calificación que va del 1 al 5 donde 1

indica mucho mejor y 5 mucho peor con un punto de corte de 3 igual a normal. Su sensibilidad es de 79% y especificidad del 82% (15).

Luego se valora la condición previa y el riesgo a través de los factores como antecedente familiar de Alzheimer, historia de trauma craneoencefálico, edad mayor a 65 años, sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes, sedentarismo, obesidad, y enfermedad cardiovascular (15). Weller y Budson (17) indican la importancia de la historia clínica pues con una anamnesis exhaustiva directa o indirecta se obtiene información relevante con la cual se clasifica el riesgo en bajo con una puntuación menor a 5, moderado con 5 a 12 y alto con un valor mayor a 12.

Como tercer punto se realiza un examen cognitivo junto a la cama que como su nombre lo indica valora la función cognitiva mediante pruebas como el mini examen del estado mental (MMSE) con una sensibilidad de 76% y especificidad de 79%, el mini instrumento de evaluación cognitiva (Mini-Cog) tiene una sensibilidad de 89% y especificidad de 88% (15). Y la Breve Bendita (SBT) es útil a la hora de discernir entre déficit cognitivo leve, moderado y severo al valorar la orientación, memoria, concentración a través de preguntas como fechas, contar números en orden ascendente o descendente, enumerar los meses del año, y recordar nombres, dirección o frases (18).

Barragán et al. (12) indican que la información obtenida en la anamnesis, test cognitivos y exploración neurológica permite el diagnóstico de la EA mediante el uso de los criterios de la quinta edición del diagnóstico y del manual estadístico de los trastornos mentales (DSM V) el cual nombra al trastorno neurocognitivo mayor (TNM) y trastorno neurocognitivo leve (TNL) en lugar de demencia y deterioro cognitivo leve respectivamente.

El TNM se sustenta en un deterioro cognitivo de aspectos como memoria, lenguaje, aprendizaje, atención compleja, función ejecutiva, cognición social y habilidad conceptual motora. Y el TNL se caracteriza por un declive moderado de las funciones ya descritas. A esto se suma un comienzo insidioso con progresión gradual acompañada o asociada de mutación genética para EA (12).

Bruni et al. (19) describen pruebas de detección por laboratorio como el genotipado de apolipoproteína E (APOE) ya que su riesgo en individuo homocigoto es de 91% y en

heterocigoto de 47% con alto valor predictivo, además en pacientes sintomáticos portadores de APOE la probabilidad de padecer EA es de 94 al 97% lo que se correlacionan con los resultados de PET, es decir muestran una gran significancia diagnóstica.

Los biomarcadores son pruebas basadas en la patogénesis del Alzheimer debido a su aparición por agrupación y depósito de proteínas anormales a causa de la formación de placas seniles compuestas por amiloide-B neurotóxico a nivel extracelular e intracelular están los ovillos neurofibrilares o NFT compuestos por agregados anormales de tau hiperfosforilados que posteriormente producen una pérdida neuronal, atrofia, neurotoxicidad y deterioro cognitivo (20).

Mendez et al. (21) explica que los biomarcadores tienen la finalidad de evaluar las características fisiopatológicas mediante el estudio de proteínas tau total (t-tau), tau fosforilada (p-tau) y beta amiloide 42 (AB1-42) en líquido cefalorraquídeo (LCR) o a través de pruebas de neuroimagen y técnicas funcionales de imagen cerebral dentro de las cuales están el estudio metabólico con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) así como proteínas marcadoras de amiloide o tau.

La aparición de los biomarcadores llevó a la realización de criterios diagnósticos por parte del National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) donde Solís (22) en su revisión describe la relevancia de los criterios para determinar las etapas de la enfermedad que inclusive incluyen al deterioro cognitivo leve y a su vez permiten conocer con certeza el estado neuropatológico.

Zhou et al. (23) explica que en el año 2018 se instauró una nueva clasificación biológica de los biomarcadores denominada sistema ATN donde se agrupan en 3 categorías, la primera es “A” que representa a los marcadores de Beta amiloide, “T” involucra a biomarcadores sensibles a tau y “N” conformada por los marcadores de lesión neuronal. Cada categoría puede ser calificada como positiva o negativa proporcionando 8 posibles perfiles; A-T-N-, A+T-N-, A+T+N-, A+T+N+, A-T-N-, A-T-N+, y A-T+N+. Puede considerarse Alzheimer si al menos hay beta amiloide y tau fosforilado mientras que la neurodegeneración se relaciona con severidad.

El mismo autor describe los biomarcadores para A que son AB1-42 en LCR con o sin marcación amiloidea en tomografía por emisión de positrones (PET), en T están la tau fosforilada en LCR acompañada de tau en PET y para N conocida como neurodegeneración están tau total en LCR, FDG-PET, y volumetría hipocámpica por resonancia magnética (RMN) (23).

Méndez (21) y Turner et al. (24) describen que los biomarcadores diagnóstico de fluidos se realizan en LCR donde se evidencia aumento tanto de beta amiloide, p-tau y t-tau los cuales cumplen su función de detección, pronóstico y seguimiento de la enfermedad luego del tratamiento. Por otro lado, es necesario conocer sus limitaciones que son la dificultad de obtener muestras seriadas y ser una prueba invasiva.

A parte de los biomarcadores en fluidos están los anatómicos o funcionales que usan técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones o PET y la resonancia magnética donde se observa la neurodegeneración y los depósitos de amiloide (23). García et al. (25) las describe como pruebas no invasivas de tipo morfológicas donde figuran RM al igual que la tomografía computarizada (TC) y técnicas moleculares en caso de la PET.

DeTure y Dickson (26) alegan que en el estudio neuropatológico para EA se describen las características macroscópicas sugestivas como atrofia cortical moderada especialmente localizada en estructuras límbicas, en la corteza frontotemporal hay espacios surcales voluminosos más atrofia de circunvoluciones, el peso cerebral disminuye, atrofia temporal medial (hipocampo- amígdala) y disminución de la pigmentación de neuromelanina en locus coeruleus.

La RM según Poloni et al. (27) mide la afectación en diferentes áreas y regiones cerebrales desde las primeras fases hasta las etapas de gravedad. En primera instancia la afectación está en el lóbulo temporal medial, corteza entorrinal-perirrinal y en hipocampo. De acuerdo Keret (28) sobre el grado de atrofia cerebral en la EA que predice demencia de herencia dominante con una muestra de 330 individuos determinada mediante resonancia magnética describe las áreas afectadas con mayor frecuencia son la región frontal, temporal y parietal seguidas de corteza cerebelosa, núcleo caudado y globo pálido en menor proporción.

Según Shaikh y Ali (29) la RM volumétrica del hipocampo se encuentra disminuida en la EA y en otras patologías como Parkinson, epilepsia o enfermedad de Huntington, visto desde otro punto medir el volumen cae en la ambigüedad ya que sus límites varían y su disponibilidad dependerá de cada hospital porque su costo es alto.

Otra de las técnicas diagnósticas es la FDG-PET. De acuerdo a Lu et al. (30) es una prueba que valora la deficiencia del SNC en absorber durante el reposo por un indicador de la actividad neuronal independiente de la actividad cognitiva. Y en la EA se observan ciertas anomalías denominadas endofenotipo de FDG-PET en diferentes áreas y regiones cerebrales siendo la temporoparietal la primera en verse afectada, así también nos predicen la gravedad ya que los niveles van disminuyendo acorde al grado de afectación.

En relación a la utilidad o eficacia de acuerdo a la evidencia Mcdade et al. (31) concluye que todos los pacientes con esta enfermedad presentan áreas con déficit del metabolismo de glucosa, no obstante se realizó en pacientes ya diagnosticados. Gordon et al. (32) usó la PET como técnica diagnóstica con una sensibilidad del 94% y 73% de especificidad.

Además de la FDG-PET Koric et al. (33) mencionan la PET amiloide como una prueba que usa radiotrazadores como de C denominado B de Pittsburgh (PiB) donde se observó que el tiempo de retención era mayor en la enfermedad. La prueba tiene limitaciones como vida media corta (20 minutos), predisposición de unión sólo a la forma fibrilar del amiloide dejando de lado la forma oligomérica que es causante de la enfermedad.

Camacho et al. (34) la vida media corta del PiB condujo a la implementación de un nuevo radiotrazador al cual llamaron F (fluorado) que datan buenos resultados siendo el del 2008 el primero y a partir del cual se desarrollaron tres recientes radiotrazadores aprobados que son florbetapir, florbetapir y flutemetamol con igual eficacia para cada una de ellas.

Llibre et al. (35) considera que aparte de PET amiloide es posible detectar Tau Pet, proteína que se encuentra en íntima relación con los microtúbulos de los axones y con expresión en el sistema nervioso central ya que su función es estabilizarlos. Gordon et al (36) expone su modificación por procesos postraduccionales, es decir la glicosilación, metilación, fosforilación o la acetilación que cambian la estructura tau, no obstante se debe tener

presente que la fosforilación es normal ya que desempeña su función en la plasticidad citoesquelética que ocurre en el desarrollo temprano.

El mismo autor recalca que la hiperfosforilación más desfosforilación da lugar a la aparición de enfermedades relacionadas con la tau debido a la acumulación de la proteína generando fragmentos que se van almacenando para posteriormente provocar un deterioro neurodegenerativo que caracteriza a esta enfermedad neurodegenerativa (36).

Esta acumulación puede ser desde las AB, NFT que se albergan en todo el cerebro de acuerdo a cómo evoluciona la enfermedad, por ello en los primeros estadios están en la corteza entorrinal, para luego depositarse en la corteza límbica durante los estadios II y IV mientras que en estadio V y VI están a nivel isocortical en caso de ser típica, lo que no sucede con la atípica porque su distribución suele variar (35).

Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer

El tratamiento actual de la EA busca mejorar o retrasar los síntomas cognitivos, funcionales y los conductuales, su manejo consiste en dos grupos farmacológicos aprobados por la FDA. El primer grupo está conformado por los inhibidores de la colinesterasa, y en el segundo grupo está el antagonista del receptor N-metil-D-aspartato memantina (NMDA) los cuales están indicados de acuerdo a la severidad (37).

Conforme a los autores Grossberg et al. (38) Los inhibidores de la colinesterasa son fármacos que activan o restauran la vía colinérgica al inhibir la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa a consecuencia de la disfunción originada por el deterioro cognitivo. Pertenecen a este grupo tres medicamentos; donepezilo, rivastigmina y galantamina.

En cuanto a la farmacocinética donepezilo tiene una duración de absorción de 4 horas, semivida de eliminación de 70 horas, el nivel de distribución 95%, y eliminación renal. La rivastigmina presenta una absorción de 10 a 16 horas con un 40% de unión a proteínas, atraviesa la barrera hematoencefálica, semivida de eliminación de 4 horas y es de eliminación renal. La galantamina alcanza una concentración máxima en una hora, la unión a proteínas es del 18%, semivida de eliminación de 7 horas por vía renal (38).

Zueva et al. (39) indica al donepezilo en cualquier grado de la enfermedad a una dosis de 5-10 mg al día si es leve o moderado y 10-23 mg en casos severos. La Rivastigmina en cualquier etapa a una dosis de cápsula 1.5mg al inicio y continuar con 3-6 mg dos veces al día, en caso de parche se inicia con 4.6mg para luego seguir con 9.5-13.3mg por el mismo tiempo. Mientras tanto la galantamina se administra en casos leves a moderados a una dosis de inicio 8 mg seguido de 16-24 mg al día si se trata de cápsula ya que si es solución oral se recomienda comenzar con 4 mg para continuar con 8-12 mg dos veces al día.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la colinesterasa que se han observado son náuseas, vómito, diarrea, fatiga, dispepsia, astenia, calambre muscular, cefalea, visión borrosa, dolor abdominal, incontinencia urinaria, prurito, síncope, insomnio, resfrío común, alucinaciones, conducta agresiva, agitación, accidentes, y pesadillas con sueños anormales (39).

Deardorff y Grossberg (40) destacan que los fármacos inhibidores de la colinesterasa intervienen en el tiempo que ocurre para la institucionalización de las personas que padecen esta patología, por lo que citan diferentes estudios donde se determina beneficio con el manejo mediante ChEI debido a su reducción o retraso en el proceso para ingresar a un asilo, pero los estudios restantes con el uso de donepezilo no muestran diferencias significativas a favor del retraso.

En el estudio de Ve et al. (41) sobre los nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa que se basa en una fracción de uracilo sustituido derivado de 1.3-bis (bencililetilamino-aquil) se evidenció afinidad frente a la AChE demostrando selectividad superior ya que se unen para actuar inhibiendo en los sitios de unión de manera dual para mejorar el déficit de memoria espacial.

Por otro lado Folch et al. (42) reseñan a la memantina como un medicamento para el manejo moderado o grave porque al ser un antagonista del receptor N-metil-D-Aspartato que bloquea los efectos inducidos por la estimulación excesiva del glutamato en los receptores. Estos fármacos evitan la presencia de una cantidad excesiva de calcio y posteriormente un estrés oxidativo que conlleva la pérdida neuronal así como el deterioro a nivel cognitivo.

Las propiedades farmacocinéticas de la memantina son la biodisponibilidad del 100%, alcanza una máxima concentración plasmática en un periodo de 3 a 8 horas, se unen a las proteínas en un 45%, la semivida de eliminación es del 60 al 100% por vía renal, sin embargo una cierta parte se reabsorbe mediante la vía tubular. Y su aclaramiento es de 170 ml/min/1.73 (42).

Matsunaga et al. (43) describe la dosificación de memantina de acuerdo a la presentación. La tableta y solución oral se inicia con 5 mg al día, aumentar a 10 mg, luego 15 mg separadas en dos dosis o 20 mg al día con intervalo de una semana. La cápsula de liberación prolongada comienza con 7 mg al día, seguido de 14 mg al día, posteriormente 21 mg y 28 mg espaciados entre cada semana. Tiene buena tolerancia pero a pesar de ello presenta efectos secundarios como confusión, somnolencia, cefalea, estreñimiento, y mareos.

Atri (44) indica que la coadministración de memantina más Chei es útil en Alzheimer moderado a grave ya que actúan de manera sinérgica a una dosis de 28 mg de memantina más 10 mg de donepezilo una vez al día. Calhoun et al. (45) según diversos estudios la terapia de combinación resulta ser más provechosa que la misma monoterapia con grandes avances en el comportamiento, función cognitiva, estado de ánimo y a nivel global.

En el estudio de Chen et al. (46) acerca de los efectos de la terapia combinada frente a la monoterapia relatan beneficios en la cognición con dosis de 28 mg de memantina más 10 mg donepezilo al día. Los efectos secundarios no difieren mucho en relación a las Chei ya que estos presentan cefalea, artralgias, náuseas, diarrea, vómito y mareo.

Otro aspecto sobre el tratamiento de la EA es la duración del mismo que depende de las necesidades de cada paciente, adherencia, resultados y comorbilidades así como la progresión de la patología porque la presencia de alucinaciones suelen ser indicativos de deterioro. Se recomienda suspender su uso exclusivamente cuando la enfermedad se encuentra en etapa terminal (38).

El manejo actual tiene como eje fundamental retrasar los síntomas, pero en junio del 2021 la FDA aprobó el primer fármaco que pertenece a la familia de anticuerpos monoclonales

con el fin de curar la enfermedad. Schneider (47) en su publicación la expone llamándola aducanumab que se encarga de eliminar las placas de beta amiloide. Alexander et al. (48) manifiesta que fue aprobado tempranamente por lo que su uso es aún desconocido de cierta manera ya que existen pocos estudios que describen su eficacia.

Su aprobación fue reciente lo que conlleva la necesidad de información acerca de su uso y efectos adversos. Por ello Cummings et al. (49) describen las recomendaciones de un panel de expertos quienes exponen diferentes escenarios para su empleo como los requisitos previos a su dosificación. Con respecto a su eficacia Rabinovici (50) cita ensayos clínicos de gran utilidad en pacientes con EA de etapa temprana confirmada a través de una PET o estudio de LCR.

La dosis recomendada son infusiones mensuales distribuidas de la siguiente manera: la primera y segunda de 1 mg/kg, la tercera y cuarta de 3 mg/kg, quinta y sexta infusión de 6 mg/kg, séptima y siguientes de 10mg/kg. La presentación es en viales de 170 mg/ 1.7 ml o de 300 mg/ 3 ml que se diluyen en 100 ml de cloruro de sodio al 0.9% (49). Los efectos secundarios leves son cefalea, caídas, diarreas y en casos graves inflamación con hemorragia cerebral (51)

Sobre las manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas Grossberg et al. (38) expone que el 90% tiene cambios conductuales-psiquiátricos que requieren un manejo integral aunque no se ha aprobado ningún fármaco en especial se recomienda antipsicóticos y antidepresivos como los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Cuando está asociada a síntomas depresivos administrar citalopram 30 mg al día. En casos de agitación y psicosis moderada a grave están indicados los antipsicóticos pero con otros síntomas es necesario valorar riesgo beneficio (44).

RESULTADOS

Tabla 1 Diagnóstico actual de la EA

Autor	Año	Diseño	Propósito	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Guiu et al. (52)	2017	Estudio prospectivo y transversal	Evaluar y comparar las propiedades diagnósticas de cinco pruebas para detección EA	160	92 con EA 68 sanos	MMSE, Examen cognitivo III de Addenbrooke (ACE III), Prueba de deterioro de la memoria (MIS), Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y Escala de evaluación universal de demencia de Rowland (RUDAS)	La sensibilidad de MMSE es 87%, ACE III 89%, MIS 86%, MoCA 85% y RUDAS 88% demostrando que todas tienen buena precisión diagnóstica, sin embargo ACE III es mejor
Park et al. (53)	2017	Estudio retrospectivo	Aplicar biomarcadores de LCR y determinar sus valores de corte de diagnóstico para la EA.	194	71 grupo control 76 con demencia 47 otros trastornos neurológicos		Los valores diagnósticos determinados para EA son AB42 481 pg/ml, tTau 326 pg/ml, pTau 57 pg/ml, relación tTau/AB42 0.55 y pTau/AB42 0.10. Además las relaciones tienen una sensibilidad y especificidad del 97% frente a los biomarcadores individuales.
Ding et al.	2018	Estudio prospectivo	Validad algoritmo de	1002			El algoritmo con FDG-PET tiene

(54)			aprendizaje profundo para predecir diagnóstico precoz de EA, DCL o ninguno mediante FDG-PET				una especificidad del 82% y sensibilidad del 100% para predecir EA antes del diagnóstico final.
Leuzy et al. (55)	2020	Estudio de diagnóstico transversal prospectivo	Examinar rendimiento del trazador de PET tau RO 948 F 18 para discriminar EA de otros trastornos neurodegenerativos	613	257 cognitivamente normal. 154 DCL 100 EA 102 otros trastornos neurodegenerativos.		El RO 948 F 18 tiene una sensibilidad 91.9% y especificidad 90,6% para distinguir Alzheimer de otros trastornos a excepción de la demencia de cuerpos de Lewy con una especificidad 70%.
Schoonenboom et al. (56)	2017	Estudio retrospectivo	Evaluar la eficacia de los biomarcadores de imagen.	27		PET con FDG PET con flutemetamol	La PET con flutemetamol mostró mayor eficacia frente a la FDG-PET especialmente a temprana edad y etapa, incluso cuando los otros biomarcadores no son concluyentes.
Llibre et al. (35)	2019	Estudio de cohorte retrospectivo	Examinar los cambios de nivel de los biomarcadores en fluidos (LCR) durante la EA y si sus cambios se asocian con atrofia cerebral medida por RM.	465	283 portadores mutaciones (MC) 182 no portadores (NC)		Se observaron cambios positivos de tTau y pTau 10 y 15 años antes del inicio de síntomas y luego de su aparición se volvieron negativos. Además no se asocia con la atrofia cerebral en el curso de la enfermedad. Por lo tanto son marcadores eficaces en etapas tempranas.
Ossenkoppeler (57)	2021	Revisión	Investigar comparabilidad de los biomarcadores de LCR, PET y plasma de proteína tau en alzheimer entre sí o su variabilidad de acuerdo a marcadores cognitivos, genéticos, demográficos y de neuroimagen.	771	2 cohortes de pacientes con cognición normal, DCL y demencia 400 (BioFINDER) 371(ADNI)	Biomarcadores tau de LCR y plasma frente PET.	Se encontró una concordancia entre 66 y 95% de los marcadores PET y de fluidos tau. Por lo que podría decirse que sus niveles son independientes y varían de acuerdo a la edad, mutación genética y presencia de AB42 cuando se trata de marcadores de fluidos mientras que los resultados de imagen se asocia con el deterioro cognitivo y espesor cortical. Por lo tanto los fluidos son mejor para diagnóstico precoz y los de neuroimagen para ver la progresión de la enfermedad.

Allegri et al. (58)	2021		Investigar rol y pronóstico de los biomarcadores de la EA en pacientes con diagnóstico clínico de DCL de Latinoamérica	150	89 con DCL 43 con EA 18 sanos		Los biomarcadores de FDG-PET estuvieron presente en el 80% de los pacientes con Alzheimer, en el 53% DCL y 20% en los pacientes sanos, la PET con PIB positiva en el 78% EA, 56% en DCL y 7% sanos. En LCR se observó amiloide en el 75% de los pacientes. Al seguimiento en 30 hubo una conversión donde el 7% de los sanos se volvieron DCL, 34.7% de DCL a EA. Es así que estos biomarcadores cumplen un buen papel tanto diagnóstico como pronóstico para la progresión de la enfermedad con el paso del tiempo.
Sureda et al. (59)	2018	Revisión retrospectiva	Evaluar la concordancia y relación entre PET-FDG y biomarcadores de LCR en pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer.	120		PET-FDG vs biomarcadores de LCR.	La concordancia entre PET-FDG y biomarcadores de LCR es moderada con un coeficiente Kappa de 0.46 por lo que tienen un valor complementario para el diagnóstico. Por otro lado, los biomarcadores de LCR son buenos predictores del hipometabolismo cerebral con una sensibilidad del 91% y especificidad del 93%.
Monge et al. (60)	2021	Estudio observacional retrospectivo de cohortes.	Comparar sensibilidad del cociente AB1.42/AB1-40 con respecto al péptido AB42 para identificar amiloidosis y sostener el concepto de EA contribuye al DCL de la NIA-AA 2018.	62		cociente AB1.42/AB1-40 vs péptido AB42	El 67.7% tienen criterios concordantes con NIA-AA. Y el uso del cociente AB1.42/AB1-40 presentó una sensibilidad mayor del 19% para determinar amiloidosis en LCR.

Kuwabara et al. (61)	2018		Evaluar la cinética y la capacidad de F-RO-948 para detectar tau en la EA leve	21 pacientes	11 con EA leve 5 de control (adultos) 5 de control (jóvenes)		El plasma es el mejor método para cuantificar el F-RO-948, además detecta significativamente proteína tau en regiones temporal, parietal medial y lateral de modo que puede discernir individuos sanos vs pacientes con Alzheimer.
Lombardi et al. (62)	2020	Revisión sistemática	Determinar la precisión diagnóstica de la resonancia magnética estructural para el diagnóstico de la EA.	33 estudios (3935 pacientes)			Los datos obtenidos fueron: volumen de hipocampo otorga una sensibilidad del 73% y especificidad 71%, para el lóbulo temporal medio la sensibilidad es 0.64% y especificidad 0.65%, los ventrículos laterales tienen una sensibilidad 0.57% y especificidad 0.64%. Por lo tanto la resonancia magnética estructural tiene una sensibilidad baja para diagnosticar Alzheimer de forma independiente pero como complementaria tiene validez.
Ritchie et al. (63)	2017	Revisión sistemática	Determinar la exactitud de los biomarcadores en LCR para predecir el inicio de conversión de DCL a EA.	15 estudios (1282 participantes)			El biomarcador t-tau tiene una sensibilidad que va de 51% a 90% (media 75%) y para la especificidad de 48-88% (media 72%). Mientras tanto para p-tau la sensibilidad oscila entre 40 al 100% (media 81%) y especificidad 22 al 86% (media 47.5%). En caso del cociente p-tau/ABeta la sensibilidad varía de 80 a 96% con una especificidad del 33 al 95%.

Kokkinou et al. (64)	2021	Revisión sistemática	Identificar la exactitud de ABeta 42 en LCR y plasma para diferenciar EA de otras demencias.	39 estudios (5 000 participantes)			No se encontraron estudios de Abeta42 en plasma, no obstante en LCR la sensibilidad para discriminar Alzheimer de otras demencias varía entre 60% a 80% considerándose como prueba complementaria para diagnóstico de esta enfermedad.
Seitz et al. (65)	2021	Revisión sistemática	Determinar con que exactitud el Mini-Cog detecta enfermedad de Alzheimer en atención primaria.	4 estudios (1 517 pacientes)			La prueba Mini Cog tiene una sensibilidad que va desde el 76% al 100% con una especificidad del 27% al 85% por lo que no se recomienda para detectar la patología, sin embargo puede ser útil con estudios adicionales.
Davis et al. (66)	2021	Revisión sistemática	Determinar la eficacia de la evaluación cognitiva Montreal (MoCA) para detectar EA.	7 estudios (9 422 participantes)			Usando la puntuación umbral de 26 MoCA tuvo una sensibilidad del 94% con una especificidad menor al 60%.
Arévalo et al. (67)	2021	Revisión sistemática	Determinar al Mini mental State examination para el diagnóstico de Alzheimer en pacientes con DCL.	11 estudios heterogéneos (1 569 pacientes con DCL)			La prueba mostró una sensibilidad que fluctúa del 27 al 89% y una especificidad variable del 32% al 90% para la conversión de DCL a EA.

Tabla 2 Manejo actual de la EA

Autor	Año	Diseño	Propósito	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Chen et al. (46)	2017	Metaanálisis	Comparar los efectos y seguridad del tratamiento con donepezilo vs memantina más donepezilo para EA moderada a grave	11 ensayos clínicos aleatorizados	Desde el 2004 al 2015	Donepezilo vs memantina + donepezilo	La terapia a base de memantina con donepezilo mostró mejoría limitada en las funciones cognitivas, globales, síntomas conductuales y psicológicos de demencia en relación a donepezilo solo. Por otro lado, la seguridad no hubo diferencias en cuanto a la seguridad.
Kennedy et al. (68)	2018	Metaanálisis	Investigar si la administración concomitante de los inhibidores de la colinesterasa o memantina se asocia con resultados cognitivos.	18 estudios (2714 participantes)	906 toman ChEI 143 reciben memantina 923 ChEI + memantina 742 ninguna.		Se observó que la asociación de ChEI con memantina disminuye significativamente la tasa anual en 1.4 puntos en la escala de evaluación cognitiva (ADAS-cog) en relación a aquellos que no recibieron nada.
Yu et al. (69)	2019	Estudio descriptivo	Analizar y evaluar tanto el estado como las tendencias de los fármacos antidemencia en China	99 541 pacientes de 55 hospitales de China			En el estudio el 36,21% recibía ChEI, 20.36% memantina y 7.57% ChEI con memantina. El ChEI más popular es donepezilo, la vía oral fue para el 100%. Así también durante todo el estudio hubo una disminución del uso único de medicamento antidemencia para dar lugar a la combinación de ChEI más memantina.
McShane et al. (70)	2019	Revisión sistemática	Determinar la eficacia y seguridad de la memantina en la demencia. Además evaluar si hay algún beneficio extra en quienes recibieron ChEI.	44 estudios Con 10 000 pacientes con demencia y 7885 son EA.			En la enfermedad de Alzheimer moderada a grave hay un beneficio pequeño por parte de la memantina en cuanto al pensamiento, capacidad de realizar actividades diarias, comportamiento y estado de ánimo. Mostró buena tolerancia con

							pocos casos con efectos adversos donde predomina el mareo.
Parsons et al. (71)	2021	Revisión	Evaluar los efectos al retiro o mantenimiento de ChEI y memantina	7 ensayos con 759 participantes			La interrupción del tratamiento se relaciona con una peor disminución de la función cognitiva, síntomas neuropsiquiátricos y funcional tanto a corto, mediano y largo plazo que mantener el manejo.
Guo et al. (72)	2020	Revisión Metaanálisis	Evaluar la eficacia de la monoterapia frente a la combinación en el tratamiento de alzheimer	54 ensayos		Donepezilo vs memantina vs donepezilo + memantina	La terapia combinada muestra mayor eficacia que la monoterapia en cognición, actividades diarias, evaluación global y en los síntomas neuropsiquiátricos. En cuanto a la aceptabilidad la terapia combinada es menor que la monoterapia con memantina.
Cao et al. (73)	2020	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar resultados clínicos de donepezilo y memantina con donepezilo.	310 pacientes	154 reciben terapia combinada 156 reciben donepezilo		Quienes recibieron la terapia combinada obtuvieron mejores puntuaciones en el examen de estado mental con 2.1 puntos demostrando su superioridad en relación a la monoterapia.
Knapp et al. (74)	2016	Análisis de ensayo DOMINO	Examinar la rentabilidad acerca de continuar con donepezilo o comenzar con memantina en Alzheimer moderado a grave	215 pacientes			El estudio determina que continuar con donepezilo por 52 semanas es más rentable que su interrupción al igual que su asociación con memantina, pero frente al donepezilo hay igualdad rentabilidad.
Grossberg et al. (75)	2018	Análisis post hoc de ensayo clínico controlado	Valorar la respuesta del paciente con Alzheimer a la administración de memantina e inhibidores de la colinesterasa.	1 ensayo clínico			El tratamiento con memantina más ChEI en Alzheimer moderada y grave provoca una mejoría precoz, mantenida y estabilizadora que el uso exclusivo de inhibidores de la colinesterasa.
Okuzumi et al. (76)	2018	Metaanálisis	Evaluar el uso de memantina en EA moderado a grave en la población japonesa.	633 pacientes	318 reciben memantina 315 reciben placebo		El uso de memantina reduce el empeoramiento clínico del Alzheimer que se demostró

							mediante las escalas de calificación batería de deterioro severo (SIB), patología del comportamiento en escala de calificación EA (BEHAVE-AD) y la impresión de cambio basada en entrevista del médico (CIBIC-plus). Además retarda o enlentece los síntomas psicológicos y conductuales.
Dou et al. (77)	2018	Metaanálisis	Comparar y clasificar la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa y memantina.	41 ensayos (18 898 pacientes)			Los fármacos más eficaces para la cognición en Alzheimer leve a moderado son galantamina y donepezilo mientras que en casos moderados a graves memantina arrojó excelentes resultados con buen perfil de aceptabilidad al igual que la terapia combinada. De acuerdo a los cambios globales y funcionales el parche de rivastigmina es excelente. No obstante, para los síntomas neuropsiquiátricos no hubo cambios significativos.
Kishi et al. (78)	2017	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión acerca de la eficacia y seguridad de memantina en la enfermedad de Alzheimer.	30 estudios (7 567 participantes)	7 567 reciben memantina 3 298 memantina con ChEI 4 175 ChEI		La memantina proporciona una significativa mejoría en los scores de función cognitiva en un 35% y en el comportamiento en un 52%. Así también se evaluó la sensibilidad de la terapia combinada donde se obtuvo un 77%.
Tsoi et al. (79)	2017	Metaanálisis	Comparar la efectividad del manejo de monoterapia o terapia combinada.	76 ensayos aleatorios (23 707 pacientes)			En cuadros leves a moderados de Alzheimer la monoterapia con rivastigmina, donepezilo o galantamina tiene beneficios en mejorar las actividades diarias así como de las funciones cognitivas. Sin embargo para las funciones

							conductuales tiene mayores ventajas el donepezilo o memantina. Por otro lado, la terapia combinada tiene efectos similares a la monoterapia en Alzheimer moderado o grave.
Glinz et al. (80)	2019	Metaanálisis	Comparar la eficacia y seguridad de la terapia combinada a base de AChEI como memantina con monoterapia en Alzheimer moderada a grave	9 ensayos controlados aleatorios (2604 pacientes)			La terapia combinada presentó mayor beneficio en la cognición y en la impresión clínica global. Sin embargo, en las actividades de la vida cotidiana, síntomas psicológicos y conductuales no hubo diferencias con la monoterapia.
Calvo et al. (81)	2017	Estudio de cohorte	Describir las tendencias a largo plazo de los medicamentos para EA en pacientes de España.	2992 pacientes			El 70.4% recibió medicación para la enfermedad cuando tuvieron el diagnóstico a base de AChEI en casos leves, memantina y combinación para cuadros moderados y graves. En casos posteriores al diagnóstico el uso de AChEI disminuyó a partir del primer al quinto año, caso contrario a la memantina sola o en combinación donde aumentó su consumo.
Bastida et al. (82)	2020	Revisión	Conocer la acción del bilingüismo en Alzheimer	10 estudios			De acuerdo a los estudios en siete de ellos hay evidencia positiva para el bilingüismo en Alzheimer. Sin embargo, en los dos restantes el beneficio es parcial y determinado por el conocimiento de dos idiomas. Por lo tanto ayudan con el retraso del diagnóstico o inicio del cuadro clínico destacando así su factor protector.
García et al. (83)	2017	Revisión sistemática	Analizar la evidencia científica acerca de los efectos de la	21 estudios			Se encontraron beneficios para la conducta, estado emocional y en lo

			musicoterapia en la EA.				cognitivo.
Araya et al. (83)	2017	Revisión sistemática más metaanálisis	Determinar la existencia de evidencia que avale la efectividad de omega-3 en la enfermedad de Alzheimer.	6 artículos			En la presente revisión no se encontró evidencia consistente para la suplementación con omega 3 para la mejoría de la EA.
Mccleary et al. (84)	2018	Revisión sistemática	Valorar los efectos de minerales y suplementos de vitaminas sobre la cognición en pacientes con deterioro cognitivo.	5 ensayos (879 pacientes)		Suplementos de vitamina B, vitamina E	Vitamina B6, B12, y ácido fólico proporcionan un escaso o nulo efecto sobre el funcionamiento ejecutivo, la memoria y velocidad de procesamiento. En cuanto a la vitamina E con similares resultados.
Rosenstiel et al. (85)	2019	Ensayo (PRIME): Estudio fase Ib aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Evaluar la seguridad, farmacocinética, tolerancia y farmacodinamia de aducanumab en EA prodrómica y demencia por Alzheimer	165 pacientes			A los 48 meses se observó una continua disminución de la placa amiloide medida a través de PET, el cual fue dosis dependiente. Además en la puntuación del MMSE hubo mejoría clínica.
Ferrero et al. (86)	2016	Estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de fase 1b	Determinar la seguridad, tolerancia y farmacocinética de aducanumab a dosis única en pacientes con EA leve a moderada.	53 pacientes	39 recibieron aducanumab 14 placebo		La dosis mayor a 30 mg/kg fue bien tolerada, no se observaron efectos adversos graves.

DISCUSIÓN

La visión actual del diagnóstico de la EA se basa en un conjunto de acciones complementarias, es decir no existe prueba única con sensibilidad y especificidad del 100% para detectarla. Las recomendaciones son las pruebas y técnicas que se emplean para cumplir esta finalidad. Sabbagh et al. (15) nombra pruebas como el MMSE, Mini-Cog cuya sensibilidad es del 76% y 89% respectivamente, mientras que la especificidad es de 79% para MMSE y 88% por Mini-Cog.

A lo cual Guiu et al. (52) concuerda ya que en su estudio prospectivo transversal la sensibilidad reportada de MMSE fue del 87%, además estudiaron otras pruebas igual de importantes como ACE III el cual tiene una sensibilidad del 89%, MID 86%, MoCA 85% y RUDAS 88%. Similares resultados se obtuvieron en los estudios de Seitz (65), Davis (66), y Arévalo (67) donde sus resultados para la sensibilidad de MMSE varía entre el 27% al 89% con una especificidad del 90%, para la prueba de Mini-Cog la sensibilidad reportada es de 76% y una especificidad del 85%, en caso del MoCA la sensibilidad es de 94% y la especificidad determinada menor al 60% demostrando su utilidad conjunta.

Los métodos complementarios útiles son los biomarcadores en fluidos y de imagen (21). Park et al. (53) recomienda el uso de la relación pTau/AB42 que tiene una sensibilidad del 97% con valor superior a AB 42, t-tau y p-tau de manera individual. Situación similar se observa en la revisión de Ritchie et al. (63) porque el cociente presentó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95% en cambio p-tau tiene un 81% de sensibilidad con una especificidad del 47.5% mientras que t-tau obtuvo una sensibilidad del 75% con una especificidad de 72%. Kokkinou et al. (64) determinó una sensibilidad general del 60 al 80% para los biomarcadores de LCR.

Los biomarcadores de imagen al igual que los de fluidos son necesarios. Ding et al. (54) estudia al FDG-PET el cual reporta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 82% para predecir EA. Sin embargo Schoonenboom et al. (56) no concuerda con Ding pues el autor examina a la PET con flutemetamol con mayor superioridad frente al FDG-PET. Sureda et al. (59) considera que al valorar conjuntamente con los biomarcadores de líquido

cefalorraquídeo tienen buen beneficio para predecir el hipometabolismo cerebral con una sensibilidad del 91% y especificidad del 93%.

El tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer según Grossberg et al. (38) y Dou et al. (77) se basa en el uso de los inhibidores de la colinesterasa; donepezilo, rivastigmina y galantamina en cuadros leves, a diferencia de casos moderados a graves donde se prioriza el uso de memantina única o en combinación con donepezilo. Chen et al. (46) en su metaanálisis observó ligera superioridad de la terapia combinada frente a la memantina con mejoría en las funciones globales, psicológicas, cognitivas y conductuales. En contraposición con Kennedy et al. (68) donde el beneficio es superior con la memantina sola.

Por otra parte en la revisión de McShane et al. (70) y Okuizumi et al. (76) la memantina administrada de forma aislada ayuda levemente a aliviar el comportamiento, estado de ánimo, y capacidad de realizar actividades diarias. A pesar de ello se podría considerar que la asociación de donepezilo con memantina es superior a la monoterapia ya que los estudios de Guo et al. (72), Cao et al. (73), y Grossberg et al. (75) arrojan resultados favorables que incluso Kishi et al. (78) estudió su sensibilidad el cual fue del 77%.

Schneider (47) cita al aducanumal que fue recientemente aprobado por la FDA por lo que hasta el momento no cuenta con muchos estudios para determinar su eficacia. Aun así Rosenstiel et al. (85) y Ferrero et al. (86) a través de un ensayo multicéntrico precisaron en un periodo de 48 meses logra disminuir progresivamente la placa amiloide, además consideran el resultado dependiente del tiempo y la dosis administrada que a pesar de ser alta tiene buena tolerancia con escasos efectos adversos de relevancia.

Además del tratamiento farmacológico es relevante recurrir a métodos no farmacológicos. Bastida et al. (82) demostró que el bilingüismo funciona positivamente en la enfermedad e hizo énfasis en el área cognitiva. Situación similar sucede con la musicoterapia ya que García et al. (87) a través de su revisión observa beneficios en la conducta, en la función cognitiva y el estado emocional. Aunque no sucede igual con las vitaminas, minerales o el omega 3 debido a las revisiones de Araya et al. (83) y McCleary et al. (84) no hay evidencia sustentable para su uso por sus resultados negativos e inconsistentes.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la investigación acerca del diagnóstico actual de la enfermedad de Alzheimer se concluye que su detección requiere el uso de un conjunto de técnicas y métodos como el MMSE, Mini-Cog, MoCA, criterios del DSM V al igual que pruebas complementarias como los biomarcadores de fluidos e imagen.

En cuanto al tratamiento actual no se ha observado grandes cambios ya que el manejo básicamente consiste en la administración de memantina y de los inhibidores de la colinesterasa que actúan en la cognición, conducta, síntomas neuropsiquiátricos y actividades diarias. En el año 2021 la FDA aprobó el primer fármaco monoclonal que trata la enfermedad que hasta el momento no cuenta con bastantes estudios para evaluar su eficacia y además no tiene una distribución mundial ya que se lo usa únicamente en Estados Unidos.

En base a la evidencia sobre el diagnóstico es necesario considerar cualquier aspecto, es decir desde una anamnesis hasta pruebas invasivas son importantes ya que al juntarse todos los métodos se llega a una conclusión para determinar la enfermedad y en cuanto al tratamiento los estudios se enfocan en el uso de inhibidores de colinesterasa para casos leves a moderados y terapia combinada en cuadros moderados a graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contreras C, Condor I, Atencio J, Atencio M. Prevalencia de demencia y funcionalidad en una clínica geriátrica de Huancayo, Perú, 2016-2017. *An Fac Med.* 2019;80(1):51-5.
2. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. *Neurol Argent.*2019;11(1):19-26.
3. Garre J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurología.*2018;66(11):377-86.
4. Hampel H, Vergallo A, Caraci F, Cuello A, Lemercier P, Vellas B, et al. Future avenues for Alzheimer's disease detection and therapy: liquid biopsy, intracellular signaling modulation, systems pharmacology drug discovery. *Neuropharmacology.* 2021;185:11-20.
5. Organización Mundial de la Salud. Demencia. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Niu H, Álvarez I, Guillén F, Aguinaga I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología.* 2017;32(8):523-26.
7. Arvanitakis Z, Shah R, Bennett D. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA Neurology.* 2019;322(16):1589-99.
8. Zúñiga T, Yescas P, Fricke I, González M, Ortega A, López M. Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 2018;23(2):121-29.
9. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb P, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50-6.
10. Pardi P, Santos G, Silva G, Braz J, Olave E. Biomarcadores y marcadores de imagen en la enfermedad de Alzheimer. *Int J. Morphol.*2017;35(3):864-69.
11. Scheltens P, Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen C, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2021;397(10284):1577-80.

12. Barragán D, García M, Parra A, Tejeiro J. Enfermedad de Alzheimer. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.2019;12(74):4338-46.
13. Sociedad Española de Neurología: SEN. Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer. [Internet]. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
14. Lleó A. El Alzheimer, la enfermedad ignorada. Med Clínica.2017;150(11):432-33.
15. Sabbagh M, Lue F, Fayard D, Shi J. Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. Neurol Ther.2017;6(1):83-5.
16. Alzheimer's Association.2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020;16(3):391-460.
17. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Research. 2018;7:1161-64.
18. Rajasekhar K, Govindaraju T. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. RSC Adv. 2018;8(42):23780-804.
19. Bruni A, Bernardi L, Maletta R. Evolution of genetic testing supports precision medicine for caring Alzheimer's disease patients. Curr Opin Pharmacol.2021;60:275-80.
20. Van W, Lange E. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. Int J Mol Sci.2021;22(4):2110-15.
21. Mendez P, Surace E, Bérnago Y, Calandri I, Vazquez S, Sevlever G, et al. Biomarcadores de enfermedad de alzheimer. Dónde estamos y hacia dónde vamos. 2019;6(1):546-51.

22. García D. Una nueva etapa en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.*2018;37(6):339-40.
23. Zhou J, Benoit M, Sharoar M. Recent advances in pre-clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 2021;1(1):12-6
24. Turner R, Stubbs T, Davies D, Albeni B. Potential New Approaches for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Front Neurol.*2020;11:496-99.
25. García G, Arbizu J, Carrió I, Garrastachu P, Martinez P. Biomarcadores por tomografía por emisión de positrones (PET): imagen de la patología de Alzheimer y la neurodegeneración al servicio del diagnóstico clínico. *Neurología.*2017;32(5):275-77.
26. DeTure M, Dickson D. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.*2019;14(1):32-6.
27. Poloni K, Duarte I, Tam R, Ferrari R. Brain MR image classification for Alzheimer's disease diagnosis using structural hippocampal asymmetrical attributes from directional 3-D log-Gabor filter responses. *Neurocomputing.*2021;419:126-35.
28. Keret O, Staffaroni A, Ringman J, Cobigo Y, Goh S, Wolf A, et al. Pattern and degree of individual brain atrophy predicts dementia onset in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2021;13(1):12197-99.
29. Shaikh T, Ali R. Automated atrophy assessment for Alzheimer's disease diagnosis from brain MRI images. *Magn Reson Imaging.*2019;62:167-73.
30. Lu D, Popuri K, Ding G, Balachandar R, Beg MF. Multiscale deep neural network based analysis of FDG-PET images for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Med Image Anal.* 2018;46:26-34.
31. McDade E, Wang G, Gordon B, Hassenstab J, Benzinger T, Buckles V, et al. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology.* 2018;91(14):e1295-97.

32. Gordon B, Blazey T, Su Y, Hari A, Dincer A, Flores S, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*.2018;17(3):241-50.
33. Koric L, Guedj E, Habert O, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*.2016;172(12):725-34.
34. Camacho V, Gómez A, Sopena P, García D, Gómez M, Lorenzo C, et al. PET amiloide en enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*.2018;37(6):397-99.
35. Llibre J, Li Y, Schindler E, Gordon B, Fagan M, Morris C, et al. Association of Longitudinal Changes in Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau 181 and Brain Atrophy With Disease Progression in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):1917-26.
36. Gordon B, Blazey M, Christensen J, Dincer A, Flores S, Keefe S, et al. Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers. *Brain*.2019;142(4):1063-76.
37. Campos C, Rocha N, Rocha T, Vieira D, Telles, Paes F, et al. Treatment of Cognitive Deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review. *Psychiatr Danub*.2016;28(1):12-5.
38. Grossberg T, Tong G, Burke D, Tariot N. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(4):1157-71
39. Zueva I, Dias J, Lushchekina S, Semenov V, Mukhamedyarov M, Pashirova T, et al. New evidence for dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase as improved drugs for treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*.2019;155:131-41.
40. Deardorff J, Grossberg T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3267-79.

41. Ve S, Zueva I, Mukhamedyarov M, Lushekina S, Petukhova E, Gubaidulina L, et al. Novel Acetylcholinesterase Inhibitors Based on Uracil Moiety for Possible Treatment of Alzheimer Disease. *Mol Basel Switz.*2020;25(18):4191-96.
42. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez E, Castro R, Verdaguer E, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis.* 62(3):1223-40.
43. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1053-61.
44. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol.*2019;39(2):227-40.
45. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg T. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.*2018;19(15):1711-17.
46. Chen R, Chan T, Chu H, Lin C, Chang C, Chen Y, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *Plos One.*2017;12(8):1835-46.
47. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):111-21.
48. Caleb A, Knopman S, Scott E, Ovbiagele B, Kryscio J, Perlmutter S, et al. Revisiting FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.*2021;385:769-71.
49. Cummings J, Aisen P, Apostolova G, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.*2021;8(4):398-10.
50. Rabinovici D. Controversy and Progress in Alzheimer's Disease — FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.*2021;385(9):771-74.

51. Leinenga G, Koh K, Götz J. A comparative study of the effects of Aducanumab and scanning ultrasound on amyloid plaques and behavior in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.*2021;13(1):76-5.
52. Guiu A, Valles M, Rognoni T, Hamre F, Moreno T, Guiu J. Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(5-6):237-46.
53. Park A, Chae S, Kim J, Shin S, Kim S, Im Y, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in South Korea. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*2017;31(1):13-8.
54. Ding Y, Sohn H, Kawczynski G, Trivedi H, Harnish R, Jenkins W, et al. A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain. *Radiology.* 2019;290(2):456-64.
55. Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, Santillo A, Borroni E, Klein G, et al. Diagnostic Performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease From Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA Neurol.*2020;77(8):955-65.
56. Schoonenboom N, Kalisvaart K, Akarriou M. Use of pet scan in early diagnosis of Alzheimer's disease in a secondary care memory clinic. *Alzheimers Dement.*2017;13(7, Supplement):342-52.
57. Ossenkoppele R. Tau PET correlates with different Alzheimer's disease-related features compared to CSF and plasma p-tau biomarkers. *EMBO Mol Med.*2021;13(8):143-51.
58. Allegri F, Chrem P, Russo J, Cohen G, Calandri I, Campos J, et al. Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en deterioro cognitivo leve: experiencia en una clínica de memoria de Latinoamérica. *Neurología.*2021;36(3):201-8.
59. Sureda R, Noguera A, Tarongí S, Oporto M, García A, Vico H, et al. Concordancia entre la PET cerebral con 18F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en

- el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 2018;37(1):13-8.
60. Monge V, Gasparini B, Llorca T, Monge J. Aportación del cociente A β 1-42/A β 1-40 al concepto enfermedad de Alzheimer contribuye al deterioro cognitivo leve. *Rev Neurología.* 2021;72(11):371-76.
61. Kuwabara H, Comley RA, Borroni E, Honer M, Kitmiller K, Roberts J, et al. Evaluation of 18F-RO-948 PET for Quantitative Assessment of Tau Accumulation in the Human Brain. *J Nucl Med.* 2018;59(12):1877-84.
62. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre A-G, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009628.pub2/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cde%7Cen%7Cimagen%7Cbiomarcadores%7Cbiomarcador%7Calzheimer>
63. Ritchie C, Smailagic N, Noel A, Ukoumunne O, Ladds C, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010803.pub2/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>
64. Kokkinou M, Beishon C, Smailagic N, Noel A, Hyde C, Ukoumunne O, et al. Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010945.pub2/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>

65. Seitz P, Chan C, Newton T, Gill S, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a primary care setting. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011415.pub3/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>
66. Davis H, Creavin T, Yip L, Noel A, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010775.pub3/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>
67. Arévalo I, Smailagic N, Roqué M, Ciapponi A, Sánchez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub3/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>
68. Kennedy E, Cutter R, Fowler E, Schneider S. Association of Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors or Memantine With Cognitive Decline in Alzheimer Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*.2018;1(7):1840-48.
69. Yu L, Chen X, Yu Z. Trends of antidementia drugs use in outpatients with Alzheimer's disease in six major cities of China: 2012–2017. *Int Clin Psychopharmacol*.2019;34(6):312-16.
70. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003154.pub6/full/es>
71. Parsons C, Lim Y, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward A, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with

- dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009081.pub2/full/es>
72. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy—What is the best therapy for Alzheimer’s Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020;10(11):1831-39.
73. Cao Y, Qian L, Yu W, Li T, Mao S, Han G. Donepezilo más memantina versus donepezilo solo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer concomitante y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un estudio observacional retrospectivo. *J Int Med Res.* 1 2020;48(2):304-11.
74. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer’s disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(12):1205-16.
75. Grossberg T, Alva G, Hendrix S, Ellison N, Kane MC, Edwards J. Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer’s Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(3):173-81.
76. Okuizumi K, Kamata T, Matsui D, Saito K, Matsumoto T, Fukuchi Y. Memantine in Japanese patients with moderate to severe Alzheimer’s disease: meta-analysis of multiple-index responder analyses. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(5):425-30.
77. Dou X, Tan S, Tan C, Cao P, Hou H, Guo H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer’s disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):126-34.
78. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer’s Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-25.

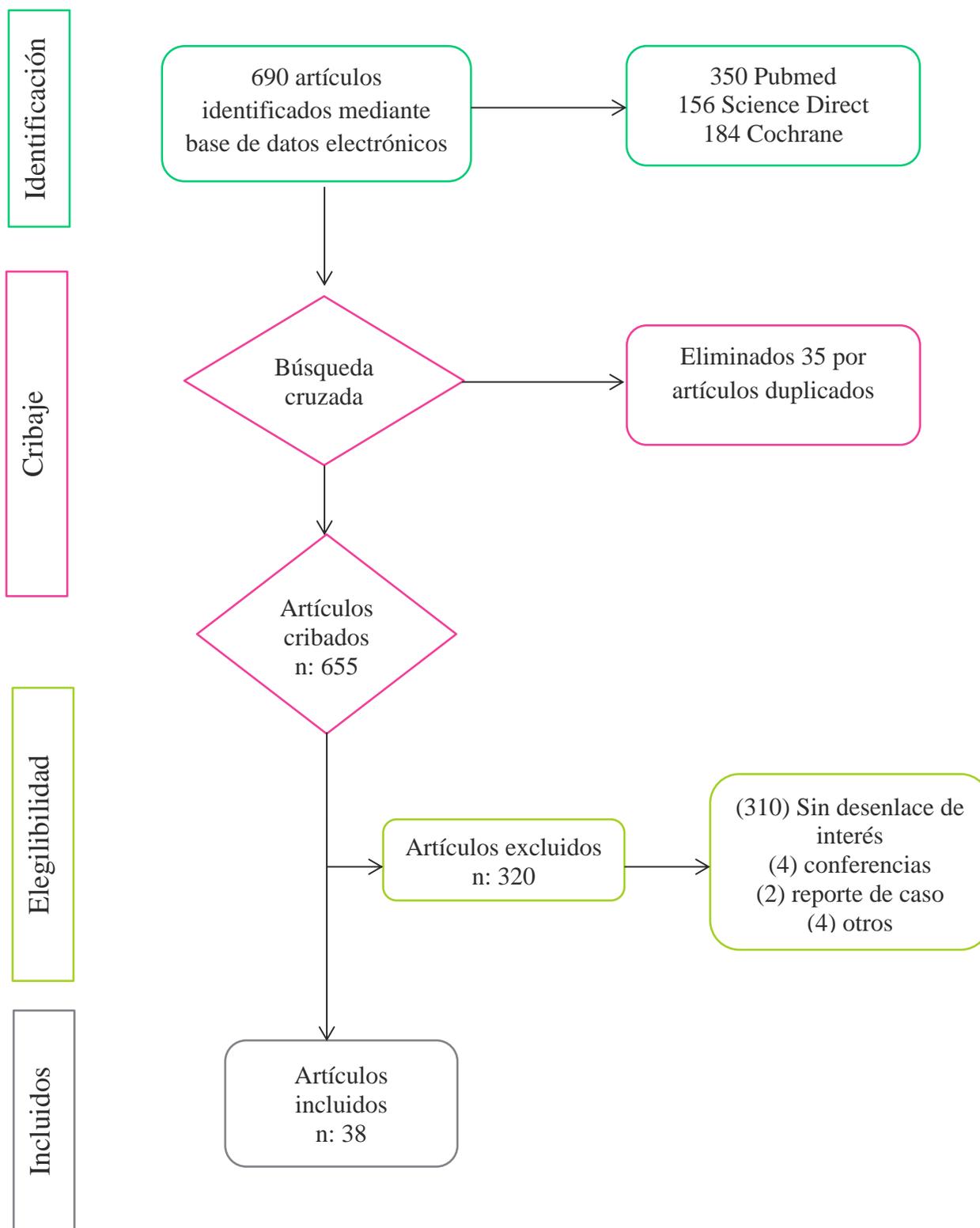
79. Tsoi F, Chan C, Chan H, Hirai W, Kwok Y, Wong S. Monotherapy Is Good Enough for Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-Analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):121-30.
80. Glinz D, Gloy L, Monsch U, Kressig W, Patel C, McCord A, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly.*2019;149:209-18.
81. Calvó L, Turró O, Vilalta J, Lozano M, Eugenio R, Márquez F, et al. Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona. *Drugs Aging.*2017;34(4):303-10.
82. Bastida D, Suñé C, Font J. El bilingüismo como factor de protección de la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática. *Rev Neurología.*2020;71(10):353-64.
83. Araya F, Gutiérrez H, Sánchez U, Muñoz J, Baeza A, Petersen M, et al. Efectividad de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática con metaanálisis. *Neurología.*2020;35(2):105-14.
84. McCleery J, Abraham P, Denton A, Rutjes W, Chong Y, Assaf S, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011905.pub2/full/es?highlightAbstract=alzheimer%7Cdiagnostic%7Cdiagnostico%7Calzheimer>
85. Rosenstiel V, Gorman T, Castrillo Y, Prada C, Hock C, Nitsch R, et al. Cumulative aducanumab safety data from prime: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase 1b study | *Cochrane Library* [Internet]. [citado 27 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01936139/full?highlightAbstract=aducanumab>

86. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O’Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2016;2(3):169-76.

87. García C, Moreno L, García A. Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. *Rev Neurología.* 2017;65(12):529-38.

ANEXOS

Anexo N° 1. Esquema de los artículos identificados



GLOSARIO

Neurodegenerativa: considerada como una enfermedad desencadenada del sistema nervioso central por muerte o déficit de funcionalidad de las células nerviosas que no tienen cura y progresan con el tiempo.

Cognitivo: consiste en conocer o adquirir conocimiento a través del ambiente por lo que se relaciona con el lenguaje, memoria, pensamiento, percepción, atención y razonamiento.

Neurotransmisor: es aquella sustancia encargada de transmitir los impulsos nerviosos durante la sinapsis.

Proteína beta amiloide: como su nombre lo indica es una proteína que da origen al beta amiloide, el cual se deposita en forma de placas seniles para luego provocar toxicidad neuronal.

Proteína Tau: polipéptido que está presente tanto en SNC como en SNP. Se localiza en los axones de las neuronas y se encargan de dar estabilidad al citoesqueleto neural.

Biomarcador: es una sustancia que actúa como indicador del estado de salud, riesgo de patología o esperanza de vida por lo tanto se entiende que su clasificación es de susceptibilidad, exposición y efecto.

Endofenotipo: involucran ciertas alteraciones en las funciones neurofisiológicas, cognitivas y bioquímicas que se encuentran relacionadas con factores ambientales y genéticos.

Radiomarcado: es cualquier compuesto que se une a una sustancia radiactiva.

Radiotrazador: compuesto químico que puede ser reemplazado anatómicamente por un radioisótopo que es útil para el estudio celular y de tejidos.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Yo, **JESSICA ALEXANDRA LOJA ESPINOZA**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **0105830012**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**ALZHEIMER VISION ACTUAL EN DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 23 de noviembre de 2021



JESSICA ALEXANDRA LOJA ESPINOZA
C.I. 0105830012