

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado de Especialidades Médicas



“PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN EL
ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”

*Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad de
Geriatría y Gerontología para optar por el grado y título de Especialidad de Geriatría y
Gerontología*

Gustavo Montero Solano

Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes

San José, Costa Rica, 2023

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia: papi, mami, Yuli, Manri y Albert.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad de Costa Rica por brindarme la formación en pregrado, grado y posgrado. Agradezco a mis papás por darme todas las herramientas posibles para hacer mi camino, a mi hermana por ser mi modelo a seguir y a mi esposo por su apoyo y acompañamiento. Agradezco a mis compañeros de residencia, que permitieron que este proceso académico fuera más llevadero. Agradezco a mi tutor de tesis y lectores por su apoyo y acompañamiento. Agradezco al Dr. Miranda, Dra. Arguedas, Dr. Leandro y Dra. Barrientos por ser docentes en todo el sentido de la palabra y ser figuras que admiro desde que estoy en pregrado.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Geriátría y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriátría y Gerontología”

Dr. Daniel Valerio Aguilar
Coordinador Nacional del Posgrado de Geriátría y Gerontología

Dr. Erick Miranda Valverde
Tutor del trabajo final de graduación

Dr. Daniel Valerio Aguilar
Primer lector del trabajo final de graduación

Dra. Cindy Fonseca
Segunda lectora del trabajo final de graduación

Gustavo Montero Solano
Sustentante

Certificación de Revisión Filológica

San José, 30 de septiembre de 2023

Señores

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Estimados señores:

El suscrito da fe de que el documento titulado “*Papel de los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo en el abordaje diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*”, escrito por el estudiante Gustavo Montero Solano, fue sometido a revisión filológica en diferentes niveles textuales, a saber, redacción, acentuación, coherencia, cohesión, puntuación, además de correcciones en las citas y referencias.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Sánchez Jiménez'. The signature is written in a cursive style with some vertical lines on the left side.

José Sánchez Jiménez

Filólogo

Inscripción: 94-730

Céd. 8 0056 0091

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CUADROS 8

ÍNDICE DE FIGURAS 9

RESUMEN 10

ABSTRACT 10

ABREVIATURAS 12

AUTORIZACIÓN DE DIGITALIZACIÓN 15

INTRODUCCIÓN 16

OBJETIVOS 18

OBJETIVO PRINCIPAL 18

OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18

JUSTIFICACIÓN 19

METODOLOGÍA 20

MARCO TEÓRICO 21

CAPÍTULO I. DEFINICIÓN DEL ESPECTRO DEL DETERIORO COGNITIVO 21

Dominios cognitivos y envejecimiento cognitivo normal 21

Reserva cerebral y cognitiva 23

Deterioro cognitivo subjetivo 23

Deterioro cognitivo leve 24

Trastorno neurocognitivo mayor 25

CAPÍTULO II. EPIDEMIOLOGÍA 26

Aspecto demográficos y socioeconómicos de deterioro cognitivo y EA 26

Deterioro cognitivo en Costa Rica 28

Deterioro cognitivo en Latinoamérica 30

Factores de riesgo para deterioro cognitivo 32

CAPÍTULO III. GENERALIDADES DE LA EA 38

CAPÍTULO IV. FISIOPATOLOGÍA DE EA 40

Degeneración neurofibrilar 41

Neurodegeneración asociada a la placa de A β 44

Disfunción sináptica y desbalance de neurotransmisores 49

Mutaciones genéticas 50

Estrés oxidativo 52

Disfunción de la unidad neurovascular y BHE 55

Desbalance iónico 63

Hipótesis de enfermedad infecciosa 64

Alteración del microbioma intestinal 64

Autofagia 66

Angiopatía amiloide cerebral y EA 66

CAPÍTULO V. ABORDAJE DIAGNÓSTICO 68

Clasificación de EA 68

Estadificación de la EA 74

Evaluación inicial e instrumentos de tamizaje cognitivo 77

Perfil neuropsicológico en EA 78

Biomarcadores 79

CAPÍTULO VI. BIOMARCADORES EN LCR DE EA, DCL Y DCS 86

Detección de estadios preclínicos y clínicos de EA con biomarcadores en LCR 86

La punción lumbar, implicaciones, efectos adversos e indicaciones en deterioro cognitivo 95

CONCLUSIONES 104

RECOMENDACIONES 106

BIBLIOGRAFÍA 107

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Perfiles de biomarcadores y sus categorías	73
Cuadro 2. Estadificación cognitiva combinada con biomarcadores	75
Cuadro 3. Estadificación clínica numérica aplicable solo a individuos en el <i>continuum</i> de EA	76
Cuadro 4. Biomarcadores en LCR en contexto de EA, validación clínica y sus valores esperados en EA	94
Cuadro 5. Recomendaciones brindadas por la Iniciativa de Estandarización de biomarcadores de Alzheimer (<i>Alzheimer's Biomarker Standardization Initiative</i>)	97
Cuadro 6. Indicaciones clínicas para el uso apropiado del análisis de biomarcadores en LCR en el abordaje diagnóstico de EA	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de Generación de A β a partir de PPA vía secretasa	46
Figura 2. Diagrama de Venn de nomenclatura descriptiva	74

Resumen

El tamaño de la población ha presentado un crecimiento vertiginoso a nivel mundial. La población de 80 años y más comprende el segmento poblacional de más rápido crecimiento. La prevalencia del deterioro cognitivo es mayor al 40% en población mayor de 80 años, lo que hace a la enfermedad de Alzheimer la causa más común de demencia en mayores de 65 años; la prevalencia de esta aumenta con la edad. Un factor clave en las estrategias preventivas en deterioro cognitivo es identificar los factores de riesgo potencialmente corregibles e instaurar medidas correctivas. La característica distintiva de la EA es la presencia de las proteínas amiloide-beta y tau que se acumulan en el cerebro al punto de obstaculizar las funciones cognitivas normales. La neuropatología de la EA es heterogénea; incluye mutaciones genéticas, estrés oxidativo, desbalance iónico, neuro-inflamación, alteración de la BHE, y esto tiene implicaciones en cuanto a comprensión, diagnóstico preclínico y futuras aproximaciones terapéuticas. En el 2018 se publicó la última revisión de los criterios diagnósticos del Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación de Alzheimer (NIA-AA), en donde se define a esta enfermedad como un constructo biológico, se reconoce el uso de biomarcadores como parte del trabajo diagnóstico, y se resalta su capacidad para caracterizar etapas preclínicas de la enfermedad. Los estudios con biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) en demencia por EA han encontrado consistentemente un patrón en los cambios de estos, denominado “perfil o patrón de LCR en EA”, que consiste en disminución de A β 42 en combinación con aumento de tau total y tau fosforilada. La caracterización preclínica de la enfermedad puede ser un argumento para respetar la autonomía, la moral y los derechos legales del paciente a recibir un diagnóstico específico.

Abstract

The population size has experienced rapid growth worldwide. The population aged 80 and over comprises the fastest-growing segment. The prevalence of cognitive impairment is over

40% in the population over 80 years old, with Alzheimer's disease being the most common cause of dementia in those over 65 years old; its prevalence increases with age. A key factor in preventive strategies for cognitive impairment is to identify potentially modifiable risk factors and implement corrective measures. The hallmark of Alzheimer's disease is the presence of amyloid-beta and tau proteins that accumulate in the brain to the point of impending normal cognitive functions. The neuropathology of Alzheimer's disease is heterogeneous; it includes genetic mutations, oxidative stress, ionic imbalance, neuro-inflammation, disruption of the blood-brain barrier, and this has implications for understanding, preclinical diagnosis, and future therapeutic approaches. In 2018, the latest revision of the diagnostic criteria from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) was published, defining this disease as a biological construct, recognizing the use of biomarkers as part of the diagnosis process, and emphasizing their ability to characterize preclinical stages of the disease. Studies with cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in Alzheimer's dementia have consistently found a pattern of changes, referred to as the "CSF profile or pattern in Alzheimer's", which consists of a decrease in A β 42 combined with an increase in total tau and phosphorylated tau. The preclinical characterization of the disease can be an argument for respecting the autonomy, morals, and legal rights of the patient to receive a specific diagnosis.

Abreviaturas

AA: Aminoácidos

AAC: Angiopatía amiloide cerebral

A β : Amiloide beta

Ach: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

ACP: Atrofia cortical posterior

AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico

ϵ 2: Alelo épsilon 2 del gen de la apolipoproteína E

ϵ 3: Alelo épsilon 3 del gen de la apolipoproteína E

ϵ 4: Alelo épsilon 4 del gen de la apolipoproteína E

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Afasia progresiva primaria

AVD: Actividades de vida diaria

BACE 1: Enzima de anclaje en el sitio 1 β de la proteína precursora de amiloide

CDK5: Ciclina dependiente de kinasa-5

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DCB: Degeneración corticobasal

DCDL: Demencia por cuerpos de Lewy

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCS: Deterioro cognitivo subjetivo

DCV: Deterioro cognitivo vascular

DEP: Demencia por enfermedad de Parkinson

DIPPALM: Dominio intracelular de la PPA ligado a la membrana

DLFT: Degeneración lobar frontotemporal

DM: Diabetes Mellitus

DSM-V: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* en su quinta edición

EA: Enfermedad de Alzheimer

EAF: EA familiar

ECN: Envejecimiento cognitivo normal

ECV: Evento cerebrovascular
EDI: Enzima degradadora de insulina
ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ERO: Especies reactivas de oxígeno
ES: *Erlangen Score*
FA: Fibrilación auricular
FDG: Fluorodesoxiglucosa
FN- $\kappa\beta$: Factor nuclear $\kappa\beta$)
GDS: Escala de deterioro global
GSK3 β : Glucógeno sintasa quinasa 3 β
hFABP: Proteína ligadora de ácidos grasos de tipo cardiaco
HNGG: Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología
HSV-1: Virus herpes simple tipo 1

HTA: Hipertensión arterial
IgG: Inmunoglobulina
IL: Interleuquina
IP-10: Proteína 10 inducida por interferón γ
LAC: Latinoamérica y el Caribe
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LTM: Lóbulo temporal medial
nAChR: Receptor nicotínico de acetilcolina
Nf-L: Neurofilamento ligero
NIA-AA: Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de Estado Unidos
NMDA: N-Metyl-D-aspartato
OCT: Tomografía de coherencia óptica
OCTA: OCT con angiografía
OMS: Organización Mundial de la Salud
ON: Óxido nítrico
ONF: Ovillos neurofibrilares
PAM: Persona adulta mayor

PET: Tomografía por emisión de positrones
PL: Punción lumbar
PPA: Proteína precursora de amiloide
PSEN1: Presenilina 1
PSEN2: Presenilina 2
RMN: Resonancia magnética nuclear
SNAP-25: Proteína 25 asociada a sinaptosoma
SPECT: Tomografía computadorizada por emisión de un único fotón
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TDP-43: Proteína 43 ligadora de ADN de respuesta transactiva
TLR: Receptores tipo toll
TNC: Trastorno neurocognitivo
TNF: Factor de necrosis tumoral
TREM2: Receptor estimulador expresado en células mieloides tipo 2
UNV: Unidad neurovascular
VILIP-1: Proteína 1 tipo visina

Autorización de digitalización

Introducción

El término *demencia* o *trastorno neurocognitivo mayor* no es una enfermedad específica, sino un grupo de síntomas secundarios a una enfermedad. Afecta memoria, conducta, razonamiento y habilidades sociales al punto de interferir con el desempeño de actividades de vida diaria y autonomía social. Se estima que el 75% de personas con demencia a nivel global no se ha diagnosticado, e incluso se estima que se trate de un 90% en países de bajo y mediano ingreso donde el estigma y la falta de conocimiento son las mayores barreras diagnósticas (1).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en mayores de 65 años, sin embargo, la mayoría de personas mayores de 80 años tienen más de una causa contributiva a su demencia, como infartos cerebrales o enfermedad de Parkinson. La característica distintiva de la EA es la presencia de las proteínas amiloide-beta ($A\beta$), y tau que se acumulan en el cerebro al punto de obstaculizar las funciones cognitivas normales. Esto usualmente se manifiesta con cambios en memoria, pensamiento abstracto, juicio, conducta, afecto, emociones, e interfiere en última instancia en el control físico sobre el cuerpo (1).

El abordaje diagnóstico de un paciente con queja cognitiva es complejo, incluye historia clínica y entrevista neuropsicológica, examen físico, batería de exámenes de laboratorio y estudios de neuroimagen. En el campo de la demencia, los biomarcadores son mediciones objetivas de procesos biológicos o patológicos obtenidos en individuos vivos. Las mediciones de amiloide u ovillos neurofibrilares (ONF) son biomarcadores de agregación proteica cerebral y reflejan la patología cerebral principal subyacente en EA. Desafortunadamente, aparte de EA, no existen biomarcadores específicos para otra condición neurodegenerativa validados (1).

El líquido cefalorraquídeo es una fuente óptima de biomarcadores en la EA, por su contacto directo con el espacio extracelular cerebral. En vista de que la demencia puede ser causada por varias enfermedades, la meta de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) en

la práctica clínica es diagnosticar EA en personas con demencia (1). Más allá de esto, se contempla la relevancia del diagnóstico temprano ante la hipótesis que plantea que las intervenciones farmacológicas con potencial modificador de la enfermedad producen beneficios relevantes si se inicia suficientemente temprano en el *continuum* a demencia (2).

En la presente revisión bibliográfica se desarrolla el espectro de conceptos del deterioro cognitivo, los factores de riesgo y sociodemográficos de la EA, fisiopatología de la EA y la relación de esta con los biomarcadores en LCR, generalidades del abordaje diagnóstico y la utilidad de estos biomarcadores en la práctica clínica, así como los conflictos éticos existentes.

Objetivos

Objetivo principal

- Analizar la utilidad de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos

- Investigar aspectos sociodemográficos del deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.
- Describir los factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.
- Identificar la relación entre la fisiopatología del deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo disponibles en el abordaje diagnóstico de estos.

Justificación

La estructura demográfica de los países latinoamericanos se aproxima rápidamente a aquella de los países desarrollados, y la prevalencia de demencia predicha es creciente. La demencia se ha declarado un reto global. Se estima que del 2015 al 2050 el número de personas con demencia será cuatriplicado, debido al envejecimiento poblacional y aumento considerable en expectativa de vida respecto a generaciones previas. Esto se traduce en aumento de riesgo y prevalencia de demencia (3,4).

El número de personas portadoras de síndrome demencial aumentó en 117% entre 1990 y 2016, con mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Adicionalmente, la demencia fue la quinta causa de muerte a nivel mundial, y esta condición representa la tercera causa de discapacidad en la mayoría de países (5).

Se proyecta que el número de casos a nivel mundial se duplicará cada 20 años, y el costo relacionado a esto se estima que se elevará a dos trillones de dólares para el 2030. La mayor parte de esta carga corresponderá a los países de bajo y mediano ingreso, que están experimentando drásticas transiciones demográficas y sanitarias (4).

Los países latinoamericanos afrontan barreras que dificultan la armonización de las estrategias para combatir y prevenir este padecimiento. Por ejemplo, la falta de bases epidemiológicas, la estandarización de la práctica clínica, los recursos económicos disponibles en salud y estigmas. La mayoría de países latinoamericanos no cuentan con políticas de salud mental y presupuestos específicos para demencia (3).

Recientemente se han hecho recomendaciones que enfatizan la importancia de las investigaciones clínicas sistemáticas y exhaustivas en relación al abordaje con biomarcadores de EA para lograr diagnóstico oportuno, por las implicaciones a futuro que puede tener, así como iniciativas de prevención, ya que han demostrado ser precisos en el trabajo de diagnóstico (3).

Metodología

Para el presente trabajo de graduación se realizó una revisión bibliográfica durante el periodo comprendido entre noviembre 2022 y agosto 2023, con el objetivo de recolectar información relacionada con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer; su epidemiología, fisiopatología y abordaje diagnóstico con énfasis en los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para la identificación de esta enfermedad. Se realizó una búsqueda de artículos y libros en inglés y español en bases de datos como Pubmed, Clinical Key, Nature Reviews Neurosciences, Nature Reviews Neurology, Science Direct, Access Medicine, así como el buscador de Goggle Académico. Para la búsqueda se utilizó el término “Enfermedad de Alzheimer” y “Alzheimers’s Disease” seguido de: “epidemiología”, “epidemiology”, “fisopatología”, “physiopatology”, “neuropatología”, “neuropathology”, “diagnóstico”, “diagnosis”, “genética”, “genetics”, “biomarcadores”, “biomarkers”, “líquido cefalorraquídeo” y “cerebrospinal fluid”. También se buscaron los artículos enlistados en los artículos identificados por esta estrategia de búsqueda y se seleccionaron aquellos que se consideraron relevantes para este trabajo.

Marco teórico

Capítulo I. Definición del espectro del deterioro cognitivo

El espectro del decline cognitivo en adultos mayores varía desde qué puede ser clasificado como envejecimiento cognitivo normal, deterioro cognitivo subjetivo (DCS), deterioro cognitivo leve (DCL) o trastorno neurocognitivo (TNC) menor y demencia o TNC mayor (6).

Dominios cognitivos y Envejecimiento cognitivo normal

La pérdida de masa cerebral, volumen, neuronas y conexiones neuronales están bien documentadas; a la edad de 90 años se habrán perdido casi el 10% de las neuronas neocorticales y cerca del 40% de las conexiones axonales y dendríticas. Se dan numerosos cambios a nivel cerebral como parte del envejecimiento normal (7). El envejecimiento normal puede producir enlentecimiento psicomotor, disminución en agudeza visual y auditiva, disminución en la sensibilidad vibratoria, menor tamaño pupilar, paresia de la mirada hacia superior, disminución en masa muscular, disminución de reflejos osteotendinosos, mínimo balanceo con el test de Romberg, mayor lordosis y limitación del movimiento de cuello y espalda (6). Los cambios cognitivos como parte normal del proceso de envejecimiento han sido bien documentados en la literatura. En general, el envejecimiento cognitivo normal puede ser muy heterogéneo; algunas habilidades cognitivas, como el vocabulario, son resilientes al envejecimiento cerebral e incluso pueden mejorar. Así mismo, es esperable que esté preservada la atención sostenida, copia simple, memoria remota y de trabajo. Por otro lado, puede haber algún deterioro en atención dividida, el aprendizaje de nueva información, el razonamiento conceptual, memoria y la velocidad de procesamiento puede presentar algún decline en el tiempo (6,8).

La inteligencia cristalizada se refiere a las habilidades, destrezas y conocimientos muy bien aprendidos, familiares; ejemplos de esto son el vocabulario y conocimiento general. Se puede decir que las habilidades cristalizadas permanecen estables o incluso presentan una mejoría gradual. La inteligencia fluida se refiere a las habilidades involucradas en la resolución de

problemas y razonamiento acerca de aspectos menos familiares y que no dependen de lo que hayan aprendido; ejemplos de esta son los dominios de velocidad de procesamiento, función ejecutiva, memoria y habilidad psicomotora, y pueden presentar algún deterioro con el pasar de los años (8).

La velocidad de procesamiento se refiere a la velocidad en la que las actividades cognitivas se llevan a cabo, así como las respuestas motoras. Es una habilidad fluida que alcanza su pico en la tercera década y declina a lo largo del resto de la vida. Este enlentecimiento puede afectar desempeño en muchas pruebas neuropsicológicas, como por ejemplo al valorar fluencia verbal (8).

La atención es la capacidad de concentrarse y el enfoque en un estímulo específico; con el envejecimiento se puede ver cierto compromiso de este dominio en atención selectiva o atención dividida, por ejemplo, en tareas complejas. La memoria de trabajo, que se refiere a la habilidad de retener información momentáneamente mientras se manipula esa información simultáneamente, puede tener cierto declive con la edad (9).

La memoria puede dividirse en memoria declarativa y no declarativa. La declarativa es un tipo de memoria explícita que implica recolección consciente de hechos y eventos; incluye la memoria episódica, que tiene que ver con los eventos vividos y experiencia personal, y la semántica, que incluye conocimiento práctico y uso de lenguaje. Tanto la semántica como la episódica presentan decline en el envejecimiento normal. Por otro lado, la memoria no declarativa o implícita es la que se da sin que la persona lo planee. La memoria de procedimiento es un ejemplo de memoria no declarativa, que se aplica al amarrarse los zapatos o manejar bicicleta, por ejemplo. Este último tipo de memoria se mantiene estable con el pasar de los años (8,10).

El lenguaje es un dominio cognitivo complejo compuesto de habilidades cristalizadas y fluidas, y en general se mantiene estable con el envejecimiento (11). Las habilidades visoespaciales y viso-constructivas involucran la capacidad de entender el espacio en dos o tres

dimensiones. Las habilidades de construcción visual pueden deteriorarse con el tiempo, mientras que las habilidades viso-espaciales permanecen intactas (8).

La función ejecutiva se refiere a la capacidad que le permite a una persona mantener su autonomía; incluye un rango amplio de habilidades cognitivas como lo son el auto-monitoreo, planear, organizar, razonar, ser mentalmente flexible y resolver problemas. Se ha documentado que con el envejecimiento puede afectar la flexibilidad mental y la capacidad de abstracción. Así mismo, afecta la capacidad de inhibir respuestas automáticas. Por otro lado, la capacidad de apreciar similitudes, describir el significado de proverbios y razonar sobre materia familiar o conocida de previo se mantiene estable a través de la vida (11,12).

Reserva cerebral y cognitiva

La reserva cerebral se refiere a las medidas cuantitativas como el tamaño del cerebro o el recuento neuronal; en este aspecto tienen mucho peso los factores genéticos y biológicos. La reserva cognitiva está asociada con factores relacionados al estilo de vida y la actividad física, los cuales pueden ejercer un rol protector importante en lo que se refiere a la cognición. Ambas realizan contribuciones independientes e interactivas para preservar el nivel de funcionamiento frente a la aparición de lesiones o enfermedades cerebrales (13). Este concepto fue propuesto por Katzman en 1988, y se basa en la capacidad cerebral aparente para protegerse de demencia a pesar de la presencia de neurodegeneración. Este concepto brinda una explicación potencial al retraso en el inicio clínico de la demencia asociado a factores protectores (14).

Deterioro cognitivo subjetivo

A inicios de la década de los ochentas, Reisberg y colegas introdujeron el concepto de DCS. Reisberg planteaba que el DCS precedía a la fase sintomática previo a la fase demencial por EA, o bien DCL, en aproximadamente 15 años. Y no fue sino hasta el 2005 que su concepto resurgió. El DCS se refiere a la percepción de decline en memoria u otro dominio cognitivo, sin déficit neuropsicológico documentado. Se considera un intermedio entre cognición intacta y DCL. Existe evidencia que sostiene que las personas adultas mayores (PAM) con DCS tienen aumento de probabilidad de anomalías en biomarcadores en LCR, aumento

de depósito de amiloide en cerebro medido por tomografía por emisión de positrones (PET) y atrofia severa en resonancia magnética nuclear (RMN). Algunas características aumentan la probabilidad de que el DCS se trate de un estadio preclínico de EA: que el dominio afectado en la queja subjetiva sea la memoria, que da inicio en los últimos 5 años, y que dicho edad de inicio es a los 60 años o después, con preocupaciones asociadas al DCS, sentimiento de peor desempeño respecto a otras personas del mismo grupo etario, confirmación del decline cognitivo por un informante, presencia de genotipo APOE ϵ 4 y evidencia de biomarcadores para EA. Muchos autores plantean que en este estadio se deben enfocar las intervenciones para retrasar o prevenir la patología cognitiva (15,16).

Deterioro cognitivo leve

Desde 1962 se han propuesto criterios para caracterizar problemas cognitivos en sujetos mayores que no cumplen los criterios de demencia, fue en 1991 que se acuñó el término DCL; este concepto fue introducido por Ron Petersen, Glenn Smith y colegas de la Clínica Mayo (17). Existen varias etiologías de DCL como enfermedades sistémicas, enfermedad neurológica, medicamentos, desórdenes psiquiátricos, que pueden llevar a resultados heterogéneos. El DCL puede ser reversible, mantenerse estable o progresar a demencia (18). El DCL o TNC menor es un estado intermedio entre envejecimiento cognitivo normal y demencia (19).

El DCL puede dividirse en cuatro categorías, dependiendo de los dominios afectados (18). Inicialmente se definió enfocándose principalmente en la amnesia, pero posteriormente se amplió la definición (6). Se propuso que el DCL amnésico era más indicativo de EA y el no amnésico más sugestivo de otras condiciones neurodegenerativas (19). Para el diagnóstico se tienen criterios que incluyen la preocupación sobre un cambio en cognición, función cognitiva anormal en uno o más dominios, cognición general relativamente preservada, independencia de actividad diaria y ausencia de demencia(6,19). Puede ser una expresión incipiente de neurodegeneración que puede llevar a demencia y es extremadamente heterogénea, pudiendo coexistir con desórdenes psiquiátricos, sistémicos o neurológicos (17). Se clasifica de esta manera (20):

1. DCL dominio simple amnésico: únicamente con compromiso en la memoria. Es la forma más común de DCL, y es dos veces más frecuente que el no amnésico.
2. DCL dominio simple no amnésico: presenta compromiso de uno de los siguientes dominios, atención, lenguaje, alteración visoespacial o disfunción ejecutiva; no hay queja mnésica. Puede resultar de un envejecimiento normal y tener causas reversibles, o ser resultado preclínico de una demencia no EA, como por ejemplo DLFT, DCDL, DEP, DV, APP.
3. DCL dominio múltiple amnésico: presenta compromiso mnésico y de uno o más dominios adicionales.
4. DCL dominio múltiple no amnésico: presenta más de un dominio afectado, pero con preservación de la memoria.

El Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer en Estados Unidos (NIA-AA) propusieron nuevos criterios diagnósticos para la EA que pueden ser aplicados en estadios preclínicos de EA, DCL por EA y en demencia por EA. Existen algunos biomarcadores que pueden asociarse con la progresión del DCL a demencia tipo Alzheimer, sobre los cuales se detallará más adelante (6). Tanto criterios clínicos como los criterios de biomarcadores son útiles para el diagnóstico de DCL por EA. Los criterios clínicos incluyen alteración cognitiva subjetiva u objetiva en uno o más dominios de la función cognitiva, que no le impida al paciente cumplir sus funciones a nivel social y ocupacional, sin que haya otra causa neurológica, psiquiátrica, sistémica, metabólica o medicamentosa que explique el trastorno. Existen tres categorías de biomarcadores para DCL por EA que incluyen los ligandos amiloides, la neuroimagen funcional y la resonancia magnética estructural (17). Si bien es reconocido como un estadio temprano clínicamente distinguible de una potencial demencia incipiente, en este punto ya existen cambios estructurales y neurodegeneración (20).

Trastorno neurocognitivo mayor

El trastorno neurocognitivo mayor, así descrito por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* en su quinta edición (DSM-V), implica que existe evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más

dominios cognitivos, ya sea atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, habilidad perceptual motora o cognición social, basado en la preocupación ya sea del individuo o el informante o el médico, aunado a un deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o alguna evaluación clínica cuantitativa. Estos déficits interfieren en la autonomía cotidiana del individuo, y no ocurren en el contexto de un síndrome confusional agudo ni se explica por algún otro trastorno mental (21). Puede ser debido a otras causas degenerativas como DLFT, DCDL, demencia por enfermedad de Parkinson (DEP), o afasia progresiva primaria (APP). También puede deberse a causas vasculares, farmacológicas o médicas (6).

Capítulo II. Epidemiología

Aspecto demográficos y socioeconómicos de deterioro cognitivo y EA

El tamaño de la población adulta mayor ha presentado un crecimiento vertiginoso a nivel mundial. Para el 2017, las personas de 60 años o más representaban el 13% de la población mundial, cerca de 962 millones de personas. El tamaño de esta población se predice aumentará a 1.4 billones en el 2030, 2.1 billones en 2050 y 3.1 billones en 2100 respectivamente (6). Este fenómeno conocido como envejecimiento poblacional es el resultado de aumento en la esperanza de vida, disminución de la mortalidad y de la tasa de natalidad (13). Las personas de 80 años y más comprende el segmento poblacional de más rápido crecimiento (22).

Este aumento demográfico en este sector poblacional se traduce en mayor gasto médico asociado a los síndromes geriátricos, principalmente fragilidad que implica menor reserva fisiológica para tolerar estrés agudo y aumento de vulnerabilidad de resultados clínicos desfavorables, como caídas, discapacidad, hospitalización y muerte (6). Esto debido a que este grupo es más susceptible a más enfermedades que los jóvenes y esto los hace consumidores de servicios de salud. Actualmente, la prevención de enfermedades relacionadas al envejecimiento es de los retos más grandes del campo de salud, dentro de estos los trastornos cognitivos (22).

La prevalencia del deterioro cognitivo es superior al 40% en la población mayor de 80 años. Esta condición aumenta el riesgo de discapacidad y mortalidad. Además, producen gasto económico sustanciales a nivel familiar y social (22). Se estima que 55 millones de personas alrededor del mundo tiene demencia, y se proyecta que este número aumente con el envejecimiento poblacional. No obstante, la cobertura de los pacientes con demencia en países de ingreso bajo o medio es de solo 5-10%. De esta forma, el diagnóstico temprano de demencia puede verse imposibilitado por numerosos factores, incluyendo obstáculos culturales, escasez de profesionales, acceso inadecuado a clínicas de memoria, servicios de apoyo y distancia geográfica. Globalmente, el número de profesionales de salud especializados en demencia es limitado, especialmente en comunidades rurales (1).

Los trastornos demenciales tienen un gran impacto económico a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el costo social global de la demencia en el 2019 fue de 1.3 trillones de dólares, tomando en consideración que cerca del 50% de esto es debido al valor económico del cuidado informal no remunerado. Se vio también una relación directa entre el grado de severidad de la demencia y el costo anual estimado por paciente; cabe destacar que existe una diferencia significativa en gastos en países de alto ingreso y los de bajo-mediano ingreso. El costo anual por paciente en países de alto ingreso es de 30.000 dólares para demencia leve, 52.000 dólares para moderada y 66.000 dólares para severa; mientras que en países de bajo-mediano ingreso es de 7.400 para leve, 10.000 moderada y 15.600 severa (23). Además, se predice que la prevalencia de demencia en países de bajo y mediano ingreso va a aumentar en un 68% para el 2050 (24).

Respecto a la EA, la prevalencia aumenta con la edad, reportándose 3% en personas de 65-75 años, 17% en personas entre 75-84 años, y 32% en mayores de 84 años. Luego de los 90 años, la incidencia de esta parece disminuir mientras que la esclerosis hipocampal se vuelve progresivamente más común. Esta última entidad ha sido descrita y denominada como encefalopatía por TDP-43 relacionada a la edad predominantemente límbica. El riesgo de EA a los 45 años es del 10% a lo largo de la vida en hombres, y 20% en mujeres. Casi dos tercios de los que desarrollan la enfermedad son mujeres, y un tercio hombres. Los negros e hispanos

tienen 1.5 veces más riesgo. En Estados Unidos la EA fue la quinta causa de muerte en el 2017, y la mortalidad entre 2000 y 2017 aumentó en un 145% (25).

Se conoce menos respecto a la prevalencias de personas que viven con DCL y EA prodrómica. Se dice que la proporción es de alrededor de 6.7% entre personas de 60-64 años, 8.4% entre las de 65-69 años, 10.2% entre las de 70-74 años, 14.8% entre las de 75-79 años y 25.2% entre las de 80-84 años. En general, se estima que entre 15-20% de los mayores de 64 años tienen DCL y de estos, el 15% desarrollará demencia en 2 años (25). Su prevalencia aumenta con la edad y menor nivel educativo, y es más frecuente en hombres. La tasa de progresión anual a demencia es de aproximadamente 5% a 17%. Algunos estudios han mostrado que los pacientes con DCL pueden progresar hacia EA a una tasa de 10-15% por año, y que el 80% de estos pacientes progresa a EA a los 6 años de seguimiento aproximadamente (6). Los que presentan DCL amnésico tienen más riesgo de desarrollar EA o demencias relacionadas. La reversión de DCL a cognición normal es poco común en la práctica general y estudios epidemiológicos; y los que revierten tienen alto riesgo de deterioro cognitivo posterior (25).

Deterioro cognitivo en Costa Rica

Costa Rica (C.R.) es un país con un proceso acelerado de envejecimiento poblacional. Aproximadamente 8 de cada 100 habitantes tiene 65 años o más. En 2050, se espera que 21 de cada 100 habitantes tenga esa edad. Entre 2008 y 2019 esta población aumentó en un 59%. La Región Central es el área geográfica con mayor cantidad de personas adultas mayores y con el proceso de envejecimiento más avanzado. La proporción de personas con al menos un año de secundaria ha venido aumentando durante los últimos 4 decenios, porque algunas de las personas que experimentaron la expansión de la cobertura del sistema educativo durante el siglo XX ya tienen 65 años o más de edad. Además, ha venido aumentando la proporción de personas adultas mayores que viven solos o únicamente con sus parejas (26).

C.R. se destaca, en el continente americano, por tener una de las más altas esperanzas de vida al nacer, solo superada por Canadá. Esta es de 80.3 años para ambos sexos (77.7 años para hombres y 82.9 años para las mujeres), de acuerdo a las estimaciones internacionales del 2019. En este sentido, su nivel es comparable al de países con mayor desarrollo

económico. El nivel de mortalidad no solo es bajo a nivel general, sino en edades avanzadas. Este país es el tercero con la mayor esperanza de vida posterior a la edad de 60 años, siendo esta de 24.2 años durante el periodo 2015-2020), 22.6 años para hombres y 25.7 años para mujeres) (26).

En un estudio transversal, descriptivo y observacional realizado en la Clínica de Memoria del HNGG durante el periodo comprendido de febrero 2007 a junio 2013, se abordaron 1659 pacientes con quejas de memoria, de los cuales el 65.8% reunía criterios clínicos de demencia y 22.3% de DCL. La EA probable o posible representó la causa más frecuente, el 45.6% de casos, seguido de causas vasculares probable o posible en 30.3%, formas mixtas en 17.1% y otros tipos de demencia en 11.5%. La segunda causa de demencia neurodegenerativa fue la DCCL, consistente con lo reportado en literatura internacional (27).

Luego, en este mismo centro se corrió otro estudio similar del año 2007 al 2014 con una muestra de 3572 pacientes, de los cuales 63.5% fueron diagnosticados con demencia y 22.6% con DCL. De los casos con demencia, se determinó que el 47% presentaba EA probable o posible, 28.9% demencia vascular y 17.2% demencia mixta. Respecto a los casos registrados con DCL, se determinó que el 69.5% presentaba DCL amnésico dominio múltiple, 14.3% DCL no amnésico dominio múltiple, 11.1% DCL amnésico dominio simple y 5.1% DCL no amnésico dominio simple (28).

No existe información disponible a nivel del país respecto a la prevalencia e incidencia de DCS, DCL ni demencia en general. A pesar de ser un país tan pequeño, con una cobertura del sistema de salud grande de más del 90%, con posibilidades tecnológicas y expediente digital, se cuenta con escasa información científica respecto a las personas que sufren de EA en C.R. (29). Los estudios poblacionales son claves en el aporte de información de epidemiología descriptiva de la demencia (30). Es esencial contar con información robusta y precisa para establecer la prevalencia de esta condición con el objetivo de determinar políticas públicas para atacar esta problemática de salud que causa costos médicos y de cuidado considerables (5).

Deterioro cognitivo en Latinoamérica

La población habitante en países de Latinoamérica y el Caribe (LAC) se estima que, en el 2020, fue de alrededor de 653.962.000 personas, lo que representó un 8.4% de la población mundial. En 1990 la población mayor a 65 años a nivel mundial representaba el 6%, y en estos países el 5%, mientras que para el 2019 el porcentaje alcanzado fue de 9% a nivel mundial y LAC. La proporción de PAM se proyecta que continúe en aumento, llegando a ser de uno de cada seis individuos para el 2050, lo que consecuentemente implicaría elevación en los casos de demencia (5).

Es un hecho que la prevalencia de demencia en LAC es alta y va en aumento en comparación con las estimaciones en Europa y Estados Unidos (31). El aumento de casos estimado en LAC es de 2.8 veces en las últimas tres décadas. Esto supone una recarga tremenda en los sistemas de salud social, ya de base frágiles en esta población. La mayoría del aumento de los casos de esta condición recaerá en las PAM mayores de 80 años (4). Es por esto que es esencial comprender la demencia y los estadios transicionales, como el DCL. La mayoría de estudios poblacionales relacionados con DCL han sido llevados a cabo en Europa y Estados Unidos (31).

En un meta-análisis realizado por Ribeiro y colaboradores en países LAC se documentó una prevalencia de demencia en mayores de 65 años de 8.96%. Los bajos niveles de educación pueden explicar, en parte, la alta prevalencia de este padecimiento en PAM en estos países, reflejado en altos números de analfabetismo, bajo nivel socioeconómico, acceso limitado a la salud y pobre control de factores de riesgo cardiovascular. El análisis en áreas rurales mostró una prevalencia de 8.68% comparado con 7.71% obtenido en muestras urbanas. Estimaciones recientes plantean que la prevalencia de demencia en LAC será mayor que la reportada en Norte América para el 2030. Una limitante del meta-análisis, anteriormente comentado, fue la heterogeneidad de los estudios incluidos. Además, destaca que no se encontraron estudios robustos realizados en varios países de LAC, dentro de los cuales se menciona Costa Rica. Además, de los estudios analizados en ese trabajo solamente tres artículos exploraban los biomarcadores y genotipificación de la demencia (5).

No obstante, en un estudio realizado con población indígena en Bolivia se evidenció una prevalencia muy baja de 0.99%, y los autores sugieren que puede estar en relación con los bajos niveles de riesgo cardiovascular y actividad física sustancial como parte de estilos de vida. Por otro lado, en la población del Amazonas, con características similares, se encontró una prevalencia de 4.9%. Estas incongruencias sugieren la necesidad de más estudios en áreas rurales con población indígena (5).

En un meta-análisis realizado en LAC, se documentó una prevalencia de DCL de 14.95%. Esta prevalencia es comparable con la reportada recientemente en países de bajo o mediano ingreso, como China. Del mismo modo se tiene que la prevalencia de DCL en la población LAC es mayor que la de los países de alto ingreso, como Estados Unidos. Además, la prevalencia de DCL amnésico fue de 6.3%, la cual es mayor que la reportada en algunos estudios en Estados Unidos (31).

El diagnóstico de demencia en LAC es realizado usualmente por neurólogos, psiquiatras y geriatras, rara vez por medicina general. En general, no existen programas en primer nivel de atención para dirigir el diagnóstico y referir oportunamente, y en el segundo nivel de atención es poco frecuente encontrar clínicas de memoria. La aceptación de las recomendaciones internacionales en demencia por parte de las comunidades científicas, académicas y clínicas está en aumento, pero no se cuenta con suficiente apoyo por parte de las autoridades. El diagnóstico se fundamenta en un algoritmo básico que incluye tamizaje, diagnóstico y clasificación en los subtipos de demencia. El diagnóstico se basa en la clínica principalmente y abordaje cognitivo detallado, pues la disponibilidad de estudios de imagen y biomarcadores está restringido a pocos centros; el tamizaje genético es raro, con algunas excepciones. En pocos países se cuenta con guías y recomendaciones para el diagnóstico de demencia; se menciona Brasil, Chile y Argentina. Si bien los biomarcadores han probado permitir un diagnóstico más preciso, la utilidad de estos es cuestionable en países de bajo ingreso, donde la prioridad es el diagnóstico usando abordaje clínico y neuropsicológico, así como el cuidado apropiado del paciente (3).

La falta de inversión en investigación en LAC refleja una oportunidad perdida para mejorar el entendimiento de la asociación de las características tan propias de esta población en la progresión y factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. Esta información podría beneficiar la instauración de medidas efectivas para reducir los riesgos (4).

Factores de riesgo para deterioro cognitivo

Un factor clave en las estrategias preventivas del deterioro cognitivo es identificar los factores de riesgo potencialmente corregibles. Se sabe que los principales factores de riesgo son el envejecimiento, el antecedente heredo-familiar de deterioro cognitivo, bajos niveles de actividad física, menor educación y la presencia del alelo épsilon 4 del gen de la lipoproteína transportadora de colesterol de baja densidad, apolipoproteína E (ApoE) (22,32).

Los mecanismos subyacentes a la relación entre los estilos de vida y la función cognitiva, deterioro cognitivo y EA aún no están totalmente dilucidados. Se han propuesto varias hipótesis que destacan la relación de procesos vasculares, inflamatorios, estrés oxidativo, neurotoxicidad y procesos psicosociales, que enfatizan el vínculo entre los factores de riesgo y patologías cerebrales vasculares y neurodegenerativas (32).

Aunque la EA se ha conceptualizado como una enfermedad asociada al envejecimiento, es la edad avanzada, irrefutablemente, el mayor factor de riesgo demográfico para esta, existen factores subyacentes presentes en el cerebro en desarrollo y que persisten a lo largo de la vida (20). Respecto a los factores de riesgo no genéticos para demencia y DCL se incluyen: bajo nivel educativo, hipertensión arterial (HTA), obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), hipoacusia, dieta poco saludable, fumado en edad tardía, depresión, insomnio, sedentarismo y aislamiento social, los cuales a su vez han aumentado de manera desproporcionada en poblaciones en desventaja socioeconómica (5,32–34). La lesión traumática cerebral o el trastorno de estrés post trauma son también dos factores de riesgo asociados a demencia,

incluyendo EA (35,36). Así mismo, el sexo femenino se asocia con mayor prevalencia de demencia; esto puede ser explicado por la diferencia en la expectativa de vida comparado con la de hombres (5).

Se han identificado factores de riesgo para formas prodrómicas de EA, como DCS, y se ha planteado que la edad avanzada, la enfermedad tiroidea (tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo), síntomas ansiosos, disfunción diurna, sexo femenino, anemia, sedentarismo, y vivir solo, también son factores de riesgo (16).

Estudios longitudinales han abordado la relación entre multimorbilidad y deterioro cognitivo, y han mostrado que la multimorbilidad puede afectar la cognición adversamente. Los adultos mayores con 2 o más condiciones crónicas tienen 1.38 veces más riesgo de DCL, y los que tienen 4 o más condiciones crónicas asocian 1.61 veces más (34). Así mismo, el DCL se asocia con mayor riesgo de muerte en comparación con cognición normal, y puede estar asociado con los factores de riesgo cardiovasculares. De hecho, la combinación de DCL e HTA asocia mayor tasa de mortalidad (37).

La HTA afecta a dos tercios de las personas mayores de 60 años, y el riesgo de deterioro cognitivo vascular (DCV) y de EA aumenta de manera significativa, por lo que representa uno de los blancos potenciales para mejorar la salud cognitiva entre los AM, ya que es una patología prevalente y potencialmente tratable. Existen disparidades en la prevalencia de HTA a nivel mundial, siendo mayor la prevalencia de esta en países de ingreso bajo y medio, así como también la demencia (38).

La HTA compromete la integridad funcional y estructural de la microcirculación cerebral, promoviendo disfunción del endotelio microvascular cerebral y del acoplamiento neurovascular, lo que lleva a alteración en el suministro sanguíneo cerebral. Así mismo, la HTA irrumpe la barrera hematoencefálica (BHE) promoviendo neuro-inflamación y exacerbación de las patologías derivadas de depósito de amiloide (38).

El envejecimiento se caracteriza por alteración en varios mecanismos homeostáticos, incluyendo la homeostasis del flujo cerebrovascular y la presión microvascular. Además, se asocia con alteración en la resiliencia celular, lo cual exacerba el daño celular y molecular resultando en estrés oxidativo y hemodinámico. La HTA crónica puede llevar al desarrollo de placas ateroscleróticas en arterias cerebrales que impactarían en el flujo cerebral y así llevar a eventos isquémicos. Se ha visto que los dominios cognitivos principales negativamente afectados por la HTA son el razonamiento abstracto y, o también, la función ejecutiva, memoria y velocidad de procesamiento mental (38).

Los marcadores neuro-radiológicos de la enfermedad de pequeño vaso inducida por HTA incluyen hiper-intensidades en sustancia blanca cerebral, infartos lacunares y microhemorragias, todas estas asociadas con deterioro cognitivo. Mientras las hiperintensidades de sustancia blanca son difusas y ubicadas principalmente a nivel periventricular y en sustancia blanca profunda, los infartos lacunares son focales y predominantemente localizados en sustancia blanca cerebral y estructuras subcorticales como ganglios basales, tálamo y tallo cerebral. Las microhemorragias cerebrales, por su parte, son pequeñas hemorragias focales, de menos de cinco milímetros de diámetro, secundarias a la ruptura de vasos intracerebrales pequeños; la edad, HTA, EA y angiopatía amiloidea cerebral son factores de riesgo para estas (38).

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general, afectando a más de 33 millones de personas a nivel mundial. Para el 2050, se proyecta que 88% de los individuos con este padecimiento sean mayores de 65 años y más del 53% mayores de 80 años. La FA y el deterioro cognitivo comparten múltiples factores de riesgo como HTA, DM2, falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal crónica, alcoholismo y apnea del sueño. Así mismo, la FA representa un estado protrombótico y proinflamatorio, disminuye gasto cardíaco y se asocia con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, lo que aumenta riesgo de tromboembolismo cerebral e hipoperfusión cerebral. Es por esto que la FA aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en 1,4-2,4 veces (39).

La FA aumenta el riesgo de ECV en cinco veces, y el 10% de estos pacientes desarrollan demencia. Esta arritmia aumenta el riesgo de DV y EA; de hecho, así como en la población general, la demencia tipo EA es la más frecuentemente diagnosticada en pacientes con FA. Cabe destacar que la incidencia de FA se asocia con el riesgo de demencia, principalmente en pacientes menores de 67 años, no en individuos mayores (39).

El *delirium*, un trastorno cognitivo agudo asociado a una condición médica o intoxicación por sustancias o abstinencia, que afecta la atención y algún otro dominio cognitivo es frecuente en adultos mayores. Los pacientes que desarrollan *delirium* tienen mayor riesgo de desarrollar demencia que la población general. Las estrategias preventivas de *delirium* han demostrado de manera consistente ser exitosas en reducir riesgo de caídas, deterioro funcional y cognitivo asociado, prolongación de estancia hospitalaria, institucionalización y costos de la atención. La demencia es un factor de riesgo para el *delirium*, y se ha visto que la prevalencia de *delirium* superpuesto a un síndrome demencial durante hospitalización es de 48.9%, y el riesgo es de 3-4 veces más que en un paciente sin demencia (40).

La fisiopatología del *delirium* es compleja, se han dilucidado múltiples mecanismos potenciales incluyendo neurodegeneración, inflamación, lesión neuronal, alteración en el metabolismo energético cerebral, alteración en la función de neurotransmisores, efectos farmacológicos, estrés, alteración del ciclo sueño-vigilia, entre otras. Y a su vez se ha visto relación de estos mecanismos con la patología de la EA. Incluso se ha abordado el potencial predictivo de *delirium* de los biomarcadores de EA, séricos y en LCR, para *delirium* en pacientes no demenciados; esta observación sugiere que la patología cerebral de la EA preclínica es relevante y tiene un papel en la fisiopatología de *delirium* (40).

Se ha reportado evidencia contundente que demuestra la relación entre disfunción auditiva, ya sea central o periférica, que contribuye al deterioro cognitivo en la población envejecida. No obstante, está por demostrarse si las intervenciones auditivas podrían ser una forma de retrasar el deterioro cognitivo. Esto es particularmente importante, considerando que las intervenciones de rehabilitación auditivas podrían estar siendo subutilizadas (41).

Los factores dietéticos y los mecanismos a través de los cuales se nota su papel preventivo tienen que ver con su efecto en el estrés oxidativo, salud vascular e inflamación, mantenimiento de la integridad de la membrana neuronal y a regulación al alza de los factores neurotróficos (32,42). Existe evidencia que asocia la dieta occidental (rica en comidas ultra-procesadas, carbohidratos, sal, grasa y colesterol) con el desarrollo de EA por la estimulación de la acumulación de A β cerebral, la fosforilación de proteína tau, inflamación sistémica y alteración subsecuente en memoria, aprendizaje y funciones cognitivas. Además, esta dieta se asocia con neuro-inflamación. La obesidad también se asocia con EA y se estima que aumenta el riesgo de deterioro cognitivo y EA en 6 veces; las personas obesas tienen aumento en la tasa de atrofia cerebral, disminución de volumen cortical e hipocampal y peor desempeño en memoria de trabajo y función ejecutiva (43).

El ejercicio físico disminuye el estrés psicológico, mitiga los factores de riesgo vasculares y metabólicos, favorece el aclaramiento de amiloide y aumenta la reserva cognitiva. Así mismo, se ha asociado con aumento en el volumen cerebral y aumento de los niveles de factor neurotrófico derivado de cerebro. Se ha visto que tiene efecto directo en el volumen hipocampal (32).

Existen además determinantes sociales como parte de los factores modificables. Los determinantes sociales en salud se refieren a las condiciones en las que los individuos nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen. Se identifica que el bajo nivel de educación, desempleo, bajo ingreso económico, aislamiento social y vivir solo, entre otros, son factores de riesgo para un estilo de vida subóptimo, que se relaciona con salud cerebral y aumento de riesgo para deterioro cognitivo y demencia (44).

Aproximadamente un tercio de los casos de EA a nivel mundial se atribuyen a factores de riesgo potencialmente modificables (32). En Brasil, un estudio sugirió que la modificación de los factores de riesgo ambientales como el bajo nivel de educación, el sedentarismo, HTA, DM2, obesidad, depresión y tabaquismo, podría reducir la prevalencia de deterioro cognitivo en 16.2% de casos para el 2050 (33). Las guías de reducción de riesgo e intervenciones en estilos de vida han tomado creciente importancia (44).

De este modo, está bien establecido que el ejercicio físico, el alto nivel educativo, el estar involucrado en actividades cognitivamente estimulantes, ya sea a nivel laboral o en tiempos de ocio, están fuertemente asociados con un mejor rendimiento cognitivo. A nivel nutricional, se ha asociado como factor protector la ingesta de ácidos grasos polinsaturados de omega 3, vitaminas de complejo B (vitamina B6, B12 y folato), antioxidantes (vitamina A, C y E), consumo regular de pescado, frutas, vegetales y nueces (32).

En un estudio colombiano enfocado en el impacto de la educación temprana en la reducción de la probabilidad de deterioro cognitivo en PAM, se encontró que al menos el 10% de los casos de deterioro cognitivo podrían mitigarse si todos los niños recibieran educación formal. Se documentó que la prevalencia de bajo nivel de educación en PAM de Colombia fue de alrededor del 75-80%. Esto sugiere que una estrategia preventiva y política de salud mental debe ser el mayor énfasis en la educación en edades tempranas (45). Los altos niveles de escolaridad y la actividad cognitiva también se han relacionado con mayores volúmenes cerebrales (32).

Respecto a los factores de riesgo no modificables, como se mencionó previamente, destacan la presencia de ApoEε4 y la agregación familiar; este último se refiere al aumento de riesgo de EA cuando familiares de primer grado están afectados. La interacción entre los factores genéticos y estilos de vida también se ha establecido, y se ha reportado que los portadores de ApoEε4 son más vulnerables a los efectos deletéreos del fumado, consumo de alcohol, sedentarismo, consumo de grasa saturada; por lo que se plantea que las personas con predisposición genética se beneficiarían más que otros individuos de adoptar estilos de vida saludables (32).

En vista de que la etiología del deterioro cognitivo, demencia y EA es multifactorial y tiene múltiples factores de riesgo modificables y factores protectores, las intervenciones multidominio que apuntan a varios factores de riesgo y mecanismos simultáneos serán necesarias para lograr un efecto preventivo óptimo. Se han realizado estudios robustos en

este tema y se ha evidenciado el efecto beneficioso de esta estrategia a nivel cognitivo en múltiples dominios, aún en portadores del gen ApoE ϵ 4 (32).

Capítulo III. Generalidades de la EA

La EA fue descubierta en 1906 por el Dr. Aloysius “Alöis” Alzheimer basado en observaciones y tratamiento de una paciente de 51 años de edad, Auguste Deter, que dio inicio en el Hospital Psiquiátrico de Frankfurt en noviembre 1901. La descripción de sus síntomas por parte de Alzheimer fue la primera caracterización neuropsicológica de la enfermedad. La paciente falleció el 8 de abril de 1906, y el Dr. Alzheimer llevó a cabo una autopsia del cerebro de la paciente y describió los hallazgos morfológicos y cambios histológicos claves para el conocimiento de la neuropatología de la enfermedad. Además, observó placas neuríticas, ONF, y angiopatía amiloide. El supervisor del Dr. Alzheimer, Dr. Emil Kraepelin, introdujo el término “Enfermedad de Alzheimer”, en reconocimiento a la contribución del descubrimiento de este trastorno. El Dr. Alzheimer falleció en 1915, sin saber el impacto de la sobresaliente contribución que había desarrollado para la historia de la ciencia médica (19,25,35). Posteriormente, en 1976, el Dr. Robert Katzman fue el primero en identificar la EA como la causa más común de demencia entre la población adulta mayor, y predijo que la EA sería uno de los mayores problemas de salud pública. Así mismo, hizo un llamado a la comunidad científica para promover la investigación en la etiología de esta enfermedad y su prevención subsecuente (19,46).

En el intento por identificar la composición proteica de estas placas que se teñían con Rojo Congo, y luego de los muchos esfuerzos sin éxito durante un largo periodo, en parte por falta de métodos para purificar las placas de amiloide, finalmente, en 1985 se publicó la secuencia completa de la proteína de 40 aminoácidos (4kDa) purificada de las placas de tejido de un cerebro con EA. Basado en su peso molecular, la proteína se llamó proteína amiloide A4, pero hoy la conocemos como A β . Fue en 1986 que se documentó que los ONF estaban formados por proteína tau anormalmente hiperfosforilada (47).

La EA es la forma más común de demencia, y el aumento de la edad aumenta el riesgo de desarrollar EA, como se mencionó anteriormente. Esta enfermedad típicamente se manifiesta con problemas de memoria episódica, lo cual es consistente con los estudios neuropatológicos que muestran cambios tempranos en estructuras del lóbulo temporal medial (LTM), como el hipocampo y la corteza entorrinal. Estos cambios producen defectos en la codificación y almacenamiento de la memoria (19). Posteriormente, progresa hasta alterar muchos dominios cognitivos. Los individuos se vuelven cada vez menos capaces de retener información nueva, se altera el juicio social a tal punto que la funcionalidad fuera de la casa se vuelve compleja. En estadios avanzados ameritan asistencia en cuidado personal e higiene. Otras alteraciones cognitivas y conductuales son características comunes, pero variables, que pueden estar presentes durante la progresión de la enfermedad. Entre estas se incluyen depresión, ansiedad, irritabilidad, apatía, euforia, desinhibición, psicosis, agitación, agresividad, conductas motoras aberrantes, trastornos del sueño y de la alimentación. Eventualmente, en estadios finales se presenta debilidad y confinamiento en cama (20).

El proceso patológico subyacente a la EA dura mucho más que la fase clínicamente reconocible, y así como otros trastornos neurodegenerativos, incluye una fase prodrómica prolongada (48). Se plantea que este proceso patológico inicia 10-20 años antes de que los síntomas se manifiesten (2). Por ejemplo, para un individuo de 70 años, la duración estimada del estadio preclínico es de 10 años, la fase prodrómica es de 4 años y para el estadio de demencia por EA es de 6 años, para un total de 20 años (49). La progresión no es siempre lineal. Pueden coexistir micro-infartos cerebrales que eventualmente acelerarían el compromiso funcional, o incluso procesos infecciosos pueden afectar agudamente la función cognitiva y acelerar el decline a largo plazo. Al final, aquellos que padecen EA fallecen frecuentemente por complicaciones asociadas a la enfermedad, frecuentemente relacionadas a infecciones como neumonía. Debido a su lenta progresión y alta prevalencia, la EA consume una cuota alta de recurso humano, social y económico (20). El concepto de EA preclínica emerge a finales del siglo XX, en pacientes sin alteración cognitiva con necropsias compatibles con la neuropatología de EA; con el desarrollo de los biomarcadores de EA este concepto es ahora aplicable clínicamente(50).

El conocimiento en EA y otras formas de demencia ha evolucionado desde su descripción neuropatológica inicial. En la década de los ochentas, la EA entró en una etapa molecular cuando se encontró que el A β era el componente clave de las placas seniles y la proteína tau era el de los ovillos neurofibrilares (ONF). Se sabe que, clínicamente, muchas formas de demencia se pueden confundir con EA, y que esta enfermedad tiene una fase prodrómica larga con un proceso patológico subyacente mucho tiempo antes de que se desarrollen síntomas. Las correlaciones neuropatológicas demuestran que la EA no siempre se presenta con el síndrome amnésico clásico caracterizado por defectos tempranos en la memoria episódica. También se ha documentado que existen subtipos de la EA, como aquel que respeta el hipocampo y la atrofia cortical posterior, que puede asociarse con síntomas más comúnmente relacionados a la DLFT o enfermedad de priones. Cabe destacar que la forma “pura” de EA definida solo por la patología de placas y ONF es rara en aquellos mayores de 80 años (20). Desafortunadamente, al día de hoy no existe cura para este padecimiento (51).

Se sabe que la edad es un factor de riesgo fuerte en la progresión de la EA, tiene efecto directo en su desarrollo e indirecto en relación a las comorbilidades. El principal factor de riesgo genético de progresión es la ApoE ϵ 4. Las tasas de progresión aumentan significativamente con la duración del seguimiento; se requieren mayores tiempos de seguimiento para establecer si todos los pacientes en estadio preclínico progresan y los factores que influyen. Existen factores de riesgo modificables bien establecidos que pueden influir en el desarrollo clínico de la EA. Así mismo, existen factores asociados a estilos de vida específicos que pueden retrasar el inicio clínico de la EA, como la guía nutricional, el ejercicio físico, el entrenamiento cognitivo, la estimulación social y el adecuado manejo de los factores de riesgo vasculares y metabólicos (50).

Capítulo IV. Fisiopatología de EA

Se ha designado que la fase preclínica de la EA es la fase celular. Alteraciones en la microglia y astrogliosis llevan a progresión insidiosa de la enfermedad antes de que se observe deterioro cognitivo. Además, la neuroinflamación, alteraciones vasculares, envejecimiento y disfunción del sistema glinfático actúan en dirección opuesta o de manera paralela acumulando A β en el escenario de esta fase celular (49). A nivel macroscópico, se identifica

atrofia cerebral caracterizada por adelgazamiento de los giros y profundización de los surcos; en la EA se involucran principalmente las estructuras del lóbulo temporal medial, incluyendo la corteza entorrinal, hipocampo, amígdala, bulbo olfatorio, así como los giros temporal inferior, frontal superior y frontal medio. Esto lleva a crecimiento de los ventrículos cerebrales. La sustancia nigra está bien pigmentada, mientras que el *locus coeruleus* puede estar pálido, y el cerebelo normal. Mientras tanto, a nivel microscópico, los agregados proteicos requeridos para el diagnóstico neuro-patológico de la EA son los ONF, las placas neuronales de A β y las placas neuríticas; además, la angiopatía amiloide cerebral típicamente está presente, pero no es requerida para el diagnóstico neuropatológico (52). Estas proteínas son las precursoras de la disrupción de conexiones entre las neuronas, y eventualmente de la muerte neuronal y pérdida de tejido cerebral (19,53). Las principales características histopatológicas están constituidas por neuro-inflamación, pérdida neuronal colinérgica en cerebro basal anterior y proliferación glial; y los mecanismos patogénicos primarios son las placas de A β y los ONF (54). Más allá de esto, la neuropatología de la EA es heterogénea; incluye mutaciones genéticas, estrés oxidativo, desbalance iónico, neuro-inflamación, alteración de la BHE, y esto tiene implicaciones en cuanto a comprensión, diagnóstico preclínico y futuras aproximaciones terapéuticas (19,43,53). La uniformidad con la que el proceso patológico relacionado a la EA progresa continúa siendo sujeto de discusión (43,55). A continuación, se detallan las hipótesis que pretenden explicar la etiología de la enfermedad.

Degeneración neurofibrilar

Las proteínas tau son proteínas de los microtúbulos neuronales codificadas por el gen MAPT en el cromosoma 17 (56). Estas tienen un dominio de unión a los microtúbulos que está implicado en la polimerización y estabilización del ensamblaje de los microtúbulos para mantener la integridad del citoesqueleto. Esta unión es regulada por la fosforilación de residuos de serina-treonina por una variedad de kinasas como la Fin Kinasa, glucógeno sintetasa kinasa 3 β (GSK3 β) y ciclina dependiente de kinasa-5 (CDK5). La CKD5 tiene potencialmente un papel en la formación de ONF (53).

La GSK3 β es una serina-treonina kinasa involucrada en la regulación de muchas vías celulares biológicas claves, algunas de ellas implicadas en neurodegeneración, por lo que es

considerada clave en la fisiopatología de EA. Existe la isoforma GSK3 α y GSK3 β codificadas por dos genes diferentes; en SNC es más abundante la expresión de la segunda y además aumenta con la edad, pero en el cerebro con EA se encuentra hiperactiva. Esta influye en los componentes fisiopatológicos principales de la enfermedad, como la fosforilación de tau, producción de A β , memoria, neurogénesis y función sináptica (57).

El A β activa calpaínas (enzimas dependientes de calcio proteolíticas) y desregula al p35, que es un activador de CKD5. Debido a la sobrecarga de calcio en el citosol, el p35 se parte a p25, que hiperactiva a CKD5, llevando a hiperfosforilación de proteína tau. Esto resulta en disminución de la afinidad de las proteínas tau a los microtúbulos (53). Subsecuentemente, las proteínas tau fosforiladas se juntan formando filamentos helicoidales apareados, que se despegan de los microtúbulos; luego, estos dímeros forman oligómeros y estos últimos desarrollan fibrillas de agregación en las neuronas (54). En otras palabras, las formas hiperfosforiladas de proteína tau forman ONF, que se depositan en el citosol, perdiendo así su función de mantener la estructura celular. Consecuentemente, se afecta la función celular normal, incluyendo la transmisión sináptica, el transporte axonal, la transducción de señales y la célula sufre la degeneración gradual (53).

La placa de amiloide empieza su formación en el espacio post sináptico. La fosforilación de la proteína tau es un mecanismo protector contra el depósito tóxico de amiloide. La proteína tau fosforilada se disocia del espacio post sináptico y se vuelve sustrato de otras kinasas, lo que resulta en la hiperfosforilación en varios sitios. La tau hiperfosforilada se difunde gradualmente del espacio post sináptico a las dendritas y al cuerpo celular, y finalmente desde el axón a otras neuronas por las conexiones interaxonales. Este proceso también resulta en disfunción sináptica y contribuye a la neurodegeneración (53).

Una vez que ambos tipos de proteínas están presentes en forma de agregación, se acumulan gradualmente en el tejido cerebral y se vuelven altamente resistentes a la degradación o remoción. La mayoría de las lesiones de los tipos de neurona vulnerables al proceso de EA son parte de la corteza cerebral propiamente o de núcleos subcorticales que se proyectan a esta. La patología de la proteína tau inicia mucho más temprano de lo que se pensaba, y sistemáticamente progresa en extensión y severidad sin remisión en un número creciente de

neuronas. El proceso patológico involucra neuronas altamente diferenciadas que suspenden su ciclo celular para propósitos de supervivencia. Estas neuronas post mitóticas poseen un gran número de estrategias y mecanismos para reparar transitoriamente el daño, y como resultado, sobreviven y persistente tanto como el individuo viva, lo que implica cada vez más y más restricciones funcionales. Entonces, según Braak y colegas, el proceso no está determinado por una pérdida masiva de neuronas, sino por la existencia de un enorme número de células nerviosas que sobreviven con funcionalidad limitada. Cuando se sobrepasa el umbral de neuronas alteradas y disfuncionales en SNC es que se hace notoria la restricción cognitiva (55).

La patología tau en el cerebro presenta un patrón de distribución en sitios predispuestos. Se han diferenciado 5 estadios en el desarrollo de este material antes de la formación de ONF (material no fibrilar y no en forma de ovillo), así como 6 estadios en la formación de cambios neurofibrilares argirofílicos. El proceso de EA inicia en núcleos del tallo cerebral, principalmente núcleo magnocelular del cerebro basal anterior, núcleos de raphé, y *locus coeruleos*; de hecho, los primeros cambios histológicos se observan en neuronas de este último, y posteriormente se proyectan de manera difusa a la corteza cerebral (estadios a-c). Los cambios corticales tempranos (previo a la formación de ONF estadios 1a, b) se encuentran en la región transentorrinal, un territorio entre la neocorteza temporal y la alo corteza (región entorinal y formación hipocampal); esto se da décadas antes del depósito de placas de A β . Ese material se convierte en lesiones argirofílicas neurofibrilares que caracterizan estadios I-VI de Braak. De la corteza transentorrinal (estadio 1), se extiende a la región entorinal y formación hipocampal (estadio II), luego a neocorteza temporal basal (estadio III), y por último, a neocorteza temporal, ínsula y giro cingular anterior (estadio IV). En estadios I y II los individuos no manifiestan síntomas, los síntomas pueden verse en personas jóvenes, pero son más frecuentes después de la sexta década. Los estadios III y IV empiezan a ocurrir en la cuarta década, y clínicamente puede manifestarse como DCL. Posteriormente, se tiene un compromiso severo de la mayoría de áreas de asociación neocorticales dejando solo las regiones neocorticales primaria y secundaria con compromiso leve o intactas (estadio V). Finalmente, casi todas las áreas corticales muestran cambios neurofibrilares (estadio VI). La prevalencia de estadios V y VI aumenta de manera

significativa con la edad, y el diagnóstico clínico de EA es posible en este punto. Esta hipótesis brinda una explicación parsimoniosa del patrón de distribución topográfico predecible de la patología tau y la tasa lenta de progresión de la EA (48,52,55,58).

Neurodegeneración asociada a la placa de A β

En individuos sanos, de manera natural, el A β se produce y se elimina a tasas de 7.6% y 8.4% del total producido por hora, respectivamente. Sin embargo, en EA de inicio tardío, el porcentaje de eliminación se reduce en un 30% (43).

Luego de la patología tau intraneuronal, se desarrollan estas lesiones que son precipitaciones de la proteína A β patológicamente alterada (48). De acuerdo con esta teoría, las placas de A β se forman y se depositan en diferentes regiones del cerebro. A su vez, son reconocidas como materia extraña por este, con lo que se inicia una respuesta inmune e inflamatoria con la activación de la microglía y la liberación de citoquinas, las cuales eventualmente llevan a la muerte celular y neurodegeneración (53).

El A β puede verse con tinciones de plata e inmunoreacciones. La mayoría de placas de A β se encuentran en la sustancia gris. La carga de placas de A β no se correlaciona con la densidad de pérdida neuronal, y tiene poca relación con la severidad de los síntomas de EA. Las placas neuríticas consisten en células gliales morfológicamente alteradas, procesos neuronales distróficos y procesos llenos de proteína tau fibrilar argirofílica; estas no pueden formarse sin la presencia extracelular de depósitos de A β , pero son menos en número y no tan ampliamente distribuidas como las placas de A β (48).

La proteína precursora de amiloide (PPA), una glicoproteína de membrana expresada en el SNC, viaja por transporte vesicular anterógrado en los axones; el botón presináptico de la terminal axonal contiene enzimas necesarias para la degradación de la PPA y la producción de agregados de A β . Esta proteína patológica no se produce en todas las células nerviosas, no se forma en el sistema nervioso entérico o en el sistema nervioso periférico, por ejemplo

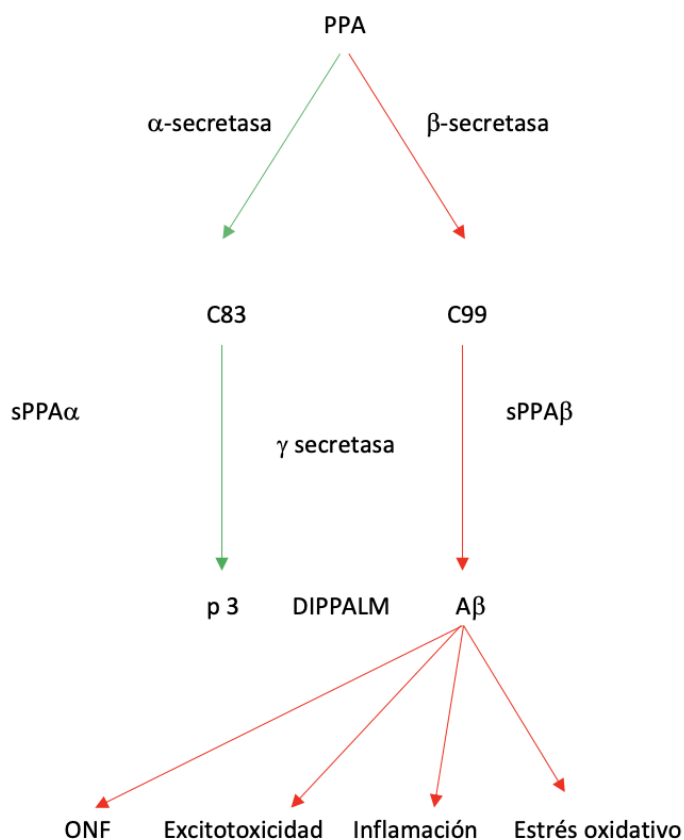
(55). La placa de A β consta de péptidos de A β obtenidos a partir de la PPA por medio de división enzimática vía secretasas (α , β y γ) (53).

La PPA sufre un proceso proteolítico secuenciado por dos vías: la vía α y la vía β . En la mayoría de los casos la división se da por la vía α , por α y γ secretasas. La división vía α -secretasa es no amiloidogénica; el procesamiento normal de la PPA por la α -secretasa previene la formación de A β y lleva a la secreción de un fragmento largo soluble de PPA, llamado sAPP α , y un fragmento C terminal de 83 aminoácidos (AA) unido a la membrana, llamado C83. Luego, la γ secretasa divide el C83 y produce otro fragmento llamado p3 y deja el dominio intracelular de la PPA unido a la membrana (25).

El paso principal en la generación de la placa de A β es la división de la PPA vía β , por una β -secretasa, para producir un carboxilo terminal unido a la membrana con fragmentos de 89 o 99 AA (59,60). Esta β -secretasa incluye la enzima divisoria de la PPA en el sitio γ secretasas β (BASE-1), también llamada Asp2 o mempsin2. Este fragmento carboxilo terminal unido a la membrana de 99 residuos de AA es luego dividido por γ -secretasas, llevando a la secreción del A β a un nivel extracelular, y el mismo dominio intracelular de la PPA ligado a la membrana (DIPPALM) (25). De este modo, se producen isoformas de A β , y la longitud de estas varía de 37-42 AA; las más largas son las de 40-42 AA y son las que tienden a auto agregarse más y formar fibrillas, en comparación con las más cortas. La isoforma A β 40 constituye la mayoría del A β cerebral (cerca del 95%) y es soluble, pero cambios en el patrón de división pueden dar como resultado la isoforma A β 42, que se agrega fácilmente y forma la placa debido a dos AA adicionales, isoleucina y alanina, que le proveen mayor hidrofobicidad (24,25,52,59,61).

Figura 1.

Esquema de Generación de A β a partir de PPA vía secretasas.



Fuente: modificado de Soria López et al. 2019.

Las γ -secretasas son un complejo multiproteico, del cual el protagonismo catalítico es dado por presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2). Los cambios en el patrón de división se dan por mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), genes de PS1 y PS2, o gen de apolipoproteína E (ApoE4) (53). Una vez formado, el A β es secretado fuera de la célula y se une a varias isoformas de ApoE. Estas isoformas de ApoE ligadoras de A β permiten a este irse por diferentes vías metabólicas: puede aclararse vía BHE, puede degradarse por enzimas degradadoras de A β como neprilisina, puede depositarse o incluso regresar a la célula. La afinidad del A β por ApoE isoenzima 2 e isoenzima 3 es mayor que por la 4, las primeras dos favorecen el aclaramiento por transporte o degradación, mientras

que la última favorece la agregación, siendo de esta forma un factor de riesgo para la EA (59).

Mientras la EA de inicio temprano familiar se asocia con aumento en la producción de A β , la EA de inicio tardío se asocia con defectos en la degradación de este. Muchas enzimas han sido implicadas en la degradación de este, incluyendo a la neprilisina y a la enzima degradadora de insulina (EDI). La neprilisina es la principal enzima que degrada A β extracelular soluble a nivel cerebral. Se ha visto que los niveles de esta enzima disminuyen con el envejecimiento. Así mismo, se ha visto que la expresión y actividad de esta enzima está disminuida en EA. La EDI, por su parte, se expresa a nivel del hígado, testículos, músculos y cerebro, y está implicada en la patogénesis de EA y DM2 por sus capacidades de degradar A β , insulina, amilina y factores de crecimiento similares a insulina. El gen de la EDI se localiza en el cromosoma 10 y está altamente asociado con EA de inicio tardío. Los niveles de EDI están marcadamente disminuidos en el hipocampo de personas con EA con genotipo ApoE4. La actividad de EDI se reduce significativamente en pacientes con DCL y su descenso se observa hasta la conversión a EA (59).

Además de esas mutaciones genéticas, muchos neuropéptidos parecen estar involucrados en la formación de la placa, por ejemplo, bajos niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina y neuropéptido Y. Por otro lado, niveles elevados de angiotensina II podrían estar relacionados con división irregular de la PPA o alteración en la remoción del fragmento A β 42 (53). La acumulación de A β precede en 20-30 años al inicio de los síntomas (20).

La información clínica y científica que se tiene deja clara la asociación del A β con la EA, sin embargo, la relación de causalidad ha sido sujeto de crítica (7). Ha existido controversia en relación con esta hipótesis, y reportes recientes indican que fármacos que actúan inhibiendo la formación de la placa de amiloide no muestran efecto en revertir o detener el deterioro cognitivo (53). Estudios con biomarcadores han mostrado que alrededor 20 años antes de la manifestación sintomática inicia el depósito de A β , y durante muchos años ese depósito se mantiene con apenas un pequeño impacto, aunque en algunas “pruebas de esfuerzo

cognitivo” se pueden detectar cambios sutiles. Es hasta después de una década o más del inicio del depósito de A β , que algunos datos de neurodegeneración se manifiestan, y aún así, son cambios tan pequeños a nivel funcional y cognitivo que no son suficientes para caer fuera del rango de normalidad. Estudios transversales en cerebros humanos post-mortem permitieron ver la secuencia patológica del depósito de este péptido, ahora también evidenciado en estudios con biomarcadores. Algunos argumentaron que el hecho de que exista presencia de A β en cerebros de humanos que fallecieron con cognición normal, orienta a que el acúmulo de este podría no jugar un papel causal, y que incluso podría tener un papel protector, pero en la década de los 90 las formas genéticas de EA apuntaron a que el acúmulo de A β era un hallazgo temprano de la EA consistente. No obstante, se sabe que, si bien el A β es el que desencadena la EA, no es suficiente para explicar la fase de neurodegeneración (20).

La ausencia de relación dosis dependiente entre el depósito de este con la pérdida neuronal y grado demencia hacen cuestionar el efecto tóxico (7). Al fallo en las terapias dirigidas al A β le siguen comentarios de escepticismo respecto a la hipótesis de la cascada de amiloide. No obstante, se ha omitido el punto clave, que sería prevenir el depósito de este para prevenir la EA, ya que este blanco terapéutico en pacientes con enfermedad sintomática será poco efectivo en vista de que para este punto ya mucho daño se ha producido (20).

Las anormalidades genéticas en EA familiar de inicio temprano hereditario y Síndrome de Down que involucran mecanismos relacionados al amiloide, proveen el argumento más fuerte para la relación de causalidad con este, mientras que para la EA esporádica de inicio tardío la etiología es diferente, en ausencia de las anormalidades genéticas (7). Se sabe que los agregados de A β son directamente neurotóxicos y/o desencadenan respuesta glial tóxica. Múltiples publicaciones han demostrado el potencial neurotóxico de estos agregados. En la descripción patológica original se describe que estos agregados son potentes modificadores de la biología glial, astrocitos reactivos y microglia que rodean las placas. Las asociaciones genéticas claramente relacionan a los genes microgliales con el riesgo de EA. Además, la señalización inmunológica cerebral puede participar en la neurodegeneración y alteración sináptica. También se describe que los agregados de A β pueden generar impacto a nivel

vascular cerebral. La entidad llamada angiopatía cerebral de amiloide será descrita más adelante (20).

Ninguno de los posibles mecanismos que podría ligar la acumulación de los agregados de A β a tau y neurodegeneración son exclusivos, cada uno puede actuar simultáneamente o en distintos puntos de la enfermedad (20). La demencia por EA esporádica no es el resultado de una sola causa, sino la confluencia de múltiples procesos (7).

Disfunción sináptica y desbalance de neurotransmisores

Existe una interrelación compleja entre varios neurotransmisores, la cual es esencial para mantener la cognición intacta. Un desbalance entre cualquiera de estos puede contribuir al mayor deterioro en los síntomas de la EA (53).

Las neuronas colinérgicas son células nerviosas que secretan el principal neurotransmisor, acetilcolina (Ach). Este neurotransmisor está implicado en memoria, conducta y cognición, y es el principal afectado en este padecimiento y otras demencias. La reducción selectiva de la actividad enzimática colinérgica presináptica en específicas regiones cerebrales en EA fue reportado por primera vez en 1970. Se ha demostrado que este fallo colinérgico se debe a degeneración de neuronas colinérgicas en el región cerebral basal anterior, responsable de la innervación de la corteza cerebral. Las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, selectivamente, sufren el depósito de la placa de amiloide y los ONF, degenerándose eventualmente por el inicio de eventos proinflamatorios descritos, con el subsecuente deterioro de la cognición. La hipótesis colinérgica plantea que esta pérdida de la función neuronal colinérgica y la actividad de Ach es el evento primario en el inicio de la EA (43,53).

El déficit colinérgico también altera la permeabilidad de la BHE, produciendo defecto en el transporte de metabolitos y dificultando la remoción de la placa de amiloide, empeorando el estado patológico. La alteración en la permeabilidad al calcio en el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) puede alterar la integridad sináptica. La expresión de colina acetiltransferasa está reducida y la de acetilcolinesterasa (AChE) está aumentada, contribuyendo a la depleción de Ach y al empeoramiento de la demencia. La AChE también interactúa con el péptido A β y promueve la formación de placa (53).

Se ha observado que la degeneración de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* también está relacionado con el deterioro cognitivo y neurodegeneración. Además, se ha reportado que la densidad de receptores noradrenérgicos en los astrocitos es alta, y su activación mejora la plasticidad sináptica y permite el aprendizaje y memoria (53).

Recientemente, se ha reportado que la pérdida de neuronas serotoninérgicas también está implicada en la patogénesis de la EA. Se da una pérdida de neuronas serotoninérgicas en el tallo cerebral en muchos pacientes con EA y los niveles de este neurotransmisor se encuentran también disminuidos. El estímulo cortical serotoninérgico desde el núcleo del raphé dorsal en el cerebro medio es responsable de la modulación de la plasticidad cortical y la formación de la memoria, una disfunción en esta vía causa pérdida de memoria.(53).

Otro neurotransmisor clave en el mantenimiento de la plasticidad sináptica es el glutamato, el cual actúa sobre el receptor N-Metyl-D-aspartato (NMDA) y el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA). El desbalance en el metabolismo de glutamato/glutamina causa despolarización persistente de las neuronas, resultando en excitotoxicidad, que lleva a injuria sináptica. Aparte de esto, el A β induce hiperactividad de los receptores NMDA y altera el control regulatorio de la actividad de NMDA causando también excitotoxicidad. Por otro lado, la pérdida del control de las neuronas GABAérgicas sobre las neuronas colinérgicas y glutamatérgicas está asociado a lesión sináptica en pacientes con EA (53).

Mutaciones genéticas

Durante la década de los años 90 y el 2000, se han hecho avances importantes en la identificación del riesgo genético para EA (19). La EA tiene un fuerte componente hereditario; estudios epidemiológicos, incluyendo estudios con gemelos homocigotos, muestran que el riesgo de EA es 60-80% dependiente de factores hereditarios, y se han identificado más de 40 locis de riesgo genético asociado a EA (49). Es decir, tener un hermano o padre con EA aumento el riesgo, y aquellos con más de un familiar de primer grado con este padecimiento tienen un riesgo aún mayor. Un estudio reciente de asociación de genoma completo en EA con más de un millón de personas identificó a los genes GRN y TM106B como genes de alto riesgo para EA (20).

Se identificaron mutaciones de tres genes diferentes en grandes familias que mostraban un patrón de herencia autosómico dominante de EA inicio temprano (usualmente antes de los 60 años): PPA en el cromosoma 21, PS1 en el cromosoma 14 y PS2 en el cromosoma 1. Estas formas familiares de EA son raras y representan solo el 1-2% de casos de esta enfermedad (19,62). La EA, sea de inicio temprano o tardío, se considera un desorden poligénico (25). Se ha reportado una rara variante del gen de PPA que muestra protección de EA en Islandia, Ala673thr (20,49). De manera similar, una mutación en el gen PLCG2 por un cambio en un aminoácido Pro522Arg se asocia con reducción de riesgo de hasta 2 veces de presentar EA y otras demencias, y con aumento de posibilidad en 2-3 veces de alcanzar los 100 años con cognición intacta (49).

Un factor genético mucho más significativo para EA esporádica de inicio tardío es el ApoE alelo $\epsilon 4$, localizada en el cromosoma 19; esta está presente en el 50-60% de pacientes con EA, comparado con 20-25% de adultos sanos (1,19,63). En la población humana, existen tres alelos de ApoE prevalentes: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ (43). El alelo $\epsilon 4$ es un factor de riesgo de demencia y también de enfermedad cardiovascular. Muchos factores de riesgo cardiovasculares se han asociado con un mayor riesgo de demencia; sin embargo, esta asociación disminuye gradualmente con la edad (64). El alelo $\epsilon 4$ se asocia con aumento de riesgo de EA y disminuye la edad de presentación, mientras que el alelo $\epsilon 2$ protege de EA (25). Estos dos últimos alteran el riesgo de manera dosis dependiente; la presencia de un alelo confiere moderado riesgo o protección, mientras que dos alelos proveen un riesgo o protección más fuerte. El genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$ homocigoto aumenta el riesgo 10-12 veces, mientras que el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$, aunque es más raro, resulta en protección casi completa (20). La presencia de un solo alelo $\epsilon 4$ aumenta el riesgo en 2-4 veces (25). Se ha reportado resiliencia genética en una persona con mutación del gen PS1, que vivió sin síntomas más tiempo que la edad de inicio común de presentación de la enfermedad en su familia, por una variante rara homocigota ApoE $\epsilon 3$ llamada la mutación de Christchurch. El otro gen de gran riesgo para EA es el TREM2 (49). Se sabe que la ApoE está involucrada en transporte de lípidos y metabolismo, y que juega un rol importante en el transporte desde y hacia neuronas, para el mantenimiento de membranas y sinapsis. Además, se sabe que está implicada en transportar A β a los vasos

sanguíneos y removerlo del cerebro, pero el mecanismo exacto por el que contribuye al riesgo de EA no es claro y no existen terapias dirigidas contra este (25).

Las mutaciones en PPA, PS1 y PS2 resultan en cambios en el procesamiento de la PPA o del A β mismo; desestabilizan las interacciones entre γ -secretasas y PPA, llevando a liberación prematura de péptidos de A β más largos y más propensos a agregarse, de manera que promueven la agregación de este último de tres maneras distintas: aumentan la producción total de A β , aumentan la producción relativa de péptidos largos de A β (típicamente la isoforma 42), o bien alteran la secuencia del A β de manera que se aumenta la agregación. La variante encontrada en Islandia antes mencionada, por el contrario, disminuye la producción de A β . Además de esto, estas mutaciones alteran funciones celulares como el transporte en endosoma, en lisosoma y autofagia (20,49).

Por su parte, ApoE4 lleva a depósitos más tempranos de A β y resulta en mayores niveles depositados; se asocia con aumento de depósitos en parénquima y a nivel vascular, al contrario de ApoE2. Siendo la lipoproteína más abundante en el cerebro, ApoE se asocia con numerosas funciones biológicas relacionadas con el transporte lipídico (20).

La triplicación del cromosoma 21, donde se localiza el gen que codifica PPA, lleva a sobreexpresión de PPA (65). Las personas con síndrome de Down tienen EA genéticamente determinada por efecto de dosis del gen de PPA, y tienen muy alto riesgo de desarrollar demencia de inicio temprano. La trisomía completa del cromosoma 21 se encuentra en 95% de personas con síndrome de Down, mientras que las traslocaciones y el mosaicismo ocurren menos frecuentemente. Los estudios longitudinales y la investigación clínica estiman, de manera consistente, que el riesgo de demencia a lo largo de la vida en esta población es de 90%. En ellos, la demencia es rara antes de los 40 años, pero aumenta de manera exponencial posteriormente, alcanzando el 88-100% en mayores de 65 años (66).

Estrés oxidativo

El desbalance entre producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y defensas antioxidantes se conoce como estrés oxidativo; existe basta evidencia que relaciona estrés

oxidativo con EA y deterioro cognitivo leve (43,67). El aumento de estrés oxidativo se ha reportado como parte del proceso de envejecimiento, pero este es considerablemente mayor en el cerebro con EA comparado con el envejecimiento normal (43).

La mitocondria es la principal fuente de energía de las células cerebrales, y a su vez la principal fuente de estrés oxidativo. La disfunción mitocondrial se encuentra entre los indicadores más tempranos y notorios de la EA. El A β y la PPA se han encontrado en membranas de mitocondrias, donde interactúan con proteínas mitocondriales, aumentan la formación de ERO y dañan la estructura y función de la mitocondria, llevando a disrupción de la función neuronal normal. Los oligómeros de A β pueden también dañar la mitocondria causando aumento del calcio intracelular, promoviendo la entrada de calcio a la mitocondria, que llevaría a mayor daño en su estructura y función. A su vez, el malfuncionamiento mitocondrial ha mostrado aumentar la generación de A β a partir de PPA (43). Entre los mecanismos vasculares que pueden llevar a neurodegeneración, se plantea que las alteraciones en metabolismo y función de mitocondria cerebrovascular juegan un papel crucial en la disfunción de células endoteliales inducida por A β , permeabilidad de BHE e inflamación (68).

La disminución en el nivel de citocromo C oxidasa puede causar disfunción de la mitocondria. Además, la hiperestimulación de GSK-3 por el estrés oxidativo puede alterar la permeabilidad de la mitocondria, lo cual llevaría a sobreproducción de ERO. Los iones metálicos, específicamente zinc y cobre, pueden unirse a la placa de A β y producir ERO. Estas ERO producidas pueden generar cambios oxidativos en el péptido A β , dificultando su remoción, y también causan oxidación de lípidos y proteínas de la membrana celular, haciéndola permeable y facilitando la degeneración. El almacenamiento de iones de calcio en el retículo endoplásmico puede afectarse por la placa de A β , porque aumenta los niveles de calcio en el citosol. El aumento de los niveles de calcio depleta glutatión y genera sobreacumulación de ERO dentro de la célula. La hiperactivación de los receptores NMDA de glutamato también pueden llevar a aumento del influjo de calcio, promoviendo la permeabilidad celular, llevando a la formación de especies reactivas de nitrógeno y ERO. Así mismo, las proteínas A β pueden activar directamente a NADPH oxidasa para iniciar la

síntesis de radicales libres (53). Es decir, el estrés oxidativo puede aumentar la generación y agregación A β y facilita la polimerización y fosforilación de proteína tau, creando un círculo vicioso que favorece inicio y progresión de EA. Durante este inicio y desarrollo de EA, la disfunción mitocondrial es un probable responsable de la iniciación y amplificación del estrés oxidativo, y el estrés oxidativo *per se* puede dañar la integridad y función de la mitocondria, limitando así la habilidad de esta para adaptarse a las necesidades celulares cambiantes, que tiene a su vez notables efectos en el detrimento neuronal (43).

Por otro lado, la proteína tau fosforilada altera el transporte mitocondrial, resultando en déficit de energía y estrés oxidativo a nivel sináptico, favoreciendo a su vez la neurodegeneración. Al mismo tiempo, el acúmulo de proteína tau y su fosforilación son consecuencias del mal funcionamiento mitocondrial, y a su vez tau altera la dinámica mitocondrial y su función, así como el transporte axonal. Esto también describe un círculo vicioso que influye directamente en función neuronal y sináptica, y, por ende, resulta en deterioro cognitivo (43).

El estrés oxidativo ha demostrado ejercer efectos deletéreos en la BHE y contribuir también en el proceso de neurodegeneración. Específicamente, los complejos de uniones apretadas y las células endoteliales parecen ser particularmente vulnerables al estrés oxidativo con alteración en su perfil de expresión de proteínas, con aumento en el transporte a través de la BHE y disrupción de la función protectora (69).

Los productos de peroxidación lipídica producen daño oxidativo de ácidos grasos poliinsaturados, modificando la función de los fosfolípidos de membrana celular, produciendo daño de enzimas mitocondriales y aumentando la liberación de radicales libres. El resultado de esto es la perpetuación de la desestabilización de la BHE por el estrés oxidativo, que puede acentuarse con la activación de metaloproteinasas de matriz producidas por la microglía, afectando negativamente la integridad de la lámina basal endotelial y la membrana basal de la unidad neurovascular de la BHE (69).

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro, que tiene un papel importante en el metabolismo de metionina, y los niveles aumentados de homocisteína contribuyen a la producción de ERO, por lo que pueden generar daño en el ADN neuronal y promueve excitotoxicidad vía estimulación de receptores de NMDA, causando, por lo tanto, apoptosis y muerte neuronal (57).

Además del aumento de estrés oxidativo, en EA y DCL se han visto niveles reducidos de antioxidantes vitamínicos y no vitamínicos. Se han visto niveles de vitaminas A, B, C, D y E significativamente disminuidos en personas con DCL y EA comparado con controles, y esta disminución principalmente en vitamina A, B9, B12 y C contribuyen a estos efectos. La disminución en perfil antioxidante no vitamínico, que incluye albúmina, selenio, transferrina, zinc, superóxido dismutasa, entre otros, también se asocia con fallos cognitivos (57).

Existen receptores de vitamina D en diversas áreas del cerebro: cerebelo, tálamo, hipotálamo, hipocampo, cerebro basal anterior, sistema olfatorio, giro cingulado, y cortezas temporal y orbital. La vitamina D ayuda a reducir la acumulación del A β cerebral a través de la estimulación de la inmunidad innata y la activación de fagocitosis; además, regula factores neurotróficos y tiene propiedades antioxidantes. Esta vitamina se asocia de manera independiente con EA y DCL, aumenta susceptibilidad y acelera la enfermedad, pero no es un factor causal directo (70).

Disfunción de Unidad neurovascular y BHE

La unidad neurovascular (UNV) es una estructura funcional y anatómica compuesta por neuronas, interneuronas, células gliales como microglía, astrocitos y oligodendrocitos, células vasculares como células endoteliales, pericitos y células de músculo liso, y una lámina basal formada por células endoteliales y matriz extracelular. Así, la UNV provee la relación estructural y funcional entre el cerebro y la vasculatura cerebral. Esta participa en el mantenimiento y la regulación de la circulación cerebral, la permeabilidad vascular a través de la BHE, y media en las vías inflamatorias cerebrales. La disfunción de la UNV es una característica importante y temprana en el cerebro con EA (68,71).

La BHE es una estructura multicelular compleja, localizada en el centro de la UNV, compuesta por células endoteliales, pericitos, células gliales y neuronas, que forman redes microvasculares en el SNC. Esta protege al cerebro y se encarga de regular transporte de moléculas como péptidos, toxinas, nutrientes y metabolitos entre sangre y cerebro, es decir es parte funcional de la unidad neurovascular, ya que actúa como una interface, separando el sistema nervioso central de la circulación. También trabaja como una barrera física, regula el transporte selectivo de los factores circulantes al compartimento fluido del parénquima cerebral, incluyendo transporte de nutrientes, hormonas y drogas, así como exportando productos metabólicos terminales. La función de la BHE es mediada principalmente por las células endoteliales cerebrovasculares, que difieren de otras células endoteliales por la falta de fenestraciones, baja actividad pinocítica, expresión de uniones estrechas (una de las características de la BHE) y alto contenido mitocondrial; el contenido mitocondrial se encuentra reducido en cerebros con EA, y de igual manera el volumen mitocondrial en el citoplasma de las células endoteliales cerebrales es de 8-11%, comparado con un 2-5% en células endoteliales no cerebrovasculares. La particularidad de estas células endoteliales es que previene la libre difusión paracelular de agua y moléculas solubles (43,68,71,72).

La integridad de la UNV y BHE es esencial para el mantenimiento de la homeostasis biológica del SNC y control autonómico como regulación de la presión arterial. Una BHE bien regulada protege estructuras anatómicas importantes como el hipotálamo y el bulbo raquídeo, con su función de barrera previene ingreso a circulación cerebral de sustancias tóxicas y proteínas con actividad osmótica (38,43,69). Aún en ausencia de enfermedades neurológicas, la desintegración de la BHE es un aspecto típico del proceso de envejecimiento. Cuando existe disrupción de la BHE, se da una acumulación en SNC de proteínas neurotóxicas derivadas de la sangre como fibrina, trombina, hemoglobina, hemosiderina, hierro libre y plasmina. Además, alteraciones a nivel de BHE llevan a reducción en entrega de oxígeno y glucosa, resultando en hipoxia, y a su vez en inflamación inducida por hipoxia, lo cual lleva a neurodegeneración y pérdida neuronal por toxicidad neuronal directa, estrés oxidativo o desprendimiento de neuronas de la matriz extracelular (72).

El A β es destruido enzimáticamente en numerosos tipos de células en el cerebro, incluyendo células endoteliales, pericitos, astrocitos, neuronas y microglía, por parte de neprilisina, EDI, activador tisular del plasminógeno y metaloproteinasas de matriz. El daño en la BHE en EA causa acúmulo de placas de A β extracelular insoluble a lo largo de las paredes vasculares, causando microhemorragias y hemorragias, llevando a inflamación de la UNV. La baja densidad de pericitos en la corteza e hipocampo en pacientes con EA lleva a regulación al alta de A β y proteína tau fosforilada, causando activación microglial, inflamación, degeneración neuronal y deterioro cognitivo (72).

Existen múltiples rutas que participan en el aclaramiento de productos de desecho, incluyendo al A β . Estas vías actúan de manera paralela o complementaria para mantener la homeostasis cerebral. El fallo en los sistemas de aclaramiento lleva a disfunción de UNV. El acúmulo de A β alrededor de la vasculatura cerebral ocurre de manera progresiva, primero rodea a los vasos en la adventicia y túnica media, provocando daño en células de musculo liso vascular, y eventual muerte de estas. Luego, el acúmulo que progresa en la túnica media es remplazada por fibrillas de A β , que luego llevarán a muerte celular, ruptura de BHE y microhemorragias. El acúmulo de fibrillas de A β en los vasos cerebrales provocará eventualmente degeneración de células endoteliales y reducción del tamaño de los vasos. Esta disfunción vascular se asocia con hipoperfusión, neuroinflamación, acúmulo de A β en parénquima, formación de placa y progresión de la EA (68).

La mayoría de la evidencia sugiere que el acúmulo de A β produce mayor daño de la BHE, aunque también se ha visto daño de esta en taupatías sin patología amiloide, lo que también coloca a la proteína tau como potencial causante de este fallo. Se ha visto que existe un ciclo vicioso establecido entre el daño de BHE y A β ; la disfunción de BHE altera aclaramiento de A β y aumenta a su producción, y por otro lado el A β y el depósito de este genera disrupción de la BHE. Esta relación bidireccional también se ha observado con la proteína tau; sin embargo, los mecanismos de interacción entre proteína tau y los diferentes tipos de células en la BHE requiere mayor investigación (43,72).

De acuerdo con la hipótesis vascular de “doble golpe” en EA, en relación con la disfunción de la UNV, existe una contribución vascular (primer golpe) seguido del efecto de acumulación de A β (segundo golpe). Los factores de riesgo vascular, como HTA o DM2, pueden llevar a disrupción de la UNV/BHE y consecuentemente a oligohemia (reducción de flujo sanguíneo) cerebral, resultando en muerte de células endoteliales, iniciando una cascada de eventos que preceden a la demencia. Y luego, debido a fallos en los sistemas de aclaramiento del A β , se da el acúmulo de este acelerando la disfunción neuronal, formación de ONF, neurodegeneración y demencia (71).

Neuroinflamación

La neuroinflamación se define como una reacción inflamatoria en el SNC, incluyendo infiltración de células inmunes, activación microglial y liberación de citoquinas proinflamatorias (54). En los últimos años se ha visto más claramente el papel crucial de la activación de la inmunidad innata en la patogénesis y progresión de la EA (73). La inflamación es esencial en procesos reparativos en el cerebro, pero la inflamación prolongada altera la función cerebral. Los mecanismos moleculares subyacentes a la progresión de la inflamación sistémica crónica de bajo grado neuro inflamación no están totalmente dilucidados, pero sí exacerba la severidad de la enfermedad y juega un papel central en la patogénesis de la EA (43,53). Se ha visto que un aumento de genes involucrados neuro inflamación están regulados al alta en el cerebro envejecido asociado a deterioro cognitivo (54).

El cerebro está protegido por barreras estrechas, incluyendo la BHE, LCR y la barrera aracnoidea. Estas aseguran un microambiente en SNC bien controlado y balanceado, y brindan protección contra insultos externos como toxinas, agentes infecciosos y citoquinas periféricas proinflamatorias. Es por esto que el SNC se ha considerado un “santuario inmunológico”. Sin embargo, con los años esta idea se ha puesto a prueba y es claro ahora que las infecciones sistémicas bacterianas y virales si afectan el funcionamiento cerebral. Esto se da a través de vías alternativas denominadas: vía neural y vía humoral (73).

La vía neural consiste en que las señales periféricas como citoquinas o prostaglandinas provenientes de cavidad tóraco-abdominal, directamente activan la vía vagal aferente uniéndose a receptores correspondientes localizados en terminales nerviosas vagales, y las señales llegan al hipotálamo vía bulbo raquídeo. Esta cascada de señalización lleva a cambios en actividad neuronal induciendo respuestas fisiológicas y conductuales. Por su parte, las señales humorales, incluyendo metabolitos microbianos, citoquinas y células inmunes, circulan en la sangre y cruzan barreras cerebrales o activan células vasculares en las barreras cerebrales; esto influye en las reacciones inflamatorias en el cerebro modulando la actividad microglial, afectando neurogénesis y mielinización (73).

El sistema nervioso está compuesto por dos tipos principales de células, las neuronas y las células gliales; estos últimos incluyen astrocitos, microglía, oligodendrocitos, polidendrocitos y células de Schwann. Los astrocitos regulan neurogénesis y sinaptogénesis, están implicados en la microarquitectura, dando soporte estructural a las neuronas y protegen al cerebro de lesiones. Las células de la microglía son las células inmunológicas más importantes del SNC y sirven como macrófagos residentes del parénquima cerebral, fungiendo como primera línea de defensa contra insultos externos; también están involucrados en la formación sináptica y remodelado. Los oligodendrocitos son los responsables de la formación de mielina, envuelven las vainas de mielina alrededor del axón neuronal y aseguran la propagación adecuada del potencial de acción eléctrico a través del axón. Los polidendrocitos, también llamados los precursores de oligodendrocitos, se encargan de producir oligodendrocitos durante el desarrollo y adultez, y también están implicados en el mantenimiento de la homeostasis de la microglía y la regulación de la inmunidad cerebral innata. Las funciones esenciales de las células gliales en el desarrollo y funcionamiento cerebral normal, respuesta inmunológica, y homeostasis, implican que la disrupción del funcionamiento glial normal puede causar disfunción metabólica neuroglial, que llevaría a neurodegeneración acelerada, por lo que tiene implicaciones en EA (43).

Los astrocitos representan un tercio de las células del SNC humano, y varios mecanismos los asocian con el desarrollo y progresión de EA. Estas células se vuelven más reactivas en presencia de placas de A β en el cerebro con EA. Las placas de A β estimulan la reactividad

astrocítica, regulación al alza de citoquinas proinflamatorias y alteración en la homeostasis de calcio en estas células; a su vez esta alteración en la señalización mediada por calcio, por los astrocitos, promueve liberación de GABA y se altera la comunicación neuroglial, lleva a disrupción de plasticidad sináptica y aceleración del deterioro cognitivo. Se sugiere que la atrofia de estas células puede ser un evento temprano de EA. A su vez, estos están implicados en el aclaramiento del A β , por lo que en estadios más tardíos el depósito de este último aumenta y la formación de placas termina produciendo astrocitos reactivos, que a su vez activan a la microglía (43).

La microglía es uno de los tipos de células gliales cruciales en la respuesta inmune innata, que influye en SNC de manera significativa; ejerce efectos beneficiosos como la secreción de factores neurotróficos, así como efectos perjudiciales como la secreción de citoquinas proinflamatorias. Además, tiene impacto en la homeostasis del microambiente neuronal por la endocitosis de escombros y proteínas tóxicas como A β y tau. Recientemente se ha identificado el papel pivote que cumple la neuroinflamación mediada por la microglía en la patogénesis de la EA (54,74).

Las células de la microglía, representa 5-20% de las células gliales en SNC. Están ampliamente distribuidas a través del SNC con morfología variable. Se ha demostrado que la repoblación microglial depende de su propia capacidad de renovación y múltiples moléculas como IL-1 y factor nuclear $\kappa\beta$ (FN- $\kappa\beta$); más allá que los macrófagos periféricos de la médula ósea. Estas células, no solo juegan un papel en inmunidad innata y adaptativa, sino que también mantienen la homeostasis del SNC por medio de la vigilancia constante del microambiente extracelular, aclarando rápidamente los remanentes de células apoptóticas y otros objetos exógenos dañinos, que permite sobrevivencia de neuronas. Otros autores también sostienen que los macrófagos pueden invadir el tejido cerebral y diferenciarse en microglía. En un cerebro sano, estas células usualmente están en estado quiescente y son fácilmente activadas con la transformación en morfología y función, seguido de una disrupción de la BHE, tumor, lesiones o enfermedades neurodegenerativas. La severidad de una lesión determina el número de células microgliales reactivas (54).

La microglía quiescente tiene un cuerpo celular oval con numerosos procesos ramificados largos, esta puede activarse por patógenos o depósitos proteicos anormales, como placa de A β , y una vez activada adopta una forma redondeada pequeña con procesos ramificados cortos, con regulación al alza de antígenos específicos. De este punto en adelante, la microglía migra a las regiones lesionadas y exhibe una morfología ameboide, guiado por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP). La activación de la microglía en EA es desencadenada luego de la unión al A β soluble, mediado por receptores de superficie celular como CD36, CD47, e integrinas; a esto le siguen cascadas de señalización intracelular de Tyr Kinasa, responsables de la secreción de moléculas inflamatorias y acumulación intracelular de A β . El aclaramiento de A β mediado por la microglía contribuye a la homeostasis cerebral, pero al mismo tiempo la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias como IL-1 β y factor de necrosis tumoral α (TNF α) liberados desde la microglía, en el periodo de progresión de EA, engendra el detrimento neuronal (54,71).

La activación persistente de la microglía es incapaz de remover la placa, pero se mantiene la liberación de citoquinas proinflamatorias, resultando en un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias. Los depósitos de A β activan varios receptores tipo Toll (TRL2, TLR4 y TLR) y a sus correceptores, incluyendo CD36, CD14 y CD47 expresados por la microglía (53).

El cerebro con EA muestra niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y marcadores inflamatorios, posiblemente en respuesta a las placas de A β y los depósitos de ONF, que inducen daño o muerte neuronal. Los depósitos de A β activan el sistema del complemento, microglía y astrocitos, e inducen la secreción de mediadores inflamatorios como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α , y se ve aumento de ERO y especies reactivas de nitrógeno, que disminuyen fagocitosis y se prolonga la neuroinflamación. Los mediadores inflamatorios activan a la microglía en estadios presintomáticos de EA, llevando a disfunción sináptica y muerte neuronal. Esto implica que la neuroinflamación es un evento temprano en el desarrollo patológico de la EA. La función de las citoquinas en la neuroinflamación en EA

es diverso, complejo y controversial, y se necesitan más estudios para terminar de comprender su papel en la progresión de la EA (43).

En la mayoría de enfermedades neurodegenerativas, la microglía y astrocitos tienen alta proliferación con morfología aberrante. Se ha visto que la microglía activada induce un subtipo de astrocito reactivo llamado A1, responsable del daño neuronal y de oligodendrocitos por la secreción de citoquinas proinflamatorias que incluyen mecanismos dependientes TNF, C1q e IL-1 via FN- κ β ; y al mismo tiempo este astrocito inducido por microglía resulta en aumento de secreción de factores antiinflamatorios vía STAT 6 (54).

Las células T y B constituyen una porción sustancial del sistema inmune adaptativo. Aunque se pensaba que los linfocitos B no penetraban al cerebro con EA, existe evidencia que conecta su existencia en el parénquima cerebral con el desarrollo de la enfermedad. Los depósitos de inmunoglobulinas alrededor de las placas de A β son consecuencia de la entrada de linfocitos B al parénquima cerebral. Mientras se cree que la inmunoglobulina (IgG) promueve y facilita la captura de placas de A β por la microglía, los complejos A β -IgG vistos en LCR parecen asociarse con influencia adversa en la condición cognitiva de los que padecen EA y en general las células B pueden tener un impacto negativo notable en la progresión de esta enfermedad. Las células T por su parte, han demostrado también cruzar la BHE y penetrar al parénquima cerebral en hipocampos envejecidos y con EA, pero se ha visto mayor cantidad de linfocitos T en EA (43).

En la detección de microbios, el sistema inmune produce las citoquinas proinflamatorias de la familia de IL-1 β , incluyendo citoquina IL-1 β e IL-18. Estas últimas pueden alterar las espinas dendríticas y alterar el aclaramiento de A β por parte de la microglía. En la presencia de citoquinas proinflamatorias las neuronas y las células gliales expresan isoformas inducibles de óxido nítrico (NO) sintasa, que permite la síntesis de NO. Esto aumenta la capacidad del péptido de agregarse y se vuelve más potente la supresión de la plasticidad sináptica. Bajo la influencia de estas citoquinas, las CDK se activan causando hiperfosforilación de tau y aumentado la formación de la placa de A β . Por lo otro lado, debido a la desregulación del mecanismo GABAérgico en EA, el papel inhibitorio de GABA en la

microglía activada también se pierde, lo cual contribuye luego a la liberación de citoquinas proinflamatorias (53). Otras células como las endoteliales y macrófagos perivasculares también pueden causar neuroinflamación (74).

Desbalance iónico

Los biometales tienen un papel esencial en la fisiología normal, y la asociación entre la alteración de estos con la patología de la EA ha generado interés en la investigación. Para que una adecuada función cerebral tenga lugar con normalidad, debe existir una homeostasis iónica que involucre a los metales hierro, cobre, zinc, selenio y calcio; un desbalance de estos puede causar neurotoxicidad y daño neurológico. El depósito incorrecto de estos iones en varias localizaciones cerebrales puede precipitar hiperfosforilación de tau, así como formación y acumulación excesiva de A β (43).

El hierro es el metal más abundante en el cerebro y participa en la síntesis de neurotransmisores, mielinización y función mitocondrial. Se ha visto que en pacientes con EA existe un acúmulo de este en hipocampos, corteza frontal y parietal, sustancia blanca frontal, putamen, núcleo caudado y núcleo dentado. Este acúmulo se ha implicado con depósitos de A β y tau fosforilada, favoreciendo progresión de la EA. Los niveles anormales de moléculas reguladoras de transporte de este ion (transferrina), del almacenamiento (ferritina) y de la exportación de este (ferroportina) se asocian con ferroptosis y EA. La ferroptosis es una forma de muerte celular regulada no apoptótica dependiente de hierro; el mecanismo exacto no se tiene claro, pero se cree que el hierro citoplasmático reacciona contra la membrana lipídica y desencadena una reacción lipídica letal (43).

Por otro lado, el grupo heme, involucrado en mecanismos biológicos diversos como almacenamiento y transferencia de oxígeno y electrones, se ha asociado con la patología de EA. La desregulación del metabolismo del grupo heme, promueve producción de ERO, peroxidación lipídica, y muerte celular, y elevación de los niveles de heme/hierro, que se asocian con pobre pronóstico en EA. Los mecanismos subyacentes en la acumulación del grupo heme a nivel cerebral no están claros, pero se plantea que la destrucción de vasos sanguíneos por la agregación del A β en la vasculatura cerebral puede llevar a hemorragias cerebrales localizadas y fuga de grupo heme proveniente de sangre (43).

El aumento de fosfato se asocia con aumento de citoquinas proinflamatorias y puede contribuir a la neuroinflamación en EA. Los niveles séricos de calcio están regulados por ApoE, y el aumento de influjo neuronal de calcio parece correlacionar con la elevación del A β . La desregulación de la homeostasis del calcio puede ser la base de la neurotoxicidad por ApoE4 en EA. El cobre, implicado en diversas actividades metabólicas y sus niveles disminuidos también se asocian con alteración del desempeño cognitivo en EA. Respecto al zinc, se sabe que la alteración en su homeostasis afecta la función neuronal, pero su asociación con neurodegeneración en EA no es clara y requiere más estudios. Así mismo, el selenio se ha asociado con ferroptosis y está implicado en la patología de EA; sus niveles disminuidos se han asociado con deterioro cognitivo, pero se requieren más estudios para conocer mejor la relación de los niveles plasmáticos de este y la patología de EA (43).

Hipótesis de enfermedad infecciosa

Al A β se le han atribuido propiedades antimicrobianas. Se ha sugerido que las neuronas infectadas por espiroquetas y otros patógenos como clamidia y el virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) tienen más depósito de A β y ONF, y por lo tanto se plantea que la infección persistente no tratada puede ser una de las causas de EA (20). También se ha asociado con inflamación sistémica, producto de infección por *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, *Toxoplasma gondii*, SARS-CoV-2, entre otros (73) En la presencia de infección, el sistema inmune se activa y un componente del sistema inmune innato, conocido como proteínas tipo Toll, se activa (53). Esta hipótesis es controversial y se basa en estudios de asociación epidemiológica poco convincentes (20).

Alteración del microbioma intestinal

El cerebro y el intestino tienen una comunicación bidireccional vía el eje metabólico cerebro-intestino. Varios estudios han establecido una relación entre la EA y la disrupción microbiana en el intestino. La interacción cerebro-intestino puede darse vía vagal o vía circulación sistémica (53,73).

Miles de fibras motoras y sensitivas del nervio vago conectan al intestino con el cerebro. Las bacterias intestinales pueden activar al nervio vago directamente o indirectamente a través de metabolitos y sustancias neuroactivas (73). Alteraciones en la microflora resultan en un aumento en la producción de ácido biliar citotóxico, principalmente ácido desoxicólico, el cual puede atravesar la BHE y depositarse en el cerebro llevando a apoptosis, generando ERO, inflamación y neurodegeneración. La disbiosis del microbioma intestinal causa inflamación sistémica, neuroinflamación y resistencia a la insulina, los cuales están relacionados todos con la patogénesis de la EA. Los microbios intestinales influyen en la formación, absorción y transporte de serotonina y GABA en el cerebro, y algunas especies bacterianas influyen en la formación de placas de amiloide que dan pie al inicio de la cascada inflamatoria, permitiendo susceptibilidad para la EA (53).

El NO se secreta con la activación de receptores de NMDA por parte de glutamato, que actúa como un neurotransmisor primario del sistema nervioso noradrenérgico, colinérgico y entérico. Los microbios intestinales como bifidobacteria y lactobacilos convierten el nitrito y el nitrato en NO. Los bacilos intestinales y *Streptomyces* pueden también sintetizar NO por su óxido nítrico sintetasa (NOS). Entonces, cualquier alteración en la actividad de cualquiera de estos microbios intestinales aunado a incrementos en el consumo de nitratos, pueden llevar a sobreproducción de NO el cual causaría degeneración axonal, neuroinflamación y desórdenes neurodegenerativos (53).

Desórdenes en el microbioma también pueden llevar a la secreción de lipopolisacáridos inmunogénicos y amiloides los cuales difunden la BHE y agravan los síntomas de la EA. El receptor de productos avanzados de la glicosilación, mediado por el influjo cerebral de amiloide a través de la BHE, es controlado por chaperonas y Apo E y J. El receptor de lipoproteínas de baja densidad relacionado con la proteína 1 controla el aclaramiento de amiloide, y defectos en estos mecanismos de transporte también se asocian con EA (53).

La calprotectina es un marcador de inflamación intestinal, que tiene secuencias de aminoácidos amiloidogénicas que pueden formar oligómeros y fibrillas de amiloide. Es

interesante que se haya visto que en EA los niveles de calprotectina se encuentran elevados en LCR y cerebro (73).

Autofagia

Se conoce como el sistema de manejo de gasto celular; este envuelve las proteínas dañadas. El primer paso en este proceso es la nucleación, a través de la cual se forma un fagoforo. Luego, el fagoforo se extiende para envolver todas las proteínas dañadas o las organelas disfuncionales formando vacuolas conocidas como autofagosomas. Finalmente, estas se fusionan con lisosomas y forman autolisosomas que degradan todo su contenido. La proteína de PS1, el estrés oxidativo y los ONF pueden causar disfunción de las vacuolas autofágicas y así contribuyen con la patogénesis de EA (53).

Angiopatía amiloide cerebral y EA

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) se define como la acumulación de proteínas amiloidogénicas, principalmente A β , en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales, específicamente túnica media y adventicia de los vasos arteriales de pequeños y medianos calibres principalmente, llevando a debilitamiento de la vasculatura, y consecuentemente aumentando el riesgo de hemorragias intracerebrales. Lo más frecuente es que se dé de manera esporádica, y se observa en adultos mayores cognitivamente normales, pero también es frecuente en paciente con EA (65,75,76). La incidencia de AAC en EA es de 70.97%, mientras que en otras demencias como DCDL o PSP es de 50% y 25% respectivamente (61).

Las vías patogénicas entre AAC y EA se interceptan a nivel de la generación de A β y su depósito; esto representa posiblemente la instancia más clara de la relación entre procesos neurodegenerativos y vasculares. A su vez, la AAC contribuye en la patogénesis de EA afectando el drenaje perivascular, una de las principales rutas de aclaramiento de A β del cerebro. No obstante, los mecanismos a través de los cuales llevan a daño cerebral estas dos entidades parecen no traslaparse; en AAC las lesiones cerebrales parecen surgir de disfunción de vasos sanguíneos, ya sea vía pérdida de la integridad vascular y hemorragia o vía pérdida de suministro de sangre e isquemia. A pesar de esto, existe traslape en mecanismos patogénicos (77). Los depósitos vasculares de amiloide pueden ser eventos tempranos en EA

debido a la disfunción en la unidad neurovascular y la BHE, deterioro de la unidad gliovascular o disminución del flujo sanguíneo cerebral, o ambas de forma simultánea; estos eventos patológicos pueden disminuir el aclaramiento de A β , facilitar neuroinflamación, disfunción sináptica y neurodegeneración (61).

Las vías conocidas e involucradas en el aclaramiento del A β soluble del cerebro incluye transporte a través de BHE, fagocitosis, degradación enzimática y drenaje periventricular. No es clara la magnitud en la que cada una de estas vías de eliminación contribuyen, pero se cree que el drenaje perivascular del A β del fluido intersticial es el que ocupa un papel más relevante en la patogénesis de ambas condiciones. Una ruta alternativa propuesta al fluido intersticial es vía sistema glinfático, que tiene que ver con LCR e intercambio de fluidos; el LCR entra al cerebro contiguo a las arterias, se mezcla con el fluido intersticial y sale del cerebro acompañando a las venas (77).

Respecto a la longitud del A β , el principal componente de las placas neuríticas es el que se extiende a la posición del carboxilo 42, A β -42, mientras que el que predomina en las paredes de arterias corticales y de leptomeninges, y ocasionalmente venas, es el A β -40. En general, ambos tipos se encuentran en los depósitos arteriales en AAC, pero el radio A β 40/ A β 42 es mayor que el de las placas; este radio en venas y capilares es similar al de las placas. Los mecanismos subyacentes a esta preferencia de depósito no han sido dilucidados (76,77).

El diagnóstico definitivo de esta entidad solo puede obtenerse en abordaje neuropatológico de tejido cerebral *post mortem*. Para el diagnóstico en vida, se han desarrollado los Criterios de Boston Modificados por medio de RMN que permite un diagnóstico “probable” o “posible”, ya sea por la presencia de microsangrados cerebrales lobares (sangrados cerebrales pequeños restringidos a regiones corticales o subcorticales) y siderosis cortical superficial (depósito de productos de descomposición de la sangre en surcos corticales sobre la convexidad de los hemisferios cerebrales) (65,75).

Capítulo V. Abordaje diagnóstico

Clasificación de EA

En 1983, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación e Ictus (NINCDS) y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (ADRDA), establecieron criterios y describieron el diagnóstico clínico de la EA, denominados los criterios de NINCDS-ADRDA. Más adelante, en 2011, el Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación de Alzheimer (NIA-AA) forma un grupo de trabajo con la tarea de revisar estos criterios. Es aquí donde se plantearon los criterios de demencia por EA probable, demencia por EA posible y demencia por EA probable o posible con evidencia de proceso fisiopatológico. En el 2018 se realiza la última revisión de estos para reconocer el uso de biomarcadores y la nueva habilidad para caracterizar etapas preclínicas de la enfermedad (25,78).

Según los criterios del 2011, la demencia por EA probable se diagnostica cuando el paciente cumple criterios de demencia y además presenta las siguientes características: inicio insidioso, historia clara de empeoramiento cognitivo, puede tener una presentación amnésica (la más común, con alteración en aprendizaje y recordatorio de información recientemente aprendida, con evidencia de disfunción en algún otro dominio cognitivo) o una presentación no amnésica (puede predominar alteración en lenguaje, o función visuoespacial o función ejecutiva, con compromiso de 2 o más dominios, como se indica en la definición de demencia en general). Este término no aplica cuando existe evidencia sustancial concomitante de enfermedad cerebrovascular, o características principales de DCDL, o características prominentes de la variante conductual de la DLFT o APP, o evidencia de alguna enfermedad neurológica activa o comorbilidad no neurológica o el uso de una medicación con efecto sustancial en cognición. En personas que cumplieron estos criterios centrales, y en el tiempo se documenta decline cognitivo o presentan alguna mutación genética causal (PPA, PSEN1, PSEN2), aumenta la certeza diagnóstica y se denomina demencia por EA probable con aumento nivel de certeza. Y, por último, se plantea demencia por EA probable con evidencia

de proceso fisiopatológico cuando cumplen los criterios mencionados aumentado a evidencia con biomarcadores de EA (78).

Se define demencia como EA posible, según el consenso del 2011, cuando el curso es atípico o por presentación etiológica mixta. En EA posible con curso atípico se cumplen los criterios principales en cuanto a la naturaleza del déficit cognitivo por EA, pero el inicio es súbito o existen insuficientes detalles de la historia o documentación que objetive el deterioro cognitivo progresivo. En EA posible con presentación etiológica mixta también se cumplen los criterios de demencia por EA, pero se evidencia ECV, características de DCDL, o evidencia de otra enfermedad neurológica o comorbilidad médica o uso de medicamento que pueda tener efecto sustancial en cognición. También se puede tener demencia por EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA cuando en estos casos además se cuenta con biomarcadores positivos (78).

El grupo de trabajo de investigación del NIA-AA actualiza los criterios en 2018 y define a la EA por el proceso patológico subyacente, que puede ser documentado *post mortem* o *in vivo* con biomarcadores. El diagnóstico no se basa en las consecuencias clínicas de la enfermedad (signos y síntomas), lo que cambia la definición de la EA en personas vivas de un constructo sindrómico a uno biológico. Basan su trabajo en el sistema AT(N) (depósito de A β , depósito de tau patológica, y neurodegeneración). Si bien es posible que las placas de A β y los ONF no sean causales de la patogénesis de la EA, estos depósitos de proteínas anormales definen a la EA como una enfermedad neurodegenerativa única, dentro de los diferentes trastornos que llevan a demencia (79).

Un síndrome no es una etiología, sino una consecuencia clínica de una o más enfermedades. Una definición biológica de la EA, en vez de sindrómica, es un paso lógico hacia un mejor entendimiento de los mecanismos subyacentes de su expresión clínica. Con el objetivo de descubrir intervenciones que prevengan o retrasen la instauración inicial de los síntomas, se requiere una definición de la enfermedad que incluya la fase preclínica, la enfermedad biológicamente fundamentada (79).

Está bien establecido que el prototipo del fenotipo de demencia multidominio amnésica, históricamente utilizado para definir EA probable, no incluye los cambios patológicos de EA, y que la ausencia de este fenotipo no descarta cambios patológicos de EA; es decir, este fenotipo no es específico y puede ser producto de otras enfermedades también. Por esto, se plantea que el fenotipo descrito no es una manera ideal para definir la EA. Los autores recomiendan sustituir la nomenclatura de “EA probable/posible” y referirse a esto como “Síndrome clínico de Alzheimer” (79).

Una vez que se establece que la EA debe definirse como un constructo biológico que se identifica con biomarcadores en personas vivas, se define que solo se deberán considerar los biomarcadores específicos para las proteinopatías claves de la EA. En caso de presentar únicamente evidencia de depósito de A β con biomarcador de tau normal, se asigna el término de “cambio patológico de EA”. De haber evidencia de ambos biomarcadores alterados aplica el término de EA. Estos dos términos definidos no son entidades separadas sino fases más tempranas o más tardías del continuum de la EA, y estas definiciones se aplican independientemente de los síntomas clínicos (ver cuadro 1). También existen especificaciones a lo largo del espectro de la enfermedad, como sería inicio temprano o tardío, fase presintomática o sintomática y presentación clínica típica (el fenotipo amnésico) y atípica (79). En EA de inicio tardío la severidad de los cambios neuropatológicos varían considerablemente entre los pacientes, y, en edades mayores, el nivel de los cambios se traslapa con otras proteinopatías relacionadas a la edad; de hecho, los estudios han demostrado que la mayoría de los casos de EA de inicio tardío diagnosticados clínicamente no tienen neuropatología de EA pura (placas y ONF). Esta heterogeneidad hace que el diagnóstico clínico de la EA de inicio tardío sea variable, inespecífico y difícil (47).

La EA de inicio temprano se basa en un corte etario arbitrario, y hace referencia a el inicio de síntomas cuando se da antes de los 65 años; de estos, los casos de EA representan un 5-10%, aproximadamente. Si bien la presentación clínica típica de fenotipo amnésico se traslapa entre las presentaciones de inicio temprano y tardío, un grupo de pacientes con presentación temprana tienen una presentación atípica con memoria episódica preservada, pero con síntomas corticales focales relacionados a lenguaje, función visoespacial y

ejecutiva. Un 25% de pacientes con esta presentación temprana presentan un fenotipo no amnésico con apraxia, disfunción visual, afasia fluente o no fluente, disfunción ejecutiva, discalculia, que se puede ir viendo mientras la enfermedad progresa. Los pacientes con presentación temprana presentan una progresión más agresiva y un menor tiempo de supervivencia. Estos pacientes suelen tener una mayor carga patológica comparada con la presentación tardía. Respecto a la herencia, es del 70-80% en presentación tardía y 92-100% en la presentación temprana (80,81).

Los pacientes con EA, de inicio temprano con presentación atípica o sin pérdida de volumen hipocampal típico, pueden recibir un diagnóstico tardío o incluso erróneo. En una cohorte con pacientes con EA de inicio temprano neuropatológicamente confirmado, un 53%, con presentación atípica, recibieron un diagnóstico equivocado, comparado con un 4% de los que tuvieron presentación típica. Existen fenotipos dentro de las presentaciones atípicas de EA (81).

La ACP se refiere al síndrome clínico-radiológico, previamente denominado Síndrome de Benson, más comúnmente atribuible a la EA en un 75-100% de casos. Estos se presentan en la sexta o séptima década de vida, y dentro de sus características clínicas principales se incluye dificultad a nivel espacial y en la percepción de objetos, Síndrome de Balint (simultagnosia o dificultad para percibir más de un objeto al mismo tiempo, ataxia óptica y apraxia oculomotora), Síndrome de Gerstmann (discalculia, disgrafia, confusión izquierda-derecha, agnosia de dedos), apraxia de extremidades o de vestido o constructiva, agnosia ambiental, dificultades en lectura, dificultad en la percepción de rostros, defectos en el campo visual, con preservación relativa de otros dominios como memoria anterógrada, discurso, lenguaje no visual, función ejecutiva y conducta. A nivel de neuroimagen se podría documentar atrofia o hipometabolismo occipito-parietal u occipito-temporal por RMN o PET-FDG. Se podría incorporar descripciones con biomarcadores moleculares o neuropatológicos con el objetivo de definir si la ACP se debe a EA o no. Alucinaciones tempranas o trastornos del sueño REM pueden sugerir que la ACP ocurre en contexto de DCDL (81).

Puede existir afasia progresiva aislada por años antes del desarrollo de compromiso de otros dominios en contexto de APP, y las principales etiologías de esta serían la DLFT y la EA. Los criterios clínicos actuales de esta enfatizan el compromiso progresivo del lenguaje con preservación relativa de la memoria, habilidades visuales y conducta. Las tres principales formas de esta son: la variante semántica, no fluente o agramática y la logopénica. La EA está particularmente asociada a esta última. Los pacientes con la variante logopénica suelen tener dificultad para encontrar palabras, para repetir oraciones o alteraciones fonológicas, sin alteraciones en lenguaje motor y comprensión de una sola palabra. Si bien frecuentemente presentan anomia, está preservado el reconocimiento de objetos y la comprensión de una sola palabra, a diferencia de la variante semántica. En contraste con la variante agramática, no tienen discurso telegráfico. Con la evolución de la enfermedad se puede llegar a documentar compromiso de múltiples dominios. En la variante logopénica se puede documentar atrofia o hipometabolismo a nivel temporal posterior y parietal inferior del hemisferio izquierdo (81).

La variante frontal de la EA se caracteriza por predominio de disfunción ejecutiva o alteraciones conductuales. La EA disejcutiva principalmente presenta compromiso en memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control de impulsos y rara vez síntomas conductuales; se asocia con atrofia fronto-parietal y preservación relativa a nivel temporal medial en comparación con el fenotipo amnésico. Un síndrome conductual primario es una manifestación clínica rara de la EA, y puede mimetizar una DLFT variante conductual o patología psiquiátrica (81).

El síndrome corticobasal se caracteriza por síntomas motores y sensoriales, y típicamente correlaciona con DCB. Sin embargo, 15-50% de estos casos son atribuibles a EA. Las características clínicas principales del síndrome corticobasal incluyen rigidez de extremidades, bradiquinesia, distonía, mioclonus, apraxia, déficit sensorial o cortical y fenómeno de miembro alienígena, disfunción ejecutiva visoespacial y de lenguaje. Este síndrome puede deberse a diversas patologías; la presencia de déficit prominente de memoria episódica, alteraciones visoespaciales o visoperceptivas, mioclonías frecuentes y afasia logopénica es sugestivo de EA, mientras que cuando predomina la disfunción ejecutiva,

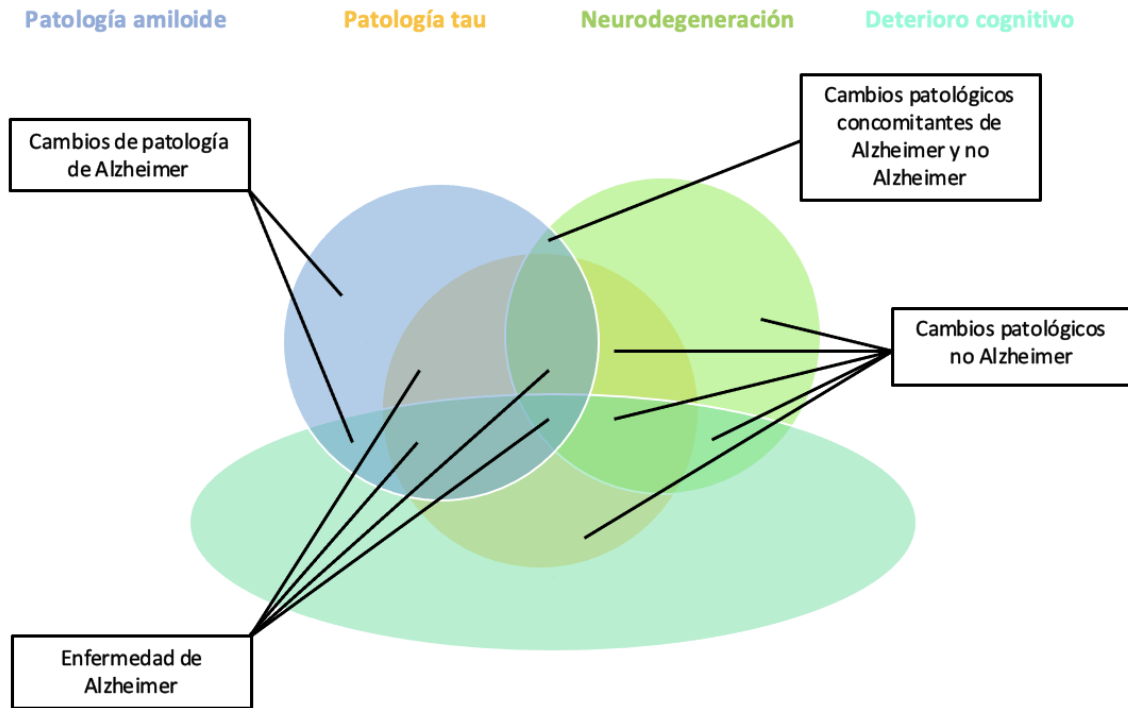
afasia no fluente y parálisis de la mirada supranuclear sugiere patología diferente a EA. Los estudios neuropatológicos y de neuroimagen han encontrado preservación relativa de región frontal superior contrastado con mayor pérdida de volumen occipital y temporoparietal en síndrome corticobasal secundaria a EA comparado con DCB. Además, con los biomarcadores se puede precisar en este sentido (81).

Cuadro 1. Perfiles de biomarcadores y sus categorías(79).

Perfil AT(N)	Categoría de biomarcador	
A-T-(N)-	Normal	
A+T-(N)-	Cambio patológico de EA	<i>Continuum</i> de EA
A+T+(N)-	EA	
A+T+(N)+	EA	
A+T-(N)+	EA y cambio patológico no sospechoso de EA concomitante	
A-T+(N)-	Cambio patológico no EA	
A-T-(N)+	Cambio patológico no EA	
A-T+(N)+	Cambio patológico no EA	

Figura 2.

Diagrama de Venn de nomenclatura descriptiva



Fuente: modificado de Jack *et al.* 2018

Estadificación de la EA

El esquema sindrómico de estadificación cognitiva divide el *continuum* cognitivo en tres categorías tradicionales: cognición normal, DCL y demencia, y este último se divide a su vez en leve, moderada y severa. Estas etiquetas denotan severidad, pero no se puede inferir de estas una etiología. La nomenclatura de la última actualización del NIA-AA en el caso de DCL indica “EA con DCL”, implicando que el paciente presenta perfil de biomarcadores de EA, pero no se puede saber si el déficit cognitivo es atribuible a EA solo o a otras potenciales comorbilidades (cuadro 2.) (79).

Cuadro 2. Estadificación cognitiva combinada con biomarcadores(79).

Perfil de biomarcadores	Estadio cognitivo		
	Cognición normal	DCL	Demencia
A-T-(N)-	Biomarcadores normales con cognición normal	Biomarcadores normales con DCL	Biomarcadores normales con demencia
A+T-(N)-	Cambio patológico de EA preclínica	Cambio patológico de EA con DCL	Cambio patológico de EA con demencia
A+T+(N)-	EA preclínica	EA con DCL	EA con demencia
A+T+(N)+			
A+T-(N)+	EA con cambio patológico sospechoso no relacionado a EA, con cognición normal	EA con cambio patológico sospechoso no relacionado a EA, con DCL	EA con cambio patológico sospechoso no relacionado a EA, con demencia
A-T+(N)-	Cambio patológico no relacionado a EA con cognición normal	Cambio patológico no relacionado a EA con DCL	Cambio patológico no relacionado a EA con EA
A-T-(N)+			
A-T+(N)+			

Este grupo de trabajo también creó un esquema de estadificación clínica numérico que evita las etiquetas sindrómicas tradicionales, y es aplicable únicamente para aquellos que se encuentren en el *continuum* de EA, y refleja la evolución secuencial de EA desde un estadio inicial caracterizado por biomarcadores anormales en individuos asintomáticos. Este esquema numérico tiene etapas de 1 a 6 y tiene una indudable semejanza a la Escala de Deterioro Global (GDS), con la diferencia de que esta última fue hecha antes del desarrollo de biomarcadores específicos de EA (ver cuadro 3.)(79). Esta escala fue realizada como resultado de observaciones sistemáticas de personas, de otro modo sanas, con demencia neurodegenerativa (82).

Cuadro 3. Escala de Deterioro Global (79,82).

Estadio	Descripción
1	No decline cognitivo: La persona tiene evaluación clínica normal, sin quejas de memoria y en la entrevista clínica no hay evidencia de déficit de memoria. Recientemente, se ha demostrado que las personas empiezan a manifestar menor rendimiento en pruebas psicométricas.
2	DCS: La persona empieza a manifestar quejas de memoria. Lo más frecuente es que manifiesten que pierden objetos o nombres que antes sabían bien. No hay evidencia objetiva de déficit mnésico en la entrevista clínica ni en su desempeño social. Se ha visto que la duración de esta etapa es de aproximadamente 15 años antes de la siguiente etapa.
3	DCL: aparecen las deficiencias clínicas más tempranas. La evidencia objetiva de decline de memoria se obtiene solo con entrevista rigurosa. Puede ser evidente el problema en cálculo o concentración. Presentan menor desempeño en actividades ocupacionales y sociales, usualmente documentado por los compañeros de trabajo o allegados íntimos.
4	Demencia leve: se manifiesta claramente déficit en la entrevista. El déficit en la concentración puede notarse fácilmente al solicitarle al paciente que reste de 7 en 7 a partir de 100, puede verse que no es capaz de recordar aspectos de su historia personal y hay problemas en manejo de finanzas de manera evidente. Pueden distinguir rostros de personas familiares de los extraños. Pueden aun ir

	a lugares familiares de manera independiente. La negación se vuelve un mecanismo de defensa importante en esta etapa, acompañado de afecto aplanado.
5	Demencia moderada: no pueden sobrevivir en la comunidad sin asistencia. Pueden o no recordar aspectos de la vida personal, como por ejemplo número de teléfono o dirección, nombre de nietos, nombre de colegio o escuela del que se graduaron. En esta etapa frecuentemente puede estar desorientado en tiempo. Puede dificultárseles mucho restar de dos en dos a partir de 20. Pueden generalmente recordar nombre de su pareja o hijos. Desarrollan limitación para escoger ropa según el clima o al evento que asisten.
6	Demencia severa: pueden olvidar nombre de pareja o cuidador. No saben el año. No pueden contar en reversa a partir de 10. Se ven cambios dramáticos en el desempeño de AVD. Se les dificulta vestirse (6 a), se les dificulta graduar la temperatura del agua de la ducha de manera independiente (6 b), se les dificulta la mecánica del retrete (6 c), presentan incontinencia urinaria (6 d) y fecal (6 e).
7	Etapa final: pierden la capacidad de producir lenguaje inteligible

Evaluación inicial e instrumentos de tamizaje cognitivo

Primeramente, la historia obtenida por el informante que conoce al paciente es primordial, enfocados en cambios en memoria, pensamiento, conducta y funcionalidad en el tiempo. Es importante abordar causas de queja cognitiva comunes y tratables como medicamentos con efecto sedante, trastornos del ánimo y sueño. Además, un examen físico y neurológico puede revelar causas de demencia no asociadas a EA. Los exámenes de sangre de rutina incluyen hemograma, química, niveles de vitamina B12, hormona estimulante de la tiroides, con el objetivo de descartar otras causas o contribuyentes al deterioro cognitivo. Estudios de imagen no contrastados como TAC o RMN, usualmente tienen como objetivo inicial descartar enfermedad cerebrovascular y valorar la atrofia cerebral (83).

Existen muchas pruebas cortas de tamizaje cognitivo disponibles, que incluyen una serie de tareas que evalúan uno o más dominios cognitivos. Estas no tienen como propósito el

diagnóstico de DCL o demencia, pero un tamizaje positivo debería conllevar a estudios adicionales de laboratorio, radiológicos y neuropsicológicos con el objetivo de confirmar el diagnóstico y estratificación de este. Los instrumentos de tamizaje mejor estudiados son el Mini Mental State Examination (MMSE), el dibujo del reloj, Mini-Cog, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), la entrevista al informante de ocho ítems (AD8), entre otros. La Declaración de la Recomendación de la Fuerza de Servicios Preventivos de Estados Unidos (US Preventive Services Task Force Recommendation Statement - USPSTF) concluye en su más reciente reporte que no existe evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar el tamizaje cognitivo y su relación riesgo/beneficio en adultos mayores (84).

Perfil neuropsicológico en EA

Como se ha mencionado, el hallazgo más temprano a nivel neuropsicológico suele ser problemas en memoria episódica (amnesia), que se refleja en la incapacidad de codificar y almacenar información en pruebas de recuerdo diferido. Suelen presentar errores de intrusión. Sus errores persisten aun después de brindar pistas de reconocimiento. Además de la amnesia, la afasia y la agnosia son también características de este perfil neuropsicológico llamado perfil cortical. Este patrón de déficit de memoria difiere del que se presenta en pacientes con demencia subcortical, que tienen dificultad para aprender nueva información, pero retienen lo que fue aprendido y muestran mejora con pistas o ayudas; además el perfil subcortical se caracteriza por olvidos, disminución de la velocidad de procesamiento, cambios en personalidad y capacidad de manipular el conocimiento adquirido. Estas características evidencian las diferencias entre compromiso de LTM y estructuras cerebrales fronto-estriatales en el desempeño de la memoria (19).

Luego, el compromiso neuropatológico se extiende más allá del LTM a estructuras temporales adyacentes, parietal y corteza de asociación frontal; y se afectan entonces capacidades cognitivas superiores. Las deficiencias en las capacidades del lenguaje (afasia) se observan también relativamente temprano en el curso de la EA con problemas en nominación por confrontación, fluencia verbal (principalmente en categorías semánticas), categorización semántica y disminución en la capacidad de recordar hechos ya sobreaprendidos (como el número de días en un año). Estos hallazgos muestran el resultado

de una verdadera pérdida de conocimiento semántico, es decir el conocimiento general y el significado de las palabras, más que solo la incapacidad de recuperar información intacta del almacenamiento de memoria semántica (19).

Las funciones ejecutivas comprenden formación de conceptos, resolución de problemas, manipulación mental de la información, entre otras, y se pueden ver alteraciones en el desarrollo de la EA. Los problemas en atención se evidencian en problemas a la hora de realizar doble tarea, o tareas que requieren desconexión y distracción, y memoria de trabajo que dependen de recursos de control de atención. Problemas en función ejecutiva y memoria de trabajo tienen un papel menos prominente en EA respecto a demencias subcorticales asociadas con disfunción fronto-estriatal. Las deficiencias a nivel visoespacial ocurren en pacientes con EA, pero estos suelen ser menos significativos en estadios iniciales. Las tareas visoespaciales que pueden ser sensibles en EA temprana, involucran no solo aspectos visoperceptivos y visoconstructivos, sino que también requieren conocimiento conceptual y capacidad de planear (19).

La caracterización del perfil neuropsicológico asociado a la EA tuvo impacto en la capacidad de diagnosticar de manera precisa la enfermedad en estadios iniciales de la manifestación clínica. Se tiene evidencia de la buena sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas que muestran compromiso prominente en memoria episódica y semántica, con otros déficits menos prominente a nivel de función ejecutiva, visoespacial y atención (19).

Biomarcadores

Los biomarcadores son variables físicas, químicas o anatómicas que puede ser medidas en una persona y reflejar el estado de una enfermedad. La investigación en biomarcadores en la EA preclínica se ha convertido un sujeto relevante por las estrategias neuroprotectoras dirigidas en desarrollo para el uso futuro en poblaciones de riesgo. Los avances en la identificación de nuevos biomarcadores de EA en LCR, plasma, sangre, técnicas de neuroimagen y genética, gradualmente han permitido un mejor entendimiento de la

predisposición y los factores preclínicos que llevan a neurodegeneración progresiva, deterioro cognitivo y conductual (2).

Si luego de haber realizado lo descrito en el apartado de “Evaluación inicial e instrumentos de tamizaje cognitivo” el clínico tiene aún incertidumbre significativa respecto a la etiología del deterioro cognitivo, algunos procedimientos diagnósticos avanzados pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial (83). Inicialmente, el diagnóstico de EA se restringía al estadio de demencia. Dado al desarrollo en el campo de los biomarcadores y el deseo de hacerlos aplicables en la práctica clínica, Jack y colegas agruparon los biomarcadores en el esquema AT(N): A (amiloide), T (proteína tau fosforilada) y (N) (neurodegeneración, medido por tau total cuando fuera aplicable) ya expuesto en el apartado de “Estratificación de EA”. El abordaje ATN es piedra angular en el campo de la investigación y ensayos clínicos de intervenciones modificadoras de la enfermedad, y sentó camino para el diagnóstico pre-clínico permitiendo individualizar el perfil de riesgo para pacientes con DCL (49,79).

Los avances en el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad para EA, y el reconocimiento de que la fisiopatología de la EA emerge décadas antes de las manifestaciones clínicas, amerita un cambio en el paradigma de los sistemas de salud hacia la detección temprana guiada por biomarcadores, diagnóstico y decisión terapéutica. Más allá del diagnóstico, los biomarcadores jugarían un papel clave para la evaluación de pronóstico y tamizaje, estos últimos esenciales en ensayos clínicos y farmacológicos, así como para la práctica médica futura (85).

Los biomarcadores principales expresan mediciones de la patología molecular subyacente a la enfermedad. En EA los biomarcadores generalmente se clasifican en biomarcadores de acumulación de amiloide y biomarcadores de neurodegeneración. La examinación de los fluidos biológicos provee información cuantitativa respecto a la biosíntesis, concentración y cinética de los biomarcadores y sus metabolitos de importancia en la EA. En los últimos 20 años se ha logrado progreso importante en identificar biomarcadores biológicos *in vivo* de EA. Varios investigadores refinaron la capacidad de detectar y medir los niveles de A β y proteína tau en LCR que serían indicativos patológicos de la EA (2). Las modalidades mejor

validadas son los biomarcadores en LCR y el PET, ampliamente utilizados en el estudio fisiopatológico de la EA *in vivo* (85).

Considerando el esquema AT(N), el A β puede documentarse por depósitos corticales en el PET amiloide o con niveles reducidos de A β -42 en LCR; los ONF pueden orientarse con niveles elevados de Tau fosforilada en LCR, o con PET tau; por último, la neurodegeneración puede documentarse por los niveles altos de Tau total en LCR, o hipometabolismo en PET FDG o atrofia en RMN (79).

Respecto a la neuroimagen: existen imágenes estructurales, funcionales y moleculares. Las imágenes estructurales proveen información sobre forma, posición o volumen del tejido cerebral, incluyen RMN y TAC y son parte fundamental del abordaje clínico de pacientes con sospecha de EA. Previamente, los estudios de neuroimagen tenían como único objetivo descartar grandes daños cerebrales, como isquemia, tumores o hidrocefalia; ahora sabemos que los individuos cognitivamente normales genéticamente determinados a desarrollar EA tienen corteza cerebral más delgada en regiones que se sabe que se ven afectadas. Por ejemplo, la reducción del volumen hipocampal a nivel de RMN estructural es uno de los biomarcadores clave de EA en los criterios de NIA-AA, pues traduce neurodegeneración. La atrofia de estructuras a nivel temporal medial puede valorarse por distintos métodos, desde escalas de clasificación visual hasta métodos volumétricos sofisticados; los primeros son rápidos de realizar, pero existe variabilidad inter-observador (2).

Las mediciones por medio de neuroimagen de hipocampo, corteza y atrofia cerebral general se desarrollaron y se aplicaron para detectar cambios neurodegenerativos tempranos asociados con EA. Ha habido avances en metodologías de neuroimagen funcional y estructural, y se han creado algoritmos para clasificar EA y DCL. Todo esto ha permitido mejorar la exactitud diagnóstica en fases preclínicas y ha permitido diferenciar la EA de otras patologías que llevan a demencia (19). El abordaje cualitativo de los volúmenes hipocampales puede ser posible si se adquieren secuencias apropiadas (cortes coronales en lóbulos temporales finos). El abordaje cuantitativo requiere tomas de alta resolución en tercera dimensión y sistemas operativos sofisticados (25).

Las imágenes funcionales revelan qué tan bien están trabajando las células en distintas regiones cerebrales mostrando, a su vez, que tan activas están, usando azúcar u oxígeno; en estas se incluyen el PET o la RMN funcional. Por ejemplo, el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) permite determinar el funcionamiento neuronal y se han descrito algunos patrones en EA. No obstante, puede verse metabolismo normal aún en presencia de acumulación de amiloide significativa en DCL, además la discriminación entre DCL por EA y DCL no asociado a EA es pobre (2). El PET con FDG puede ser de utilidad en contexto de presentaciones atípicas, enfermedad en etapa temprana que no llega a cumplir criterios para un diagnóstico o que más bien cumple criterios para más de un diagnóstico, particularmente EA y DLFT (25).

Las imágenes moleculares usan radio trazadores altamente dirigidos para detectar cambios celulares o químicos asociados a enfermedades específicas, como el PET y la tomografía computarizada por emisión de un único fotón (SPECT) (2). Klunk y colegas desarrollaron el compuesto B de Pittsburg, que es un agente que se une al A β , y permite identificar los depósitos de amiloide a nivel cerebral por medio de PET (19). La vida de este compuesto es de apenas 20.4 minutos aproximadamente, y esto limita su aplicación clínica. A la fecha se han creado más técnicas, como por ejemplo el radio trazador fluorina-18 con una vida media más larga, de aproximadamente 109.4 minutos, y han sido aprobados por la FDA para la evaluación de pacientes con EA, como el Florbetapir y Flutemetamol (2). La aprobación de la FDA indica que este estudio es para estimar la densidad de placa neurítica de A β en pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por EA y otras causas de deterioro cognitivo. Aunque un estudio positivo no confirma EA, un estudio negativo descarta el diagnóstico de EA a favor de otros tipos de demencia (25).

Los tres mejores biomarcadores de neuroimagen validados para la EA son la atrofia temporal medial en RMN y el hipometabolismo de corteza cingular posterior y temporo-parietal en PET con FDG como medidores de neurodegeneración, y el PET amiloide que mide los depósitos corticales de A β . Los tres tienen validez clínica y analítica, aunque la evidencia en utilidad clínica es insuficiente. El estudio ABIDE mostró que la imagen con A β mejora la

exactitud diagnóstica y la confianza en el contexto de clínica de memoria con pacientes relativamente jóvenes (menores de 70 años). El estudio IDEA mostró que el PET amiloide impacta en el diagnóstico clínico y la confianza diagnóstica en 60% de pacientes con DCL o demencia. Un grupo interdisciplinario de expertos concluye que, si bien la RMN es siempre el primer paso necesario recomendado luego de la evaluación clínica, la elección respecto al siguiente estudio biomarcador depende del perfil clínico específico y la pregunta diagnóstica específica. Por ejemplo, el PET amiloide es más útil para descartar EA, mientras que el PET-FDG tiene más valor para el diagnóstico diferencial de procesos neurodegenerativos, predicción del resultado clínico a corto plazo, y estratificación de la extensión y localización del proceso neurodegenerativo (49).

Por otro lado, el PET con ligandos de Tau permite la caracterización de trazadores de Tau consistente con los estadios de Braak. Esta modalidad permite correlacionar la topografía alterada con los déficits cognitivos, en especial en los fenotipos clínicos de EA. Es un buen estudio para el diagnóstico diferencial de EA con otras etiologías de neurodegeneración. En estudios longitudinales se ha resaltado la sensibilidad de esta técnica para el seguimiento de la progresión de la enfermedad (49).

Así mismo, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y el OCT con angiografía (OCTA) son herramientas de imagen oftalmológica no invasivas con el potencial de detectar cambios a nivel estructural y microvascular de la retina en pacientes con EA, que puede servir como biomarcador de la enfermedad. Esta herramienta analiza el grosor de la retina, volumen y grosor macular y volumen y grosor de la coroides. El adelgazamiento de la retina es un biomarcador no específico y ha sido reportado en múltiples enfermedades neurodegenerativas, además de EA. Respecto al espesor macular, varios estudios han evidenciado que la disminución de este se asocia con EA y con atrofia cortical. Algunos estudios han visto que el adelgazamiento de la coroides puede deberse a la vasculopatía desencadenada por depósitos locales de $A\beta$, que puede llevar a una respuesta inflamatoria, activación del complemento con consecuente, neurodegeneración progresiva y regresión de la vasculatura de esta capa. La mayoría de estudios han documentado decline estructural y funcional en pacientes con EA en comparación con controles sanos. En DCL se han visto resultados mixtos. No obstante, se requiere mayor investigación para determinar los

parámetros de sensibilidad y especificidad de este estudio de imagen para este fin (86). Por otra parte, indicadores de neurodegeneración como $A\beta$ y la tau fosforilada pueden ser evaluados por medio de fluidos corporales, gracias a plataformas automatizadas para el análisis de $A\beta_{42}$, tau fosforilada 181 y tau total. Se han desarrollado procedimientos estandarizados para la recolección y análisis del LCR, y se ha establecido un programa de control de calidad en el análisis de los resultados establecidos. Estos esfuerzos están dirigidos a uniformar puntos de corte a nivel global para definir si el perfil de un paciente es compatible con EA (49). En el contexto de DCL, la tasa de individuos que desarrolla EA es variable, y cuando no existe evidencia precisa de pérdida de volumen hipocampal a nivel RMN, los biomarcadores en LCR o en plasma ofrecen información valiosa sobre los síntomas neuropatológicos de EA (87). El biomarcador ideal para EA medido en fluidos debería ser fidedigno, reproducible, no invasivo, simple de medir, de bajo costo, fácil de implementar en poblaciones grandes, en primer nivel y en estudios clínicos (88).

Técnicas ultrasensibles han permitido la medición precisa de proteínas del sistema nervioso central a nivel sanguíneo. Ejemplo de esto es el neurofilamento liviano, una proteína del citoesqueleto axonal que es un marcador de neurodegeneración. Los niveles de este están aumentados en sangre de manera similar que en LCR, haciendo factible la implementación de este. En el espectro de demencia, este biomarcador es particularmente prometedor en DLFT. También se ha reportado la reducción sanguínea del $A\beta$ en EA y puede ser sensiblemente medido mediante técnicas de inmunoprecipitación combinado con espectrometría de masa; parecido a este se ha planteado la medición de tau fosforilada 181 y 217 (49). También se ha visto que el radio plasmático de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ disminuido se asoció con un decline cognitivo más pronunciado en el tiempo, por lo que se propone como una alternativa menos compleja para identificar personas en riesgo de decline cognitivo (89). La combinación de los dos biomarcadores, $A\beta_{42}$ y tau total, puede ser útil en identificar sujetos con DCL en riesgo de EA (90).

El desarrollo de estos biomarcadores sanguíneos para EA ha sido difícil; mientras el LCR es continuación del fluido extracelular cerebral, con un libre intercambio de moléculas del cerebro al LCR, solo una fracción de proteínas cerebrales entran al torrente sanguíneo. La

sangre es una matriz más retadora que el LCR para los biomarcadores cerebrales; la cantidad de proteínas cerebrales que entran a la sangre por minuto tienen que ser medidas en una matriz que contiene una muy alta cantidad de proteínas plasmáticas, como albúmina e IgG, introduciendo un alto riesgo de interferencia en los métodos analíticos. Por otro lado, además de la dilución, las proteínas cerebrales liberadas a la sangre pueden ser degradadas por proteasas, metabolizadas en el hígado o degradadas en el riñón. Estas serían variaciones no relacionadas a los cambios cerebrales y difíciles de controlar (47).

Si bien los biomarcadores en sangre representan una dirección prometedora en la investigación de la EA con biomarcadores, y sostienen un enorme potencial en la transformación de la práctica clínica por su costo y accesibilidad, en este momento, aun están en proceso de desarrollo. Los esfuerzos de validación y estandarización requieren de más investigación para establecer su utilidad en ensayos clínicos y práctica clínica (85). Los desarrollos técnicos en el campo de inmunoensayos ultrasensibles y espectrometría de masa han dado nuevas esperanzas en este sentido (47).

Respecto a los estudios genéticos, estos no miden cambios patológicos, sino el riesgo de un individuo de desarrollar el cambio patológico. Por ejemplo, la herencia de un alelo ApoE $\epsilon 4$ no define la presencia de cambio patológico de EA o EA, ni indica ningún estadio particular. Por otro lado, la penetrancia de las clásicas mutaciones autosómicas dominantes en PPA, PS1 o PS2 es prácticamente del 100%, por lo que es discutible si estas mutaciones confieren un estado patológico que existe desde su concepción. Es casi seguro que un portador de mutación autosómica dominante con síntomas tiene cambio neuropatológico de EA, sin necesidad de usar biomarcadores (79). Si bien es posible conocer secuencias de exoma y genoma y genotipificación individual, estas herramientas no están aprobadas para su uso rutinario en la práctica clínica. Las recomendaciones actuales en EA solo sugieren utilidad si hay historia clara de patrón de herencia autosómica dominante. La genotipificación de ApoE sigue siendo una herramienta con mínima utilidad clínica porque sus resultados son probabilísticos, no determinísticos o diagnósticos; es decir, la presencia del alelo $\epsilon 4$ no garantiza ni excluye enfermedad (25).

Capítulo VI. Biomarcadores en LCR de EA, DCL y DCS

Detección de estadios preclínicos y clínicos de EA con biomarcadores en LCR

El LCR se encuentra en los ventrículos cerebrales y en el espacio subaracnoideo; en vista de que ahí es un espacio de intercambio relativamente libre entre el fluido extracelular del SNC y el LCR, los cambios en los componentes del LCR proveen información de la bioquímica y procesos patológicos del SNC. Parte del LCR fluye a lo largo de la médula espinal al saco lumbar, donde se puede obtener a través de una punción lumbar (PL) (48). Las características distintivas del LCR, aunado a la baja incidencia de complicaciones posterior a una PL, apoyaron la introducción del análisis de los biomarcadores en LCR de manera rutinaria en la práctica clínica en algunos centros (2,91).

En 1993, el primer trabajo en biomarcadores relacionados a la EA mostró el aumento en proteína tau total en LCR en demencia por EA. Poco tiempo después se reportó aumento en niveles de proteína tau fosforilada y disminución de las concentraciones de A β 42. La EA está claramente asociada con aumento en los niveles de tau fosforilada, mientras que otras taupatías, como enfermedad de Pick y DCB muestran niveles normales, típicamente. Idealmente, el abordaje con biomarcadores no solo permitiría el diagnóstico y pronóstico, sino también la supervisión de terapias potencialmente modificadoras de la enfermedad (48). Fue en el 2003 que se evidenció la asociación entre bajos niveles de A β 42 en LCR ventricular *post-mortem*, con el conteo alto de placa, y además este hallazgo también fue validado en un estudio que correlacionó la medición de A β 42 en LCR lumbar *ante-mortem* y conteo de placa de amiloide en autopsia (47).

Actualmente, los cuatro biomarcadores indicados como el núcleo neurobioquímico son A β 42, radio A β 42/A β 40, proteína Tau total y Tau fosforilada en treonina 181. Se han investigado varios biomarcadores de manera profunda, pero su utilidad clínica debe ser probada e incorporada a las guías de práctica clínica. La identificación de biomarcadores adicionales útiles en pronóstico, estratificación de riesgo y monitoreo de respuesta a tratamiento son necesarios para el mejor entendimiento de la heterogeneidad de la EA (92).

La incorporación apropiada del análisis de biomarcadores en LCR en la práctica clínica es un paso esencial hacia la preparación de un sistema de salud, para afrontar la demanda del diagnóstico de EA y el uso apropiado de tratamientos modificadores de la enfermedad una vez que estén disponibles (85). Estos biomarcadores se han incorporado en los criterios diagnósticos de investigación en EA, y tienen un valor agregado en el diagnóstico de EA y desórdenes relacionados, incluyendo patologías mixtas, presentaciones atípicas, y en el caso de diagnóstico clínico de demencia ambiguo. Estos son esenciales para la identificación precisa de EA preclínica en el contexto de investigación clínica con fármacos potencialmente modificadores de la enfermedad (93). Un gran número de estudios han demostrado de manera consistente que estos biomarcadores contribuyen con información relevante, incluso en etapas tempranas. Se han hecho esfuerzos en estandarización, con la intención de armonizar los resultados entre los distintos formatos, de forma tal que permita uniformar de manera global los límites y valores corte de referencia. Esto ha motivado que estos biomarcadores tengan un papel central en los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad en la nueva definición de EA de la NIA-AA (47).

Estudios que correlacionan información con LCR y PET han encontrado consistentemente una relación inversa en la carga de $A\beta$. Así mismo, los hallazgos *post mortem* de $A\beta_{42}$ en LCR en los ventrículos cerebrales correlacionan inversamente con la carga de placa en la autopsia. Esto sugiere que los bajos niveles de $A\beta_{42}$ en LCR se deben a la agregación de este en las placas, es decir a retención de este en el parénquima cerebral, teniendo de este modo menos $A\beta$ disponible para difundir al LCR (48). Se sabe que hasta en un tercio de los individuos asintomáticos hay presencia de $A\beta$ en el cerebro y se considera un estado patológico asociado a atrofia acelerada. Así mismo, estudios han demostrado que los niveles de $A\beta_{42}$ están reducidos en aproximadamente un 50% en EA comparado con controles sanos aun en etapas tempranas del proceso patológico. Los niveles bajos de este en ancianos asintomáticos y disminución en el ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ indican riesgo de progresión a EA en individuos con DCL (2). Comparando esta modalidad de biomarcadores con el PET, el segundo brinda información respecto a la evolución espacial y temporal de la fisiopatología de EA, pero el análisis en LCR es más costo-efectivo, requiere menos recursos y brinda

evidencia de procesos fisiopatológicos, siendo más accesible en comparación con el PET (85).

La disminución de las concentraciones de A β 42 en LCR en pacientes con EA ha sido validada en muchos estudios. El estudio de Hulstaert *et al.* en 1999 estimó una sensibilidad y especificidad del uso aislado de A β 42 en LCR para distinguir EA de ancianos sanos de 78% y 81% respectivamente, consistente con lo demostrado por otros autores. Si bien el A β 40 en LCR aislado no es prometedor, el radio A β 42/A β 40 es una herramienta diagnóstica incluso superior que A β 42, y esto puede deberse a que este radio compensa cuando la carga total de A β es anormalmente alta o baja, normalizando la variabilidad interindividual en los niveles de A β 42 en LCR. Lewczuk y colegas han demostrado que este radio, en comparación con A β 42 aislado, identifica correctamente más pacientes con EA y los distingue de pacientes con demencia no debida a EA (DLFT, DV, DCDL) y de controles sanos. Spies y colegas reportaron una sensibilidad y especificidad de este radio mayor al 80% para diferenciar EA de DLFT, DCDL, DV y otras condiciones neurodegenerativas (92,93). En síntesis, el uso de A β 42 en LCR está ampliamente aceptado como biomarcador de EA (también en plasma), se reconoce como un biomarcador diagnóstico clave, y parece ser prometedor incluso para pronóstico y tiene potencial para usarse durante los ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos. El uso de A β 40 tiene utilidad limitada, pero en conjunto con A β 42 es útil. El uso de péptidos de menos de 40 residuos es limitado (88).

La cantidad de tau total y fosforilada en LCR refleja la severidad del proceso degenerativo en células nerviosas por fuga de esta al espacio extracelular luego de lesión sináptica o muerte celular; es decir es un biomarcador de neurodegeneración. Esta presenta un aumento marcado transitorio en desórdenes agudos (ictus, traumatismo), y la magnitud de su incremento correlaciona con el tamaño del tejido dañado y con el resultado clínico (2,48). De hecho, en un estudio se analizó la relación entre el boxeo y biomarcadores de injuria cerebral en LCR y se evidenció que, tanto el trauma agudo como el repetitivo, se asocia con cambios en más del 80% de boxeadores que sugieren lesiones cerebrales menores (94).

El grado de aumento en condiciones crónicas neurodegenerativas es mayor en desórdenes con degeneración neuronal acelerada, y también se asocia con progresión rápida de DCL a demencia y mortalidad en casos de EA. Se asume que los niveles en LCR de tau fosforilada refleja el estado de fosforilación de la esta proteína en el cerebro, y la producción de esta en las células del SNC es probablemente necesaria para su aparición. Se ha visto que la concentración de esta está elevada en 30-40% de pacientes con DCL, y hasta 40-50% de pacientes con EA. El ratio de Tau/A β 42 predice deterioro cognitivo futuro con alta exactitud a todas las edades (2,48). Tanto tau fosforilada como la total son ampliamente aceptadas y utilizadas en investigación, y se reconocen como biomarcadores clave en el apoyo diagnóstico de la EA. Parecen ser prometedoras en pronóstico (88). En varias investigaciones se ha observado una caída dramática de los niveles de A β 42 en LCR en etapas tempranas, que subsecuentemente se estabilizan entre DCL y demencia por EA. Diferente a lo que acontece con los niveles de proteína tau total y tau fosforilada, que aumentan con la progresión de la enfermedad (95).

Los biomarcadores principales en LCR no son 100% específicos para EA. En la actualidad se tiene claro, por estudios clínicos, que un porcentaje de los controles cognitivamente normales también tienen niveles bajos de A β 42 o niveles altos de tau total y fosforilada o ambas simultáneamente. Con la introducción del PET-amiloide y el hallazgo de depósito de A β en ancianos en apariencia cognitivamente normales, que correlaciona con el hallazgo en LCR, es considerado un indicativo de un estadio preclínico o presintomático de EA. Subsecuentemente, se diseñaron estudios para ver si los biomarcadores analizados en LCR en individuos cognitivamente normales pueden predecir el desarrollo de síntomas cognitivos, DCL o demencia durante un seguimiento clínico (48). La primera publicación del papel de estos biomarcadores en adultos mayores cognitivamente normales se realizó en el 2003, en donde se analizó el A β 42 en LCR, con seguimiento a 3 años, demostró que los individuos con un nivel disminuido de este biomarcador presentaban un aumento de riesgo de 8 veces de desarrollar demencia, mientras que ningún individuo con valores aumentados de este desarrolló demencia durante el seguimiento (60). Otro estudio mostró que tanto el ratio de tau total/A β 42 como tau fosforilada/A β 42 pueden predecir conversión de cognición normal a demencia muy leve o leve (96). En el 2006, en un estudio prospectivo de cohorte grande

con pacientes con DCL a los que se les dio seguimiento con los principales biomarcadores de EA en LCR se demostró una alta sensibilidad (95%) para la combinación de A β 42 en LCR y el radio Tau-total/Tau-fosforilada en LCR para predecir EA en estadio prodrómico de la enfermedad, y alta especificidad para diferenciar EA de DCL estable y de aquellos que desarrollan otras demencias (DLFT y DCDL), y luego esto mismo ha sido validado y verificado en diferentes estudios grandes multicéntricos (47).

Los estudios con biomarcadores en LCR en demencia por EA han encontrado consistentemente un patrón en los cambios de estos, denominado “perfil o patrón de LCR en EA”, que consiste en disminución de A β 42 en combinación con aumento de tau total y tau fosforilada. Las técnicas analíticas más ampliamente utilizadas para estos biomarcadores se basan en el método de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), incluyendo un ensayo para tau total que mide todas las isoformas de esta, sin importar su estado de fosforilación, seguido de un método para tau fosforilada en el aminoácido treonina 181 y para la longitud total de A β 42. Los estudios clínicos han encontrado marcado aumento en tau total en LCR en aproximadamente 300% del nivel encontrado en adultos mayores cognitivamente normales, y un aumento en proteína tau fosforilada en LCR en alrededor del 200% comparado con los niveles control, mientras que el A β 42 se encuentra disminuido en aproximadamente 50% del nivel en ancianos normales. El primer estudio con biomarcadores en DCL se realizó en 1999 y mostró que los pacientes que progresaron a demencia por EA poseían este perfil, y posteriormente grandes estudios corroboraron estos hallazgos (48). Además, existe evidencia robusta que indica que el cociente A β 42/A β 40 mejora considerablemente la sensibilidad de la técnica de análisis de los biomarcadores de EA en LCR. Múltiples publicaciones coinciden en que omitir este cociente llevaría a no diagnosticar entre un 5-10% de los casos de DCL secundario a EA (97).

Se puede decir entonces que estos biomarcadores son de gran ayuda en la detección de cambios neuropatológicos relacionados con EA. Sin embargo, estos cambian de manera diferente en el tiempo. Los niveles del A β ya presentan francos cambios 5-10 años antes del inicio clínico de la EA, siendo entonces un buen biomarcador en estadios pre-demencia; de hecho, de todos los biomarcadores, los niveles bajos de A β 42 es el predictor más fuerte de

progresión clínica en pacientes con DCS. Incluso algunos autores mencionan que se pueden ver cambios desde 20 años antes del inicio de síntomas. Por otro lado, los cambios en proteína tau se dan un poco más tarde, ya con el inicio y progresión de los síntomas clínicos, cuando inicia la atrofia cerebral, siendo así un buen marcador de lesión; se menciona que se pueden ver cambios desde 15 años antes del inicio de síntomas. Esta secuencia de eventos en LCR contrastan con el desarrollo de estas en el cerebro enfermo, en donde las inclusiones intraneuronales de tau aparecen décadas antes que el depósito de las placas de A β (2,48,50).

La exactitud diagnóstica de estos ha sido correlacionada con autopsias, y se ha demostrado el poder discriminatorio comparable o superior al de los estudios en pacientes con diagnóstico clínico únicamente. Se describe que una disminución del A β 42 en 50% del valor normal reportado en controles sanos, y un aumento de proteína tau total en 300% o un aumento de proteína tau fosforilada en 200% tiene una sensibilidad y especificidad del 80-95% en la fase de demencia. Para DCL la sensibilidad reportada es de 95% (2). Otros autores reportan que los niveles basales de A β 42/tau fosforilada en LCR predice el desarrollo de EA a los 9.2 años con una sensibilidad de 88%, especificidad de 90%, valor predictivo negativo de 86% y valor predictivo positivo de 91%, y se concluye que el 90% de pacientes con DCL con biomarcadores de LCR patológicos basales desarrollan EA a los 9-10 años (92). En estudios multicéntricos se reporta que el radio A β 42/tau fosforilada y A β 42/tau total mejora la exactitud diagnóstica, con sensibilidad 91-93% y especificidad de 81-84% (98).

Estos biomarcadores pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de procesos demenciales incluyendo EA, DCDL, DLFT, DCV, DCB, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, desórdenes psiquiátricos y DCS. Se debe mencionar que existe traslape en las proteinopatías subyacentes en estos diagnósticos diferenciales, como puede verse en los niveles de estas proteínas en LCR. La elevación de proteína tau puede observarse en enfermedades como enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y DCB, limitando la utilidad de la proteína Tau de forma aislada en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, el radio Tau fosforilada/A β 42 puede ser útil para diferenciar EA de DLFT variante semántica. Con respecto a las sinucleinopatías (EP, DEP, DCDL, atrofia de múltiples sistemas) que son causadas por

depósitos de α -sinucleína en el cerebro, puede verse niveles de esta última disminuidos en LCR, por lo que puede diferenciarlos de EA (2).

Respecto al seguimiento de la progresión de la EA con biomarcadores, algunos autores indican que los niveles de A β 42 en LCR no se correlacionan bien con la duración o severidad de la enfermedad, por lo que no se considera un buen parámetro para el monitoreo de la progresión de la enfermedad. Además, los cambios de este varían en el tiempo, en parte por la inconsistencia de los ensayos de A β 42 en LCR disponibles actualmente. Así mismo, los niveles de tau en LCR parecen permanecer relativamente estables durante el proceso patológico, y tampoco se correlacionan con la severidad de la demencia. Esto implicaría que tampoco serían buenos marcadores de la eficacia terapéutica en estudios clínicos (2). Otra limitante es que estos biomarcadores no son capaces de reflejar la patogeografía, que puede ser relevante de manera particular durante EA temprana (88).

Aunque existe conocimiento innovador acerca de la patogénesis de la demencia, especialmente por EA, respecto al manejo únicamente se ha profundizado en dos estrategias, el manejo sintomático y la intervención conductual, sin lograr aún tratamiento curativo. Se plantea que en el estadio preclínico de la demencia podrían identificarse potenciales intervenciones para prevenir o retrasar el inicio de esta, lograr el alivio del progreso de DCL a demencia, con el fin de alcanzar un envejecimiento más exitoso (6). Es por esto que la identificación y clasificación del DCL puede ser un reto importante con impacto subsecuente (17).

Además de los biomarcadores establecidos en LCR A β 42, A β 40, tau fosforilada 181 y tau total, se ha reportado el desarrollo de algunos otros (cuadro 4). Los marcadores que reflejen daño axonal y disfunción sináptica serían de relevancia, en vista de que la patología sináptica está presente temprano en el curso de la enfermedad y de su relación con los resultados funcionales y el deterioro cognitivo. Varios de estos biomarcadores están emergiendo, como la enzima de anclaje en el sitio 1 β de la proteína precursora de amiloide (BACE 1), proteína ligadora de ácidos grasos de tipo cardiaco (hFABP), proteína 10 inducida por interferón γ (IP-10), neurofilamento ligero (NF-L), proteína 25 asociada a sinaptosoma (SNAP-25), proteína 43 ligadora de ADN de respuesta transactiva (TDP-43), receptor estimulador

expresado en células mieloides tipo 2 (TREM2) y proteína 1 tipo visina (VILIP-1 o VLP-1) (49,88). De estos, la neurogranina parece ser la más prometedora por su especificidad en EA y su aumento en estadios tempranos. Se han descrito biomarcadores a nivel de microglía, y astrocitos como YKL40 (CHI3L1) serían prometedores en el monitoreo de la respuesta terapéutica, especialmente aumentado en DLFT, pero en menor medida en EA. Además, se ha visto aumento de los niveles de TREM2, e independientemente de la presencia de la mutación, las concentraciones de este parecen tener un curso bimodal a lo largo del espectro de la EA (49). El Nf-L es otro marcador de integridad neuronal que refleja daño axonal de sustancia blanca subcortical, por lo que se consideraría como candidato de biomarcador en pacientes con demencia relacionada a enfermedad de pequeño vaso. El ratio de albúmina LCR/plasma se considera otro marcador que refleja daño en barrera cerebral, y se encuentra aumentado en pacientes con DV subcortical comparado con pacientes con EA y controles sanos (93). El papel de estos nuevos biomarcadores y su uso como marcadores de EA no ha sido validado (88). La α -sinucleína es una proteína neuronal abundante, que predomina en terminales presinápticas e involucra la fusión vesicular y liberación de neurotransmisores. Los agregados de esta son el principal componente de los cuerpos de Lewy, que son inclusiones intracelulares características de algunas enfermedades neurodegenerativas llamadas α -sinucleinopatías. Los agregados de esta proteína pueden encontrarse en la mitad de los casos de EA esporádica y en casi todos los casos de EA familiar; sin embargo, el papel como potencial biomarcador en EA es desconocido (88).

Cuadro 4: Biomarcadores en LCR en contexto de EA, validación clínica y sus valores esperados en EA (88).

Biomarcador	Validación Clínica	Niveles en EA
A β 42	Parte de los criterios diagnósticos en investigación	Disminuido
A β 40	Muchos estudios, resultados inconsistentes solo, resultados consistentes en combinación con A β 42	Solo: resultados inconsistentes Radio: disminuido
A β 38	Resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes
BACE 1	Resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría muestran niveles de actividad incrementados
Tau total	Parte de los criterios diagnósticos en investigación	Aumentado
Tau fosforilada	Parte de los criterios diagnósticos en investigación	Aumentado
hFABP	Varios estudios, resultados consistentes	Aumentado
TREM2	Pocos estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría de estudios muestra aumento
YKL-40	Varios estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría de estudios muestra aumento
IP-10	Pocos estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes
Neurogranina	Muchos estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría de estudios muestra aumento
SNAP-25	Pocos estudios	Aumento, pero evidencia limitada
Sinaptotagmina	Pocos estudios, resultados inconsistentes	Aumento, pero evidencia limitada
α -Sinucleína	Pocos estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría de estudios muestra aumento
TDP-43	No estudios en LCR	Se desconoce
Ferritina	Pocos estudios	Sin cambios en LCR, pero evidencia limitada
VILIP-1	Varios estudios, resultados inconsistentes	Resultados inconsistentes, pero la mayoría de estudios muestra aumento
NF-L	Varios estudios, resultados consistentes	Aumento

La punción lumbar, implicaciones, efectos adversos e indicaciones en deterioro cognitivo

Respecto al procedimiento de la PL, la evidencia muestra que es seguro en adultos mayores con o sin deterioro cognitivo. Esto ha sido ampliamente documentado en estudios robustos. En el contexto de EA, múltiples estudios retrospectivos y prospectivos indican que la PL puede llevarse a cabo de forma segura con bajas tasas de complicaciones en pacientes con sospecha de EA, con menos de un 1% de complicaciones serias. Alrededor del 31% de pacientes manifiestan molestias menores post PL, 0.3% ameritaron parche hemático epidural y 0.7% requirieron hospitalización y monitoreo médico; todos los pacientes tuvieron resolución completa (85).

A pesar de los avances en investigación con los biomarcadores en LCR en contexto de EA, su aplicación en estadios prodrómicos en muchos países ha sido difícil en parte por la baja tasa de PL y recolección de LCR. Existen diferencias regionales en la práctica de la medicina, coberturas de seguros, guías de práctica clínica que influyen en el número de PL llevadas a cabo cada año en individuos con sospecha de EA. En países escandinavos y otros países europeos existen altas tasas de PL para diagnóstico de EA, mientras que en Norte América su uso se limita a la academia e investigación principalmente. En parte, esto puede deberse a que la PL se percibe como un procedimiento invasivo y a los potenciales eventos adversos, con utilidad limitada en la detección temprana y mejoría limitada con terapias disponibles en este momento. Así mismo, se menciona como limitante la falta de confianza y experiencia en el procedimiento específicamente por parte de los médicos, y la percepción de que no es importante llevarlo a cabo en la ausencia de tratamiento efectivo (85).

Los efectos adversos reportados fueron principalmente cefalea y lumbalgia post procedimiento. La cefalea post PL ocurre en los primeros 5 días posteriores al procedimiento, y se cree que se debe a fuga de LCR a través de la punción dural que lleva a hipotensión intracraneal transitoria, la que, a su vez, lleva a dilatación y tracción de las venas intracraneales, estimulando las terminales nociceptivas meníngeas. Típicamente se desarrolla en los primeros 3 días. Se manifiesta con cefalea postural u ortostática, usualmente frontal,

se precipita con el movimiento de supino a bipedestación, y se alivia a los 20 segundos tras la incorporación. Su incidencia varía de 0.9-9%, y más del 85% de los casos se resuelven sin tratamiento. En casos de cefalea leve, puede tratarse con cafeína o paracetamol, y el manejo de cefalea severa persistente puede involucrar parche hemático epidural, que consiste en un procedimiento poco usado en personas adultas mayores, pero es efectivo y bien tolerado en todos los rangos etarios. Algunos factores de riesgo relacionados a cefalea post PL son: sexo femenino, paciente joven, tener miedo al procedimiento, intentos repetidos de PL, postura en sedestación durante la PL, recolección de más de 30cc de LCR, entre otros (85).

Otros efectos adversos posibles reportados son: la lumbalgia en 17% de casos, adormecimiento de piernas, náusea y/o vómitos en 2.5%, y mareos en 1.3%; en casos raros, síntomas vasovagales como hipotensión o síncope en 0.5%. En casos sumamente raros (menos de 1 por 10000 pacientes) se han reportado complicaciones fatales o incapacitantes, como infección, hemorragia espinal, hematoma espinal epidural o cerebral subdural. El riesgo de hemorragia o trombosis puede reducirse normalizando los factores hemostáticos como conteo plaquetario y parámetros de coagulación. Se debe revisar si el paciente está en tratamiento crónico con anticoagulantes orales, y en ese caso se debería considerar de manera individualizada según la relación riesgo/beneficio la suspensión del anticoagulante transitoriamente. En este último escenario, se debe preferir imagen molecular en caso de que esté disponible (85).

Existen aspectos técnicos de relevancia en el procedimiento, que contribuyen con el perfil de seguridad. La selección del tipo específico de aguja debe enfocarse en minimizar discomfort y riesgo de complicaciones. Se recomiendan agujas de punta atraumática, en vez de las de corte biselado convencional. También se prefieren agujas de bajo calibre de ≥ 24 gauges; no se recomiendan las de más bajo calibre (27-29 gauge) ni las de mayor calibre (≤ 22 gauge). Para propósitos diagnósticos, con 1ml es suficiente, y el tiempo de recolección no es un factor de riesgo para cefalea post punción. Las agujas de longitud estándar (70-90mm) se usan en adultos, aunque en pacientes obesos pueden necesitarse más largas. Las agujas más largas pueden dificultar el procedimiento al ser más flexibles, lo que puede hacer que se requieran más intentos, que llevan a más edema, espasmos musculares y aumento de dolor lumbar.

Según la evidencia, no existe diferencia significativa entre el reposo por 1 hora post PL versus 4 horas (ver cuadro 5) (85).

Cuadro 5: Recomendaciones brindadas por la Iniciativa de Estandarización de Biomarcadores de Alzheimer (*Alzheimer's Biomarker Standardization Initiative*) (2).

Asunto de relevancia	Recomendación
TAC o RMN antes de la PL	No debe hacerse en paciente con HTIC o LEO cerebral.
Medicación concomitante	No debe realizarse en pacientes con anticoagulación.
Variación diurna	No hay variación durante el día.
Volumen de LCR	Mínimo 1.5mL.
Ayuno	No es necesario.
Posición	No afecta resultado.
Localización	Nivel de L3-L5.
Desinfección/anestesia	La desinfección disminuye el riesgo de infección local. Puede colocarse anestesia local para los pacientes que les preocupa el dolor local durante la PL.
Aguja	Aguja no traumática, de pequeño diámetro, 0.7mm y 22G.
Reposo	Se recomienda 30min o 60min post PL. Reposo prolongado no influye en el riesgo de cefalea post PL.
Tubos	Cada laboratorio debería usar el mismo tubo de polipropileno. Los tubos de vidrio o poliestireno nunca deberían usarse. Deberían usarse tubos de bajo volumen, y llenarlos al menos 50% de su volumen.
Centrifugación	Solo es necesaria para muestras visiblemente hemorrágicas. De ser necesario, hacerlo lo más pronto posible, en las primeras 2 horas post PL. La velocidad no afecta.
Método de congelación	Se recomienda -80°C para el almacenamiento, sin importar el método.
Tiempo de almacenamiento	Almacenamiento a -20°C por menos de 2 meses, y no hay evidencia de ningún efecto por almacenarse menos de 2 años a -80°C.
Sustancias de interfieren (hemólisis)	En caso de PL traumática, descartar los primeros 1-2cc. Las muestras con conteo de eritrocitos de 500/ μ L no deben usarse sin centrifugar.

Es de relevancia realizar trabajo diagnóstico antes de la PL, con el objetivo de descartar contraindicaciones potenciales, como lesiones espacio ocupantes, coagulopatías, anormalidades espinales congénitas e infecciones en sitio de punción. En caso de pacientes con obesidad o con deformidades espinales primarias o secundarias, se han ideado técnicas guiadas por fluoroscopia para la PL, con el objetivo de localizar el sitio apropiado para el procedimiento. Es necesario mantener buena comunicación entre médico, paciente y familiares, con el objetivo de evacuar todas las dudas existentes, brindar educación y aliviar ansiedad previa al procedimiento (85).

Dado el incremento en la demanda del diagnóstico de EA, especialmente con el advenimiento de terapias modificadoras de la enfermedad, el escenario actual indica que los sistemas de salud existentes y las infraestructuras relacionadas disponibles hoy no tienen la capacidad para abarcar esta demanda para el abordaje diagnóstico biológico a gran escala. Esto podría resultar en un tiempo de espera prolongado y podría dar lugar a un retraso innecesario en la decisión terapéutica, que resultaría en detrimento de la salud de los pacientes (85).

La Asociación de Alzheimer convocó a un grupo de trabajo internacional de expertos en Febrero 2017, para el desarrollo de criterios de uso apropiado de estos biomarcadores; ellos recomiendan el uso de estos para 6 indicaciones clínicas. Sin embargo, el uso de estas pruebas se basa en el juicio clínico y la situación individual de cada paciente. Cuando la confianza diagnóstica del tratante es alta, puede no ser necesario el uso de pruebas con biomarcadores avanzados (ver cuadro 6) (83,87).

La exactitud diagnóstica basada puramente en el criterio clínico es subóptima, con sensibilidad de 80% y especificidad de 70%, en pacientes con seguimiento clínico por varios años en centros de investigación por expertos. Los estudios han mostrado concordancia entre 85-95% para el uso de A β 42 en LCR, solo o combinado con tau (total o fosforilada), y el PET amiloide, lo cual mejora la exactitud diagnóstica con mejoría en valores de sensibilidad y especificidad ya discutidos (83).

Cuadro 6: Indicaciones clínicas para el uso apropiado del análisis de biomarcadores en LCR en el abordaje diagnóstico de EA(83,85).

Uso apropiado	Uso inapropiado
DCS con riesgo aumentado para EA.	Sin alteración cognitiva, con funcionalidad normal evidenciado por pruebas, sin condiciones que sugieran alto riesgo ni queja subjetiva de memoria o por parte del informante.
DCL persistente, progresivo, sin causa evidente.	AHF de EA o paciente portador de ApoE ε4 en paciente sin queja cognitiva.
Síntomas sugestivos de EA posible.	DCS sin factores de riesgo para EA.
Criterios clínicos de EA de inicio típico.	Trastornos de sueño REM.
En casos en los que predominan los síntomas conductuales (síndrome de Capgras, delirios paranoides, delirium sin causa evidente, síntomas combativos y depresión, en los que se considere EA.	Uso de la PL en vez de genotipificación para sospechoso de mutación autosómica dominante de EA; pueden darse resultados normales si no ha iniciado el depósito de amiloide.
DCL o demencia de inicio temprano.	Portador de mutación autosómica dominante de EA con o sin síntomas.
	Paciente con diagnóstico de EA en quien se desee determinar severidad.

Aplicación en la práctica clínica, consideraciones éticas

La investigación en biomarcadores para el diagnóstico de EA y estadios prodrómicos ha creado la necesidad de traducir los hallazgos de la investigación en herramientas para el uso diario en la práctica clínica. Una vez que los biomarcadores han probado validez, deberían integrarse en protocolos de toma de decisiones clínicas. Esta no es una tarea sencilla, ya que muchos factores necesitan ser tomados en cuenta de manera apropiada. Además, estos protocolos probablemente variarían según el sistema de salud en el que se implemente, por

lo que probablemente no se podría decir que un solo protocolo sería válido para la implementación mundial. Sin embargo, sí se deberían poder plantear recomendaciones para la práctica clínica (2). Actualmente, los únicos que han sido validados para la práctica clínica y para la selección de sujetos en investigación son el A β 42, tau total y fosforilada (88). Los biomarcadores aprobados por la FDA pueden ayudar en el proceso diagnóstico de EA, pero no se usan en el seguimiento cognitivo en el tiempo (25).

Existen múltiples preguntas que surgen cuando se trata de biomarcadores para el uso en trabajo diagnóstico de deterioro cognitivo en la práctica clínica. ¿Mejoran los biomarcadores la exactitud diagnóstica? O, ¿tiene tanto peso la exactitud diagnóstica extra que estos brindan? La exactitud diagnóstica para EA varía dependiendo del estadio y de los criterios utilizados. Actualmente, existe el consenso de que varios biomarcadores combinados con el proceso clínico tradicional, permiten un diagnóstico clínico más preciso. Este hecho es particularmente importante en estadios tempranos, donde el diagnóstico es verdaderamente retador. Para la mayoría de pacientes con DCL, la práctica estándar incluye historia clínica, examen físico, evaluación neurológica y neuropsicológica con el consecuente seguimiento clínico. Sin embargo, se podría ofrecer un abordaje más proactivo para discernir si existe un proceso neurodegenerativo de fondo (2). Cuando el clínico debe discriminar entre demencia por EA o no-EA basado en criterios diagnósticos clínicos, alrededor de 16% de casos son mal diagnosticados y 16% de casos tienen diagnóstico dudoso; por lo que es importante valerse de herramientas disponibles para aumentar la exactitud diagnóstica, sobre todo en etapas más tempranas (93).

Una prueba que confirme o descarte EA podría eliminar esa incertidumbre, y al mismo tiempo clarificar si se deben considerar otras alternativas etiológicas y tratarlas. El mejor argumento para el uso de estos biomarcadores sería la posibilidad de tratar pacientes con terapias modificadoras de la enfermedad, como fármacos con efectos neuroprotectores, para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad. Existe una necesidad urgente de descubrir tratamientos neuroprotectores. En la investigación, los biomarcadores podrían ser útiles para la inclusión de pacientes en estudios, con el objetivo de lograr un abordaje médico diagnóstico y terapéutico de la EA más personalizado (2,88,99).

Estos biomarcadores en LCR han mostrado alta exactitud diagnóstica y podrían ser usados de manera rutinaria como herramienta diagnóstica en EA en algunos países. No obstante, su aceptación global se ha visto limitada en cierta medida por la falta de comparabilidad de los resultados alcanzados en diferentes laboratorios, así como el uso de diferentes métodos analíticos. Esto ha sido abordado mediante esfuerzos para estandarizar procedimientos de recolección de muestras, calibradores, protocolos de medición; sin embargo, la aceptación global ciertamente necesita tiempo. Persiste la duda de cómo interpretar la información dada por los biomarcadores, que puede ser heterogénea. Primeramente, se propuso el algoritmo de interpretación denominado “Erlangen Score” (ES); de acuerdo a este, el resultado normal de biomarcadores en LCR se clasifica con 0 puntos y se interpreta como “no evidencia neurobioquímica de EA”; un patrón con cambios limítrofes en uno de los biomarcadores, pero no en ambos, se categoriza con 1 punto, y se reporta como “EA neurobioquímicamente improbable”; resultados en LCR con alteración evidente ya sea en el metabolismo de A β (disminución en concentración de A β 42 o en el radio A β 42/ A β 40) o en el de Tau (aumento en los niveles de Tau y/o Tau fosforilada), pero no en ambos, se califica con 2 puntos, y así mismo en el caso de resultados limítrofes en ambos grupos de biomarcadores; un resultado con cambios evidentes en un grupo de biomarcadores aunado a resultado limítrofe en el otro grupo y se puntúa con 3. En estos últimos dos escenarios (ES 2 y 3) se interpretan como “EA neurobioquímicamente posible”, mientras que cambios evidentes en ambos grupos de biomarcadores se califica con 4 puntos y se lee como “EA neurobioquímicamente probable”. Finalmente, un nivel muy elevado de Tau (sin alteraciones en el otro grupo) se reporta como “neurodegeneración rápidamente progresiva con EA improbable”. Luego de este modelo, se propusieron otros como el AT(N) ya discutido en el apartado anterior (92).

Uno de los conceptos principales de este algoritmo es el de resultado limítrofe. El valor de referencia para el radio A β 42/ A β 40 es de 0.05, de modo que los resultados sobre este valor se consideran normales, y los que se encuentren entre 0.045-0.05 se interpretan como limítrofes. De manera similar con los resultados de Tau, se considera normal un valor menor de 320pg/ml, y valores entre 320-350pg/ml se consideran limítrofes. Esto tiene que ver con bases éticas; en vista de que no existe tratamiento curativo, se percibe más éticamente

correcto el subdiagnóstico que el sobrediagnóstico (se aceptan mejor los errores falsamente negativos que los falsamente positivos). Tan pronto existan tratamientos efectivos y seguros en el mercado, este concepto tendría que reconsiderarse. Este algoritmo, ES, ha sido ampliamente validado basado en cohortes de diferentes centros expertos (92). Es importante mencionar que dentro de los esfuerzos que deben realizarse para disminuir la variabilidad entre los distintos laboratorios y ensayos, cada laboratorio debe establecer sus rangos de referencia usando las muestras recolectadas localmente de pacientes bien caracterizados; se han hecho grandes esfuerzos a nivel internacional para estandarizar el proceso de análisis de biomarcadores de LCR (98). En otras publicaciones se indica que se considera anormal $A\beta_{42} < 700 \text{pg/mL}$, entre 700-1000pg/mL es una zona de incertidumbre, y $> 1000 \text{pg/mL}$ se considera normal; proteína tau fosforilada $\geq 70 \text{pg/mL}$ y/o tau total $\geq 350 \text{pg/mL}$ se considera anormal (100). Está claro que los biomarcadores principales discutidos reducen el número de diagnósticos falsos negativos. Respecto a la relación costo-efectividad, va a depender críticamente de la prevalencia de la EA en la población analizada. Se dice que es costo-efectivo cuando al menos 1 paciente de 11 pacientes de la cohorte tiene el padecimiento. Estos biomarcadores potencialmente disminuirían costos en centros de alta prevalencia de EA (101).

Si no existen aún terapias modificadoras de la enfermedad, ¿cuál sería la importancia de un diagnóstico temprano en la rutina de la práctica clínica? Una vez que la persona entre en estadio de demencia, ya no sería capaz de planear su futuro, o indicar sus voluntades para el futuro. Un diagnóstico temprano de EA podría darle a la persona la oportunidad de decidir aspectos importantes de su porvenir (2). Puede brindar beneficios al paciente y su familia, como la educación, voluntades anticipadas en caso de que la legislación lo permita, cuidado clínico temprano en el proceso de la enfermedad, tratamiento sintomático cuando se requiera, puede permitir una mejor organización en cuanto a los ajustes a nivel de responsabilidades laborales, planeamiento financiero y condiciones de seguridad al conducir, y la oportunidad de integrarse como participantes en estudios clínicos dirigidos a terapias para retrasar la enfermedad y así brindar beneficios y esperanza a otros pacientes y sus familias en caso de éxito (83,99). Además, si bien las terapias actuales (inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina) no revierten la neuropatología y el daño, pueden retrasar el declive cognitivo y

funcional, y mejorar la calidad de vida. En varios estudios se ha visto que estos tratamientos pueden ser costo-efectivos (101).

La caracterización preclínica puede ser un argumento para respetar la autonomía, la moral y los derechos legales del paciente de recibir un diagnóstico específico, para así poder tener una discusión honesta y abierta en donde pueda expresar sus sentimientos y temores. En un estudio de percepciones respecto a los biomarcadores de EA en fase preclínica, el 90.5% de participantes afirmaron que en caso de conocer que tienen alto riesgo de EA buscarían un estilo de vida más saludable. La evidencia indica que el conocimiento personal del riesgo de EA puede motivar a los pacientes a adoptar conductas que disminuyan el riesgo (50).

Por otro lado, un diagnóstico temprano también podría tener consecuencias psicológicas negativas en una persona que aún es funcional, que ahora deberá considerar un declive inexorable hacia un estado de enfermedad y dependencia. Para muchos pacientes, el conocimiento del resultado del análisis de biomarcadores es potencialmente doloroso y pueden desarrollar ansiedad, depresión o incluso ideación suicida. En Estados Unidos, los ciudadanos de 55 años y más le temen más a la EA que a cualquier otra enfermedad, incluyendo cáncer. Dadas estas intensas emociones, existen diferencias de opinión y criterio respecto a conocer el riesgo y conocer el diagnóstico. Las emociones de familiares pueden impactar en la interpretación y reacción del individuo etiquetado como “EA preclínico”. En ausencia de respuestas definitivas concernientes al algoritmo de progresión a una enfermedad clínicamente manifiesta, se considera que no debería de revelarse el estado de biomarcadores en estadios preclínicos, excepto cuando un paciente bien informado solicite la información, en casos de pacientes con alto nivel de responsabilidad social y alta demanda cognitiva o en casos de inclusión de protocolos de investigación y ensayos clínicos (50).

Conclusiones

- El fenómeno de envejecimiento poblacional se traduce en un mayor gasto médico relacionado a síndromes geriátricos. Uno de los retos más grandes de la geriatría es la prevención de enfermedades relacionadas al envejecimiento, dentro de estos los trastornos cognitivos. La prevalencia de la EA aumenta con la edad, llegando a impactar al 32% de la población mayor de 84 años. La población en estadio prodrómico está menos estudiada, pero puede llegar a representar el 25% de los mayores de 80 años. Se ha visto que la tasa de progresión de DCL a demencia por EA es de 10-15%. En CR no se dispone de información a nivel país respecto a la prevalencia e incidencia de esta enfermedad, pero es un hecho que la prevalencia de esta es alta a nivel latinoamericano, y va en aumento en comparación con las estimaciones en Europa y Estados Unidos.
- El principal factor de riesgo para el desarrollo de EA es la edad. Además de este, se sabe que el riesgo cardiovascular, sedentarismo, patología psicoafectiva, baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, limitación en el acceso a la salud, antecedentes heredo-familiares, hipoacusia, aislamiento social, entre otros, figuran dentro de los factores de riesgo para este padecimiento.
- Fisiopatológicamente se ha correlacionado la fase preclínica de la EA como una fase celular en donde se observan alteraciones en microglía y astrogliía antes de que hayan manifestaciones clínicas. Aunado a esto, existe neuroinflamación, estrés oxidativo, pérdida neuronal colinérgica y desbalance de neurotransmisores, cambios vasculares y disfunción glinfática. A nivel macroscópico, el diagnóstico neuro-patológico se basa en la presencia de neurodegeneración asociada a placas de $A\beta$ y de degeneración neurofibrilar evidenciada por los ONF. Los biomarcadores de la EA tienen relación directa con los cambios fisiopatológicos descritos en el espectro de esta patología. Los cambios en los componentes del LCR proveen información de la bioquímica y procesos patológicos a nivel cerebral; considerando estas características distintivas, el análisis de biomarcadores en LCR ha sido ampliamente estudiado. Los cuatro biomarcadores indicados como el núcleo neurobioquímico son $A\beta_{42}$, radio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, proteína Tau

total y Tau fosforilada en treonina 181. Se han investigado varios biomarcadores de manera profunda, pero su utilidad clínica debe ser probada e incorporada a las guías de práctica clínica.

- La positividad de estos se ha asociado con mayor tasa de progresión de DCL a demencia por EA. La utilidad de los biomarcadores en LCR en la evaluación de pacientes con DCL y EA está bien establecida. Tanto es así, que son parte de los criterios diagnósticos más recientemente definidos.

Recomendaciones

Considerando el envejecimiento poblacional y el consecuente aumento en la prevalencia de trastornos cognitivos, las estrategias preventivas se convierten en punto clave a nivel de salud pública. Además de esto, la estratificación diagnóstica óptima es también de importancia considerable. Es por esto que la atención protocolizada de las personas pacientes adultas mayores con quejas cognitivas es imperativa. La incorporación apropiada del análisis de biomarcadores en LCR en la práctica clínica es un paso esencial hacia la preparación del sistema de salud para afrontar la demanda del diagnóstico de EA, y así poder brindar la educación y consejería pertinentes al paciente y familiares, según el estadio dentro del espectro del padecimiento.

A nivel país, la atención de pacientes con problemas mnésicos no está protocolizada, y la organización respectiva es una deuda de nuestro sistema de salud con el usuario. Si bien está estandarizado en algunos centros de salud, incluido el HNGG, deberían implementarse atenciones protocolizadas en pacientes con queja de memoria a nivel país en la consulta de geriatría, y en los centros en los que se disponga de otras disciplinas (neurología, psiquiatría, psicología clínica, salud mental, trabajo social, terapia física y ocupacional) sería posible una atención multidisciplinaria. En este momento, los únicos biomarcadores que han sido validados para la práctica clínica y para la selección de sujetos en investigación son el A β 42, tau total y fosforilada. La incorporación de estos biomarcadores en la atención de pacientes con deterioro cognitivo a nivel institucional ya está protocolizada en algunos centros de salud, sin embargo, está pendiente que se gestione su disponibilidad a nivel institucional.

Bibliografía

1. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. Londres: Alzheimer's Disease International; 2021.
2. Menéndez González M. Atlas of Biomarkers for Alzheimer's Disease. Springer International Publishing; 2014.
3. Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*. 2018; 90(5):222–31.
4. Xiang Y, Vilmenay K, Poon AN, Ayanian S, Aitken CF, Chan KY. Systematic Review Estimating the Burden of Dementia in the Latin America and Caribbean Region: A Bayesian Approach. *Frontiers in Neurology*. 2021; 12.
5. Ribeiro F, Teixeira-Santos AC, Caramelli P, Leist AK. Prevalence of dementia in Latin America and Caribbean countries: Systematic review and meta-analyses exploring age, sex, rurality, and education as possible determinants. *Ageing Research Reviews*. 2022; 81.
6. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2018; 33:500–7.
7. Drachman DA. The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; 10(3):372–80.
8. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013; 29:737–52.
9. Darowski ES, Helder E, Zacks RT, Hasher L, Hambrick DZ. Age-Related Differences in Cognition: The Role of Distraction Control. *Neuropsychology*. 2008; 22(5):638–44.
10. Rönnlund M, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging*. 2005; 20(1):3–18.

11. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: Results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ (Online)*. 2012; 344(7840).
12. Oosterman JM, Vogels RLC, van Harten B, Gouw AA, Poggesi A, Scheltens P, et al. Assessing mental flexibility: Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the trail making test in elderly people. *Clinical Neuropsychologist*. 2010; 24(2):203–19.
13. Feldberg C, Tartaglini MF, Hermida PD, Moya-García L, Licenciada-Caruso D, Stefani D, et al. The role of cognitive reserve in the progression from mild cognitive impairment to demencia: a cohort study. *Neurología Argentina*. 2021; 13(1):14–23.
14. Guidi I, Galimberti D. Mild Cognitive Impairment. In: *Biomarkers for Early Diagnosis of Alzheimer’s Disease*. 2008; 1–9.
15. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease. [Internet]. 2017 [Consultado 20 Nov 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816->
16. Wen C, Hu H, Ou YN, Bi YL, Ma YH, Tan L, et al. Risk factors for subjective cognitive decline: the CABLE study. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1).
17. Lopez OL. Mild Cognitive Impairment. *Continuum* [Internet]. 2013 [Consultado 19 Set 2023]; 19(2):411–24. Disponible en: www.aan.com/continuum
18. Petersen RC. Clinical practice Mild Cognitive Impairment. *First St. SW*. 2011; 364.
19. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer’s disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press; 2017; 23: 818–31.
20. Golde TE. Alzheimer’s disease – the journey of a healthy brain into organ failure. *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd. 2022; 17.
21. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 [Internet]. Washington, Dc. 2014 [Consultado 20 Nov 2022]. Disponible en: www.appi.org
22. Ren L, Zheng Y, Wu L, Gu Y, He Y, Jiang B, et al. Investigation of the prevalence of Cognitive Impairment and its risk factors within the elderly population in Shanghai, China. *Sci Rep*. 2018; 8(1).

23. World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London: 2022.
24. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd. 2020; 15.
25. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer’s disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2019:231–55.
26. Brenes Camacho G, Masís Fernández K, Rapso Brenes M. II Informe estado de situación de la persona adulta mayor en Costa Rica. San José; 2020.
27. Miranda-Valverde E, Valerio-Aguilar D, Jacques Hernández-Gabarain H, Chaves-Araya C, Peralta-Azofeifa M, Emilio Corrales-Campos L, et al. Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta méd costarric*. 2015; 57(3).
28. Miranda-Valverde E, Valerio-Aguilar D, Hernández-Gabarain HJ, Chaves-Araya C, Peralta-Azofeifa M, Campos LEC, et al. Memory Clinic experience under a social security health system in Costa Rica. *Dementia e Neuropsychologia*. 2014; 8(4):371–5.
29. Fornaguera Trías J, Salas NS, Montero Herrera B. Artículo de Revisión. *Neuroeje*. 2019; 2(31):5–19.
30. Brayne C, Wu YT. Population-Based Studies in Dementia and Ageing Research: A Local and National Experience in Cambridgeshire and the UK. *American Journal of Alzheimer’s Disease and other Dementias*. SAGE Publications Inc. 2022; 37.
31. Ribeiro FS, Teixeira-Santos AC, Leist AK. The prevalence of mild cognitive impairment in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Aging and Mental Health*. Routledge. 2022; 26:1710–20.
32. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group. 2018; 14:653–66.
33. Parra MA, Baez S, Sedeño L, Gonzalez Campo C, Santamaría-García H, Aprahamian I, et al. Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. *Alzheimer’s and Dementia*. 2021; 17(2):295–313.

34. Xu Z, Zhang D, Sit RWS, Wong C, Tiu JYS, Chan DCC, et al. Incidence of and Risk factors for Mild Cognitive Impairment in Chinese Older Adults with Multimorbidity in Hong Kong. *Sci Rep.* 2020;10(1).
35. Khan T. Introduction to Alzheimer's Disease Biomarker. In: *Biomarkers in Alzheimer's Disease.* 2016:3–23.
36. Samieri Cécilia. Epidemiology and Risk Factors of Alzheimer's Disease: A focus on Diet. In: Pernecky Robert, editor. *Biomarker for Preclinical Alzheimer's Disease.* Munich: Humana Press. 2018:15–42.
37. Yaneva-Sirakova T, Traykov L. Mortality rate of high cardiovascular risk patients with mild cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022; 12(1).
38. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology.* *Nature Research;* 2021; 17:639–54.
39. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology.* Nature Publishing Group. 2018; 15:744–56.
40. Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. *Nature Reviews Neurology.* *Nature Research.* 2022.
41. Yuan J, Sun Y, Sang S, Pham JH, Kong WJ. The risk of cognitive impairment associated with hearing function in older adults: A pooled analysis of data from eleven studies. *Sci Rep.* 2018; 8(1).
42. Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, Schaeffer S, Santisteban MM, Menon A, et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature.* 2019; 574(7780):686–90.
43. Afsar A, Chacon Castro M del C, Soladogun AS, Zhang L. Recent Development in the Understanding of Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI. 2023.
44. Röhr S, Pabst A, Baber R, Engel C, Glaesmer H, Hinz A, et al. Social determinants and lifestyle factors for brain health: implications for risk reduction of cognitive decline and dementia. *Sci Rep.* 2022; 12(1).

45. O'Donovan G, Hamer M, Sarmiento OL, Hessel P. Education in early life markedly reduces the probability of cognitive impairment in later life in Colombia. *Sci Rep.* 2020; 10(1).
46. Katzman Robert. The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease A Major Killer. *Arch Neurol* [Internet]. 1976; 33:217–8. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/>
47. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd. 2018; 284: 643–63.
48. Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathologica.* 2013; 126:631–41.
49. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* Elsevier B.V. 2021; 397:1577–90.
50. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's and Dementia.* Elsevier Inc. 2016; 12:292–323.
51. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Frontiers in Aging Neuroscience.* Frontiers Media S.A. 2022; 14.
52. Attems J, McAleese K, Walker L. Methods for Pathological Classification of Alzheimer's Disease. In: Perneczky R, editor. *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease.* Munich: Springer Nature; 2018:71–106.
53. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(11):1106–25.
54. Cai Y, Liu J, Wang B, Sun M, Yang H. Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A. 2022; 13.
55. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2015; 138(10):2814–33.

56. Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005; 57(5):721–9.
57. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. Elsevier B.V.; 2020; 1867.
58. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Tredici K Del. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years [Internet]. 2011. Disponible en: <http://jn.en.oxfordjournals.org/>
59. Dong S, Duan Y, Hu Y, Zhao Z. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of amyloid cascade hypothesis. *Transl Neurodegener*. 2012; 1(1).
60. Skoog I, Davidsson P, Aevansson Ó, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: A population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 15(3):169–76.
61. Apátiga-Pérez R, Soto-Rojas LO, Campa-Córdoba BB, Luna-Viramontes NI, Cuevas E, Villanueva-Fierro I, et al. Neurovascular dysfunction and vascular amyloid accumulation as early events in Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*. Springer. 2022; 37:39–50.
62. Llibre-Guerra JJ, Li Y, Schindler SE, Gordon BA, Fagan AM, Morris JC, 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).
63. Chaudhury S, Brookes KJ, Patel T, Fallows A, Guetta-Baranes T, Turton JC, et al. Alzheimer's disease polygenic risk score as a predictor of conversion from mild-cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2019; 9(1).
64. Valerio D, Raventos H, Schmeidler J, Beerl MS, Villalobos LM, Bolaños-Palmieri P, et al. Association of apolipoprotein E-e4 and dementia declines with age. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 22(10):957–60.
65. Weldon Furr J, Morales-Scheiing D, Manwani B, Lee J, McCullough LD. Cerebral Amyloid Angiopathy, Alzheimer's Disease and MicroRNA: miRNA as Diagnostic

- Biomarkers and Potential Therapeutic Targets. *NeuroMolecular Medicine*. Springer. 2019; 21:369–90.
66. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd. 2021; 20:930–42.
 67. Nantachai G, Vasupanrajit A, Tunvirachaisakul C, Solmi M, Maes M. Oxidative stress and antioxidant defenses in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd. 2022; 79.
 68. Parodi-Rullán RM, Javadov S, Fossati S. Dissecting the crosstalk between endothelial mitochondrial damage, vascular inflammation, and neurodegeneration in cerebral amyloid angiopathy and alzheimer's disease. *Cells*. 2021; 10(11).
 69. Katsi V, Marketou M, Maragkoudakis S, Didagelos M, Charalambous G, Parthenakis F, et al. Blood–brain barrier dysfunction: the undervalued frontier of hypertension. *Journal of Human Hypertension*. Springer Nature. 2020; 34:682–91.
 70. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Bracho-Vela LA, Yeveirino-Castro SG, Ávila-Funes JA. Association of vitamin D with mild cognitive impairment and Alzheimer's Dementia in older mexican adults. *Rev Invest Clin*. 2019; 71(6):381–6.
 71. Soto-Rojas LO, Pacheco-Herrero M, Martínez-Gómez PA, Campa-Córdoba BB, Apátiga-Pérez R, Villegas-Rojas MM, et al. The neurovascular unit dysfunction in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2021; 22:1–27.
 72. Sharma C, Woo H, Kim SR. Addressing Blood–Brain Barrier Impairment in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. MDPI. 2022; 10.
 73. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. 2022; 12.
 74. Kempuraj D, Ahmed ME, Selvakumar GP, Thangavel R, Dhaliwal AS, Dubova I, et al. Brain Injury–Mediated Neuroinflammatory Response and Alzheimer's Disease. *Neuroscientist*. SAGE Publications Inc. 2020; 26:134–55.

75. Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHBM, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*. 2022; 18(1):10–28.
76. Tanaka M, Saito S, Inoue T, Satoh-Asahara N, Ihara M. Potential therapeutic approaches for cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2020; 21.
77. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nature Reviews Neurology*. Nature Research. 2020; 16:30–42.
78. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011; 7(3):263–9.
79. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc. 2018; 14:535–62.
80. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021; 21(4):1–10.
81. Graff-Radford J, Jones DT, X Yong KX, Schott FRCP JM, Graff-Radford J, X Yong KX, et al. Department of Neurology New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [Internet]. *Lancet Neurol*. 2021; 20. Disponible en: www.thelancet.com/neurology
82. Reisberg B, Vadukapuram R, Kenowsky S. The Global Deterioration Scale (GDS). In: Benoist Chloé, Weidner Wendy, editors. *World Alzheimer Report 2022 Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support*. Alzheimer's Disease International; 2022:44–6.
83. Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc. 2018; 14:1505–21.

84. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(8):757–63.
85. Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. John Wiley and Sons Inc. 2022; 18:159–77.
86. Song A, Johnson N, Ayala A, Thompson AC. Optical coherence tomography in patients with alzheimer's disease: What can it tell us? *Eye and Brain*. Dove Medical Press Ltd. 2021; 13:1–20.
87. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res*. 2017; 14(11).
88. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2018; 136:821–53.
89. Giudici KV, De Souto Barreto P, Guyonnet S, Li Y, Bateman RJ, Vellas B. Assessment of Plasma Amyloid- β 42/40 and Cognitive Decline among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12).
90. Chen T Bin, Lee YJ, Lin SY, Chen JP, Hu CJ, Wang PN, et al. Plasma A β 42 and Total Tau Predict Cognitive Decline in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep*. 2019; 9(1).
91. Engelborghs S. Clinical indications for analysis of Alzheimer's disease CSF biomarkers. In: *Revue Neurologique*. 2013:709–14.
92. Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's Disease. *Pharmacological Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2020; 72:528–42.
93. Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press. 2018; 62:1199–209.
94. Neselius S, Brisby H, Theodorsson A, Blennow K, Zetterberg H, Marcusson J. Csf-biomarkers in olympic boxing: Diagnosis and effects of repetitive head trauma. *PLoS One*. 2012; 7(4).

95. Allegri RF, Chrem Mendez P, Russo MJ, Cohen G, Calandri I, Campos J, et al. Biomarkers of Alzheimer disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America. *Neurología*. 2021; 36. Disponible en: www.elsevier.es/neurologia
96. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal Fluid tau/-Amyloid 42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults [Internet]. *Arch Neurol*. 2007; 64. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/>
97. Monge-García V, Llorca-Tolón L, Gasparini-Berenguer R, Monge-Argilés JA. Role of the A β 1-42/A β 1-40 ratio in the concept 'Alzheimer's disease contributes to mild cognitive impairment.' *Rev Neurol*. 2021; 72(11):371–6.
98. Chu LW, Shea YF, Ha J. Validation of AD-CSF-Index in Chinese Patients with Alzheimer's Disease and Nondemented Controls. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015; 30(5):522–6.
99. Kurz A, Lautenschlager N. The Ethics of Biomarker-Based Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. In: Pernecky R, editor. *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease*. New York. 2016:249–58.
100. López-Cuevas R, Baquero-Toledo M, Cuevas-Jiménez A, Martín-Ibáñez N, Pascual-Costa R, Moreno-Monedero MJ, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *Neurología*. 2023; 38(4):262–9.
101. Lee SAW, Sposato LA, Hachinski V, Cipriano LE. Cost-effectiveness of cerebrospinal biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017; 9(1).