

# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DEL  
ALZHEIMER, UN FENÓMENO MUNDIAL

BERREZUETA HERRERA MARIA FERNANDA  
MÉDICA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DEL  
ALZHEIMER, UN FENÓMENO MUNDIAL

BERREZUETA HERRERA MARIA FERNANDA  
MÉDICA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER, UN  
FENÓMENO MUNDIAL

BERREZUETA HERRERA MARIA FERNANDA  
MÉDICA

ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO

MACHALA, 26 DE OCTUBRE DE 2022

MACHALA  
26 de octubre de 2022

# Incidencia y prevalencia de la enfermedad del alzheimer, un fenómeno mundial

*por* María Fernanda Berrezueta Herrera

---

**Fecha de entrega:** 17-oct-2022 09:11p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1925487925

**Nombre del archivo:** alencia\_de\_la\_enfermedad\_del\_alzheimer,\_un\_fen\_meno\_mundial.docx (24.38K)

**Total de palabras:** 3385

**Total de caracteres:** 17284

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, BERREZUETA HERRERA MARIA FERNANDA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER, UN FENÓMENO MUNDIAL, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

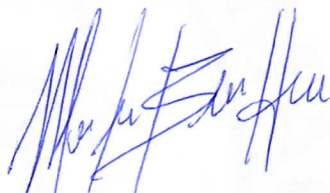
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de octubre de 2022



BERREZUETA HERRERA MARIA FERNANDA  
0706428224

# INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER, UN FENÓMENO MUNDIAL

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad del alzheimer (EA) es considerada una entidad neurodegenerativa cuya evolución es larga debido a que su inicio es silencioso y ocurre décadas antes de que se presenten los síntomas, avanzando con el pasar del tiempo comprometiendo de a poco la cognición de la persona afectada.

**Objetivo:** Determinar la incidencia y prevalencia de la enfermedad del alzheimer, abarcando aspectos importantes de esta patología.

**Metodología:** Mediante un estudio descriptivo que se realizó a través de una revisión bibliográfica, seleccionando artículos científicos publicados en los últimos cinco años, los cuales fueron buscados en bases de datos como: Scielo, Elsevier, PubMed y Scholar Google.

**Conclusión:** En Ecuador, el alzheimer no ha sido investigado ampliamente por lo que, al momento no se dispone por parte del Ministerio de Salud Pública alguna cifra oficial sobre la incidencia y la prevalencia en el país, siendo de vital importancia que el Estado ecuatoriano se preocupe por estudiar esta enfermedad.

**Palabras Claves:** Alzheimer, incidencia, prevalencia, criterios diagnósticos, biomarcadores

# INCIDENCE AND PREVALENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE, A GLOBAL PHENOMENON

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is considered a neurodegenerative entity whose evolution is long because its onset is silent and occurs decades before symptoms occur, advancing over time, gradually compromising the cognition of the affected person.

**Objective:** Determine the incidence and prevalence of alzheimer's disease, covering important aspects of this pathology.

**Methodology:** Through a descriptive study that was carried out through a bibliographic review, selecting scientific articles published in the last five years, which were searched in databases such as: Scielo, Elsevier, PubMed and Scholar Google.

**Conclusion:** In Ecuador, alzheimer's has not been extensively researched so, at the moment no official figure on the incidence and prevalence in the country is available from the Ministry of Public Health, it is of vital importance that the Ecuadorian State is concerned with studying this disease.

**Keywords:** Alzheimer, incidence, prevalence, diagnostic criteria, biomarkers

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
DESARROLLO	6
Antecedentes	6
Incidencia y Prevalencia	6
Criterios Diagnósticos	9
Papel de los Biomarcadores en la Enfermedad del Alzheimer	13
CONCLUSIÓN	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 11.	10
Tabla 2. Criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales V.	11
Tabla 3. Criterios propuestos por Dubois y otros autores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.	12



## **GLOSARIO DE SIGLAS**

**EA:** Enfermedad del Alzheimer

**NINCDS/ADRDA:** Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y de Comunicación/Asociación de Accidentes Vasculares, Alzheimer y Enfermedades Relacionadas

**DSM IV:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Cuarta Edición

**APOE e4:** Apolipoproteína e4

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**EEG:** Electroencefalograma

**TC:** Tomografía computarizada

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**A $\beta$ :** Péptido  $\beta$ -amiloide

**APP:** Proteína precursora de amiloide

**PSEN1:** Presenilina 1

**PSEN2:** Presenilina 2

**NIA-AA:** Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer

**FDG:** Fluoro-D-Glucosa

**LTL:** Longitud de los telómeros de leucocitos

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del alzheimer es considerada una entidad neurodegenerativa cuya evolución es larga debido a que su inicio es silencioso y ocurre décadas antes de que se evidencie la sintomatología, avanzando con el pasar del tiempo comprometiendo de a poco la cognición de la persona afectada.(1)

La población anciana a nivel mundial ha ido en crecimiento debido a que ha disminuido la mortalidad en este grupo etario y han mejorado las condiciones de vida, por tal razón el número de personas afectadas por esta patología ha aumentado, representando entre el 50 al 75% de los casos. El Global Burden Disease Study demostró que entre los años de 1990 al 2013, la EA se encuentra entre las 50 causas de mortalidad (2) y después de los 65 años su prevalencia se duplicaría aproximadamente cada 5 años.(3)

La Organización Mundial de la Salud ha reconocido a la EA como una prioridad de la salud pública; a nivel mundial aproximadamente 50 millones de individuos tienen demencia, de los cuales un 60% a 70% tienen alzheimer; mientras que en América un 6,5% a 8,5% de los adultos mayores a 60 años tienen EA, teniendo como expectativa que estos valores en 20 años se duplicarán.(4) Se estima que para el 2030 sean 82 millones de adultos y para 2050 las personas con esta enfermedad lleguen a 152 millones.(5)

Según el Ministerio de Inclusión Económica y Social el promedio de la esperanza de vida aumentó en el Ecuador de 77,6 a 83,5 años.(6) En el portal web de la Junta de Beneficencia de Guayaquil menciona que en el país se calcula que aproximadamente 120 mil personas tienen alzheimer.(5) Entre las causas principales de mortalidad femenina se redacta que 311 mujeres formaron parte de las defunciones registradas en el 2016.(7)

El avance característico de esta patología provoca que los pacientes con EA se vuelvan netamente dependientes de un familiar o cuidador que está con ellos ayudándoles en sus rutinas diarias, lo que representa una gran carga que es significativa para las familias, los cuidadores y para el Sistema Nacional de Salud; esto es debido a que la mayoría de los pacientes terminan siendo hospitalizados por algún deterioro en su salud.(4) Cabe destacar que en el país no se cuenta con centros especializados en el cuidado de las personas con EA.(5)

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es determinar la incidencia y prevalencia de la enfermedad del alzheimer, abarcando aspectos importantes de esta patología.

## **DESARROLLO**

### **Antecedentes**

Transcurría el año 1907, cuando se publicó un estudio realizado por el patólogo y psiquiatra alemán Alois Alzheimer, su publicación se basaba en un caso sobre una paciente de 51 años que presentó un cuadro clínico de cuatro años y seis meses de duración aproximadamente caracterizado por demencia con grave desorientación y alucinaciones.(8)

Después del fallecimiento de la paciente en 1906, el doctor realizó el estudio microscópico del cerebro, encontrando lesiones cuya forma de conglomerados los cuales denominó ovillos neurofibrilares coexistiendo con las placas seniles.(8) Posteriormente, Alois Alzheimer prosiguió estudiando cinco casos más sobre esta enfermedad.(9)

En 1910 falleció su segundo paciente y en el estudio de su cerebro observó que presentaba cambios similares a los observados en su primer caso. La presentación de su caso no fue bien recibida, pero años después, por sugerencia del famoso psiquiatra Emil Kraepelin, pasó a denominarse Enfermedad del Alzheimer, siendo utilizada en el año 1920 por la mayoría de importantes científicos. (9)

Hacia 1984 en Estados Unidos de Norteamérica se realizó una conferencia con el fin de determinar los criterios para el diagnóstico de la EA siendo los criterios del NINCDS/ADRDA, usados actualmente en la mayoría de países.(8)

### **Incidencia y Prevalencia**

Un estudio realizado por Wolters y colaboradores sobre la incidencia del alzheimer publicado en el 2019, el cual incluyó 49.202 participantes mayores a 65 años de los cuales 4.253 habían desarrollado demencia hasta la fecha; siendo evaluados a través de los criterios diagnósticos basados en el DSM IV y los del NINCDS/ADRDA; obteniendo como resultados que la incidencia de la demencia se redujo en un 13% por cada década durante las últimas tres décadas. Según los análisis de los datos de estudio se podría destacar que 15 millones menos de personas desarrollarán demencia para 2040.(10)

En el trabajo realizado por Weuve y colaboradores en 2018, incluyeron participantes en su estudio que empezó en 1993; la mayoría sujetos negros que blancos que radicaban en una región en el lado sur de Chicago, Illinois; los cuales tenían 65 años o más, posteriormente se inscribieron más personas que cumplieron 65 años; dando un total de 10.802 participantes; siendo evaluados a través de entrevistas realizadas en cada uno de los hogares de los

individuos valorando su función cognitiva, obteniendo que los sujetos negros tuvieron peor desempeño en sus pruebas cognitivas.(11)

Se realizó el diagnóstico de EA a través de los criterios diagnósticos del NINCDS/ADRDA dando como resultado que la prevalencia entre los participantes negros fue del 19.9% en comparación con los participantes blancos que fue del 8.2%; mientras que hubo 58 casos de incidencia por cada 1000 personas negras. Otro dato importante del estudio fue que destacó la probabilidad de que los individuos negros portaban un alelo APOE e4.(11)

Las diferencias que se evidencian es debido al entorno físico, económico y social por su raza o etnia, lo cual conlleva a un aumento de condiciones que afectan la salud de la población negra o afroamericana.(12)

Rajan junto a otros autores realizaron un artículo sobre la prevalencia e incidencia de la EA en dónde se seleccionó 2974 participantes obteniendo que la prevalencia fue dos veces más en los afroamericanos que los europeos americanos, 27% frente a 13.3% respectivamente; mientras que la prevalencia por edad aumentó de un 3.2% entre 65-74 años a un 52.1% en mayores a 85 años. Para los años 1998 a 2000 fue de 16.5%, en 2007 a 2009 fue de 13% y en el 2010 a 2012 fue de 14.7%, esto refleja que ha existido una disminución con respecto a los valores de la prevalencia a lo largo de esos años. Con respecto a la incidencia fue del 3.9% para los afroamericanos y 2.1% en los europeos americanos. En los años 1998 a 2000 fue del 2.8% y en 2010 a 2012 fue del 2.2%, esto detalla que ha ocurrido una disminución de los valores de incidencia.(13)

Clifford junto a su grupo de trabajo publicaron una investigación sobre la EA y su prevalencia definida biológicamente a través del uso de biomarcadores en lugar de criterios diagnósticos convencionales, por lo cual realizaron una comparación entre estas dos entidades. En el estudio se incluyeron aproximadamente 3000 personas de 60 años o más, los cuales fueron evaluados cada 15 meses, el diagnóstico se basó en los criterios del DSM IV y en estudios de imagen tales como la tomografía por emisión de positrones con Pittsburgh Compound B y PET-tau con Flortaucipir; evidenciando que la prevalencia de la EA definida por biomarcadores es 3 veces mayor que la EA definida por los criterios diagnósticos, obteniendo los siguientes resultados: en las mujeres de 70 años fue del 10% frente al 1%, a los 85 años fue del 33% frente al 10%; mientras que, en los hombres de 70 años fue del 9% frente al 1% y a los 85 años fue del 31% frente al 9% respectivamente.(14)

En una investigación realizada por Trevisan y colaboradores detallaron que la EA está asociada con dos tipos de prevalencia: esporádica y familiar; siendo la esporádica el tipo más

frecuente y que prevalece a partir de los 65 años, caso contrario con la familiar que aparece de manera precoz. De tal manera, que la prevalencia está aumentando debido a la disminución de la mortalidad en la mayoría de países y al aumento de la esperanza de vida.(15) Brookmeyera junto a sus coautores redactaron un trabajo sobre la prevalencia de la EA en el cual estimaron que para el 2060 la prevalencia crecerá a 9.30 millones.(16)

En la revisión realizada por Hendricks y otros autores, en la sección sobre la enfermedad del alzheimer señalaron que veinte estudios abarcaban sobre la prevalencia de EA, aclarando que 3 estudios pertenecían al grupo de 35 a 39 años y 14 estudios pertenecían al grupo de 60 a 64 años; obteniendo como resultado que la prevalencia por edad fue de 41.1 por 100.000 habitantes en todo el mundo. También se estableció que en Europa fue de 54.1 por 100.000 habitantes y en los Estados Unidos fue de 31.8 por 100.000 habitantes.(17)

Según Niu en su investigación, redactó que la prevalencia en Europa fue del 5.05%, siendo en hombre un 3.31% y en mujeres un 7.13%; con respecto a los grupos etarios: a los 65-74 años fue de 0.97%, a los 75-84 años fue del 7.66% y más de 85 años fue del 22.53%. Con esto, se evidencia que a más edad aumenta la prevalencia y es mayor en mujeres.(2)

Mientras que la incidencia oscila de 11 por cada 1000 habitantes. Anualmente en las mujeres: 13 x 1000 habitantes, en los hombres: 7 x 1000 habitantes. En el grupo de edad comprendido de entre 65 a 74 años: 3 x 1000 habitantes; en el comprendido entre 75 a 84 años: 13 x 1000 habitantes y en el de mayor a 85 años: 35 x 1000 habitantes. Esto refleja que la incidencia aumenta con la edad y en mujeres.(2)

En China un estudio detalló que en el 2010 la prevalencia fue del 1.27% en personas de 65 a 69 años y del 18.54% en personas de 85 y 89 años; mientras que, en la incidencia en individuos de 60 años o más fue del 6.3 x 1000 habitantes. El valor de la prevalencia en Japón fue del 7% en adultos de 65 años o más y el de la incidencia de 6 x 1000 habitantes. En Corea del Sur la prevalencia en mayores de 65 años fue del 5.7%. Esto demuestra que al haber mejorado las circunstancias de la vida de los adultos ha significado un aumento de los adultos mayores lo que provoca un incremento de quienes padecen EA.(2)

Un documento emitido este año por la Asociación de Alzheimer considera que 6.5 millones de norteamericanos mayores de 65 años vivirán con demencia, 4 millones son mujeres y 2.5 millones son hombres, para 2025 habrá un aumento de un 6.7% aproximadamente y para 2050 alrededor de 14 millones personas tendrán alzheimer. (12,18)

## **Criterios Diagnósticos**

Los criterios diagnósticos forman parte del diagnóstico para la enfermedad del Alzheimer, sufriendo cambios favorables con el pasar de los años y con la actualización de información sobre esta patología para así permitir un diagnóstico temprano.(3)

Entre los criterios diagnósticos están los primeros establecidos en la conferencia en EEUU de 1984 del NINCDS/ADRDA(19):

Dentro de los 6 apartados que componen estos criterios, con respecto al primero que hace alusión al criterio clínico de una probable EA, en el cual se establece la demencia por un examen clínico y se documenta con el uso del Mini Mental Test de Folstein y se confirma con pruebas neuropsicológicas; un déficit cognitivo en dos áreas o más; el paciente presente de manera progresiva un empeoramiento de su memoria y de sus funciones cognitivas; que el inicio se dé entre los 40 a 90 años y que no existan otras enfermedades cerebrales que puedan explicar la pérdida de memoria.(19)

En el segundo que es sobre el diagnóstico probable de una EA, el paciente tiene afasia, apraxia y agnosia; también un deterioro al momento de realizar sus actividades cotidianas y presenta alteraciones de su conducta; que existan antecedentes familiares y que en los resultados de las pruebas realizadas exista evidencia alguna de atrofia cortical y que su progresión sea documentada.(19)

El tercero hace mención a las características clínicas las cuales ayudan al diagnóstico probable de EA cuando ya se ha descartado otras patologías las cuales podrían causar demencia; tales como las mesetas que ocurren durante la enfermedad y los síntomas que se asocian a esta patología de larga duración como insomnio, depresión, alucinaciones, pérdida de peso, incontinencia y arrebatos.(19)

En el cuarto se describen características que hace poco probable un diagnóstico de EA son el inicio repentino, que se presenten signos neurológicos en un corto período de tiempo y que al iniciar la enfermedad el paciente sufra de eventos cerebrovasculares o ataques epilépticos.(19)

El quinto detalla los criterios para una posible EA en ausencia de otras alteraciones a nivel neurológico, psiquiátrico o sistémico que puedan causar demencia pero que no son consideradas como causa.(19)

En el último apartado que establece un diagnóstico definitivo de EA es la suma de los criterios del penúltimo apartado más el resultado histopatológico obtenido.(19)

En la Clasificación Internacional de Enfermedades en su edición 11 publicada en el 2022, la codificación usada para la enfermedad de Alzheimer es la siguiente (20):

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 11.

6D80 Demencia debido a enfermedad de Alzheimer
6D80.0 Demencia debido a enfermedad de Alzheimer con inicio temprana  Demencia debido a enfermedad de Alzheimer en qué síntomas emerge antes de la edad de 65 años. Es relativamente raro, representando menos de 5% de todos los casos, y puede ser genéticamente determinado (autosomal enfermedad de Alzheimer dominante). La presentación clínica puede ser similar a casos con inicio más tardía, pero una proporción significativa de casos manifiesta síntomas atípicos, con relativamente menos déficits de memoria severos.
6D80.1 Demencia debido a enfermedad de Alzheimer con inicio tardía  Demencia debido a la enfermedad de Alzheimer que se desarrolla en la edad de 65 años o encima. Este es el patrón más común, representando más del 95% de todos los casos.
6D80.2 Alzheimer demencia de enfermedad, tipo mixto, con cerebrovascular  Demencia debido a enfermedad de Alzheimer y concomitante enfermedad cerebrovascular.
6D80.3 Alzheimer demencia de enfermedad, tipo mixto, con otro nonvascular  Demencia debido a enfermedad de Alzheimer con otra patología concomitante, no incluyendo enfermedad cerebrovascular.
6D80.Z Demencia debido a enfermedad de Alzheimer, al inicio desconocida o no especificada.

**Fuente:** Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad. [Internet]. 2022.(21)

En la Clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales V, la codificación es la siguiente (22):

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales V.

Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer (337)	
	Probable trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Alzheimer
	Nota: Codificar en primer lugar 331.0 (G30.9) la enfermedad de Alzheimer
294.11 (F02.81)	Con alteración del comportamiento
294.10 (F02.80)	Sin alteración del comportamiento
331.9 (G31.9)	Posible trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Alzheimer
331.83 (G31.84)	Trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer

**Fuente:** American Psychiatric Association. Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. [Internet]. 2014.(22)

En un estudio publicado en 2007 por Dubois y otros autores revisaron los criterios diagnósticos proponiendo nuevos criterios que tenían como propósito detectar la enfermedad del Alzheimer en las etapas más tempranas; teniendo como principal criterio el cual consiste en la falla de memoria episódica la cual aparece de manera temprana en la enfermedad, además incluyeron criterios de apoyo que se basan en biomarcadores. Por lo tanto, el criterio



principal más la presencia de uno de los criterios de apoyo es indicativa de esta patología. A continuación, se detallan los criterios propuestos por Dubois y otros autores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (1):

**Tabla 3.** Criterios propuestos por Dubois y otros autores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

<p>Criterios principales para el diagnóstico de EA (Obligatorio)</p>	<p>(A) Falla de memoria episódica temprana representada por una disfunción de memoria gradual o progresiva al inicio de la enfermedad, informada por el paciente o la familia, con una duración mayor a seis meses. Asociado con evidencia objetiva de disminución significativa en la memoria episódica a través de pruebas (memoria diferida).</p>
<p>Criterios de apoyo para el diagnóstico de EA (Al menos uno presentes)</p>	<p>(B) Pérdida de volumen del hipocampo, corteza entorrinal, amígdala u otras estructuras mesial-temporales, evidenciada por resonancia magnética nuclear.</p>
	<p>(C) Anormalidad en los biomarcadores del LCR tales como</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajas concentraciones de A<math>\beta</math>;</li> <li>- Aumento de las concentraciones de t-tau o p-tau;</li> <li>o</li> <li>- Una combinación de los tres.</li> </ul>
	<p>(D) Patrón metabólico específico evidenciado por PET como hipometabolismo de glucosa en regiones parietales temporales bilaterales.</p>

(E) Mutaciones genéticas familiares autosómicas dominantes en los cromosomas 21 (APP), 14 (PSEN1) o 1 (PSEN2).
--

**Fuente:** Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, et al. *When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers.* [Internet]. 2021, Jul; 19(3): 355-64.(1)

Hacia el 2011 se actualizaron los criterios NINCDS-ARDRA dando origen a los criterios del NIA-AA, corroborando la sintomatología con la historia clínica más la evaluación del estado mental, en el cual al menos se involucra 2 de los siguientes apartados (23):

El paciente tiene problemas para recordar información o es incapaz de adquirir conocimientos.(23)

La perspicacia, el juicio y el razonamiento se encuentran alterados, por lo que no puede realizar sus actividades.(23)

La percepción está alterada, por lo que no pueden darse cuenta de las cosas que ocurren a su alrededor.(23)

Hay cambios en su lenguaje, personalidad y comportamiento, provocando dificultades para comunicarse con los demás.(23)

### **Papel de los Biomarcadores en la Enfermedad del Alzheimer**

Con el transcurrir de los años, van aumentando los conocimientos sobre los cambios que se presentan en la EA, y con ello se realiza la búsqueda de herramientas que faciliten su diagnóstico temprano, entre los cuales se destacan los biomarcadores, que fueron incluidos en los nuevos criterios diagnósticos propuestos en 2007 por Dubois.(1)

En el líquido cefalorraquídeo se analizan la A $\beta$ 42 y Tau, ya que los niveles de estos marcadores están alterados en pacientes con EA. Las concentraciones de la A $\beta$  reflejan la agregación de este péptido en las placas de amiloide, siendo reflejadas en las primeras etapas por lo que se considera como el marcador más temprano actualmente. Mientras que, las concentraciones de la Tau aumentan correlacionándose con la gravedad clínica del fallo cognitivo.(1)

La Prueba Lumipulse G $\beta$ -Amyloid Ratio (1-42/1-40) es un test que mide las concentraciones de la proteína  $\beta$ -amiloide (1-42/1-40) en el líquido cefalorraquídeo, fue diseñado para su uso en adultos a partir de los 55 años los cuales presenten deterioro cognitivo; un resultado positivo nos indica que es probable que el paciente tenga placas amiloides en su cerebro; cabe recalcar que esta prueba da un diagnóstico de amiloidosis más que de alzheimer.(24)

Con respecto a los marcadores de imagen se describe al compuesto B de Pittsburgh en Tomografía por Emisión de Positrones, tenemos que el PiB es un ligando específico de A $\beta$  se utiliza como trazador en una PET, permitiendo analizar a la A $\beta$  tanto en su carga cerebral como distribución espacial. En el caso de la Fluoro-D-Glucosa en Tomografía por Emisión de Positrones, la FDG disminuye indicando el hipometabolismo de la glucosa, también se correlaciona con mayor daño cognitivo. En el caso de la Resonancia Magnética Estructural y Funcional los signos que se pueden observar se encuentran la atrofia del lóbulo temporal medio (hipocampo) y disminución del grosor de la corteza cerebral.(1)

Referente a los marcadores genéticos, alrededor del siglo XX, se identificó tres formas genéticamente dominantes de aparición temprana de la EA como la APP y las PSEN 1 y PSEN 2. La mutación A73T de la APP lleva a la EA con lesiones cerebrovasculares. La APOE con su alelo e4 cuyas personas que la portan poseen un mayor riesgo de desarrollar a futuro la enfermedad, en especial en las mujeres.(25)

Alrededor del 25% de la población es portadora por lo menos de un alelo e4 de la APOE, teniendo un mayor riesgo de alzheimer en el futuro; se ha demostrado la positividad de PET-A $\beta$  en comparación con los no portadores; es probable también que exista un aumento de la captación de PET-tau en el hipocampo en los portadores independientemente de la carga de A $\beta$ , sugiriendo que el alelo APOE e4 podría aumentar la progresiva acumulación de tau en la EA.(26)

La longitud de los telómeros de los leucocitos en interacción con la APOE e4 ha demostrado ser el predictor genético para la EA, teniendo en cuenta que existen LTL corto, mediano y largo; resaltando que el LTL corto se asoció con una mayor incidencia de EA en los no portadores de APOE e4, siendo un fuerte predictor de este grupo de personas.(27)

En los marcadores en sangre, se ha estudiado a la A $\beta$  en plasma la cual puede ser cuantificada a través de espectrometría de masas e inmunoensayos ultrasensibles automatizados, las formas truncadas en sus terminaciones específicas ya sea de longitud completas o menos definidas de estos péptidos como A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ x-42 o A $\beta$ x-40. La relación de A $\beta$ 42/40 en plasma disminuyó aproximadamente un 20%, asociándose con

individuos que presentan deterioro cognitivo y riesgo de progresar a EA; sin embargo, para poder diferenciar de otros tipos de demencia su valor diagnóstico no ha sido establecido aún.(28)

Tau en plasma al igual que la A $\beta$  es medida a través de espectrometría de masas e inmunoensayos, posee más de 70 sitios de modificación postraducciona, entre los cuales pTau181, pTau217, pTau217 o pTau231, siendo la pTau181 la más relacionada con los niveles aumentados en la EA, además la pTau217 comienza a aumentar sus valores unos 20 años antes del inicio de la enfermedad; no obstante, la pTau231 diferencia la EA de otras demencias considerándose como marcador temprano de esta patología antes de su inicio.(28)

La luz de neurofilamento es una proteína de andamiaje axonal y una de los neurofilamentos centrales en el sistema nervioso central, siendo un próspero marcador para las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias, además que se lo puede usar como indicador del proceso degenerativo en pacientes con síntomas psiquiátricos; sin embargo, su valor aumenta con la edad resultando complicada su interpretación.(28)

Mientras que la proteína ácida fibrilar glial forma parte de la composición del citoesqueleto de los astrocitos, evidenciándose una astrocitosis reactiva en la EA a través de inmunoensayos ultrasensibles; por lo tanto, sus valores, aunque se eleven no son indicadores solo de EA sino de otras demencias.(28)

En América Latina, los países que tienen acceso a los biomarcadores en LCR, PET-A $\beta$  y PET-tau son Argentina, Colombia y México; mientras que, Perú tiene acceso a ellos mediante ensayos clínicos con drogas procesando muestras de LCR.(29)

## **CONCLUSIÓN**

En Ecuador, el alzheimer no ha sido investigado ampliamente por lo que al momento no se dispone por parte del Ministerio de Salud Pública alguna cifra oficial sobre la incidencia y la prevalencia en el país, siendo de vital importancia que el Estado Ecuatoriano se preocupe por estudiar esta enfermedad.

Los criterios diagnósticos son útiles para realizar el diagnóstico de un paciente con alzheimer, sin embargo, su valoración ya involucra una alteración en la parte cognitiva del paciente; por lo que, el implementar los biomarcadores en el país sería de gran utilidad y beneficio para la ciudadanía ecuatoriana.

Con la llegada de los biomarcadores brindan una mirada diferente con respecto a la enfermedad del alzheimer, debido a que se observa su patogenia desde un punto de vista dinámico ya que los procesos patológicos han tenido lugar mucho tiempo antes de que se diagnostique clínicamente, respaldando una vez más la necesidad de actuar terapéuticamente precoz antes de que aparezca el fallo cognitivo que afecta la vida del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. Focus [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Sep 24];19(3):355–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.focus.19305>
2. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Oct 5];32(8):523–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316300032>
3. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Sep 22];25(1):59–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13439>
4. Mendoza Aguilar AA, Vásquez Cedeño DA. Tasa de Hospitalización Según Comorbilidades en Pacientes con Alzheimer en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.pdf. Revista Ecuatoriana de Neurología [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 5];27(3):31–5. Available from: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2019/04/2631-2581-rneuro-27-03-00031.pdf>
5. Junta de Beneficiencia de Guayaquil. El Alzheimer una enfermedad que no debe quedar en el olvido.pdf [Internet]. Junta de Beneficiencia de Guayaquil. 2020 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.juntadebeneficiencia.org.ec/prensa/boletines-de-prensa/3634-el-alzheimer-una-enfermedad-que-no-debe-quedar-en-el-olvido>
6. Saludsa. El alzheimer en Ecuador ¿cómo prevenirlo? [Internet]. Saludsa. 2020 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://blog.saludsa.com/alzheimer-ecuador-como-prevenirlo>
7. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Compendio Estadístico 2016.pdf [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2016 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio%202016%20DIGITAL.pdf>
8. Peña-Casanova J. Enfermedad de Alzheimer Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos [Internet]. Fundación-La-Caixa, editor. 1999 [cited 2022 Oct 5]. Available from: [https://fiapam.org/wp-content/uploads/2012/10/Enfermedad\\_Alzheimer\\_de\\_diagnostico\\_a\\_terapia.pdf](https://fiapam.org/wp-content/uploads/2012/10/Enfermedad_Alzheimer_de_diagnostico_a_terapia.pdf)

9. Fundación Alzheimer España. Quien es Alois Alzheimer [Internet]. Fundación Alzheimer España. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <http://www.alzfae.org/fundacion/164/alois-alzheimer>
10. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States. *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2022 Sep 22];95(5):e519–31. Available from: <http://n.neurology.org/content/95/5/e519.full>
11. Weuve J, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Rajan KB, Beck T, Aggarwal NT, et al. Cognitive Aging in Black and White Americans: Cognition, Cognitive Decline, and Incidence of Alzheimer Disease Dementia. *Epidemiology* [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Sep 22];29(1):151–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000747>
12. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures [Internet]. Alzheimer's Association; 2022 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
13. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA. Prevalence and incidence of clinically diagnosed Alzheimer's disease dementia from 1994 to 2012 in a population study. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Sep 22];15(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.216>
14. Jack CR, Thorneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, et al. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Oct 5];76(10):1174–83. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2737282>
15. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Biomed Research International* [Internet]. 2019 Jun 16 [cited 2022 Oct 5];2019:9171424. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9171424>
16. Brookmeyer R, Abdalla N, Kawas CH, Corrada MM. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Oct 5];14(2):121–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.10.009>
17. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, et al.

- Global Prevalence of Young-Onset Dementia. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021 Jun 19 [cited 2022 Oct 11];78(9):1080–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2161?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jamaneurol.2021.2161](http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2161?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaneurol.2021.2161)
18. Zargoski N. New Report Suggests Alzheimer's Prevalence May Triple by 2050 [Internet]. American Psychiatric Association. 2018 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2018.4b22>
  19. Fundación Alzheimer España. Pautas para su diagnóstico [Internet]. Fundación Alzheimer España. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <http://www.alzfae.org/fundacion/153/pautas-diagnostico>
  20. Organización Mundial de la Salud. La CIE-11 ya está oficialmente en vigor para el registro y notificación nacional e internacional de de las causas de enfermedad, muerte y otras más [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2022 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release#:~:text=La%20Clasificaci%C3%B3n%20Internacional%20de%20Enfermedades,y%20es%20ahora%20totalmente%20digital.>
  21. Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad. 2022 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1072662343>
  22. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5 [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
  23. López FJB, Beltrán EAL, Hurtado NB, Álvarez IVM, López-Moraila MA. Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina Clínica* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 5];2(2):57–73. Available from: <https://www.medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/download/58/53/137>
  24. Zagorski N. FDA Clears First In Vitro Assay to Improve Alzheimer's Diagnosis [Internet]. American Psychiatric Association. 2022 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2022.08.7.15>
  25. Rossini PM, Di I, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, et al. Early diagnosis of



- Alzheimers disease- the role of biomarkers including advance EEG signal analysis. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2022 Oct 5];131(6):47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245720300870>
26. Gharbi-Meliani A, Dugravot A, Sabia S, Regy M, Fayosse A, Schnitzler A, et al. The association of APOE  $\epsilon$ 4 with cognitive function over the adult life course and incidence of dementia: 20 years follow-up of the Whitehall II study. *Alzheimer's Research & Therapy* [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2022 Oct 10];13(1):5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-020-00740-0>
  27. Hackenhaar FS, Josefsson M, Adolfsson AN, Landfors M, Kauppi K, Hultdin M, et al. Short leukocyte telomeres predict 25-year Alzheimer's disease incidence in non-APOE  $\epsilon$ 4-carriers. *Alzheimer's Research & Therapy* [Internet]. 2021 Jul 15;13(1):130. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-021-00871-y>
  28. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet* [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2022 Oct 5];21(1):26. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00361-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00361-6/fulltext)
  29. Custodio N. Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Revista de Neuropsiquiatría* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2022 Oct 5];81(2):55–55. Available from: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3330>