

Avances clínicos y de investigación para la prevención de la demencia: Biomarcadores y signos tempranos

Clinical and Research Advances in Dementia Prevention: Biomarkers and Early Signs

Víctor Alfonso Sanches Quintana¹, Sebastián Gómez Tellez¹, Mariana Lizeth Junco Muñoz²

¹ Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chavez", Universidad Michoacán de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH). ² Facultad de Psicología, UMSNH.

Contacto: mariana.junco@umich.mx

Resumen. Las patologías que presentan deterioro cognitivo, como lo es la enfermedad de Alzheimer, son algunas de las principales causas de morbilidad en población adulta. Además, su incidencia aumenta con el envejecimiento. El incremento de la población adulta mayor impulsa la búsqueda de métodos eficaces para la detección oportuna de la susceptibilidad a desarrollar demencia. La búsqueda de un diagnóstico diferencial en estadios preclínicos, requiere técnicas que contemplen parámetros fisiológicos, morfológicos y conductuales, ya que actualmente el diagnóstico se realiza en primera instancia a través de criterios clínicos. En México la observación es la principal técnica utilizada como primera aproximación al padecimiento. Realizamos una revisión sistemática de diversas técnicas, como los biomarcadores, aspectos clínicos (signos y síntomas tempranos del deterioro cognitivo) y predisposición a desarrollar demencia, proponiendo alternativas como el análisis de la actividad electroencefalográfica y la evaluación de la calidad de memoria visoespacial.

Palabras clave. Deterioro cognitivo, biomarcadores, detección oportuna.

Abstract. Cognitive disorders, such as Alzheimer's Disease, are among the leading causes of morbidity in the adult population. Furthermore, their incidence increases with aging. The growth of the older adult population drives the search for effective methods for the timely detection of susceptibility to develop dementia. The search for a differential diagnosis in preclinical stages requires techniques that encompass physiological, morphological, and behavioral parameters, as current diagnoses are initially made through clinical criteria. In Mexico, observation is the primary technique used as the first approach to the condition. We conducted a systematic review of various techniques, such as biomarkers, clinical aspects (early signs and symptoms of cognitive decline) and predisposition to develop dementia, proposing alternatives such as the analysis of electroencephalographic activity and the assessment of visuospatial memory quality.

Keywords. Cognitive impairment, biomarkers, timely detection.

Introducción.

A nivel mundial se ha reportado un incremento de la población adulta mayor de 50 años, lo que ha marcado la tendencia para desarrollar e implementar investigaciones prioritarias en el sector salud para la atención de dicha población y así amortiguar el impacto en fenómenos sociales relacionados, como lo es el económico. La Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México 2021 (ENASEM; Figura 1) estimó una población de 53 años y más, de 25.9 millones de personas: 45.6 % correspondió a hombres y 54.4 %, a mujeres, siendo las enfermedades que más afectaron a la población la hipertensión arterial (43.3 %), diabetes (25.6 %) y artritis (10.7 %). Esta transición demográfica del índice poblacional aumentó el predominio de patologías en el envejecimiento relacionadas con cambios metabólicos que interfieren en la integridad de las funciones cognitivas como la memoria. En el presente trabajo realizamos una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos Medline/PubMed y buscamos en las listas de referencias de artículos. Retomamos aquellos que muestran las opciones con las que se cuenta como biomarcadores tempranos y datos clínicos sugestivos para el desarrollo de demencia.

La demencia es un síndrome que presentan diversas patologías dentro de las contempladas en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) la Enfermedad de Alzheimer (EA, Grande G., Ch. y Fratiglioni, 2020) y asociada a padecimientos vasculares (Lopez-Vázquez et al., 2024), son los de mayor incidencia en la población y presentan un favorable manejo asociado a factores del estilo de vida (Livingston, G. et

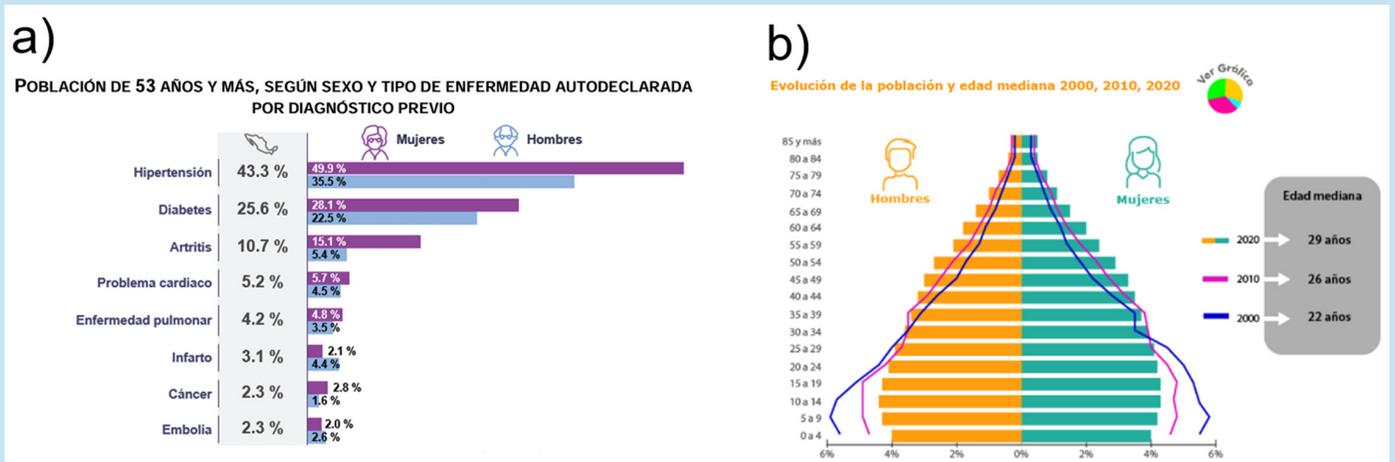


Figura 1. a) Fuente INEGI. Encuesta Nacional Sobre salud y Envejecimiento en México (ENASEM), 2021. b) Fuente INEGI. Censos de Población y Vivienda 2000, 2010 y 2020.

Barreras que demoran el diagnóstico de los problemas cognitivos

Factores relacionados con el personal de salud:

- Edad del médico
- Falta de información en relación con el centro a contactar en caso de estar ante un paciente con demencia
- Falta de conocimiento relacionado con los cuidados de pacientes con demencia.
- Duda acerca de la utilidad de un diagnóstico temprano
- Tendencia a minimizar los problemas cognitivos en pacientes mayores
- Dar prioridad a otros problemas físicos de salud
- Renuencia a hablar sobre los problemas cognitivos con la familia
- Falta de pruebas estandarizadas y desconocimiento acerca de qué pruebas utilizar
- Percepción de que estas pruebas son poco prácticas de realizar en la consulta, e inclusive desagradado al aplicarlas

Factores relacionados con el paciente:

- Baja escolaridad
- Edad (menor y mayor edad)
- Severidad de la demencia.
- Estado civil (soltero)
- Barreras de lenguaje
- No considerar el problema cognitivo como una prioridad para platicar con el médico
- Percepción de tratamientos limitados
- Miedo a la posibilidad de un diagnóstico de demencia

Factores relacionados los cuidadores

- Menor edad (más joven)
- Baja escolaridad
- Area rural
- Asumir que los cambios cognitivos son normales para la edad.
- Percepción de tratamientos limitados para el problema

Figura 2: Barreras que explican la demora en el diagnóstico temprano de la demencia, las cuales comprenden a todos los involucrados en la atención de este grupo de pacientes: personal de salud, paciente y cuidador (Gutiérrez Robledo et al., 2017).

al., 2020), si bien el riesgo de presentar la EA depende en un 60-80% de factores hereditarios siendo la detección a tiempo una ventana a la implementación de mejoras en la atención sanitaria.

Desarrollo.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro cognitivo progresivo que en etapas avanzadas que llega a impedir el funcionamiento autónomo a nivel personal y social del individuo. Las personas que presentan deterioro cognitivo leve suelen presentar cambios en la memoria, el lenguaje, el funcionamiento ejecutivo, el estado de ánimo y suele ser un proceso neurodegenerativo prodrómico de la demencia (Graff-Radford, J et al., 2021). Las modificaciones del funcionamiento y/o estructura del cerebro se propone comenzaron a cambiar hasta 20 años antes de presentar los síntomas clínicos evidentes como los olvidos, que ya interfieren en la calidad de vida y autonomía de quien la padece, por ello estos pacientes tienen un diagnóstico en una etapa avanzada de la enfermedad. En pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) el diagnóstico definitivo y certero del padecimiento se basa en el análisis post-mortem del cerebro (Bonilla-Santos, J et al. 2021).

Los biomarcadores que reflejan con precisión la patología de la EA durante la vida son a día de hoy una parte importante de los criterios de inclusión en los ensayos clínicos (Teunissen, C et al. 2022). Sin embargo, debido a su carácter invasivo y/o alto costo, su uso no se ha extendido al primer nivel de atención, donde se realizan

la mayoría de diagnósticos clínicos de demencia (Simrén, J et al. 2023). Uno de los puntos más importantes de la detección temprana es el retraso y la prevención del deterioro cognitivo mediante el estilo de vida (Livingston, Gill et al., 2020). En conjunto con fármacos modificadores de los síntomas, la prevención e intervención temprana son actualmente las estrategias más viables de manejo al padecimiento (Cope, Z et al. 2022), ya que al momento no se cuenta con un tratamiento que elimine los síntomas una vez manifestados. Se han propuesto factores del paciente y sector salud que limitan el diagnóstico temprano (Figura 2) limitando la implementación de estrategias que favorecen el manejo y evolución del padecimiento.

Los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad tienden a tener un curso más agresivo y rápido que aquellos con EA tardía y el tiempo desde el diagnóstico clínico hasta la muerte es muy variado, desde tan poco como 3 años hasta 10 años o más (Lakhman SE, 2017).

¿Cuáles son los marcadores con que se cuenta actualmente?

Apolipoproteína E. En el plasma, la apoE es la principal componente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de un grupo de lipoproteínas de alta densidad (HDL), envuelta en la redistribución de triglicéridos y colesterol en diferentes tejidos. En los humanos, el cerebro es el segundo sitio de mayor síntesis de apoE, siendo producida principalmente por astrocitos y por la microglía. Otros estudios han sugerido que,

por lo menos bajo ciertas condiciones, las neuronas humanas pueden sintetizar apoE en cantidades significativas. Comprobando el papel específico de la apoE en la formación de placas amiloides y enmarañados neurofibrilares, existen estudios que muestran que la apoE es uno de los componentes de las placas amiloides cerebrales. La apoE4 promueve la fibrillogénesis in vivo e in vitro del péptido beta-amiloide y la apoE3 se une a la proteína Tau, disminuyendo su tasa inicial de fosforilación y la formación de filamentos. Estos biomarcadores inmunológicos muestran atrofia del lóbulo temporal medial en estudios de Imagen por Resonancia Magnética (IRM), hipometabolismo cingular posterior y temporoparietal de la 18FDG-PET, depósito de β amiloide cortical a través de Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Estos biomarcadores han alcanzado validez analítica y clínica, sin embargo, la evidencia aún es insuficiente acerca de su utilidad clínica (Pardi, C et al 2017; Scheltens, P et al. 2021).

Proteína TAU. En células nerviosas sanas, la proteína Tau se encuentra normalmente en los axones, al contrario de los hallazgos en las taupatías, en las cuales esta proteína se localiza en el cuerpo celular y en las dendritas. Hay estudios que señalan que la hiperfosforilación reduce la capacidad de la Tau para estabilizar los microtúbulos, comprometiendo la dinámica microtubular, afectando el transporte intraneuronal, resultando en efectos deletéreos sobre diversos procesos celulares. Cuando la proteína se ve afectada, se altera el transporte axonal, factor vital para la mantención de la homeostasis neuronal. La hiperfosforilación de la proteína Tau favorece la formación de agregados, bloqueando el tráfico intracelular de proteínas neurotróficas y otras proteínas funcionales, resultando en pérdida o disminución en el transporte axonal o dendrítico en las neuronas. Dichos Biomarcadores se obtienen en líquido cefalorraquídeo (LCR) miden niveles de β amiloide42 en LCR, razón A β 42/p-tau y niveles de p-tau181 (Pardi, C et al 2017; Altuna, M et al. 2018).

Evaluaciones neurocognitivas. A través de pruebas de cribado como Montreal Cognitive Assessment (MOCA) que brindan una primera impresión de la integridad del funcionamiento cognitivo y/o pruebas neuropsicológicas, estas son seis pruebas para evaluar la memoria episódica, la memoria a corto plazo y el tiempo de reacción, obteniendo qué las principales características neuropsicológicas del

deterioro cognitivo son: a) aumento del tiempo de reacción que indica una desaceleración en el procesamiento de la información por parte del sistema nervioso central; b) deterioro de la memoria episódica observado en todas las pruebas, más pronunciado para la prueba de memoria verbal, lo que indica afectación bilateral de los lóbulos temporales, con predominio del hemisferio dominante (izquierdo); c) deterioro de la memoria a corto plazo que se ha correlacionado con disfunción del lóbulo frontal. Como se encontró que la memoria episódica estaba muy comprometida medir el tiempo de reacción podría ser un procedimiento útil para monitorear la evolución del deterioro (Carrillo-Mora., 2010).

Discusión.

El enfoque preventivo del deterioro cognitivo asociado a una patología neurodegenerativa radica en la detección oportuna, dando posibilidad a las intervenciones como aquellas centradas en la modulación de la necroptosis que han mostrado resultados exitosos para detener este proceso y así prevenir la progresión de la enfermedad (Balusu, S. et al., 2023). Sin embargo, dicha detección en el período pre-clínico se enfrenta a importantes limitaciones debido al alto costo y baja disponibilidad en hospitales de las técnicas como: la tomografía por emisión de positrones para identificar depósitos de amiloide, biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o los biomarcadores en sangre que podrían ofrecer una alternativa viable para un cribado más generalizado. Su implementación efectiva no sólo dependerá de los resultados de estudios más amplios, sino también de la capacidad de los sistemas de salud para integrar estos avances en sus estructuras de atención primaria y económicas (Teunissen, C et al. 2022).

Un enfoque prometedor para la detección temprana del deterioro cognitivo es el uso de tecnologías no invasivas, de bajo costo y amplia accesibilidad en el sector salud público, como el Electroencefalograma (EEG) Cuantitativo y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM). Estas técnicas ofrecen información relevante: el EEG cuantitativo mediante la medición de la potencia absoluta proporciona una resolución respecto al tiempo y funcionamiento cortical: mientras que la IRM permite identificar la integridad de las estructuras cerebrales implicadas y aproximarse a parámetros fisiológicos, lo cual representa un enfoque en desarrollo prometedor como marcadores tempranos

(Cope, Z et al. 2022). Aunque la IRM, PET y SPECT son actualmente las modalidades de neuroimagen más utilizadas en investigación del deterioro cognitivo leve, los análisis de la actividad electroencefalográfica cuantitativa tienen el potencial de convertirse en una herramienta valiosa y accesible en la detección de alteraciones sugestivas de EA y padecimientos que cursen deficiencias cognitivas como la demencia (Ahmadiéh, H et al. 2022).

Diversos estudios han investigado el impacto de la EA sobre la actividad cerebral comparando las señales EEG entre individuos sanos y pacientes sospechosos de esta patología. Han mostrado cambios al hacer la comparación de dichos grupos, como ondas de ritmos lentos, reducción de la complejidad y funcionalidad de asociaciones, y comunicación funcional desordenada entre distintas áreas cerebrales (Ahmadiéh, H et al. 2022). Los factores del estilo de vida no afectan directamente la patología de la EA, pero pueden contribuir a un resultado favorable en personas con predisposición genética. De lo dicho anteriormente, destaca el panorama hacia estudios posteriores que validen las pruebas con las que se cuenta actualmente y/o, que se investiguen alternativas que sean efectivas y al mismo tiempo accesibles al primer y segundo nivel de atención para la detección temprana de estas alteraciones cognitivas que, de acuerdo a los cambios en la distribución de la población en nuestro país, aumentarán su prevalencia en los próximos años.

Referencias

Altuna-Azkargorta, M., & Mendioroz-Iriarte, M. (2018). Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.006>

Balusu, S., Horré, K., Thrupp, N., Craessaerts, K., Snellinx, A., Serneels, L., T'Syen, D., Chrysidou, I., Arranz, A. M., Sierksma, A., Simrén, J., Karikari, T. K., Zetterberg, H., Chen, W. T., Thal, D. R., Salta, E., Fiers, M., & De Strooper, B. (2023). MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science*

Bonilla-Santos, Jasmín, Zea-Romero, Erika Yisseth, Cala-Martínez, Dorian Yisela, & González-Hernández, Alfredis. (2021). Marcadores Cognitivos, Biológicos, Anatómicos Y Conductuales Del Deterioro Cognitivo Leve Y La Enfermedad De Alzheimer. *Una Revisión Sistemática. Revista Ecuatoriana de Neurología*, 30(2), 57-67. <https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol30200057>

Carrillo-Mora, Paul. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud mental*, 33(1), 85-93. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252010000100010&lng=es&tlng=es

Cope, Z. A., Murai, T., & Sukoff Rizzo, S. J. (2022). Emerging Electroencephalographic Biomarkers to Improve Preclinical to Clinical Translation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.805063>

Farzadfar, F., Naghavi, M., Sepanlou, S. G., Moghaddam, S. S., Dangel, W. J., Weaver, N. D., ... & Mahdavi, M. M. (2022). Health system performance in Iran: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 399(10335), 1625-1645.

Gutiérrez Robledo, L. M., García Peña, M.C., Roa Rojas, P.A, Martínez Ruiz, A.(2017). La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. *Academia Nacional de Medicina de México (ANMM)*. ISBN 978-607-443-721-8

Grande, G., Qiu, Ch. y Fratiglioni, L. (2020). Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Research Reviews* 64; 101045, 1568-1637

Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, 20(3), 222-234. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30440-3)

López-Vázquez, M. A., Varela-Montes, J., Serrano-Corral, M. L., Junco-Muñoz, M. L., & Olvera-Cortés, M. E. (2024). Interacción del tratamiento y el control de la presión en el deterioro de la memoria incidental visuoespacial en pacientes con hipertensión arterial sistémica. *Archivos de cardiología de México*, 94(1), 25-32.

Hajar Ahmadiéh, & Ghassemi, F. (2022). Assessing the Effects of Alzheimer Disease on EEG Signals Using the Entropy Measure: A Meta-analysis. *Basic and Clinical Neuroscience*, 13(2), 153-164. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.1144.3>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2023). Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) 2021. <https://www.inegi.org.mx>

Lakhan, S. (2019, May 9). Alzheimer Disease: Practice Essentials, Background, Anatomy. *Medscape.com*. <https://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview>

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

Simrén, J., Elmgren, A., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2023). Fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 112, 249-281. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.09.006>

Scheltens, P. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Teunissen, C. E., Verberk, I. M. W., Thijssen, E. H., Vermunt, L., Hansson, O., Zetterberg, H., van der Flier, W. M., Mielke, M. M., & Del Campo, M. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *The Lancet. Neurology*, 21(1), 66-77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)

Pardi, P.C, Santos, G.A.A, Silva Gois, J.C, Braz Jr, R.G, & Olave, E. (2017). Biomarkers and Image Markers of Alzheimer's Disease. *International Journal of Morphology*, 35(3), 864-869.