



The Journal of Latin American

Geriatric Medicine

Volume 11 / Supplement 1 / 2025

ISSN: 2462-2958 / eISSN: 2462-4616 – www.jgeriatricmedicine.com

Indexed in: LatinRev, IMBIOMED, Latindex, MIAR, DOAJ, ERIHPLUS, EBSCO

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Clinical practice guidelines for the diagnosis
and treatment of Alzheimer's disease**

Coordinadora: Martha Eugenia Valdivia-Proa

Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, A.C.

Official Journal of the



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

The Journal of Latin American

Geriatric Medicine

Volume 11 / Supplement 1 / 2025

ISSN: 2462-2958 / eISSN: 2462-4616 – www.jgeriatricmedicine.com

Indexed in: LatinRev, IMBIOMED, Latindex, MIAR, DOAJ, ERIHPLUS, EBSCO

Full journal available online at: www.jgeriatricmedicine.com

Editor in Chief

Sara Gloria Aguilar Navarro

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán (INCMNSZ). Mexico City, Mexico*

Coeditors

J. Alberto Avila Funes

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán (INCMNSZ). Mexico City, Mexico*

Ivonne Becerra Laparra

Fundación Médica Sur. Mexico City, Mexico

Jorge Luis Torres Gutiérrez

Hospital Regional ISSSTE. León, Gto., Mexico

Mónica Tapia Hernández

Hospital Ángeles Lomas. Mexico City, Mexico

Miguel Flores Castro

Hospital Civil de Guadalajara. Jal., Mexico

Martha Eugenia Valdivia Proa

ISSSTE Monterrey. Nuevo León, Mexico

Editorial Board

Luis Miguel Gutiérrez Robledo

Instituto Nacional de Geriátria. Mexico City, Mexico

Carmen García Peña

Instituto Nacional de Geriátria. Mexico City, Mexico

Carlos D'hyver de las Deses

*Universidad Nacional Autónoma de México.
Mexico City, Mexico*

David Leal Mora

*Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.
Guadalajara, Jal., Mexico*

Jorge Reyes Guerrero[†]

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán (INCMNSZ). Mexico City, Mexico*

Editorial Committee

Ulises Pérez Zepeda

Instituto Nacional de Geriátria. Mexico City, Mexico

Juan Cuadros Moreno

Instituto Mexicano del Seguro Social. Mexico City, Mexico

Clemente Zúñiga Gil

Hospital Ángeles Tijuana. Tijuana, B.C., Mexico

Ma. del Consuelo Velázquez Alva

UAM Xochimilco. Mexico City, Mexico

Julio Díaz Ramos

*Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.
Guadalajara, Jal., Mexico*

Alejandro Acuña Arellano

*Hospital General Regional No. 251 IMSS.
Metepc, Edomex, Mexico*

Internacional Editorial Committee

Mikel Izquierdo Redín (Spain)

José Ricardo Jáuregui (Argentina)

Shapira Moises (Argentina)

Carlos Alberto Cano Gutiérrez (Colombia)

José Fernando Gómez (Colombia)

Gabriela Villalobos Rojas (Costa Rica)

Óscar Monge Navarro (Costa Rica)

José Francisco Parodi García (Peru)

Carlos Sandoval Cáceres (Peru)

Aldo Sgaravatti (Uruguay)

Official Journal of the



COLEGIO NACIONAL
DE MEDICINA
GERIÁTRICA



PERMAYER MÉXICO
www.permayer.com

The *Journal of Latin American Geriatric Medicine* is the house organ of the Colegio Nacional Mexicano de Medicina Geriátrica.

Original papers should be deposited in their electronic version through the following URL:

<https://publisher.jgeriatricmedicine.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Catalonia), Spain
permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Mexico City
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2462-2958
eISSN: 2462-4616
Ref.: 10271AMEX241

Reproductions for commercial purposes:


















Without the prior written consent of the publisher, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrievable medium or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, for commercial purposes.

The *Journal of Latin American Geriatric Medicine* is an open access publication with the Creative Commons license CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The opinions, findings, and conclusions are those of the authors. The editors and publisher are not responsible and shall not be liable for the contents published in the journal.

© 2025 Colegio Nacional Mexicano de Medicina Geriátrica. Published by Permanyer.

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Alzheimer

Alberto J. Mimenza-Alvarado¹ , Sara G. Aguilar-Navarro¹ , Amador E. Macias-Osuna² , Carolina Bernal-López³ , Martha E. Valdivia-Proa^{4,5*} , Nora Rodríguez-Pedraza⁶ , Ivonne Becerra-Laparra⁷ , Rodolfo E. Albrecht-Junghanns⁸ , Rogelio Moctezuma-Gallegos⁹ , Gilberto A. Jiménez-Castillo¹⁰ , Jorge A. Escobedo-Martínez¹¹ , Juan F. Flores-Vázquez¹² , Luis I. Corona-Sevilla^{13,14} , Abel Medina-Islas¹⁵ , Guillermo Albert-Meza¹⁶, Sandra G. Juárez-Arellano¹⁷ , María A. Samudio-Cruz¹⁸ , Zaira Medina-López¹⁹  y Sara G. Yeverino-Castro²⁰ 

¹Servicio de Geriátria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ²Dirección General, AVIX Investigación Clínica, Monterrey, Nuevo León; ³Dirección Médica, Geriaticlinic, Aguascalientes, Ags.; ⁴Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; ⁵Servicio de Geriátria, Hospital de Especialidades en Salud Mental, Secretaría de Salud, Monterrey, Nuevo León; ⁶Servicio de Imagenología, Hospital Español de México; ⁷Servicio de Geriátria, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ⁸Departamento de Geriátria, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, Pue.; ⁹Coordinación Clínica e Investigación, Desarrollos Biomédicos y Biotecnológicos de México, Ciudad de México; ¹⁰Servicio de Geriátria Neurológica, Hospital Muguerra Sur; ¹¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, Nuevo León; ¹²Dirección de Investigación Epidemiológica-Clinica; ¹³Unidad de Atención Integral, Instituto Nacional de Geriátria, Secretaría de Salud; ¹⁴Departamento de Geriátria, Hospital Ángeles Acoxpa; ¹⁵Servicio de Imagenología; ¹⁶Servicio de Neurología, Hospital Español de México; ¹⁷Servicio de Geriátria, Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud; ¹⁸División de Neurociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ¹⁹Dirección Médica, Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, IMSS Bienestar, Toluca, Estado de México; ²⁰Investigación Médica, Christus-LATAM HUB Center of Excellence and Innovation, Puebla, Pue. México

Resumen

El diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) ha presentado grandes avances en los últimos años, involucrando el uso de biomarcadores para la confirmación diagnóstica de la enfermedad. Asimismo, a más de cien años de la descripción de la enfermedad, hoy existen nuevas moléculas modificadoras capaces de retrasar la progresión de la enfermedad. Por lo que el objetivo de esta guía fue clasificar y graduar la evidencia relacionada al cribaje, diagnóstico y tratamiento actual de la EA. La metodología fue a través de la elaboración de preguntas mediante un formato estructurado y de manera priorizada (formato PICO: población, intervención, comparador y desenlace). Se generaron diez preguntas, las cuales fueron elegidas por consenso con el fin de disminuir la subjetividad del proceso diagnóstico. La herramienta utilizada para evaluar la calidad de la evidencia científica fue la escala desarrollada por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la cual se enfoca en el análisis cuantitativo de las revisiones sistemáticas (RS) y otorga especial importancia a la reducción del error sistemático. Para la generación de un juicio de la confiabilidad de la evidencia, se utilizó la escala SIGN. Cada recomendación se realizó por consenso estructurado en el que participaron expertos clínicos y metodológicos. La generación de cada recomendación tomó en cuenta las cuestiones principales de confiabilidad de la evidencia, balance riesgos/beneficios y relación costo/beneficio. Las recomendaciones se realizaron considerando ser de fácil entendimiento y concisas para facilitar el proceso de implementación. Para el caso en donde la evidencia no existía o era insuficiente, se llevó a cabo un acuerdo de consenso que incluyó a todos los involucrados en el grupo de desarrollo de la guía para la generación de una recomendación. Finalmente, para la realización de consenso se utilizó el método Delphi. La estructura de la guía incorporó aspectos relacionados con factores de riesgo, criterios diagnósticos, evaluación cognitiva, aspectos genéticos, diagnóstico por imagen y biomarcadores, así como un análisis de los tratamientos actuales (sintomáticos y modificadores). Es así que, la presente guía representa el esfuerzo de un grupo multidisciplinario de especialistas en la atención de personas mayores con demencia, cuyo único objetivo fue proporcionar una actualización para el diagnóstico y tratamiento de la EA en nuestro país. Esperamos que este documento contribuya a facilitar la práctica clínica y permita ser, precisamente, una guía para el clínico en todos los niveles, que proporcione atención a personas con riesgo de padecer trastorno neurocognitivo tipo EA.

*Correspondencia:

Martha E. Valdivia-Proa

E-mail: dravaldivia.geriatra@gmail.com

Fecha de recepción: 14-08-2025

Fecha de aceptación: 24-09-2025

DOI: 10.24875/LAGM.M25000005

Palabras clave: Adultos mayores. Enfermedad de Alzheimer. Cribaje. Factores de riesgo. Tratamiento. Biomarcadores. Anticuerpos monoclonales.

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease

Abstract

The diagnosis of Alzheimer's disease (AD) has presented great advances in recent years, involving the use of biomarkers for the diagnostic confirmation of the disease. Also, more than 100 years after the description of the disease, there are now new modifying molecules capable of delaying the progression of the disease. Therefore, the objective of this guide was to classify and grade the evidence related to screening, diagnosis and current treatment of AD. The methodology was through the elaboration of questions using a structured format and in a prioritized manner (PICO format: population, intervention, comparator and outcome). Ten questions were generated, which were chosen by consensus in order to reduce the subjectivity of the diagnostic process. The tool used to evaluate the quality of the scientific evidence was the scale developed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), which focuses on the quantitative analysis of systematic reviews (SR) and gives special importance to the reduction of systematic error. The SIGN scale was used to generate a judgment of the reliability of the evidence. Each recommendation was made by structured consensus in which clinical and methodological experts participated. The generation of each recommendation took into account the main issues of reliability of the evidence, risk/benefit balance and cost/benefit ratio. The recommendations were made with a view to being easy to understand and concise to facilitate the implementation process. In cases where there was no or insufficient evidence, a consensus agreement was reached with all those involved in the guideline development group to generate a recommendation. Finally, the Delphi method was used to reach consensus. The structure of the guidelines incorporated aspects related to risk factors, diagnostic criteria, cognitive assessment, genetic aspects, diagnostic imaging and biomarkers, as well as an analysis of current treatments (symptomatic and modifying). Thus, this guide represents the effort of a multidisciplinary group of specialists in the care of older people with dementia, whose sole objective was to provide an update for the diagnosis and treatment of AD in our country. We hope that this document will contribute to facilitate clinical practice and allow to be, precisely, a guide for the clinician at all levels, which provides care to people at risk for neurocognitive disorder AD type.

Keywords: Older adults. Alzheimer's disease. Screening. Risk factors. Treatment. Biomarkers. Monoclonal antibodies.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|--|
| AA | Alzheimer's Association |
| ADAS-COG | <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i> |
| ADCOMS | <i>Alzheimer's Disease Composite Score</i> |
| ADCS-ADL-SEV | <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Score for Severe Alzheimer's Disease</i> |
| ADD | demencia por enfermedad de Alzheimer |
| ADL | <i>activities of daily living</i> |
| ADRDA | Alzheimer's Disease an Related Disorders Association |
| APOE ϵ 4 | apolipoproteína E alelo ϵ 4 |
| ARIA-E | <i>amyloid-related imaging abnormalities</i> – edema, anomalías relacionadas con la imagen de amiloide – edema |
| ARIA-H | <i>amyloid-related imaging abnormalities</i> – <i>hemorrhage</i> , anomalías relacionadas con la imagen de amiloide – hemorragia |
| ARWMC | <i>age-related white matter change</i> |
| AT (N) | categoría patobiológica que incluye amiloide, tau y neurodegeneración |
| BEHAVE-AD | <i>Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease</i> |
| BVFTD | demencia frontotemporal variante conductual |
| CAD-EOLD | <i>Comfort Assessment in Dying–End-of-Life in Dementia</i> |
| CCCDTD4 | Conferencia de Consenso Canadiense en el Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia |
| CDR-SB | <i>Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes</i> |
| C-HDL | colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad |
| CHS | <i>Cardiovascular Health Study</i> |
| CIBIC | <i>Clinician Interview-Based Impression of Change</i> |
| C-LDL | colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad |
| CONAMEGER | Colegio Nacional de Medicina Geriátrica |
| CR | cociente de riesgos = <i>hazard ratio</i> = riesgo relativo |
| DC | deterioro cognitivo |
| DLB | demencia con cuerpos de Lewy |
| DLC | deterioro cognitivo leve |
| DM | diferencia de medias |
| DMP | diferencia media ponderada |
| DMSA | diferencia de medias estandarizada agrupada |
| DSM | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> |
| EA | enfermedad de Alzheimer |
| ECL | enfermedad por cuerpos de Lewy |
| EEG | electroencefalograma |
| EOLD | <i>End-of-Life in Dementia</i> |
| EP | enfermedad de Parkinson |
| EVC | evento/enfermedad vascular cerebral |
| FA | fibrilación auricular |
| FAST | <i>Functional Assessment Staging Test</i> |
| FDG | fluorodesoxiglucosa |
| FR | factores de riesgo |
| FTD | demencia frontotemporal |
| FTLD | degeneración del lóbulo frontotemporal |
| GDS | <i>Global Deterioration Scale</i> |
| GPC | guía de práctica clínica |
| HR | <i>hazard ratio</i> |
| IC 95% | intervalo de confianza del 95% |

| | |
|--------------|---|
| ICH | inhibidores de la colinesterasa |
| IMC | índice de masa corporal |
| I-MIBG | meta-yodobenzilguanidina |
| IWG | International Working Group |
| LCR | líquido cefalorraquídeo |
| MA | metaanálisis |
| MMSE | <i>Mini-Mental State Examination</i> |
| MOCA | <i>Montreal Cognitive Assessment</i> |
| NIA | National Institute of Aging |
| NIA-AA | National Institute of Aging-Alzheimer Association |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NINCDS | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| NMDA | antagonista del N-metil-d-aspartato |
| NNH | número necesario para producir daño |
| NPI | <i>Neuropsychiatric Inventory</i> |
| NTB | <i>Neuropsychological Test Battery</i> |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OR | <i>odds ratio</i> , razón de momios |
| PET | tomografía por emisión de positrones |
| PET-CT | tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada |
| PET-FDG | tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa |
| PICO | población, intervención, comparador y desenlace |
| PPA | variante del lenguaje |
| PSEN1 | presenilina 1 |
| PSEN2 | presenilina 2 |
| P-TAU | proteína tau fosforilada |
| RM | resonancia magnética |
| RR | riesgo relativo |
| RS | revisión sistemática |
| RTMS | estimulación magnética transcraneal repetitiva |
| SIB | <i>Severe Impairment Battery</i> |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SM-EOLD | <i>Symptom Management-End-of-Life in Dementia</i> |
| SPECT | tomografía por emisión de fotón único |
| SUCRA | superficie bajo la curva de clasificación acumulativa |
| SUVR | <i>(amyloid PET) standardized uptake volume ratio</i> |
| TC | tomografía computarizada |
| TCE | traumatismo craneoencefálico |
| TCSREM | trastornos de la conducta del sueño REM |
| TEAE | <i>treatment-emergent adverse events</i> |
| TRH | terapia de reemplazo hormonal |
| VAD | demencia vascular |
| VIH | virus de inmunodeficiencia humana |
| VPN | valor predictivo negativo |
| VPP | valor predictivo positivo |
| WMSA | <i>white matter signal abnormalities</i> |
| βA | beta amiloide |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío creciente tanto a nivel global como en México, con una prevalencia, mortalidad y discapacidad en constante aumento. En el mundo se proyecta que el número de personas afectadas continuará creciendo debido al envejecimiento de la población, lo que generará un impacto significativo en los sistemas de salud, especialmente en países en desarrollo como México, donde los recursos y la infraestructura para el diagnóstico y tratamiento de la EA son limitados.

En nuestro país, la alta prevalencia de EA entre los adultos mayores, sumada al notable incremento en la mortalidad y la discapacidad relacionadas, subraya la urgente necesidad de fortalecer las estrategias de salud pública y los programas de atención especializada a través de recomendaciones basadas en evidencia científica. La relevancia de abordar este desafío radica no solo en mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, sino también en mitigar las consecuencias económicas y sociales que esta enfermedad impone.

OBJETIVO GENERAL

Formular recomendaciones informadas en evidencia científica sobre el cribaje, diagnóstico, tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes que viven con EA para mejorar su calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad.

POBLACIÓN

Población objetivo

Hombres y mujeres de 65 años o más con trastorno neurocognitivo debido EA, que se encuentren en cualquier estadio clínico.

Población excluida

Población con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor debido a enfermedad de Parkinson (EP), enfermedades/eventos cerebrovasculares (ECV), degeneración frontotemporal, enfermedad por cuerpos de Lewy (ECL), traumatismo craneoencefálico (TCE), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad por priones, enfermedad de Huntington e intoxicación por sustancias o medicamentos.

ASPECTOS CLÍNICOS

Aspectos clínicos incluidos

Factores de riesgo (FR), cribaje, diagnóstico, tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Aspectos clínicos no incluidos

- Diagnóstico y tratamiento de los trastornos neurocognitivos mayores debidos a etiologías infecciosas y traumáticas, entre otras.
- Tratamientos para las comorbilidades de los trastornos neurocognitivos.
- Entrenamiento al personal asistencial o estudiantes del área de la salud.
- Atención a los familiares y profesionales de salud.
- Organización de los servicios asistenciales.
- Investigación en áreas relacionadas

USUARIOS OBJETIVO

Médicos generales, familiares y especialidades médicas relacionadas con la atención a pacientes con datos clínicos compatibles con deterioro cognitivo (DC).

ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida al primero, segundo y tercer niveles de atención, en instituciones públicas y privadas

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los integrantes del grupo desarrollador informaron la presencia o no de potenciales conflictos de interés. La información se recabó mediante un formato estandarizado.

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

Equipo líder del proyecto

Martha Eugenia Valdivia-Proa.

Panel de expertos

Alberto José Mimenza-Alvarado, Sara Gloria Aguilar-Navarro, Amador Ernesto Macías-Osuna, Carolina Bernal-López, Martha Eugenia Valdivia-Proa, Nora Rodríguez-Pedraza, Ivonne Becerra-Laparra, Rodolfo

Emmanuel Albrecht-Junghanns, Rogelio Moctezuma-Gallegos, Gilberto Armando Jiménez-Castillo, Jorge Alberto Escobedo-Martínez, Juan Francisco Flores-Vázquez, Luis Isaac Corona-Sevilla, Abel Medina-Islas, Guillermo Albert-Meza, Sandra Guadalupe Juárez-Arellano, María Alejandra Samudio-Cruz, Zaira Medina-López y Sara Gabriela Yeverino-Castro.

Equipo metodológico

Jesús Ojino Sosa-García, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Scarlett Enríquez-Ramos, Rodolfo Palencia-Vizcarra y Alfredo Arias-Luna.

METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Grupo de desarrollo de la guía

El Colegio Nacional de Medicina Geriátrica (CONAMEGER) convocó a un grupo de trabajo multicolaborativo y multiinstitucional con expertos clínicos pertenecientes a distintas sociedades médicas. Especialistas en geriatría, neurología, neuropsicología, investigación, radiología e imagen que contaran con amplia formación y experiencia en el manejo de la EA, los cuales fueron seleccionados de múltiples regiones de la República Mexicana para tener una adecuada representatividad geográfica; se incluyeron también expertos en metodología con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica (GPC).

El grupo de desarrollo de la guía estableció un grupo nuclear (*core group*), el cual participó en reuniones de trabajo a distancia, mediante plataformas *online*, para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como para consensuar los aspectos clave de los alcances generales de la guía y la lista de preguntas clínicas estructuradas.

La primera reunión de trabajo se llevó a cabo el día 9 de mayo del 2023 y posteriormente se realizaron diversas reuniones videoasistidas mediante plataformas electrónicas, con la finalidad de discutir los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales.

Definición de alcances y objetivos

El alcance y los objetivos de esta guía fueron definidos en consenso por los integrantes del grupo de desarrollo de la guía.

Elaboración de preguntas clínicas

Las preguntas se realizaron mediante un formato estructurado y de manera priorizada (formato PICO: población, intervención, comparador y desenlace). Finalmente, se generaron diez preguntas, las cuales fueron elegidas por consenso con el fin de disminuir la subjetividad del proceso.

Búsqueda sistemática de la evidencia

La herramienta utilizada para evaluar la calidad de la evidencia científica fue la escala desarrollada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, la cual se enfoca en el análisis cuantitativo de las revisiones sistemáticas (RS) y otorga especial importancia a la reducción del error sistemático. Esta escala se compone de niveles de evidencia y grados de recomendación basados en dichos niveles, lo que permitió evaluar cada estudio incluido en la revisión.

La revisión bibliográfica inicial incluyó la identificación de GPC relevantes publicadas a nivel internacional, lo que facilitó la identificación de temas clave y la formulación de preguntas relevantes para la práctica clínica. Se consultaron fuentes de prestigio como la *Alzheimer's Association (AA)*, el *National Institute on Aging* y revistas especializadas como *The Lancet Commission*, además de sociedades médicas internacionales como el *International Working Group (IWG)*.

Asimismo, se consultaron bases de datos reconocidas en la investigación y el desarrollo de documentos basados en evidencia sobre EA. Las bases de datos utilizadas para identificar estudios clínicos publicados incluyeron: *Cochrane Library*, *PubMed*, *SciELO*, *Elsevier*, *Google Scholar*, *Embase* y *Web of Science*.

Por último, se realizó una búsqueda en la base de datos latinoamericana *LILACS*, utilizando el portal regional de *BVS*, lo que arrojó 13 resultados. En total, las búsquedas generaron 532 documentos únicos, de los cuales se utilizaron 115.

Una vez evaluadas las RS en términos de calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones virtuales con expertos para revisar el texto completo de cada una de las RS. Esto permitió extraer los resultados basados en el análisis de las medidas de asociación, tales como el riesgo relativo (RR) o el *odds ratio* (OR).

Evaluación crítica de la evidencia científica

Al ser formuladas las preguntas clínicas, se realizaron búsquedas de RS publicadas en bases de datos indexadas mediante estrategias de búsqueda específicas de cada pregunta. Tras localizar las RS relevantes por medio de un escrutinio inicial por título y *abstract*, se sometieron a una lectura extensa y a una evaluación de la validez metodológica.

Selección de la literatura

Se seleccionaron los documentos potencialmente útiles mediante título y resumen, posteriormente se identificaron las publicaciones útiles para revisión del texto completo. Al tener el cuerpo de evidencia para cada pregunta y desenlace, se evaluó la confianza en la evidencia mediante la escala SIGN.

Graduación de la evidencia

Para la generación de un juicio de la confiabilidad de la evidencia, se utilizó la escala SIGN.

Formulación de las recomendaciones

Para cada recomendación se realizó un consenso estructurado en el que participaron expertos clínicos y metodológicos. La generación de cada recomendación tomó en cuenta las cuestiones principales: confiabilidad de la evidencia, balance riesgos/beneficios y relación costo/beneficio. Las recomendaciones se realizarán considerando ser de fácil entendimiento y concisas para facilitar el proceso de implementación. Para el caso en donde la evidencia no exista o sea insuficiente, se llevará a cabo un consenso que incluirá a todos los involucrados en el grupo de desarrollo de la guía para la generación de una recomendación. Para la realización de los consensos se utilizó el método Delphi.

ANTECEDENTES

La demencia es una de las causas más importantes de discapacidad y dependencia a nivel global¹, siendo la EA la forma más común de demencia, ya que representa del 60 al 80% del total de los casos².

La EA se caracteriza biológicamente por la presencia de placas con beta amiloide (β A) y ovillos neurofibrilares con proteína tau que pueden ser

medidos por diferentes técnicas (como tomografía por emisión de positrones [PET], cuantificación en suero o en líquido cefalorraquídeo [LCR])^{3,4}. Esta enfermedad neurodegenerativa y multifacética está influenciada por numerosos factores genéticos y epigenéticos. Aunque los factores genéticos desempeñan un papel en el desarrollo de la EA, no son los únicos responsables de su aparición en toda la población, ya que la enfermedad puede manifestarse tanto de manera genética como esporádica⁵, y puede causar un DC amnésico en su forma más típica y un DC no amnésico en sus variantes menos frecuentes⁶.

La gravedad del DC en pacientes con EA varía. Las primeras manifestaciones pueden ser un declive subjetivo en las habilidades mentales, sin que se observen deficiencias en las pruebas cognitivas objetivas⁷. El deterioro cognitivo leve (DCL) representa la fase inicial del DC, en la que una o varias áreas cognitivas están afectadas, mientras que las capacidades funcionales permanecen relativamente intactas⁶. Sin embargo, casi todos los individuos con DCL asociado a la EA progresan eventualmente a demencia⁷. A diferencia del DCL, la demencia se caracteriza por un DC lo suficientemente grave como para comprometer la independencia y las actividades diarias, y frecuentemente se asocia con alteraciones conductuales y trastornos psiquiátricos^{3,4}. La demencia de inicio gradual y progresión continua, con síntomas y signos amnésicos prominentes, es el fenotipo clínico prototípico de la EA⁶.

Las barreras para un diagnóstico y tratamiento exitosos incluyen la detección tardía de la demencia en las primeras etapas de la EA, la subestimación de la morbilidad asociada con la EA tanto por profesionales de salud como por el público, y la aplicación inconsistente de medicamentos para su tratamiento². Además, diversos factores influyen en el pronóstico de los individuos, tales como la edad al momento del diagnóstico, el grado de avance de la enfermedad, la presencia de comorbilidades que dificulten el cuidado y tratamiento, y si el individuo padece demencia mixta^{2,7,8}. En el entorno mexicano, las barreras para un diagnóstico y tratamiento efectivos se ven amplificadas por deficiencias en el sistema de salud, lo que afecta negativamente la calidad y la equidad en el acceso a la atención. Brindar una atención sostenible a lo largo del *continuum* de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el final de la vida, requiere un diagnóstico oportuno, la integración del tratamiento y cuidado de la demencia

en la atención primaria, y la coordinación multidisciplinaria activa continua de la atención a largo plazo⁹.

JUSTIFICACIÓN

En el siglo pasado, los avances en la atención médica han llevado a un aumento en la esperanza de vida. Paralelamente, esto ha causado un incremento en la prevalencia de enfermedades no transmisibles, incluida la demencia. Con el crecimiento proyectado de la población y el envejecimiento continuo, se espera que el número de personas con demencia siga aumentando en el futuro^{1,10,11}. A medida que la edad avanza, la prevalencia del DC se incrementa de manera exponencial. Específicamente, la incidencia aumenta drásticamente después de los 65 años y sigue creciendo después de esa edad. En personas entre 65 y 70 años, la incidencia de demencia es de alrededor de 1 por cada 100 personas al año, llegando a 4 por cada 100 al año en aquellos que tienen entre 80 y 90 años⁶.

Actualmente, 55 millones de personas viven con demencia³ y se proyecta que este número a nivel mundial alcance aproximadamente 78 millones en 2030 y cerca de 139 millones en 2050. No obstante, la prevalencia de los FR y protección asociados con la demencia ha estado evolucionando, lo que puede tener un impacto significativo en las estimaciones futuras de la prevalencia e incidencia de esta¹. Se ha planteado que esta incidencia será mayor en mujeres debido a su mayor longevidad².

El costo global de la demencia es de 818 mil millones de dólares estadounidenses en la actualidad, aproximadamente el 58% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos, y se prevé que esta cifra supere el 68% para el año 2050¹².

En México, se estima que 12 millones de personas son adultos mayores, de los cuales alrededor de 1,300,000 sufren alguna forma de demencia, con un 80% de los casos atribuidos a EA¹³. La prevalencia de EA ha sido acompañada por un alarmante aumento en la mortalidad relacionada. Entre 2010 y 2014, la tasa de mortalidad por EA alcanzó 65.12 por cada 1,000 mujeres y 43.66 por cada 1,000 hombres. Este incremento ha sido especialmente notable en adultos mayores de 80 años, donde la tasa de mortalidad aumentó de 0.29 a 55.02 por cada 100,000 habitantes entre 1980-1984 y 2010-2014. La pandemia de COVID-19 ha agravado esta tendencia, contribuyendo a un aumento del 16% en las muertes por EA y otros tipos de demencia¹⁴.

PREGUNTAS CLÍNICAS: EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo modificables asociados al desarrollo de la EA?

Recomendación:

- Se recomienda implementar estrategias para la prevención de diabetes tipo 2 en la población general, especialmente en adultos jóvenes, y el control adecuado de la enfermedad según las metas establecidas de acuerdo con el grupo etario.
- Se recomienda favorecer el control adecuado del peso corporal, especialmente en adultos jóvenes.
- Se sugiere establecer estrategias de prevención para hipertensión arterial en la población general y mantener control adecuado de la enfermedad.
- No existe evidencia suficiente para la recomendación sobre fibrilación auricular (FA), evento vascular cerebral (EVC) y terapia de reemplazo hormonal (TRH) y su asociación con EA.
- Se recomienda evaluar y controlar las enfermedades cardiovasculares coexistentes.
- Se recomienda mantener niveles adecuados de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) como estrategia de prevención de la EA.

(Nivel de evidencia 2++, Grado de recomendación B) (Recomendación fuerte)

Las GPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicadas en 2019, establecen que manejar los FR modificables puede retrasar la progresión de la demencia. En mayo de 2017, durante la 27.ª Asamblea Mundial de la Salud, se adoptó el Plan de Acción Global para la Salud Pública sobre Demencia 2017 a 2025, cuyo principal objetivo es reducir el riesgo de demencia¹⁵.

Una RS publicada por Hersi et al. en 2017, utilizando la metodología *Umbrella*, tuvo como objetivo identificar los FR asociados con el inicio y la progresión de la EA. Los autores incluyeron 81 RS sobre el inicio de la EA y 12 sobre su progresión, todas de alta calidad. Los resultados del análisis de la evidencia identificaron varios FR para el desarrollo de la EA:

- **Diabetes.** Ocho RS de moderada calidad sugieren una asociación entre diabetes y el riesgo de desarrollar EA. Cukierman (2005) reportó un incremento del riesgo para EA en pacientes diabéticos, pero solo dos de seis estudios fueron

estadísticamente significativos¹⁶. Biessels (2006) encontró una asociación positiva en nueve de 11 estudios, con riesgos estimados de 1.4 a 2.4, uno de los cuales reportó una OR de 4.40 en mayores de 60 años¹⁶. Weih (2007) halló asociaciones positivas en tres de siete estudios, aunque los demás no fueron significativos¹⁷. Kloppenborg (2008) reportó un incremento del riesgo en 11 estudios, mientras que Lu (2009) encontró asociaciones positivas en dos de ocho estudios¹⁸. Un metaanálisis mostró un incremento del 39% en el RR para EA entre los pacientes con diabetes (RR: 1.39; IC 95%: 1.17-1.66), y otro, por Profenno (2010), del 54% (RR: 1.54; IC 95%: 1.33-1.79) en ocho estudios longitudinales. Un análisis de subgrupos tomando en cuenta otras comorbilidades mostró hallazgos consistentes (tamaño del efecto 1.64; IC 95%: 1.29-2.09)¹⁸.

Atanasiaki et al. (2022)¹⁹ evaluaron la asociación de diabetes con EA, incluyendo 18 estudios clínicos, de los cuales cinco reportaron los riesgos. El metaanálisis mostró una asociación positiva entre cifras anormales de glucemia y EA (RR: 1.19; IC 95%: 1.05-1.35), con estudios que reportaron OR y encontraron una asociación positiva (OR: 1.18; IC 95%: 1.02-1.37) y seis estudios reportaron cociente de riesgos (CR) positivo 1.17 (IC 95%: 1.12-1.23)¹⁹. Hubo heterogeneidad de moderada a alta debido a los diferentes criterios de anomalías en el metabolismo de la glucosa.¹⁹ Aunque no se encontraron RS que reportaran una relación lineal entre glucosa y EA, un estudio de Crane et al.²⁰ en donde examinaron 2,067 participantes, mostró un incremento lineal del riesgo de demencia en función de los niveles de glucosa en sangre durante un seguimiento de 6.8 años, observando un mayor riesgo con niveles más altos de glucosa de mediciones de 115 mg/dl comparados con 100 mg/dl (CR: 1.18; IC 95%: 1.04-1.33) y con cifras de glucosa de 190 mg/dl en comparación con 160 mg/dl (CR: 1.40; IC 95%: 1.12-1.76)²⁰.

- **Obesidad.** La obesidad ha sido un FR ampliamente estudiado para EA. En un metaanálisis se reportaron ocho RS y seis estudios primarios que evaluaron esta asociación. Weih (2007) encontró una relación positiva en dos de tres estudios. Gorospe (2007) identificó un solo estudio sin asociación significativa entre índice de masa corporal (IMC) y EA. Kloppenborg (2008) no encontró asociación en dos de cinco estudios

longitudinales, y los tres restantes mostraron resultados inconsistentes. Lee et al. (2010) incluyeron cuatro estudios, de los cuales uno encontró una asociación, mientras que otros dos mostraron resultados opuestos. Williams (2010) reportó en una evaluación de tecnologías en salud una posible asociación entre obesidad y EA, sin embargo tres estudios de cohortes encontraron una disminución del riesgo de EA con mayor IMC. Beydoun (2008) reportó un incremento marginal del riesgo de desarrollar EA en personas con obesidad (RR: 1.80; IC 95%: 1.00-3.29). Profenno (2010) estimó un RR de 1.59 (IC 95%: 1.02-2.48) y Anstey (2011) encontró un riesgo incrementado de desarrollar EA con ligero sobrepeso (RR: 1.96; IC 95%: 1.32-2.92), obesidad (RR: 1.35; IC 95%: 1.19-1.54) y obesidad mórbida (RR: 2.04; IC 95%: 1.59-2.62) en adultos de mediana edad¹⁸. Los análisis de subgrupos mostraron que en adultos de edad avanzada no se pudo detectar una asociación del IMC y el desarrollo de EA (RR: 1.46; IC 95% 0.97-2.21). En conclusión, la obesidad es un FR para EA en adultos de mediana edad, pero no así en adultos mayores¹⁸.

- **Hipertensión arterial.** Hersi et al. identificaron seis RS relevantes sobre la asociación entre hipertensión y EA. Petterson (2007) incluyó cinco estudios longitudinales: dos mostraron una asociación positiva con hipertensión (presión superior a 180 mmHg), dos con presión arterial baja (menos de 65 mmHg) y el último encontró una asociación positiva tanto cifras altas como bajas de presión. Kloppenborg (2008) identificó 12 estudios, de los cuales cuatro no encontraron asociación significativa, cinco tuvieron resultados inconsistentes, uno reportó asociación positiva, otro efecto protector y tres no mostraron asociaciones significativas. Williams (2010) reportó que de siete estudios, tres mostraron una asociación significativa, con dos reportando asociación con hipertensión sistólica. Power (2011) incluyó 18 estudios y su metaanálisis concluyó que la hipertensión no se asocia con el desarrollo de EA (RR: 0.98; IC 95%: 0.80-1.19). En cuanto a la presión sistólica, un aumento 10 mmHg se asoció con una disminución del riesgo en un 5% (RR: 0.95; IC 95%: 0.91-1.00), mientras que la presión diastólica no mostró asociación (RR: 0.94; IC 95%: 0.85-1.04)¹⁸. Las conclusiones de Hersi et al. (2017)¹⁸ indican que la relación entre hipertensión y EA no es clara, ya que la mayoría

de los estudios no encontraron una asociación estadísticamente significativa.

Una RS reciente de Sáiz-Vazquez et al. (2022)²¹ evaluó la relación entre cifras altas de presión arterial y el desarrollo de EA. Incluyó cinco RS y mostró que la hipertensión sistólica se asocia con un riesgo incrementado de EA del 8% (RR: 1.08; IC 95%: 1.03-1.13), tanto en pacientes menores como mayores de 65 años. No se encontró asociación significativa entre la hipertensión diastólica y la EA. Los criterios para definir hipertensión fueron presión sistólica mayor a 140/160 mmHg y diastólica mayor a 85/90 mmHg²¹.

- **c-LDL.** La edición anterior de *Lancet Commission* (2020) concluyó que la evidencia sobre el c-LDL como FR para la demencia no era concluyente. Sin embargo, un metaanálisis reciente de tres estudios de cohorte con 1,138,488 participantes en Inglaterra encontró que un aumento de 1 mmol/l en el c-LDL se asociaba con un incremento del 8% en la incidencia de demencia (tamaño del efecto: 1.08; IC 95%: 1.03-1.14). Otro estudio con 1,189,090 participantes indicó que valores elevados de c-LDL (más de 3 mmol/l) se asociaron con mayor riesgo de demencia (*hazard ratio* [HR]: 1.33; IC 95%: 1.26-1.41). Un análisis en el UK Clinical Practice Research Datalink (1,853,954 participantes) mostró que el c-LDL basal más alto se asoció con mayor riesgo de demencia (razón de tasa ajustada: 1.05; IC 95%: 1.03-1.06). En un estudio en EE.UU. con 4,392 personas, el aumento del c-HDL se asoció con protección contra la demencia. Un metaanálisis de aleatorización mendeliana que incluyó 27 estudios también apoyó que el colesterol total alto y el c-HDL bajo son FR para la demencia. Sin embargo, otro metaanálisis con más de 21,000 personas no encontró ninguna asociación entre los valores de colesterol total, c-LDL o c-HDL y la DC²².
- **Síndrome metabólico.** Hersi et al. reportaron dos RS sobre el impacto del síndrome metabólico en el desarrollo de la EA. Williams et al. (2010) incluyeron dos estudios de cohorte prospectivos y no encontraron asociación entre el síndrome metabólico y la EA. Hao (2011) incluyó nueve estudios sobre la asociación con demencia, pero ninguno demostró una relación positiva. Basado en estos hallazgos de RS de moderada calidad y pocos estudios, no se pudo confirmar

una asociación entre el síndrome metabólico y el desarrollo de EA¹⁸.

- **EVC.** Hersi et al. reportaron dos RS, de las cuales una tenía calidad mínima. Esta RS, publicada por Patterson (2007), incluyó un estudio de cohorte longitudinal que encontró una asociación entre el EVC y el desarrollo de la EA (RR: 1.83; IC 95%: 1.14-2.95). Sin embargo, otros estudios no lograron demostrar esta asociación. Los autores concluyen que existe evidencia conflictiva sobre esta relación¹⁸.
- **FA.** Hersi et al. identificaron una RS que evaluó la FA como FR. Dos estudios de cohorte no encontraron asociación entre la FA y el desarrollo de la EA. Un estudio adicional tampoco mostró asociación (CR: 0.80; IC 95%: 0.40-1.50)¹⁸.
- **Enfermedad cardiovascular.** Hersi et al. reportaron cuatro estudios observacionales sobre la relación entre enfermedad cardiovascular y EA. De estos, dos encontraron una asociación positiva, y uno encontró una asociación positiva entre insuficiencia cardíaca y EA (CR: 1.54; IC 95%: 1.05-2.25)¹⁸.
- **Factores cardiovasculares múltiples.** Hersi et al. no encontraron RS, pero identificaron tres estudios de cohortes prospectivos. Qiu (2004) analizó los efectos acumulativos de FR, como diabetes, hipertensión arterial, bradicardia, EVC e insuficiencia cardíaca. Los resultados mostraron que la presencia de dos o más factores incrementa significativamente el riesgo de desarrollar EA, dos factores (CR: 1.77; IC 95%: 1.16-2.71) y tres o más (CR: 2.66; IC 95%: 1.39-5.08). El subtipo aterosclerótico (hipertensión arterial, diabetes/prediabetes y EVC) incrementó el riesgo de EA, especialmente con dos o tres factores (CR: 1.33; IC 95%: 1.00-1.78). El perfil de hipoperfusión (bradicardia, hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca) también se asoció a un incremento del riesgo de EA (CR: 2.06; IC 95%: 1.35-3.13) con dos o tres factores¹⁸. Reitz (2010) reportó que más FR metabólicos y cardiovasculares aumentaba el riesgo de EA, con calificaciones de FR más altas asociadas a un mayor riesgo (CR: 20.47; IC 95%: 8.38-49.99). Ronnemma (2011) no encontró asociación tras 30 años de seguimiento. Los autores concluyen que se necesitan más estudios para confirmar la relación entre estos FR y el desarrollo de EA¹⁸.
- **TRH.** Hersi et al. identificaron tres RS sobre la relación entre la TRH y el desarrollo de la EA. Yaffe

- (1998) encontró que la TRH podría reducir el riesgo de EA en un 29% (OR: 0.71; IC 95%: 0.52-0.98), con una reducción más significativa en los estudios de cohortes (OR: 0.58; IC 95%: 0.29-0.81) y sin efecto en los estudios de casos y controles (OR: 0.80; IC 95%: 0.56-1.16)¹⁸. LeBlanc (2001) reportó una reducción del riesgo del 34% (RR: 0.66; IC 95%: 0.53-0.82), con una mayor asociación en los estudios de cohortes (RR: 0.50; IC 95%: 0.30-0.80). Williams (2010) encontró un incremento en el riesgo de demencia asociado con estrógenos conjugados equinos (CR: 2.05; IC 95%: 1.21-3.48), pero no cuando no se combinaban con acetato de medroxiprogesterona. Las conclusiones de Hersi et al. indican que se necesitan más estudios para entender la relación entre la TRH y la EA.
- **Estatinas.** Nueve RS analizaron el efecto de las estatinas en los niveles de lípidos y su relación con la EA. Zhou (2007) no encontró asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de EA en estudios de cohortes y casos y controles (OR: 0.81; IC 95%: 0.56-1.16). Patterson (2007) tampoco halló esta asociación en dos estudios longitudinales, aunque un estudio encontró reducción del riesgo (OR: 0.26; IC 95%: 0.08-0.88). Williams (2010) reportó una reducción significativa del riesgo con estatinas en su metaanálisis (CR: 0.73; IC 95%: 0.57-0.94). Los estudios más recientes sugieren una disminución del riesgo de EA con estatinas, aunque se necesitan investigaciones más sólidas para confirmar su efecto protector¹⁸.
 - **Pesticidas.** Hersi et al. revisaron tres RS sobre la relación entre la exposición a pesticidas y la EA. Santibáñez (2007) incluyó seis estudios: cuatro de casos y controles no encontraron asociación, mientras que dos estudios de cohortes mostraron resultados conflictivos. Patterson (2007) encontró en un estudio de cohorte longitudinal una asociación positiva entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de EA, con un riesgo hasta cuatro veces mayor (RR: 4.35; IC 95%: 1.05-17.90). Los autores concluyen que hay evidencia que sugiere un aumento en el riesgo debido a la exposición a pesticidas, pero se necesitan más estudios para confirmar esta asociación¹⁸.
 - **Alcohol.** Los autores revisaron 10 RS, de las cuales incluyeron siete. Graves (1991) analizó cinco estudios de casos y controles, y los metaanálisis no encontraron diferencia entre la abstinencia y el consumo alto de alcohol (RR: 0.89, IC 95%: 0.52-1.51), con resultados similares al controlar factores de confusión (RR: 0.95; IC 95%: 0.51-1.81). Weih (2007) incluyó ocho estudios, de los cuales dos reportaron un efecto protector, tres con vino tinto mostraron un efecto protector, y uno con cerveza mostró un efecto negativo, mientras que otros no encontraron asociaciones significativas. Patterson (2007) encontró en dos estudios de cohorte longitudinales un efecto protector del consumo de vino tinto (RR: 0.53; IC 95%: 0.30-0.95). Peters (2008) sugirió que el consumo de alcohol se asocia con una disminución del riesgo de EA en ocho estudios longitudinales (RR: 0.57; IC 95%: 0.44-0.74), aunque con alta heterogeneidad. Anstey (2009) reportó en seis estudios que el consumo leve a moderado de alcohol redujo el riesgo de EA en un 28% (RR: 0.72; IC 95%: 0.61-0.86), mientras que el consumo alto no mostró efecto protector ni perjudicial (RR: 0.92; IC 95%: 0.59-1.45). Williams (2010) también reportó un efecto protector del consumo ligero a moderado de alcohol¹⁸.
 - **Tabaquismo.** Hersi et al. revisaron 12 RS sobre la relación entre tabaquismo y el desarrollo de EA, seleccionando nueve por su calidad. Graves (1991) encontró un efecto protector en quienes habían fumado alguna vez (RR: 0.78), con un consumo de menos de una cajetilla al día (RR: 0.84), pero el consumo excesivo no mostró efecto protector (RR: 0.81). Sin embargo, al excluir estudios extremos, los resultados sobre el efecto protector desaparecieron. Almeida (2002) halló que el tabaquismo se asociaba con una disminución del riesgo de EA (OR: 0.74), aunque esto no se mantuvo en los estudios de alta calidad¹⁸. Anstey (2007) encontró un aumento del riesgo de EA en fumadores activos (RR: 1.79), pero los estudios mostraron heterogeneidad. Weih (2007) no encontró asociación entre tabaquismo y EA en cinco estudios longitudinales. Cataldo (2010) analizó 43 estudios de casos y controles y 17 de cohortes, encontrando que los estudios patrocinados por la industria tabacalera reportaban un efecto protector (RR: 0.86), mientras que los estudios de cohortes mostraron un efecto deletéreo (RR: 1.45). Los autores concluyeron que el tabaquismo es un FR para EA, pero los exfumadores no tienen un riesgo incrementado¹⁸.
 - **Actividad física.** Hersi et al. revisaron 15 RS sobre el ejercicio como factor protector contra la EA, excluyendo seis por mala calidad metodológica. Podewils (2003) analizó siete

estudios de cohortes y cuatro de casos y controles, encontrando que la actividad física se asoció con una reducción del riesgo de EA del 41% en cohortes (RR: 0.59) y el 76% en casos y controles (OR: 0.24). Weih (2007) encontró que dos de siete estudios asociaron la actividad física con un efecto protector, mientras que otros no encontraron asociación. Patterson (2007) reportó una disminución del riesgo en tres estudios. Rolland (2008) indicó que en 7 de 10 estudios la actividad física fue un factor protector. Hamer (2009) encontró una disminución del 45% en el riesgo de EA (RR: 0.55) en seis estudios con 13,771 participantes, con un efecto más pronunciado en los estudios de alta calidad. Lee (2010) reportó un efecto protector del ejercicio en cuatro de seis estudios de cohortes. Williams (2010) reportó una reducción del 28% en el riesgo de EA en 12 estudios de cohortes (RR: 0.72). Los autores concluyeron que la evidencia científica es sólida y consistente, mostrando que el ejercicio físico reduce el riesgo de desarrollar EA¹⁸.

- **Educación.** Los autores identificaron tres RS de calidad metodológica moderada sobre el vínculo entre el nivel educativo y el riesgo de EA. Caamano-Isorna (2006) incluyó nueve estudios de cohortes y cinco de casos y controles, y encontró que un bajo nivel educativo se asocia con un riesgo 80% mayor de desarrollar EA (RR: 1.80), y una asociación positiva también se observó al considerar solo estudios de cohortes (RR: 1.59). Al comparar el nivel educativo bajo con el más alto, el riesgo fue un 44% mayor (RR: 1.44). Patterson (2007) encontró en un estudio de cohorte una disminución del riesgo en pacientes con bajo nivel educativo. Williams (2010) reportó que los niveles altos de educación (menos de 9 años) tienen un efecto protector contra la EA (OR: 0.15), mientras que los niveles moderados de educación (6-8 años) también mostraron una reducción del riesgo (OR: 0.49). Los autores concluyeron que existe suficiente evidencia para respaldar la asociación entre un mayor nivel educativo y un menor riesgo de desarrollar EA¹⁸.
- **Actividades recreativas cognitivas.** Hersi et al. identificaron tres RS de calidad moderada sobre la relación entre la actividad recreativa cognitiva y la EA. Weih (2007) incluyó seis estudios y no encontró evidencia de un efecto protector. Stern (2010) analizó cinco estudios de casos y controles

y uno de cohorte, mostrando beneficios marginales de las actividades cognitivas. Williams (2010) incluyó cuatro estudios de cohortes, tres de los cuales reportaron consistentemente efectos beneficiosos de las actividades lúdicas y cognitivas. Los autores de la RS de Hersi et al. (2017) concluyeron que hay suficiente evidencia para recomendar este tipo de actividades como un factor protector contra el desarrollo de EA¹⁸.

- **TCE.** Hersi et al. (2017) incluyeron cuatro RS de calidad moderada sobre la relación entre TCE y EA. Mortimer (1991) analizó siete estudios de casos y controles, y los metaanálisis encontraron una asociación significativa entre el TCE y el desarrollo de EA (RR: 1.82). La asociación se mantuvo significativa al estratificar por grupos de edad. Fleming (2003) incluyó 15 estudios de casos y controles y también encontró una asociación positiva entre el TCE y EA (OR: 1.58). Williams (2010) incluyó tres estudios de cohortes, de los cuales dos no encontraron asociación, pero un estudio retrospectivo en población masculina mostró una asociación significativa (RR: 2.32). Los autores de Hersi et al. (2017) concluyeron que la evidencia respalda la asociación entre el TCE y un riesgo incrementado de desarrollar EA¹⁸.

Recomendación: existe una asociación entre TCE y desarrollo de EA, por lo que es importante documentarlo en la historia clínica y dar seguimiento a los pacientes con antecedente de este.

- **Depresión.** Hersi et al. (2017) identificaron tres RS de calidad moderada sobre la relación entre depresión y EA. Ownby (2006) incluyó 20 estudios con 102,172 participantes, encontrando que los pacientes con depresión tienen el doble de riesgo de desarrollar EA en comparación con los no deprimidos (OR: 2.02), con un riesgo similar en estudios de casos y controles (OR: 2.03) y un 90% mayor en estudios de cohorte (OR: 1.90). Patterson (2007) incluyó un estudio que reportó una asociación positiva (RR: 4.20) y Williams (2010) también observó un aumento consistente del riesgo de EA en pacientes con depresión¹⁸.

Recomendación: se recomienda realizar un diagnóstico temprano e intervención en los casos de depresión.

- **Hipoacusia.** Hersi et al. (2017) no encontraron una RS publicada que evaluara la asociación entre hipoacusia y EA. Los estudios individuales incluyeron dos estudios de cohortes. Uno reportó una asociación positiva entre hipoacusia

central moderada y un mayor riesgo de desarrollar EA (CR: 6.80; IC 95%: 1.90-24.10), y también se observó un incremento en el riesgo con hipoacusia central grave (CR: 9.90; IC 95%: 3.60-26.70) en algunos casos, aunque no significativo con otro método de medición (CR: 2.20). En el segundo estudio, se observó una débil asociación entre la pérdida auditiva (10 dB) y el riesgo de demencia, pero no se encontró una relación con la EA (CR: 1.20; IC 95%: 0.94-1.53)¹⁸.

Recomendación: se recomienda la detección temprana de hipoacusia y su corrección en los casos donde sea posible realizar alguna intervención.

- **Pérdida visual no tratada.** Shang et al. (2024) reportaron una asociación entre la pérdida de visión y un mayor riesgo de demencia (RR combinado: 1.47 (IC 95% 1.36-1.60). Un segundo meta-análisis encontró un mayor riesgo de demencia por todas las causas (RR: 1.38; IC 95%: 1.19-1.59; n = 37,705) asociado con la pérdida visual. Al desglosar por condiciones oculares, se observó un mayor riesgo con cataratas (HR: 1.17; IC 95%: 1.00-1.38) y retinopatía diabética (HR: 1.34; IC 95%: 1.11-1.61), pero no con glaucoma (HR: 0.97; IC 95%: 0.90-1.04) ni con degeneración macular relacionada con la edad (HR: 1.15; IC 95%: 0.88-1.50)²².

Recomendación: se recomienda la detección temprana en casos de pérdida visual y su corrección en los casos donde sea posible realizar alguna intervención.

Se han revisado varios FR para la EA, como la exposición al plomo, solventes, campos electromagnéticos, aluminio, mercurio y cobre, pero la evidencia es limitada y no ha demostrado una asociación consistente con el desarrollo de EA. Además, aunque se han propuesto factores protectores como los ácidos grasos poliinsaturados, la cafeína y varias vitaminas (B12, B6, B3, ácido fólico, C y E), la evidencia no ha mostrado de manera consistente un efecto protector para la EA¹⁸.

Una RS publicada en 2019 por Anstey et al., utilizando la metodología *Umbrella*, identificó 91 RS con metaanálisis para 36 FR para la EA. Los resultados fueron muy similares a los descritos por Hersi et al. (2017)^{18,23}.

Derivado de la evidencia científica, en su mayoría estudios observacionales analíticos, las GPC de la OMS para la reducción del DC y demencia recomiendan¹⁵:

- Desarrollar actividad física en adultos con estado cognitivo normal o con DLC.

- Se debe ofrecer la implementación de estrategias para cesar el hábito tabáquico en adultos por los beneficios en la disminución del riesgo de DC y otros para la salud en general.
- Se recomienda la implementación de dieta mediterránea o sus equivalentes en adultos con estado cognitivo normal y con DLC para reducir el riesgo de progresión.
- Es importante recomendar la ingesta de una dieta saludable en todos los adultos de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.
- Los multivitamínicos y otros suplementos no deben recomendarse para reducir el riesgo de DC.
- Se deben ofrecer intervenciones para ayudar a reducir o cesar la ingesta dañina de alcohol en adultos en estado cognitivo normal o con DLC para reducir el riesgo o progresión.
- Se debe ofrecer entrenamiento cognitivo en adultos con estado cognitivo normal para reducir el riesgo de deterioro y en adultos con DC para reducir la progresión a demencia.
- Aunque no hay evidencia sobre un beneficio directo de la actividad social, la participación social y mantener una red de apoyo están relacionadas con una mejora en la salud en general y deben ser fomentadas.
- Deben ofrecerse intervenciones para disminuir el peso corporal y tratar el sobrepeso y la obesidad en adultos con estado cognitivo normal o con DLC para reducir el riesgo.
- Debe ofrecerse un tratamiento óptimo de la hipertensión arterial para reducir el riesgo.
- Debe ofrecerse un tratamiento óptimo de la diabetes (farmacológico y no farmacológico) para reducir el riesgo.
- Debe ofrecerse un tratamiento óptimo de la dislipidemia (farmacológico y no farmacológico) para reducir el riesgo.
- No hay evidencia suficiente sobre el beneficio del uso de antidepresivos en pacientes con depresión o demencia, sin embargo se recomienda su uso de acuerdo con los lineamientos internacionales vigentes.
- No hay evidencia suficiente sobre el beneficio del manejo de la hipoacusia, sin embargo se recomienda su tratamiento de acuerdo con los lineamientos internacionales vigentes.

Un grupo de expertos internacionales conocido como *The Lancet Commission* publicó en 2024 un consenso²² sobre la prevención de la demencia, y aunque este documento no se enfoca solamente en la EA, sus

recomendaciones se han aceptado en gran parte del mundo. Este documento es la actualización de un documento previo en donde se establecieron 12 FR para demencia: educación baja, hipertensión arterial, hipoacusia, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes y bajo contacto social. Esta actualización incluyó dos factores adicionales: pérdida de visión sin tratar y valores de c-LDL elevados. Los autores completaron RS de la literatura y metaanálisis y calcularon que en general la modificación de estos 14 FR podría impedir o retrasar casi la mitad de los casos de demencia. Sin embargo, hacen énfasis desde el documento de consenso del 2017 en el hecho de que se enfocaron a la ocurrencia de demencia de cualquier causa y no en cada una de las entidades nosológicas que cursan con esta²⁴.

En una RS se encontró que el aislamiento social aumenta el riesgo de demencia (RR: 1.57, IC 95%: 1.32-1.85). De igual manera, la hipoacusia se asocia con un mayor riesgo de demencia (RR: 1.94; IC 95%: 1.38- 2.73)²⁵. Un nivel educativo bajo también se relaciona con un riesgo elevado (RR: 1.59; IC 95%: 1.26-2.01). La actividad física tiene un efecto protector contra el DC (CR: 0.62; IC 95%: 0.54-0.70). Además, el ejercicio aporta beneficios generales para la salud en los adultos mayores²⁶. En cuanto a la depresión, la relación con la demencia no está completamente clara y no se ha establecido si la depresión en pacientes con DC es un FR o un síntoma²⁶.

La actualización de 2024 incluye la pérdida de visión no tratada como un nuevo FR para la demencia, estimando una prevalencia del 12.6% en adultos mayores de 50 años. Un estudio en EE.UU. con 16,690 participantes encontró que el deterioro visual contribuye con un 1.8% al riesgo de demencia. La prevalencia de pérdida de visión es mayor en poblaciones minoritarias. La evidencia apoya la asociación entre la pérdida de visión no tratada y el riesgo de demencia, y se destaca que el tratamiento de la pérdida visual es eficaz y rentable para la mayoría de las personas, aunque no se trata adecuadamente en muchos países, lo que representa una oportunidad para prevenir algunos casos de demencia²².

Asimismo, en la revisión previa de *The Lancet Commission* del 2020²⁵ no se encontró evidencia concluyente sobre si el c-LDL alto es un FR para la demencia. Sin embargo, en la actualización del 2024 se han identificado pruebas que indican que el colesterol elevado a partir de la mitad de la vida podría ser un FR para la EA, ya que el exceso de colesterol cerebral está relacionado con un mayor riesgo de ECV y depósitos

de β A y proteína tau. El c-HDL, al reducir los niveles de colesterol en los tejidos, está inversamente relacionado con la concentración cerebral de β A²².

Los autores establecen que un bajo nivel educativo afecta la reserva cognitiva para los adultos de 45 a 65 años y en adultos mayores de 65 años los FR tienen una influencia en los factores desencadenadores de los procesos neuropatológicos. La inequidad social, el bajo nivel cultural y la pobreza son factores muy relevantes que hay que combatir de acuerdo con este consenso²⁴. Actualmente, no hay evidencia que apoye la realización de estudios de diagnóstico en pacientes asintomáticos. De igual manera, los autores hacen énfasis en que la mayoría de los estudios clínicos publicados proviene de países desarrollados, habiendo una falta de información principalmente de África y Latinoamérica²⁴.

La prevalencia de demencia en países de ingresos medios y bajos está aumentando más rápidamente que en los países de ingresos altos, debido al incremento en la expectativa de vida y a la presencia de más FR. El impacto de los FR modificables en países de la región puede incrementarse hasta llegar al 56%, lo que hace más importante la incorporación de políticas públicas en los países de Latinoamérica para disminuir el impacto adverso de estos²⁴.

Pregunta 2. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer?

Recomendación:

- Se recomienda utilizar los criterios *Core* con uso de biomarcadores para EA con base en la actual revisión de la AA.
- Se recomienda utilizar los biomarcadores *Core 1* (PET amiloide, niveles p-tau 217 en sangre o la proporción β A 42/40 en LCR), para el diagnóstico de la EA.

(Nivel de evidencia 2++ , Grado de recomendación B) (Recomendación fuerte)

Antecedentes históricos: la guía clínica publicada en 2011 por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA: National Institute of Aging-Alzheimer's Association) para el diagnóstico de la EA revisaron los criterios que estuvieron vigentes durante 27 años publicados por NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) en 1984²⁷.

De inicio, este documento propone los criterios clínicos para diagnosticar demencia por cualquier

causa. Estos criterios abarcan desde las presentaciones leves hasta las más avanzadas. La demencia se diagnostica cuando se presentan síntomas cognitivos o conductuales que²⁷:

- Interfieren con la habilidad para funcionar en el trabajo o en actividades habituales.
- Representan un deterioro de niveles previos de funcionamiento o desempeño.
- No son explicados por un padecimiento psiquiátrico mayor o delirio.
- El DC es detectado y diagnosticado por una combinación de a) historia clínica recabada con el paciente o un informante cercano a este, y b) una evaluación cognitiva objetiva, que puede ser una prueba neuropsicológica o una exploración del estado mental del paciente. Las pruebas neuropsicológicas deben llevarse a cabo cuando la historia clínica y la exploración física no permitan hacer un diagnóstico confiable.
- El DC o conductual involucra un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - Deterioro en la habilidad para adquirir o recordar información nueva: preguntas o conversaciones repetitivas, la colocación errónea de objetos personales, olvido de citas o eventos, o que se pierda en el trayecto a un lugar conocido.
 - Deterioro en el razonamiento y en el desempeño de tareas complejas: pobre entendimiento de conductas inseguras, poca habilidad para gestionar las finanzas, pobre habilidad para el proceso de decisión, inhabilidad para planear actividades complejas o secuenciales.
 - Deterioro de las habilidades visoespaciales: inhabilidad para reconocer rostros u objetos comunes, inhabilidad para manejar instrumentos comunes o para orientar la vestimenta en el cuerpo.
 - Deterioro de las funciones del lenguaje: dificultad para pensar en palabras comunes mientras habla, dudas, errores durante la lectura, la escritura o el habla.
 - Cambios en la personalidad: fluctuaciones en el humor poco características de la persona, agitación, deterioro en encontrar motivación, apatía, alejamiento social, falta de interés en actividades cotidianas, pérdida de la empatía, comportamientos obsesivos compulsivos y episodios de comportamiento socialmente inaceptable.

Estas GPC del Instituto para el Envejecimiento²⁷ proponen que la diferenciación entre demencia y DCL se sostiene en la determinación de si los síntomas interfieren o no con la habilidad del paciente para funcionar en el trabajo o en las actividades cotidianas. Es inherente que estos lineamientos recomiendan que el diagnóstico se lleve a cabo por una persona entrenada para ello²⁷.

Estos lineamientos proponen la siguiente clasificación en los pacientes con demencia secundaria a EA: 1) probable; 2) posible, y 3) probable o posible con evidencia de proceso fisiopatológico, siendo las primeras dos con intención de ser empleadas en el ámbito clínico y la última con propósitos de investigación²⁸.

Los criterios clínicos clave para considerar un paciente con EA probable son:

- Cumple los criterios para demencia descritos previa y adicionalmente presenta las siguientes características:
 - Inicio insidioso, con síntomas que van apareciendo gradualmente en un periodo de meses o años, no súbitos en horas o días.
 - Una historia clínica precisa de empeoramiento del estado cognitivo por reportes u observación.
 - Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en la examinación en cualquiera de las siguientes categorías:
 - Amnesia: es la presentación sindrómica más frecuente en la EA. Incluye inhabilidad para aprender y para recordar información recientemente aprendida. Hay evidencia de alteraciones en por lo menos un dominio cognitivo, como se definió previamente.
 - Presentaciones no amnésicas:
 - o Presentación del lenguaje: los déficits característicos son en búsqueda de palabras, pero pueden estar presentes en otras áreas cognitivas.
 - o Presentación visoespacial: los déficits más importantes son las habilidades cognitivas espaciales, agnosia de objetos, reconocimiento facial y alexia. También puede haber déficit en otros dominios cognitivos.
 - o Disfunción para ejecutar tareas: donde los más notorios son la afectación para razonar, en el juicio y en la solución de problemas.

Es importante señalar que no se debe considerar el diagnóstico de EA cuando hay datos clínicos de ECV severa (definida como antecedentes de un evento vascular relacionado con el deterioro de las funciones cognitivas)²⁷.

En los criterios propuestos para las personas que cumplen características clínicas para demencia por EA, la documentación de un DC incrementa la certeza en el diagnóstico. En las personas que además cuentan con la evidencia de algún trastorno genético asociado como causa de EA, la certeza en el diagnóstico se incrementa²⁷.

El NIA publicó en 2011 un documento de consenso en colaboración con la AA por medio de su grupo de trabajo en EA²⁷ para proponer criterios diagnósticos para el DCL o para la fase predemencial debida a EA²⁷. El documento señala que hay un consenso internacional fuerte para reconocer un proceso gradual de cambios fisiopatológicos en el cerebro que conduce progresivamente a un DC cada vez más avanzado hasta poder diagnosticar EA. Es importante señalar que este carece de eventos puntuales reconocibles de empeoramiento. El grupo de expertos coincide en que el término de DCL debido a EA se manifiesta por una afectación anormal para la edad del paciente, pero que no tienen otra causa identificada²⁷.

Los criterios establecidos en este documento de consenso son²⁷:

- **Sospecha de un cambio en el estado cognitivo:** hay manifestaciones de un cambio en el estado y capacidades cognitivas en comparación al estado previo, que puede ser observado en el paciente o de alguna persona que lo pueda constatar.
- **Deterioro en uno o más dominios de la cognición:** evidencia de un desempeño bajo en uno o más dominios cognitivos para lo esperado por la edad y el nivel educativo del paciente. Es recomendable contar con evaluaciones repetidas en cierto periodo de tiempo donde se documente el deterioro en la cognición. Estos cambios pueden suceder en la memoria, función ejecutiva, capacidad para la atención, lenguaje y habilidades visoespaciales.
- **Independencia conservada en las habilidades funcionales:** aunque se puede constatar un cierto deterioro, las personas pueden tardar más tiempo, ser menos eficientes y cometer más errores que en el pasado para realizar algunas actividades, sin embargo, conservan su independencia para funcionar en sus actividades diarias con poca necesidad de ayuda.

- **No mostrar síntomas de demencia:** los pacientes no muestran un DC significativo en el desarrollo de sus actividades ocupacionales y sociales.

El documento NIA-AA reconoce tres estadios mayores de la enfermedad dentro de este proceso fisiopatológico progresivo: 1) asintomático o preclínico; 2) sintomático prodrómico o DCL, y 3) demencia por EA²⁷.

La evaluación del estado cognitivo en pacientes con deterioro leve se recomienda llevar a cabo con herramientas objetivas como cuestionarios validados, en donde típicamente los individuos están de 1 a 1.5 desviaciones estándar por debajo del promedio para su edad y nivel educativo²⁷.

Este documento de consenso trata también el rol que tienen los distintos biomarcadores para el diagnóstico de DLC causado por EA²⁹. En general, los biomarcadores pueden dividirse en varios tipos: algunos reflejan la patología de la EA, como las proteínas β A y tau. Otros biomarcadores proveen información menos directa o no específica de EA al rastrear algunos datos de daño neuronal²⁹. El documento establece que el criterio de patología requiere evidencia de depósito β A en placas, así como el depósito de tau en ovillos neurofibrilares, ya que hay evidencia fuerte que sugiere que el acúmulo de ambas proteínas en el cerebro se asocia a daño neuronal²⁷. Los marcadores de depósito de β A en placas incluye la medición de LCR de valores bajos de β A 42 y la evidencia por medio de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) de depósito de β A en placas, usando distintos ligandos. Los marcadores de acumulación de tau incluyen la medición de LCR que miden el incremento de tau total o tau fosforilado (p-tau)²⁷. Es importante puntualizar que estos hallazgos no son exclusivos de EA y pueden ocurrir en otros padecimientos neurológicos²⁷.

Asimismo, en 2010, el IWG³⁰ reconoce a la EA como la entidad expresada clínicamente que se manifiesta como cambios cognitivos, del comportamiento y neuropsiquiátricos que interfieren con las actividades diarias. De acuerdo con estos criterios, la EA se divide en predemencia y demencia. La predemencia es representada por la EA prodrómica con una afectación episódica de la memoria que no es suficiente para alterar el desempeño de las actividades cotidianas de la persona^{30,31}. La demencia, por otro lado, se refiere a que esos episodios de deterioro en la memoria y otros aspectos cognitivos son lo suficientemente importantes para afectar en gran medida la capacidad de realizar las actividades cotidianas³². La EA preclínica se refiere al estadio de la enfermedad que no tiene

ninguna expresión clínica, sin embargo el proceso fisiopatológico de la enfermedad ha iniciado en el cerebro y solo puede ser detectado mediante biomarcadores y no por medio de una revisión clínica^{30,31}.

Una iniciativa publicada en 2014 por Morris et al. tuvo como objetivo desarrollar un documento de consenso para armonizar los criterios diagnóstico que mostraban diferencias entre NIA-AA y IWG, con la reunión en Suecia de un grupo de investigadores expertos que habían sido también integrantes de ambos consensos internacionales³¹. Los resultados de este consenso que tuvo como objetivo contrastar las diferencias y similitudes de estos dos grandes grupos internacionales, dieron las siguientes recomendaciones para unificar los criterios diagnóstico de la enfermedad:

- La EA se refiere a los desórdenes del cerebro sin importar las condiciones clínicas del paciente.
- La EA sintomática se refiere a la enfermedad con expresión clínica, desde muy leve (comprendiendo el DLC y la EA prodrómica) hasta llegar a la demencia grave.
- Respecto a los biomarcadores, se han reportado esfuerzos exitosos de estandarización, por lo que el grupo considera que la incorporación de biomarcadores moleculares y de degeneración en los algoritmos de diagnóstico clínico debería ser reevaluada, mientras tanto, su papel debería sustentar el diagnóstico clínico, sobre todo en los casos de presentación atípica.
- Los casos de presentación amnésica se consideran el «fenotipo clínico típico» de la EA, pero el diagnóstico puede realizarse con presentaciones no amnésicas, especialmente cuando hay apoyo en los distintos biomarcadores.

Este grupo sugiere que hasta que la estandarización de los biomarcadores haya sido completada y los valores de corte hayan sido establecidos y validados para disminuir la variabilidad diagnóstica de los distintos centros, el uso de biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad no es obligatorio para el diagnóstico clínico de la EA³¹. Hasta que el uso de biomarcadores sea exitosamente trasladado de los grandes centros de investigación a los escenarios clínicos mejorando su acceso y costo, y aumentando su precisión, los criterios diagnósticos de la enfermedad dejarán de depender en las presentaciones sindrómicas hacia el diagnóstico guiado por biomarcadores que pueda llevar a cabo un diagnóstico más oportuno con fines terapéuticos²⁹.

Las GPC de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para el diagnóstico y tratamiento de

las demencias de 2018 recomienda tomar en cuenta los criterios de NIA-AA²⁷.

En 2014, el IWG 2 publicó un documento de posicionamiento³² con la finalidad de revisar los criterios diagnóstico para investigación de la EA para proveer un algoritmo simplificado basado en fenotipos específicos de la enfermedad con evidencia *in vivo* de la fisiopatología por medio de biomarcadores moleculares en LCR o estudios de imagen. Este documento hace hincapié en que los biomarcadores de LCR y la medición de β A con la PET-CT han mostrado tener la mayor especificidad cuando se correlaciona con la EA en análisis *post mortem*³². Estos criterios de investigación sugieren que β A42 y tau deben usarse combinadas para establecer la característica de la EA en LCR, que combina baja β A42 y tau elevada, lo que mejora la precisión diagnóstica de la EA en etapas iniciales. Esta combinación alcanza una sensibilidad del 90 al 95% y una especificidad del 90% para la EA³².

En 2018, nuevamente el NIA-AA publicó criterios con la intención de ser empleados en estudios observacionales e investigación para la evaluación de intervenciones terapéuticas³³. En este documento dirigido a investigadores con la finalidad de unificar criterios dentro de protocolos de investigación y comunicar de manera homogénea los hallazgos, la EA se define como un proceso fisiopatológico que puede ser documentado por una examinación *post mortem* o por biomarcadores en el paciente. En estos criterios de investigación, el diagnóstico no está basado en las consecuencias clínicas de la enfermedad (síntomas y signos), y se enfocan en el diagnóstico de la EA mediante biomarcadores. Estos biomarcadores se pueden agrupar en aquellos que detectan el depósito de β A, proteína tau patológica y neurodegeneración (AT(N)). Esta clasificación considera los distintos biomarcadores (imagen y biofluidos) dentro de los procesos patológicos que son medidos³³.

Actualizaciones. En 2024, el NIA en colaboración con la AA, actualizó su última revisión de los criterios diagnósticos de 2018 en respuesta a varios avances recientes³⁴ (Tabla 1). Estos criterios proporcionan una guía para el diagnóstico de la EA, al mismo tiempo que establecen principios fundamentales para su evaluación:

- La EA debe definirse como un proceso biológico y no basarse en la clínica³⁴.
- La enfermedad se concibe como un *continuum* que comienza con la aparición de cambios neuropatológicos en el cerebro, asociados a los procesos intrínsecos de la enfermedad en individuos

Tabla 1. Categorización de analitos fluidos y biomarcadores de imagen

| Categoría de biomarcadores | Biofluidos: LCR o plasma | Estudio de imagen |
|--|---|-----------------------|
| Core 1 Biomarcadores | | |
| A (proteinopatía de β A) | β A42 | PET proteína amiloide |
| T1 (proteína tau fosforilada) | tau fosforilada217, tau fosforilada181, tau fosforilada231 | No aplica |
| Core 2 Biomarcadores | | |
| T2 (proteinopatía tau en Alzheimer) | tau de repetición de microtúbulos 243 o fragmentos de tau de la región media no fosforilada | PET tau |

β A: beta amiloide; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones.
Adaptada de Jack et al.³⁴

- asintomáticos, y progresa hasta la manifestación y avance de los síntomas clínicos³⁴.
- El diagnóstico se establece mediante resultados anómalos en los biomarcadores³⁴.
 - Los biomarcadores *Core 1* de cambio temprano incluyen la PET para amiloide, biomarcadores en LCR y/o plasmáticos precisos (especialmente la p-tau 127), los cuales se asignan a la vía de la β A o la taupatía. Además, las alteraciones en estos biomarcadores reflejan la presencia de EA asociada a cambios neuropatológicos más generales, como las placas y los ovillos neuríticos³⁴.
 - Obtener un resultado anómalo en los biomarcadores *Core 1* o en sus combinaciones es suficiente para diagnosticar EA, así como para guiar las decisiones clínicas a lo largo de la evolución de la enfermedad. La justificación para hacer el diagnóstico de Alzheimer basado en la presencia de estos biomarcadores *Core 1* radica en que estos coinciden con el inicio de una mejor PET de amiloide anormal, lo que define la etapa detectable inicial de la enfermedad³⁴.
 - Los biomarcadores *Core 2*, que cambian en etapas más avanzadas de la enfermedad (como la PET tau y los biofluidos), pueden aportar información pronóstica y, si son anormales, aumentan la confianza en el diagnóstico de EA. Sin embargo, no se recomienda su uso como pruebas diagnósticas independientes³⁴.
 - En la guía de 2018, para hacer el diagnóstico se requería un perfil biomarcador A+T+, basado en el esquema de clasificación AT(N), una categoría patobiológica que incluye amiloide, tau y neurodegeneración. En esta revisión, se dividió la categoría T en T₁ y T₂ para los biomarcadores *Core 1* y 2³⁴.
 - Contar con un estudio PET de amiloide anormal o biomarcadores *Core 1* anormales deben

- considerarse como indicativo de la EA con cambios neuropatológicos, como placas de amiloide y ovillos³⁴.
- Con respecto a las personas sin afectación cognitiva, la AA propone que si presentan un estudio PET amiloide anormal, probablemente cumplan con las condiciones para EA con cambios neuropatológicos de grados intermedio o alto. En caso contrario, se estima que en el futuro podrían desarrollar dichos cambios.
 - El juicio clínico debe ser utilizado en la práctica médica, incluida la evaluación de la EA. En casos de sospecha de copatologías, o comorbilidades, es necesario evaluar la proporción de síntomas atribuibles a la EA u otras causas. Asimismo, cuando los biomarcadores *Core 1* sean discordantes con la sospecha diagnóstica, se debe recurrir al juicio médico. Por lo tanto, se recomienda que las pruebas de biomarcadores se realicen únicamente bajo la supervisión de un médico³⁴.
- Otro documento de consenso, la cuarta Conferencia de Consenso Canadiense en el Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia (CCCDTD4, por sus siglas en inglés), recomienda que el diagnóstico se lleve a cabo únicamente en centros especializados. Este consenso no acepta el hallazgo de amiloidosis cerebral como un estado asintomático de EA preclínica propuesta por NIA-AA y solamente adoptan el concepto de pacientes asintomáticos en riesgo de la IWG para efectos de investigación²⁹.
- En 2024, el IWG presentó una revisión de los criterios diagnósticos de la EA, los cuales presentan algunas diferencias con los establecidos por la AA. Una de las principales distinciones es que el IWG considera a la EA como una entidad clínico-biológica, lo que implica que el diagnóstico debe basarse en la evaluación clínica respaldada por los biomarcadores β Ay tau³⁵.

Este grupo también enfatiza la importancia de detectar la enfermedad en etapas tempranas, es decir, cuando ya se han manifestado características leves y definidas. Sin embargo, en el caso de un paciente cognitivamente sano con biomarcadores positivos, el diagnóstico de EA no se confirma; en su lugar, el IWG propone el término «asintomático en riesgo de enfermedad de Alzheimer», ya que considera que los biomarcadores reflejan diferentes niveles de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en personas sin síntomas clínicos³⁵.

Además, el IWG introduce la categoría «enfermedad Alzheimer presintomática»³⁵ para personas con mutaciones genéticas autosómicas dominantes, por ejemplo, con síndrome de Down, quienes presentan una sobreexpresión de la proteína precursora β A y β A. Debido a esto, estas personas tienen un riesgo de desarrollar demencia de hasta un 95% a lo largo de su vida con un inicio de la enfermedad generalmente alrededor de los 50 años³⁴.

Los esfuerzos para determinar el rol que pudieran tener los biomarcadores en reforzar el diagnóstico de la enfermedad han mostrado que los estudios de imagen y los biomarcadores en LCR tienen una estrecha correlación para predecir los cambios neuropatológicos de la EA³³. Estudios *post mortem* han mostrado que los estudios con PET-CT son un estudio subrogado válido para los depósitos de β A y la medición de β A42 es un indicador de las alteraciones fisiopatológicas que involucran el β A. El uso de nuevos ligandos en PET-CT para demostrar alteraciones en la proteína tau también ha cobrado relevancia en los últimos años³³.

Pregunta 3. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales más frecuentes para la EA?

Recomendación:

- Se recomienda hacer diagnóstico diferencial de EA con otras causas reversibles de demencia (metabólicas, sistémicas o psiquiátricas).
- Se recomienda hacer diagnóstico diferencial de EA con otras causas de demencia (vasculares, cuerpos de Lewy, frontotemporal, degeneración corticobasal y EP).

(Certeza de la evidencia 2++) (Recomendación fuerte)

Ante la identificación de un paciente con diagnóstico presuntivo de demencia se deberá³⁶⁻³⁹:

- Evitar un diagnóstico prematuro.
- Descartar las causas reversibles (p. ej., metabólicas, sistémicas o psiquiátricas).

- Establecer el subtipo de demencia con base en la tabla 2⁴⁰⁻⁷⁵.

Aunado a la información expuesta en la tabla 2⁴⁰⁻⁷⁵, se debe tomar en consideración lo siguiente:

- **Formas combinadas de demencia.** Se ha observado que la combinación de demencia vascular y EA es una de las causas más frecuentes de demencia; alrededor de 10% de los pacientes presenta exclusivamente una de estas condiciones⁴².
- **Manifestaciones clínicas.** Se ha establecido que hasta el 80% de los enfermos con demencia presenta síntomas conductuales y psicológicos en algún momento de su evolución⁴⁹. En una RS con meta-regresión en la que se comparó la presentación clínica de pacientes con demencia vascular vs. con demencia por EA, se encontró peor desempeño de los pacientes con demencia vascular en memoria verbal de trabajo y fluidez verbal escrita y pocas diferencias en atención, velocidad de procesamiento, razonamiento, apraxia o deterioro motor⁴².
- **Biomarcadores.** Actualmente solo se cuenta con biomarcadores en el LCR para EA, no existen biomarcadores para otros subtipos de demencia³⁹.
- **Neuroimagen.** El uso de técnicas de neuroimagen puede ser útil para distinguir entre los diferentes subtipos de demencia. Sin embargo, esto puede resultar complicado debido a que muchos casos de trastorno neurocognitivo mayor tienen múltiples causas, por lo tanto, el objetivo del diagnóstico es determinar la causa principal para orientar el tratamiento⁷⁶.

Pregunta 4. En pacientes con sospecha de EA, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas neuropsicológicas para el tamizaje del deterioro cognitivo?

Recomendación:

- Se recomiendan las pruebas de tamizaje para la detección oportuna de la demencia tipo Alzheimer con base en el conocimiento, entrenamiento y nivel de atención por parte del médico de primer contacto.

(Certeza de la evidencia 2++) (Recomendación fuerte)

- Se sugiere que los médicos de primer contacto se capaciten en el uso e interpretación de las herramientas para la detección y referencia oportuna de los pacientes con probable demencia tipo Alzheimer.

(Punto de buena práctica)

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales más frecuentes de demencia^{40,75}

| Tipo y frecuencia ⁴⁰ | Factores de riesgo | Diferencias clínicas | Estudios complementarios* | Neuropatología |
|---|--|--|---|---|
| Alzheimer (50%) | <p>Modificables⁴⁷ Tabaquismo incrementa en 38% (27 a 50%) Obesidad en menor de 65 años, 160% (14 a 126%) Trastornos del sueño incrementa en 39% (21 a 59%) Dislipidemia incrementa en 4% (hasta 13%) Exposición a pesticidas incrementan en 37% (8 a 75%) Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos incrementa en 38% (10 a 72%) Obesidad incrementa en 80%^{49,50}</p> <p>No modificables^{41,51} Alelo de la APOE4 Cualquier enfermedad cardiovascular o cerebrovascular incrementa en 43% (38 a 48%) Traumatismo craneoencefálico incrementa en 22% (19 a 26%) EVC incrementa en 40% (6 a 85%) Diabetes tipo 2 incrementa en 69% (51 a 89%) Depresión incrementa en 39% (17 a 64%)</p> | <p>Deterioro de la memoria, que inicialmente predomina sobre otros déficits cognitivos en el 70% de los casos^{42,43} Alteración de lenguaje, visoespacial o ejecutivo⁴³ Neuropsiquiátricos: delirio 23.3%, agitación/agresión 35.9%, apatía 23%, depresión 24.1%, ansiedad 18%, irritabilidad 32.2%, anormalidades del apetito 18.9%^{44,45}</p> | <p>Biomarcadores de imagen topográficos con: PET-FDG o SPECT, PET-FDG con hipometabolismo de predominio cingular posterior y temporal mesial y parietal posterior, PET amiloide positivo⁴⁶ LCR para: tau total y tau fosforilada 181 βA 1-42 y βA 1-40 Reducción en los biomarcadores de amiloide en el LCR (βA42, βA40) y niveles elevados de biomarcadores de tau (t-tau, p-tau)³⁹ La realización de análisis genéticos para la detección de mutaciones causales está indicada en pacientes con EA con historia familiar autosómica dominante de inicio temprano^{46,47}</p> | <p>Consultar el conjunto de criterios de las Guías del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento-Asociación de Alzheimer, basados en la medida semicuantitativa de la fase de amiloide Thal βA, el estadio Braak de NFT y el puntaje de placa neurítica CERAD⁴⁸</p> |
| Demencia vascular (20 a 40%)^{52†} | <p>Modificables Sedentarismo Alcoholismo Obesidad incrementa en 31%⁵³ Tabaquismo incrementa en 40%⁵¹</p> <p>No modificables Edad: después de los 65 años hay un incremento del riesgo a medida que aumenta la edad, con mayor frecuencia en < 80 años</p> | <p>Déficits severos en al menos un dominio cognitivo, con déficit comunes en habilidades ejecutivas, de atención y visoestructurivas (puede haber otros déficits en múltiples dominios) y una grave alteración en las actividades instrumentales de la vida diaria o en las actividades de la vida diaria, independientemente de las secuelas motoras/sensoriales del evento vascular^{42,54}</p> | <p>RM: estudio de primera elección, presencia de atrofia (escala de CHS), hiperintensidad de sustancia blanca (escala ARWMC), y la escala de Fazekas infarto (determinar número, tamaño y localización), hemorragia (número, tamaño, localización)^{54,55}</p> | <p>No existen criterios específicos para el diagnóstico patológico Los sustratos patológicos incluyen infartos (lacunares o quísticos) o hemorragias macroscópicas y/o microscópicas (lobares, profundas y microhemorragias)</p> |

(Continúa)

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales más frecuentes de demencia^{40,75} (continuación)

| Tipo y frecuencia ⁴⁰ | Factores de riesgo | Diferencias clínicas | Estudios complementarios* | Neuropatología |
|---|--|--|---|---|
| Demencia con cuerpos de Lewy (15%) | <p>Modificables Consumo de alcohol incrementa en 6.5%⁵⁹</p> <p>No modificables: Antecedentes heredo-familiares incrementa en 130%⁵⁹ Genéticos más fuertes y replicados son el alelo APOE ε4 y la glucocerebrosidasa⁵⁹</p> | <p>Neuropsiquiátricos: apatía 19.7%, alteraciones del sueño y/o de la conducta nocturna 18.8%⁴⁵</p> <p>Sexo masculino Raza negra o hispánica Diabetes tipo 2 incrementa de 34 a 127% Hipertensión incrementa de 138 a 907%^{51,52} Comorbilidades: antecedente EVC, fibrilación atrial, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca⁵¹ La presencia de un factor incrementa el riesgo de demencia hasta 1.3 veces y la presencia de cuatro factores hasta 2.4 veces⁵²</p> | <p>Si no está disponible o contraindicada, realizar: TC: presencia de atrofia (tamaño ventricular, atrofia hipocámpal), materia blanca difusa (escala ARWMC) y Fazekas, infarto (hipodensidades, hemorragia aguda, número, volumen y localización)^{39,52,54}</p> | <p>Otras patologías vasculares incluyen espacios perivasculares agrandados y lesiones de la materia blanca. Lesiones isquémicas o hemorrágicas Estas lesiones pueden o no acompañarse de: enfermedad de vasos pequeños (arteriosclerosis, angiopatía amiloide cerebral), de vasos grandes intracraneales (aterosclerosis) o enfermedades de los vasos extracraneales^{42,57}</p> |
| Demencia con cuerpos de Lewy (15%) | <p>Modificables Consumo de alcohol incrementa en 6.5%⁵⁹</p> <p>No modificables: Antecedentes heredo-familiares incrementa en 130%⁵⁹ Genéticos más fuertes y replicados son el alelo APOE ε4 y la glucocerebrosidasa⁵⁹</p> | <p>Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas en la atención y el estado de alerta (en 36%)⁶⁰ Trastornos de la conducta del sueño REM (TCSREM) que puede preceder al deterioro cognitivo (68%)^{44,60} Síntomas psicóticos, sensibilidad a los neurolepticos^{40,43,49} Una o más características cardinales espontáneas del parkinsonismo: estas son bradicinesia, temblor en reposo o rigidez⁶⁰ Estreñimiento 57%, dificultad para vaciamiento de la vejiga 37%⁴⁴ Neuropsiquiátricos: delirio 32.6%, alucinaciones recurrentes que suelen ser bien formadas y detalladas 38.6%, alteraciones del sueño y/o de la conducta nocturna 19.8%, apatía 47%, depresión 37%, ansiedad 31%⁴⁴</p> | <p>Indicadores SPECT: reducción de la captación del transportador de dopamina en los núcleos basales (sensibilidad 78%, especificidad 90%)^{43,44,60} Gammagrafía miocárdica: con baja captación de 123-iodo-MIBG: anormal (VPP de 100% para distinguir DCL vs. demencia por Alzheimer)^{39,43,44} Polisomnografía: confirmación del TCSREM sin atonía De apoyo TC o RM: preservación relativa de las estructuras del lóbulo temporal medial⁶⁰</p> | <p>De acuerdo con los criterios del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer, el 80% presenta cambios neuropatológicos concomitantes de Alzheimer^{60,61} Categorías adicionales: cambios limitados al bulbo olfatorio y cambios predominantes en la amígdala⁶⁰ Cuerpos de Lewy límbicos o corticales y depósitos de alfa-sinucleína encefálicas⁴³</p> |

(Continúa)

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales más frecuentes de demencia^{40,75} (continuación)

| Tipo y frecuencia ⁴⁰ | Factores de riesgo | Diferencias clínicas | Estudios complementarios* | Neuropatología |
|---------------------------------------|--|--|---|---|
| | | | <p>SPECT/PET: baja captación generalizada en la gammagrafía de perfusión/metabolismo, con reducción de la actividad occipital y el signo de la isla del cíngulo en la imagen PET-FDG⁶⁰</p> <p>Actividad prominente de ondas lentas en la región posterior en el EEG con fluctuaciones periódicas en el rango pre-alfa/theta⁶⁰</p> | <p>Las principales categorías de FTLD patológica son las taupáticas (FTLD-tau) y las ubiquitinopáticas (FTLD-U). La enfermedad de Pick, que se clasifica como uno de los subtipos de FTLD-tau, se conoce como FTLD-tau (PID)⁶⁸</p> |
| <p>Demencia frontotemporal</p> | <p>Modificables⁶²</p> <p>Tabaquismo 34.8%</p> <p>No modificables^{62,63}</p> <p>Del 20 a 40% de los pacientes tienen historia familiar⁴⁹</p> <p>Diabetes tipo 2 incrementa en 19%</p> <p>Enfermedad cardíaca incrementa en 28.0%</p> <p>Antecedente de traumatismo craneoencefálico incrementa en 230%</p> | <p>Inicio insidioso y progresión gradual⁶⁴</p> <p>Variante conductual (60 a 70%)</p> <p>Al menos tres de los siguientes: inhibición conductual, apatía o inercia, pérdida de simpatía o empatía, comportamiento compulsivo, estereotipado o perseverativo, hiperoralidad o cambios en la dieta, déficits ejecutivos con preservación relativa de habilidades visoespaciales y de memoria^{64,65}</p> <p>Neuropsiquiátricos: agitación/agresión 37.8%, ansiedad 24.5%, euforia 10.7%, apatía 28.1%, irritabilidad 32.7%, comportamiento motor aberrante 46.4%⁴⁵</p> <p>Variante del lenguaje. Consta de tres subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> variante no fluente (afasia progresiva no fluente) variante semántica (demencia semántica) variante logopéptica (afasia logopéptica)^{43,63,66,67} | <p>SPECT y PET - FDG^{64,68:}</p> <p>Atrofia de los lóbulos prefrontal y temporal que es más pronunciada en el lóbulo frontal derecho</p> <p>Volumen cortical puede ser normal o estar mínimamente disminuido</p> <p>Atrofia focal en ínsula anterior, el cíngulo anterior, la región orbitofrontal, la región prefrontal dorsolateral y el lóbulo temporal anterior</p> <p>Atrofia en borde de cuchillo: atrofia severa focal de los lóbulos frontal y temporal</p> | |

(Continúa)

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales más frecuentes de demencia⁴⁰⁻⁷⁵ (continuación)

| Tipo y frecuencia ⁴⁰ | Factores de riesgo | Diferencias clínicas | Estudios complementarios* | Neuropatología |
|--------------------------------------|--|--|---|---|
| Demencia asociada a Parkinson | <p>Las personas con enfermedad de Parkinson tienen una prevalencia de demencia asociada de 30%⁷⁰</p> <p>Modificables⁷¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obesidad incrementa en 38% (15 a 65%) Consumo de alcohol incrementa en 32% (15 a 52%) Tabaquismo incrementa en 31% (14 a 50%) <p>No modificables:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alucinaciones incrementa en 209% (61 a 493%) Hipotensión ortostática incrementa en 198% (41 a 528%) Enfermedad cerebrovascular incrementa en 52% (1 a 128%) Diabetes tipo 2 incrementa en 47% (13 a 92%) Enfermedad cardiaca incrementa en 35% (17 a 56%)⁷¹ | <p>Características principales⁷⁰:</p> <p>Ambas deben estar presentes:</p> <p>Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson</p> <p>Síndrome de demencia con inicio insidioso y progresión lenta en el contexto de Parkinson establecido</p> <p>Características clínicas asociadas³⁵:</p> <p>Perfil típico de déficit cognitivos que incluye deterioro en al menos dos de los cuatro dominios cognitivos principales</p> <p>Atención deteriorada, que puede fluctuar</p> <p>Funciones ejecutivas deterioradas</p> <p>Funciones visoespaciales deterioradas</p> <p>Memoria de recuerdo libre deteriorada, que generalmente mejora con pistas</p> <p>Presencia de al menos un síntoma conductual (apatía 14.9%, estado de ánimo deprimido 15.7% o ansioso 17.7%, alucinaciones 33.1%, delirios 28.9%, somnolencia excesiva durante el día) apoya el diagnóstico probable¹⁰ La ausencia de síntomas conductuales no excluye el diagnóstico</p> | <p>RM: atrofia cortical generalizada⁷⁰</p> <p>Gammagrafía cardiaca con MIBG: captación de MIBG reducida⁷⁰</p> <p>PET y SPECT: hipoperfusión cerebral o disminución del flujo sanguíneo cerebral en varias áreas de la corteza de asociación, en particular en las regiones temporal, parietal lateral, precuneus, giro cingulado posterior y occipital⁷⁰</p> <p>SPECT: reducción de la captación del transportador de dopamina en los núcleos basales (sensibilidad 78%, especificidad 90%)^{43,44,60}</p> | <p>Correlación con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Degeneración de tipo cuerpos de Lewy) en las estructuras límbicas y corticales (observado en inmunohistoquímica con α-sinucleína) Patología nigral y del tronco encefálico Patología tipo Alzheimer^{70,72} |

(Continúa)

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales más frecuentes de demencia^{40,75} (continuación)

| Tipo y frecuencia ⁴⁰ | Factores de riesgo | Diferencias clínicas | Estudios complementarios* | Neuropatología |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| Degeneración corticobasal | Antecedentes familiares hasta en 31% ⁷³ | Inicio insidioso y progresión gradual ^{73,74} Predominio de síntomas cognitivo-conductuales con deterioro del habla y del lenguaje ^{43,74} Depresión en 22 a 30% ⁷⁵ Atasia en 40 a 52% ⁷⁵ Pérdida sensitiva cortical en 25 a 27% ⁷⁵ Motor: síndrome rígido acinético, bradicinesia, apraxia de los miembros asimétrica, sensación del miembro extraño, mioclonías, distonía focal y signos de parálisis supranuclear progresiva ^{49,74,75} | RM: a nivel cortical atrofia asimétrica frontoparietal asociada a dilatación ventricular asimétrica ⁴³ | Neuronas balonizadas asimétricas: ovillos neurofibrilares neuronales prominentes en la sustancia negra. Pérdida y degeneración neuronal que involucra la corteza perirrolándica (especialmente el giro poscentral) y neuronas acrómicas o hinchadas características ⁵⁷ A nivel subcortical, se encuentra afectación de la <i>pars compacta</i> de la sustancia negra, estriado, pálido y núcleo subtalámico Placas astrocíticas tau positivas ⁴³ |

*Solo considerar realizar pruebas adicionales si ayudaría a diagnosticar un subtipo de demencia y si saber más sobre el subtipo de demencia cambiaría el tratamiento.
¹Una cantidad creciente de evidencia sugiere que la patología cerebrovascular es el factor más importante en el desarrollo de demencia, con interacciones aditivas o sinérgicas con la patología neurodegenerativa. Según el *Northen Manhattan Study*, la población hispana tiene riesgo incrementado del 20% de padecer deterioro cognitivo moderado y el 5% de demencia⁶⁵.
 ARWMC: *age-related white matter change*; bvFTD: demencia frontotemporal variante conductual; CHS: *Cardiovascular Health Study*; DCL: deterioro cognitivo leve; EEG: electroencefalograma; EVC: evento/enfermedad vascular cerebral; FTLD: degeneración del lóbulo frontotemporal; I-MIBG: meta-yodobenzilguanidina (marcador específico de los transportadores noradrenérgicos); LCR: líquido cefalorraquídeo; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; PPA: variante del lenguaje; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada; TCSREM: trastornos de la conducta del sueño REM; YPP: valor predictivo positivo; WMSA: *white matter signal abnormalities*; β A: beta amiloide.

Mini-Cog

En una RS sin metaanálisis de tres estudios transversales con una población de 1,620 participantes, se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba Mini-Cog para detectar demencia en un escenario comunitario. Los resultados demostraron una sensibilidad del 99% (76 y 99%) y una especificidad del 93% (83 y 89%). Los estudios incluidos presentan una heterogeneidad clínica y metodológica, con potencial riesgo de sesgo, en particular con el método de selección de pacientes⁷⁷.

En una RS sin metaanálisis de cuatro estudios transversales con una población de 1,517 participantes, se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba Mini-Cog para detectar demencia en un escenario de atención primaria. Los resultados demostraron una sensibilidad del 76 al 100% y una especificidad del 27 al 85%. Los estudios incluidos presentan alto riesgo de sesgo y limitaciones metodológicas, principalmente en la selección de los participantes⁷⁸.

En una RS sin metaanálisis de tres estudios transversales con una población de 2,560 participantes, se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba Mini-Cog para detectar demencia en escenarios de atención secundaria. Los resultados demostraron una sensibilidad del 67% (63 a 71%), 60% (48 a 72%) y 87% (83 a 90%) por cada estudio incluido; y una especificidad del 87% (81 a 92%), 65% (57 a 73%) y 100% (94 a 100%) por cada estudio incluido, respectivamente. Los valores predictivos positivos (VPP) fueron del 94, 45 y 100%, respectivamente; y los valores predictivos negativos (VPN) fueron del 49, 78 y 52%, respectivamente. Los estudios incluidos presentaron limitación metodológica y heterogeneidad, con alto riesgo de sesgo, en particular con el método de selección de pacientes⁷⁹.

Prueba del reloj

En una RS sin metaanálisis de 15 estudios observacionales, en la cual se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba del reloj en el DC en pacientes con demencia y EA: siete de estos estudios utilizaron el sistema de puntuación de Shulman (n = 3,439), sensibilidad 82% (IC 95%: 73.1- 88.4%), especificidad 75.7% (IC 95%: 54.3-89.1%); cinco estudios utilizaron el sistema de puntuación de Rouleau (n = 1,020), sensibilidad 60.5% (IC 95%: 52.4-68.1%), especificidad 80.1% (IC 95%: 68.0-88.4%); y cinco utilizaron el sistema de puntuación de Sunderland

(n = 1,155), sensibilidad 72.6% (IC 95%: 62.9-80.6%) y especificidad 87.9% (IC 95%: 74.0-94.8%). También hubo estudios que utilizaron los sistemas de puntuación de Watson (n = 1,006), sensibilidad 56.9% (IC 95%: 36.8-74.9%), especificidad 82.7% (IC 95%: 43.9-96.7%). Respecto al VPP y el VPN, con el sistema Shulman ambos fueron del 80% cuando la prevalencia era del 55%, con Sunderland también se mostró un VPP y VPN del 80% con una prevalencia cercana al 45%. Por otro lado, utilizando el sistema de puntuación de Watson, se observó un porcentaje del 70% para ambos valores, tanto con una prevalencia del 55 como del 45%. Los estudios presentaban limitación debido al sistema utilizado, sesgo poblacional y alta heterogeneidad, además del alto riesgo de sesgo, en especial en la aleatorización y en el cegamiento al resultado de referencia de los evaluadores⁸⁰.

En una RS sin metaanálisis de seis estudios transversales (n = 2,112), en los cuales a los pacientes hospitalizados se les realizó prueba de evaluación diagnóstica de demencia durante su estancia hospitalaria. Para la prueba del reloj se reportó una sensibilidad del 77% y una especificidad del 87%. Dadas sus cualidades, el estudio la sugiere como una herramienta útil y sencilla para identificar posibles casos de demencia y señalar la importancia de realizar pruebas adicionales. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas asociadas con la secuencia y el momento de recopilación de datos, podrían haber influido en una evaluación excesiva o insuficiente de la precisión de la prueba. Específicamente, al utilizar únicamente los criterios de diagnóstico de la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) para evaluar a los pacientes, cualquier discrepancia entre los resultados de la prueba del reloj y el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) debería interpretarse con precaución al determinar la precisión⁸¹.

En una RS sin metaanálisis que analizó 57 estudios, se evaluó la precisión diagnóstica de las pruebas neurocognitivas para la identificación de pacientes con demencia por Alzheimer en adultos mayores con sospecha de DC o cognición normal, en los cuales se involucraron a pacientes con DC por Alzheimer de acuerdo con criterios diagnóstico establecidos (como NINCDS-ADRDA, DSM o NIA-AA) y cognición normal o con criterios de DC moderado sin deterioro funcional, se encontró para la prueba del reloj una sensibilidad del 79% y especificidad del 88% (en ocho estudios), concluyendo que las pruebas cognitivas breves pueden ser adecuadas para distinguir entre pacientes

con al menos DC de moderado a severo y aquellos con cognición normal, pero no para categorizar a pacientes con un deterioro leve. El estudio presentó limitantes atribuidas al tamaño pequeño de la muestra con una evaluación limitada de diversas métricas de prueba por parte de la mayoría de ellos. Asimismo, pocos estudios llevaron a cabo comparaciones directas entre diferentes pruebas, puntuaciones, umbrales de corte o combinaciones de pruebas⁸².

Mini-Mental State Examination (MMSE)

En una RS sin metaanálisis de 11 estudios longitudinales con una población de 1569 pacientes con DLC seguidos hasta su conversión a demencia se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba MMSE para la detección temprana de demencia en personas con DLC. Se utilizaron cuatro umbrales de diagnóstico diferentes para definir un MMSE (≤ 21 , ≤ 26 , ≤ 28 , ≤ 29). El tiempo promedio de seguimiento osciló entre 15 meses y siete años. Los resultados demostraron en general una sensibilidad del 23 al 88% y una especificidad del 32 al 94%. En cuanto a la conversión de DLC a demencia, en general hubo una sensibilidad del 23 al 76% y una especificidad del 40 al 94%; y para la conversión de DLC a demencia por EA una sensibilidad del 27 al 89% y una especificidad del 32 al 90%. En los estudios incluidos, la selección de pacientes y los dominios de la prueba índice no se informaron lo suficiente⁸³.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

En una RS sin metaanálisis de 13 estudios con una población de 2,158 participantes, se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba MoCA para detectar DLC. Los resultados de la prueba con un punto de corte menor a 23 puntos demostraron una sensibilidad del 73.5% (IC 95%: 56.7-85.5%) y sensibilidad del 91.3% (IC 95%: 84.6-95.3), menor a 24 puntos una sensibilidad del 79.5% (IC 95%: 67.1-88.0%), y menor a 25 puntos una sensibilidad del 83.8% (IC 95%: 75.6-89.6%) y una especificidad del 70.8% (IC 95%: 62.1-78.3%)⁸⁴.

En una RS sin metaanálisis de siete estudios transversales con una población de 9,422 participantes se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba MoCA para detectar demencia y subtipos (EA). Los resultados de la prueba con un punto de corte menor a 26 puntos demostraron una sensibilidad del 94% o más y

una especificidad del 60% o menos; sin embargo, presentaron un alto índice de casos falsos positivos. La mayoría de los estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo o incierto en cuanto a la selección de pacientes, la prueba índice, el estándar de referencia, el flujo y el momento; el riesgo poco claro generalmente se debió a la falta de información transparente sobre los métodos en los estudios. Existe heterogeneidad considerable debido a la variedad de entornos, países, poblaciones, estándares de referencia y versiones de pruebas índice⁸⁵.

Fluidez verbal fonológica y semántica

En una RS de ocho estudios con 1,270 participantes (568 pacientes con diagnóstico de EA, 340 con probable diagnóstico y 362 voluntarios sanos) con el objetivo de comparar la fluidez semántica y verbal considerando la heterogeneidad de las variables como edad, sexo y nivel educacional. Los tres grupos obtuvieron consistentemente mejores resultados en fluidez semántica que en fluidez fonológica. Al progresar hacia un diagnóstico de EA, se observó una diferencia significativa en el desempeño de fluidez semántica y fluidez fonológica entre los tres grupos de interés ($p = 0.04$). La variable edad explicó una proporción de esta diferencia en el desempeño de la tarea entre los grupos y, a medida que aumenta la edad, ambas tareas empeoran por igual⁸⁶.

Pregunta 5. En pacientes con sospecha de EA, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas o marcadores genéticas?

Recomendación:

- Se recomienda realizar las pruebas genéticas solo en casos individualizados o de agregación familiar, en particular la determinación de apolipoproteína E alelo $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) para la forma esporádica y la determinación de PSEN 1 o PSEN 2 para la forma hereditaria en pacientes menores de 50 años.

(Certeza de la evidencia 2++) (Recomendación condicional)

Apolipoproteína E $\epsilon 4$

En un metaanálisis de 20 estudios con la participación de 16,178 participantes, de los cuales 6,259 presentaban

EA y enfermedades relacionadas; 829 casos con DLC y 9,090 controles normales. El objetivo del metaanálisis fue evaluar la variación de la asociación entre la APOE $\epsilon 4$ y el riesgo de EA y demencias relacionadas en la población hispana por región de origen, así como también la asociación con DLC. Las seis regiones étnicas hispanas representadas fueron América del Sur, México, Cuba, Caribe (Puerto Rico y República Dominicana), española y América Central (Panamá).

Los resultados no ajustados demostraron una asociación estadísticamente significativa entre APOE $\epsilon 4$ y riesgo de desarrollar EA y demencias relacionadas en población hispana del Caribe (OR: 1.88; IC 95%: 1.66-2.14), América Central (OR: 5.08; IC 95%: 2.01-12.87), Cuba (OR: 3.69; IC 95%: 1.86-7.33) y América del Sur (OR: 3.51; IC 95%: 2.26-5.45). Dicha asociación no fue estadísticamente significativa para México. Los resultados ajustados a edad, sexo y educación demostraron una asociación estadísticamente significativa en América del Sur (OR: 4.61; IC 95%: 2.74-7.75). Dicha asociación no fue estadísticamente significativa para México.

Respecto a la asociación de APOE $\epsilon 4$ y DLC, solo fue estadísticamente significativa para América Central (OR: 2.45; IC 95%: 1.14-5.22)⁸⁷.

PSEN1. Gen presenilina 1

En una RS con metaanálisis de 13 estudios observacionales, se evaluó la asociación de la mutación de *PSEN1* con marcadores de neuroimagen en EA: volumen del hipocampo, metabolismo cerebral y depósito de amiloide. La mutación de *PSEN1* se asoció con disminución del volumen del hipocampo (diferencia de medias estandarizada agrupada [DMSA]: -3.3; IC 95%: -5.36 a -1.24; $p = 0.002$) y disminución del metabolismo cerebral (DMSA: -1.73; IC 95%: -2.7 a -0.76; $p < 0.056$). Además, fue asociado con incremento de los depósitos de amiloide cerebral detectado por PET (DMSA: 4.58; IC 95%: 1.37-7.8; $p = 0.005$)⁸⁸.

PSEN 2. Gen presenilina 2

En un metaanálisis de 12 estudios de casos y controles, de los cuales 2,186 casos presentaban EA y 2,507 controles normales, con el objetivo de demostrar la asociación esporádica de riesgo para EA y la presencia de *PSEN2* SNP rs8383 y *PSEN2* 5'indel. Los resultados demostraron una asociación significativa entre el polimorfismo rs8383 con EA, mas no se encontró evidencia de dicha asociación con el polimorfismo 5'indel⁸⁹.

Pregunta 6. En pacientes con sospecha de EA, ¿cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen?

Recomendación:

- Se recomienda que para el diagnóstico de EA se elija el tipo de estudio con base en su disponibilidad en el siguiente orden: PET tau (no disponible en México), PET βA , si esta no se encuentra disponible se realizará PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), si no se cuenta con PET-FDG, se realizará resonancia magnética (RM), y si no se cuenta con RM, se realizará tomografía computarizada (TC), esta última se recomienda cuando existen contraindicaciones para realizar PET-FDG o RM.
- Se recomienda que para el diagnóstico de EA se considere realizar estudios estructurales y/o moleculares de manera complementaria.

(Certeza de la evidencia 2++) (Recomendación fuerte)

Ver tabla 3 con la descripción de los estudios de imagen para la EA.

Tomografía por emisión de positrones βA

En una RS con metaanálisis que incluyó 48 estudios y 5,967 pacientes con el objetivo de evaluar la eficacia de la PET amiloide en el diagnóstico de la EA y predicción temprana de la conversión de DLC a EA, los resultados mostraron una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA del 90% (IC 95%: 87-92%) y 80% (IC 95%: 76-84%) respectivamente. En cuanto a la predicción de conversión de DLC a EA, presentó una sensibilidad del 84% (IC 95%: 74-92%) y una especificidad del 49% (IC 95%: 41-58%)⁹⁰.

Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

En una RS sin metaanálisis que incluyó 14 estudios de casos y controles, se evaluó la utilidad diagnóstica de la PET-FDG para diferenciar los tipos de demencia en pacientes con DC. Los resultados demostraron que al diferenciar EA vs. demencia frontotemporal tuvo una sensibilidad del 96% (IC 95%: 88-98%) y una especificidad del 84% (IC 95%: 70-92%). En el caso de EA vs. demencia por cuerpos de Lewy presentó una sensibilidad del 93% (IC 95%: 88-98%) y especificidad del 92% (IC 95%: 70-92%). Al comparar EA vs. otras demencias no Alzheimer, la sensibilidad fue del

| Tabla 3. Estudios de imagen para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer | | |
|---|------------------------|--|
| Estudios de imagen | Tipo de estudio | Características/hallazgos |
| Estructural | RM | <p>Protocolo básico: T1 volumétrica T2 FLAIR Difusión Susceptibilidad magnética</p> <p>Características: Permite excluir patología potencialmente tratable Identifica hallazgos que sugieran algún tipo específico de demencia Permite el diagnóstico de enfermedades concomitantes (p. ej., demencia vascular)</p> <p>Hallazgos: Atrofia entorrinal e hipocampal desproporcionada al resto del cerebro Atrofia en la precuña</p> <p>Escalas de evaluación cualitativa: Escala de atrofia mesial temporal (Scheltens) Escala de atrofia de la corteza entorrinal (ERICA) Escala de atrofia del lóbulo parietal (Koedam) Escala de Fazekas</p> |
| | TC | <p>Indicaciones: No se cuenta con RM Pacientes con claustrofobia Uso de implantes cocleares Contraindicaciones relativas (p. ej., marcapaso, pacientes clínicamente inestables o no cooperadores)</p> |
| Molecular | 18F-FDG PET-CT | <p>Evalúa el hipometabolismo de regiones específicas Hallazgos positivos antes que los estructurales Mayor sensibilidad y especificidad que el SPECT</p> |
| | SPECT | <p>Evalúa hipoperfusión en regiones específicas del cerebro Menor sensibilidad y especificidad que la PET/CT</p> <p>Hallazgos: Hipometabolismo/hipoperfusión en la precuña, giro del cíngulo posterior, región mesial temporal bilateral Preservación del área sensoriomotora y del lóbulo occipital</p> |
| | PET amiloide | <p>Permite detectar la acumulación anormal de placas amiloide en el cerebro Hallazgos positivos incluso años antes del inicio de los síntomas No disponible en México</p> <p>Hallazgos: Captación anormal del radiofármaco en la corteza cerebral de forma difusa Pérdida de la relación entre la sustancia gris y sustancia blanca del cerebro El cerebelo no se ve afectado</p> |

PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC (CT): tomografía computarizada.

86% (IC 95%: 80-91%) y la especificidad fue del 88% (IC 95%: 80-91%). Los hallazgos más frecuentes en EA fueron hipometabolismo en las regiones temporal y parietal y corteza cingulada posterior, en la demencia frontotemporal típicamente mostraba hipometabolismo en el lóbulo frontal, la corteza cingulada

anterior y las regiones temporales, y en la demencia por cuerpos de Lewy presentaron hipometabolismo en la corteza parieto-occipital con preservación del metabolismo cerebral en la corteza cingular posterior.

Este método, aunque no es una herramienta diagnóstica independiente, mejora significativamente

la precisión diagnóstica en casos inciertos, complementando la evaluación clínica y de imágenes estructurales⁹¹.

Resonancia magnética

En una RS sin metaanálisis que incluyó 33 estudios de cohorte con una población de 3,935 participantes, de los cuales 1,341 (34%) progresaron a EA se evaluó la precisión diagnóstica de la RM para el diagnóstico temprano de la demencia por EA en personas con DCL vs. el diagnóstico de seguimiento clínico de la demencia por EA como estándar de referencia. Los resultados demostraron en la mayoría de los estudios incluidos (22 estudios, 2,209 participantes) datos sobre el volumen del hipocampo total con una sensibilidad del 73% (IC 95%: 64-80%) y especificidad del 71% (IC 95%: 65-77%). Cuatro estudios, con 529 participantes, analizaron el volumen de la corteza entorrinal total y cuatro estudios, con 424 participantes, analizaron el volumen de todo el cerebro. No se calculó la sensibilidad y especificidad combinada para el volumen de estas dos regiones porque los datos disponibles eran escasos y heterogéneos. No se pudieron evaluar estadísticamente los volúmenes del lóbulo temporal lateral, la amígdala, la circunvolución temporal medial o la materia gris cortical debido a pequeños estudios individuales.

El volumen del hipocampo o del lóbulo temporal medial mostraron baja sensibilidad y especificidad y no calificaron a la RM estructural como una prueba complementaria independiente para un diagnóstico temprano de demencia debida a la EA en personas con DCL.

Los estudios incluidos presentan alto riesgo de sesgo y limitaciones metodológicas, principalmente en la selección de los participantes⁹².

En una RS sin metaanálisis que incluyó 119 estudios con el objetivo de estimar la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en EA. En 26 estudios se evaluó precisión diagnóstica de la RM, con una sensibilidad del 83% (IC 95%: 79-87%) y especificidad del 85% (IC 95%: 80-89%)⁹³.

Tomografía computadarizada

En una RS sin metaanálisis que incluyó 119 estudios con el objetivo de estimar la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en EA, seis estudios evaluaron precisión diagnóstica de la TC, con una

sensibilidad del 80% (IC 95%: 68-88%) y especificidad del 87% (IC 95%: 78-93%)⁹³.

Pregunta 7. En pacientes con sospecha de EA, ¿cuál es la precisión diagnóstica de los distintos biomarcadores para su diagnóstico?

Recomendación:

- Los biomarcadores se recomiendan en casos de sospecha de EA con base en su disponibilidad, una vez que se descarten causas metabólicas.

(Certeza de la evidencia 2++; Recomendación fuerte)

- Se sugiere complementar la determinación de biomarcadores con los criterios *Core*.

(Punto de buena práctica)

Los biomarcadores sanguíneos para la EA, a diferencia de los de LCR, son menos invasivos, más asequibles y más rápidos de medir, pudiendo reflejar los niveles de proteínas en cerebro y LCR; sin embargo, las cantidades de β A y tau en el plasma o suero son menores que en el LCR. Las concentraciones de los biomarcadores en el LCR están en el rango de sub-ng/ml a varios ng/ml, mientras que en la sangre son mucho más reducidas, del orden de pg/ml⁹⁴⁻⁹⁸.

Ver tabla 4 para un resumen de los biomarcadores encontrado en sangre y LCR.

Pregunta 8. En pacientes con sospecha de EA, ¿cuál es la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas?

Recomendación:

- Se recomienda iniciar con inhibidores de la colinesterasa (ICh) en etapas tempranas de la enfermedad. Respecto a la prescripción de rivastigmina, se sugiere ponderar la vía transdérmica sobre la oral para evitar los efectos adversos a nivel gástrico.
- Se recomienda el uso de antagonista del *N*-metil-d-aspartato (NMDA) en fases intermedia o avanzada de la enfermedad.
- Se recomienda la combinación de ICh con antagonista del NMDA en fases intermedia o avanzada de la enfermedad.
- Se recomienda el uso de terapia modificadora de enfermedad: lecanemab y donanemab, ambos ya disponibles en México, en pacientes con biomarcador positivo y confirmación del estado de portador; dependiendo de la etapa y de la confirmación diagnóstica.

| Tabla 4. Biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo | | |
|--|---------------|--|
| Tipo | Biomarcador | Evidencia |
| Plasma | βA | En comparación con sujetos sanos, se encontró en pacientes con EA: ↑IgG vs. βA (p = 0.037; IC 95%: 0.020-0.654; g = 0.337) ↓IgM vs. βA (p = 0.024; IC 95%: -1.797 a -0.126; g = -0.962) |
| | βA40 | βA40 medido por ELISA: aumenta proporción media general de 1.10 (IC: 1.03-1.17), con alta heterogeneidad (P _Q < 0.05) βA40 medido por RM: disminuye proporción media general de 0.77 (IC: 0.68-0.87) Proporción media general de 1.03, sin diferencia entre sanos y enfermos |
| | tau | La sensibilidad y especificidad combinadas de la tau plasmática para predecir la EA fueron 0.75 (IC 95%: 0.60-0.86) y 0.69 (IC 95%: 0.57-0.79) De acuerdo con el nomograma de Fagan, cuando el nivel de tau superó el umbral, la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer aumentó del 25 al 45%, mientras que la probabilidad de padecer la enfermedad se redujo hasta el 11% cuando el nivel estaba por debajo del umbral |
| | p-tau 181 | Mediante el método Simoa, la sensibilidad y especificidad combinadas de la proteína tau 181 fueron de 0.89 (IC 95%: 0.81-0.93) y 0.86 (IC 95%: 0.79-0.91), respectivamente De acuerdo con el nomograma de Fagan, cuando el nivel de tau superó el umbral, la probabilidad de padecer la enfermedad aumentó del 25 al 67%, mientras que la probabilidad de padecerla se redujo hasta el 4% cuando el nivel estaba por debajo del umbral Mediante el método MSD, la sensibilidad y especificidad combinadas de la proteína tau 181 fueron de 0.87 (IC 95%: 0.78-0.92) y 0.79 (IC 95%: 0.73-0.83), respectivamente De acuerdo con el nomograma de Fagan, cuando el nivel de tau superó el umbral, la probabilidad de padecer la enfermedad aumentó del 25 al 58%, mientras que la probabilidad de padecer la enfermedad se redujo hasta el 5% cuando el nivel estaba por debajo del umbral |
| LCR | βA42 | ADD frente a no-ADD: sensibilidad 79% (IC 95%: 0.73-0.85), especificidad 60% (IC 95%: 0.52-0.67), 13 estudios, 1,704 participantes, 880 participantes con ADD ADD frente a VaD: sensibilidad 79% (IC 95%: 0.75-0.83), especificidad 69% (IC 95%: 0.55-0.81), 11 estudios, 1,151 participantes, 941 participantes con ADD ADD frente a FTD: sensibilidad 85% (IC 95%: 0.79-0.89), especificidad 72% (IC 95%: 0.55-0.84), 17 estudios, 1,948 participantes, 1,371 participantes con ADD ADD frente a DLB: sensibilidad 76% (IC 95%: 0.69-0.82), especificidad 67% (IC 95%: 0.52-0.79), 9 estudios, 1,929 participantes, 1,521 participantes con ADD |
| | tau | Sensibilidad (rango 73.3-100%) y especificidad (rango 70.0-92.4%) en el diagnóstico de EA cuando se compara con la verificación neuropatológica de los criterios clínicos para EA |
| | t-tau + p-tau | Sensibilidad 81% y especificidad 91% |
| | t-tau + βA42 | Sensibilidad 36-100% y especificidad 50 a 92% |

βA: beta amiloide; ADD: demencia por enfermedad de Alzheimer; DLB: demencia con cuerpos de Lewy; EA: enfermedad de Alzheimer; FTD: demencia frontotemporal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MA: metaanálisis; RS: revisión sistemática; VaD: demencia vascular.

- Se recomienda utilizar lecanemab en personas con EA en etapa leve o con DCL y con confirmación de biomarcadores, si los recursos y las condiciones del paciente lo permiten.
- El tratamiento se administra por vía intravenosa cada 2 semanas y requiere supervisión médica, con acceso a RM para monitorear posibles efectos secundarios.
- Se recomienda utilizar donanemab en personas con EA en etapa leve o con DCL y con biomarcadores positivos y evidencia de placas amiloides en cerebro, si se cuenta con el recurso y las condiciones del paciente lo permiten.
- El tratamiento se administra por vía intravenosa cada 4 semanas y requiere supervisión médica,

con acceso a RM para monitorear posibles efectos secundarios.

- No se recomienda el uso de aducanumab en pacientes con EA.
- Se recomienda la determinación de APOE 4 para evaluar el riesgo de complicaciones con el uso de inmunoterapia (anticuerpos monoclonales).

(Certeza de la evidencia 1+) (Recomendación fuerte)

Inhibidores de la colinesterasa

Donepezilo

En una RS con metaanálisis de 30 estudios (28 incluidos) con 8,257 pacientes, se evaluó la eficacia clínica y seguridad del donepezilo en pacientes con EA leve, moderada y grave con un promedio de edad de 75 años. Las dosis analizadas de donepezilo fueron de 5 o 10 mg/día vs. placebo por 24 a 26 semanas de tratamiento. En los resultados de eficacia, después de 26 semanas de tratamiento se asociaron con mejores desenlaces para la función cognitiva medida por: el puntaje ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive*), con diferencia de medias (DM): -2.67 (IC 95%: -3.31 a -2.02 ; $p < 0.000001$; $N = 5$, $n = 1,130$); MMSE, con DM 1.05 (IC 95%: 0.73 - 1.37 ; $p < 0.00001$; $N = 7$, $n = 1757$); SIB (*Severe Impairment Battery*), con DM 5.92 (IC 95%: 4.53 - 7.31 ; $p < 0.000001$; $N = 5$; $n = 1,348$); actividades de la vida diaria, con DM 1.03 (IC 95%: 0.21 - 1.85 ; $p = 0.01$; $N = 3$; $n = 733$) medido por ADCS-ADL-sev (*Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living score for severe Alzheimer's disease*). Respecto a las alteraciones de la conducta no mostró diferencia vs. placebo medido por NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), con DM -1.62 (IC 95%: -3.43 a 0.19 ; $p = 0.08$; $N = 4$; $n = 1,035$) o por BEHAVE-AD (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*), con DM 0.4 (IC 95%: -1.28 a 2.08 ; $p = 0.64$; $N = 1$; $n = 194$). La calidad de vida no mostró diferencia significativa, con DM -2.79 (IC 95%: -8.15 a 2.56 ; $p = 0.31$; $N = 2$; $n = 815$). En cuanto a seguridad, los pacientes que recibieron donepezilo fueron más propensos a suspender el tratamiento (OR: 1.25 ; IC 95%: 1.05 - 1.50 ; $p = 0.0013$; $N = 12$; $n = 2,846$) o experimentar eventos adversos (OR: 1.59 ; IC 95%: 1.31 - 1.95 ; $p < 0.000001$; $N = 10$; $n = 2,500$)⁹⁹.

Rivastigmina

En una RS con metaanálisis de 13 estudios (siete incluidos) se evaluó la eficacia clínica y seguridad de la

rivastigmina en pacientes con EA de leve a moderada con un promedio de edad de 75 años. Las dosis analizadas de rivastigmina fueron de 6 a 12 mg/día oral o 9.5 mg/día transdérmico vs. placebo. En los resultados, la eficacia después de 26 semanas de tratamiento se asoció con mejores desenlaces para la función cognitiva medida por: el puntaje ADAS-Cog, con DM -1.79 (IC 95%: -2.21 a -1.37 ; $p < 0.000001$; $N = 6$, $n = 3,232$); MMSE, con DM 0.74 (IC 95%: 0.52 - 0.97 ; $p < 0.00001$; $N = 6$; $n = 3,205$); actividades de la vida diaria, con diferencia media ponderada (DMP) 0.20 (IC 95%: 0.13 - 0.27 ; $p < 0.00001$; $N = 6$; $n = 3,230$). Respecto a las alteraciones de la conducta no mostró diferencia vs. placebo (DMP -0.04 ; IC 95%: -0.14 a 0.06 , $N = 3$; $n = 1,529$). En cuanto a seguridad, se mostró diferencia a favor de placebo (OR: 2.16 ; IC 95%: 1.82 - 2.57 ; $p < 0.00001$; $N = 7$)¹⁰⁰.

Galantamina

En una RS con metaanálisis de 11 estudios con una población de 4,074 pacientes, se evaluó la eficacia clínica y seguridad de galantamina en pacientes con EA. Las dosis analizadas de galantamina fueron de 16 o 40 mg/día vs. placebo durante 8 a 28 semanas de tratamiento. En los resultados de eficacia se asoció con mejores desenlaces para la función cognitiva con: ADAS-Cog DM -2.95 (IC 95%: -3.32 a -2.57 ; $p = 0.00001$); MMSE DM 2.50 (IC 95%: 0.86 - 4.15 ; $p = 0.003$). Respecto a las alteraciones de la conducta mostró un NPI DM -1.58 (IC 95%: -2.54 a -0.62 ; $p = 0.001$). En la evaluación global incrementó de manera significativa el puntaje CIBIC (*Clinician Interview-Based Impresión of Change*) (RR: 1.26 ; IC 95%: 1.15 - 1.39 ; $p = 0.00001$). En cuanto a seguridad, los eventos adversos fueron más frecuentes que con placebo (RR: 1.15 ; IC 95%: 1.08 - 1.22 ; $p < 0.0001$) y fueron de origen gastrointestinal o en sistema nervioso, tales como náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, mareo, depresión y cefalea. El abandono de tratamiento fue mayor en el grupo de galantamina vs. placebo (RR: 1.67 ; IC 95%: 1.40 - 1.99 ; $p < 0.00001$)¹⁰¹.

NMDA

Memantina

En una RS con metaanálisis de 30 estudios con una población de 7,567 participantes se evaluó la eficacia clínica y seguridad de la memantina. De los estudios incluidos, en $N = 11$, $n = 3,298$ se evaluó memantina como monoterapia vs. placebo, y en $N = 17$, $n = 4,175$ se evaluó la combinación de

memantina con ICh vs. ICh como monoterapia. Siete estudios fueron excluidos del metaanálisis¹⁰².

Respecto a la monoterapia con memantina vs. placebo (N = 11, n = 3,298), la media de duración fue de 28.4 semanas, la media de edad de los pacientes fue de 75.5 años y el porcentaje del sexo masculino fue del 33.9%. En los resultados de eficacia se demostró una mejoría significativa en todos los desenlaces: puntajes de función cognitiva (DMP: -0.24; IC 95%: -0.34 a -0.15; p < 0.00001; I²: 35%; N = 10, n = 3,004), y puntaje de alteración de la conducta (DMP: -0.16; IC 95%: -0.29 a -0.04; p = 0.01; I²: 52%; N = 9; n = 2,389). En cuanto a seguridad, no se encontró diferencia significativa vs. placebo (RR: 0.94; IC 95%: 0.80-1.11; p = 0.47; I²: 14%; N = 11; n = 3,151). La administración de memantina se asoció con mayor incidencia de mareo (RR: 1.53; IC 95%: 1.02-2.28; p = 0.04; número necesario para producir daño [NNH] 50) y somnolencia (RR: 2.36; IC 95%: 1.02-5.50; NNH no significativo). Por otra parte, la memantina se asoció con menor incidencia de agitación (RR: 0.70; IC 95%: 0.50-0.97; p = 0.03; NNH no significativo), incremento en los niveles de potasio (RR: 0.20; IC 95%: 0.04-0.97; p = 0.05; NNH no significativo) y síntomas psicóticos (RR: 0.50; IC 95%: 0.28-0.92; p = 0.03; NNH no significativo)¹⁰².

En relación con la terapia combinada (N = 17, n = 4,175), la media de duración fue de 29.4 semanas, la media de edad de los pacientes fue de 76.5 años y el porcentaje del sexo masculino fue del 47%. En los resultados de eficacia la terapia combinada mostró una tendencia hacia la superioridad de la monoterapia con ICh en los puntajes de función cognitiva (DMP: -0.11; IC 95%: -0.22 a 0.01; p = 0.06; I²: 56%; N = 14; n = 3,402), y una significativa reducción en el puntaje de alteración de la conducta (DMP: -0.20; IC 95%: -0.36 a -0.03; p = 0.02; I²: 77%; N = 10; n = 2,909). La terapia combinada fue superior que la monoterapia con ICh en el puntaje SIB, puntaje de impresión clínica global, puntaje de fluidez verbal y la discontinuación debido a ineficacia. En cuanto a seguridad, no se encontró diferencia en todas las causas de discontinuación en todos los grupos de tratamiento (RR: 1.00; IC 95%: 0.87-1.14; p = 0.98; I²: 9%; N = 14; n = 3,908). La terapia combinada se asoció con mayor incidencia en al menos un evento adverso comparada vs. monoterapia con ICh (RR: 1.05; IC 95%: 1.00-1.09; p = 0.05; NNH: 33); somnolencia (RR: 2.29; IC 95%: 1.24-4.21; p = 0.008; NNH no significativo) e incremento de peso (RR: 2.31; IC 95%: 1.27-4.23; p = 0.006; NNH: 33)¹⁰².

Inmunoterapia

Aducanumab

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (1:1:1), se evaluó la eficacia y seguridad del aducanumab en 1,638 pacientes (EMERGE) y 1,647 pacientes (ENGAGE), con edades entre 50 y 85 años, de 348 sitios en 20 países. Se administraron dosis bajas (3 o 6 mg/kg), dosis altas (10 mg/kg) o placebo IV cada cuatro semanas por 76 semanas. Los resultados de eficacia mostraron una reducción significativa en la escala *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* (CDR-SB) para EMERGE (DM: -0.39; IC 95%: -0.69 a -0.09; p = 0.012; 22% de disminución) con dosis alta de aducanumab vs. placebo, pero no en ENGAGE (DM: 0.03; IC 95%: -0.26 a 0.33; p = 0.833; 2% de incremento). En cuanto a la seguridad, el evento más frecuente fue ARIA-E (anomalías relacionadas con la imagen de amiloide y edema), con RR 1.75 (IC 95%: 1.35-2.28; p < 0.0001; I²: 0%)¹⁰³.

Lecanemab

En una RS con metaanálisis de 14 estudios con una población de 2,176 pacientes en el grupo de estudio y 1,407 pacientes del grupo control, se evaluó la eficacia clínica y seguridad de lecanemab en pacientes con EA. La dosis analizada fue de 10 mg/kg dos veces por semana vs. placebo. En los resultados de eficacia mostró una reducción significativa en la escala ADCOMS (*Alzheimer's Disease Composite Score*), con DM -0.05 (IC 95%: -0.07 a -0.03; I²: 0%; p < 0.0001); en cuanto al CDR-SB, con DM -0.43 (IC 95%: -0.60 a -0.25; I²: 0%; p < 0.0001), y ADAS-Cog14 (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 14-item version*), con DM -1.34 (IC 95%: -2.00 a -0.68; I²: 0%; p < 0.0001). En cuanto a seguridad, se evaluó: TEAE (*treatment-emergent adverse events*), con RR 0.66 (IC 95%: 0.31-1.45; p = 0.3034; I²: 96.8%); ARIA-H (*amyloid-related imaging abnormalities hemorrhage*), con RR 7.96 (IC 95%: 4.84-13.11; p < 0.0001; I²: 0%), y ARIA-E, con RR 1.75 (IC 95%: 1.35-2.28; p < 0.0001; I²: 0%)¹⁰⁴.

En una RS con metaanálisis de cuatro estudios, con una población de 3,108 pacientes (1,695 pacientes en el grupo de estudio y 1,413 del grupo control), se evaluó la eficacia clínica y seguridad de lecanemab en pacientes con EA. La dosis analizada fue de 10 mg/kg dos veces por semana vs. placebo. En los resultados de eficacia mostraron una reducción significativa en:

CDR-SB, con una DMP -0.45 (IC 95%: -0.64 a -0.25 ; $p < 0.00001$; $I^2: 0\%$); ADCOMS, con DMP -0.05 (IC 95%: -0.07 a -0.03 ; $p < 0.00001$; $I^2: 0\%$); ADAS-Cog, con DMP -1.11 (IC 95%: -1.64 a -0.57 ; $p < 0.0001$; $I^2: 33\%$); SUVR (*amyloid PET standardized uptake volume ratio*), con DMP -0.15 (IC 95%: -0.48 a 0.19 ; $p = 0.38$; $I^2: 97\%$); *amyloid burden on PET* -35.44 (IC 95%: -65.22 a -5.67 ; $p = 0.02$; $I^2: 98\%$). En cuanto a seguridad, no mostró diferencia estadísticamente significativa (OR: 0.73; IC 95%: 0.25-2.15; $p = 0.57$; $I^2: 98\%$). La incidencia de ARIA-E fue mayor en el grupo de estudio, con OR 8.95 (IC 95%: 5.36-14.95; $p < 0.00001$; $I^2: 0\%$). Respecto a la incidencia de ARIA-H, fue mayor en el grupo de estudio, con OR 2.00 (IC 95%: 1.53-2.62; $p < 0.00001$; $I^2: 0\%$)¹⁰⁵.

Donanemab

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad del donanemab. El estudio incluyó 1,736 participantes con síntomas iniciales de EA (DLC/demencia leve). Los resultados mostraron en la población con tau baja/media, el cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor inicial en la puntuación de la Escala de Calificación de la EA a las 76 semanas fue de -6.02 (IC 95%: -7.01 a -5.03) en el grupo de donanemab y de -9.27 (IC 95%: -10.23 a -8.31) en el grupo de placebo (diferencia 3.25 [IC 95%: 1.88-4.62]; $p < 0.001$), lo que representa una desaceleración del 35.1% (IC 95%: 19.90-50.23%) de la progresión de la enfermedad. En cuanto a la seguridad, la incidencia de muerte se presentó en el 1.9% del grupo de donanemab vs. el 1.1% del grupo placebo; la incidencia de eventos adversos serios fue del 17.4 y 15.8% en los grupos de donanemab y placebo, respectivamente¹⁰⁶.

Pregunta 9. En pacientes con EA, ¿cuál es la eficacia de las intervenciones no farmacológicas?

Recomendación:

- Se recomienda la intervención multidominio que incluye una alimentación adecuada, la actividad física, entrenamiento cognitivo, control de enfermedades e interacción social.

(Certeza de la evidencia 2++; Recomendación fuerte)

En esta revisión general sobre las diferentes intervenciones no farmacológicas se demostró una

reducción o mejora potencial en las pruebas neurocognitivas que refleja la eficacia clínica de dichas intervenciones (Tablas 5-7).

- **Ejercicio:** la actividad física regular o ejercicio se asocian con una mejor función cognitiva, disminuyen el DC y reducen el riesgo de EA, sin embargo se requiere de mayor promoción e investigación al respecto.
- **Estimulación cognitiva:** es efectiva, medida por medio del MMSE.
- **Música:** la musicoterapia es eficaz para mejorar la función cognitiva y el bienestar mental, lo que puede recomendarse como un enfoque alternativo para controlar los síntomas asociados a la EA.
- **Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS):** mejora significativamente la capacidad cognitiva en pacientes con EA de leve a moderada, la cual fue efectiva según el ADAS-Cog, pero no en el MMSE.
- **Acupuntura:** es eficaz para MMSE, ADL y ADAS-Cog.

Aunque existen lagunas en la literatura y falta de evidencia de alta calidad, los hallazgos de esta revisión sugieren que las intervenciones no farmacológicas son importantes para los pacientes con EA. En el futuro será necesario mejorar la calidad de la investigación original y realizar metaanálisis estrictamente diseñados siguiendo requisitos metodológicos. Se necesitan ensayos de mayor calidad y metaanálisis basados en pacientes para determinar los beneficios de intervenciones no farmacológicas específicas¹⁰⁷.

Ejercicio aeróbico

En una RS con metaanálisis de 15 ensayos clínicos aleatorizados se evaluó el efecto del ejercicio aeróbico en la función cognitiva (medida por MMSE) en pacientes con EA. El ejercicio, de moderada a alta intensidad, tuvo una duración de 30 a 60 minutos, 2 a 5 veces por semana, durante 9 a 26 semanas. Los resultados mostraron un efecto significativo en el incremento del puntaje del MMSE (DMP: 1.50; IC 95%: 0.55-2.45, $p = 0.002$; $I^2: 87\%$). En el análisis de subgrupos se observó lo siguiente:

- **Sesiones de 30 minutos:** incremento del puntaje del MMSE (DMP: 2.52; IC 95%: 0.84-4.20; $p = 0.003$; $I^2: 94\%$).
- **Sesiones mayores de 30 minutos:** no se observó asociación significativa con el puntaje de MMSE (DMP: 0.49; IC 95%: -0.11 a 1.10 ; $p = 0.11$; $I^2: 0\%$).

Tabla 5. Resultados del Mini-Mental State Examination (MMSE)

| Desenlace | Acupuntura | Ejercicio | Cognitiva |
|-----------|---|---|--------------------------------|
| MMSE | DM: 1.05; IC 95%: 0.16-1.93 (vs. fármacos) DMP: 1.96; IC 95%: 0.66-3.26 (vs. fármacos) DM: 3.74; IC 95%: 1.34-6.14 (vs. fármacos) DM: 2.37; IC 95%: 1.53-3.21 (acupuntura + fármacos vs. fármacos) DM: 1.41; IC 95%: 0.97-1.85 (acupuntura + fármacos vs. fármacos) | DMP: 1.12; IC 95%: 0.66-1.59 DM: 2.53; IC 95%: 0.84-4.22 | DM: 0.87; IC 95%: 0.26-1.48 |

DM: diferencia de medias; DMP: diferencia media ponderada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 6. Resultados del Activities of daily living (ADL)

| Desenlace | Acupuntura | Ejercicio |
|-----------|--|-----------------------------|
| ADL | DM: -1.29; IC 95%: -1.77 a 10.80 (vs. fármacos) DM: -2.80; IC 95%: -4.57 a -1.02 vs. fármacos) DMP: 1.99; IC 95%: 0.65-3.34 (vs. fármacos) DM: -2.64; IC 95%: -4.95 a 0.32 (acupuntura + fármacos vs. fármacos) | DM: 0.80; IC 95%: 0.42-1.19 |

DM: diferencia de medias; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 7. Resultados de la Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog)

| Desenlace | Acupuntura | rTMS |
|-----------|--|----------------------------------|
| ADAS-Cog | DM: -5.14; IC 95%: -8.75 a -1.53 (vs. fármacos vs. fármacos) DMP: 5.56; IC 95%: 1.10-6.03 (vs. fármacos vs. fármacos) | DM: -3.56; IC 95%: -5.82 a -1.48 |

DM: diferencia de medias; DMP: diferencia media ponderada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

- **Sesiones menores a 150 minutos por semana:** incremento del puntaje del MMSE (DMP: 2.10; IC 95%: 0.84-3.37; p = 0.001; I²:92%).
 - **Sesiones mayores a 150 minutos por semana:** no se observó asociación significativa con el puntaje de MMSE (DMP: 0.26; IC 95%: -0.56 a 1.09; p = 0.53; I²:0%).
 - **Sesiones de tres veces por semana:** incremento del puntaje del MMSE (DMP: 1.68; IC 95%: 0.46-2.89; p = 0.007; I²:90%).
 - **Sesiones mayores a tres veces por semana:** no se observó asociación significativa con el puntaje de MMSE (DMP: 1.20; IC 95%: -0.74 a 3.15; p = 0.22; I²:83%).
 - **Estatus cognitivo basal:**
 - Leve: incremento del puntaje del MMSE (DMP: 0.82; IC 95%: 0.23-1.41; p = 0.007; I²:37%).
 - Moderado: incremento del puntaje del MMSE (DMP: 2.16; IC 95%: 0.22-4.09; p = 0.03; I²:91%).
- En conclusión, el ejercicio aeróbico incrementa el puntaje del MMSE de manera significativa en pacientes con Alzheimer por medio de intervenciones de 30 minutos por sesión, menos de 150 minutos por semana y hasta tres veces por semana. Por otra parte,

a mayor DC basal es mayor el efecto del ejercicio aeróbico en el puntaje de MMSE¹⁰⁸.

Intervenciones cognitivas

RS con metaanálisis en red que incluyó 41 ensayos clínicos aleatorizados y 2,179 individuos con EA (1,103 grupo de intervención y 1,076 grupo control), para evaluar el efecto de las intervenciones cognitivas en la cognición, síntomas neuropsiquiátricos, depresión, calidad de vida, actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria en personas con EA.

La cognición global fue medida por MMSE y ADAS-Cog

- Los resultados mostraron una moderada y significativa mejoría postintervención en los grupos de intervención cognitiva comparada con el grupo control en el puntaje del MMSE (39 estudios; g : 0.43; IC 95%: 0.28-0.58; $p < 0.01$; Q : 102.27; df : 38; $p < 0.01$; I^2 : 61.97%; τ^2 : 0.13).
- Los resultados mostraron una moderada y significativa mejoría postintervención en los grupos de intervención cognitiva comparada con el grupo control en el puntaje del ADAS-Cog (9 estudios; g : -0.33; IC 95%: -0.53 a -0.12; $p < 0.01$; Q : 7.59; df : 8; $p = 0.47$; I^2 : 0.01%; τ^2 : 0.00).

El metaanálisis en red se utilizó para medir la eficacia de las intervenciones cognitivas:

De los estudios que usaron MMSE:

- Terapias combinadas: superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) 90.7%.
- Entrenamiento cognitivo: SUCRA 67.8%.
- Estimulación cognitiva: SUCRA 53.4%.
- Rehabilitación cognitiva: 28.9%.

De los estudios que usaron ADAS-Cog:

- Entrenamiento cognitivo: SUCRA 79.6%.
- Terapias combinadas: SUCRA 72.3%.
- Rehabilitación cognitiva: 55.5%.
- Estimulación cognitiva: SUCRA 18.6%.

En conclusión, la intervención cognitiva puede mejorar la cognición, los síntomas neuropsiquiátricos, las actividades básicas de la vida diaria y la calidad de vida en los individuos con EA. La intervención combinada resulta ser más efectiva, seguida por el entrenamiento cognitivo, estimulación cognitiva y rehabilitación cognitiva¹⁰⁹.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva

En un metaanálisis en red que evaluó las ventajas clínicas del manejo con rTMS en comparación con intervenciones farmacológicas para la función cognitiva (medida por MMSE y ADAS-Cog), se incluyeron 57 ensayos clínicos aleatorizados con 15,548 pacientes con EA. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron rTMS obtuvieron mejores puntajes en el MMSE en comparación con placebo (diferencias de medias estándar [DME]: 0.65; IC 95%: 0.22-1.07) y en comparación con diferentes intervenciones farmacológicas, con mejoría en MMSE (SUCRA 93.3%) y ADAS-Cog (SUCRA 86.7%). Además, la rTMS presentó una baja incidencia de eventos adversos (SUCRA 19.1%).

En conclusión, la rTMS comparada con diferentes intervenciones farmacológicas demostró una mejoría de la función cognitiva y pocos eventos adversos¹¹⁰.

Dieta

En una RS de 38 estudios (17 ensayos clínicos aleatorizados y 21 RS y/o metaanálisis), se evaluaron las intervenciones nutricionales asociadas a los pacientes con EA¹¹¹.

- Los resultados demuestran que el patrón dietético occidental es un FR para el desarrollo de la EA.
- Por el contrario, la dieta mediterránea, la cetogénica y la suplementación con ácidos grasos omega-3 y probióticos son factores protectores. Este efecto es significativo solo en casos de EA leve a moderada.

Dieta mediterránea

En una RS con metaanálisis de 21 estudios, se evaluó la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de demencia en el adulto mayor¹¹².

- En general se demostró un OR 0.89 (IC 95%: 0.84-0.94; $p < 0.001$; I^2 : 69.94).
- En caso de pacientes con Alzheimer demostró un OR 0.73 (IC 95%: 0.62-0.85, $p < 0.001$; I^2 : 63.85).
- En conclusión, la adherencia a la dieta mediterránea podría ser una medida no farmacológica eficaz para reducir la carga de la demencia, incluso en el adulto mayor.

Intervenciones multidominio

En una RS de nueve ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 18,452 participantes, la duración de la intervención fue de 12 meses a 10 años. Se evaluó el efecto de intervenciones multidominio (definida como una intervención de más de un componente, farmacológico o no farmacológico, pero que no consiste únicamente en dos o más medicamentos con el mismo objetivo terapéutico) para la presencia de DC o demencia en el adulto mayor, para lo cual se compararon intervenciones multidominio con la atención habitual o una intervención simulada¹¹³:

- Para la incidencia de demencia no hubo diferencia entre la intervención multidominio y el grupo control (RR: 0.95; IC 95%: 0.76-1.18).
- Existe una pequeña diferencia en la medición de la función cognitiva medida por *Neuropsychological Test Battery* (NTB) (DM: 0.03; IC 95%: 0.01-0.06) y MoCA (DM: 0.76; IC 95%: 0.05-1.46), pero no para MMSE (DM: 0.02; IC 95%: -0.06 a 0.09).
- No existe diferencia en la mortalidad (RR: 0.93; IC 95%: 0.84-1.04).
- No existe evidencia de que la intervención multidominio pueda prevenir la incidencia de demencia, pero existe una pequeña mejoría de la función cognitiva.

Pregunta 10. En pacientes con EA ¿cuándo está indicado brindar cuidados paliativos?

Recomendación:

- Se recomienda el apoyo de cuidados paliativos en pacientes con EA en etapa avanzada en consenso con la familia.

(Certeza de la evidencia 2++) (Recomendación condicional)

En una RS de nueve estudios con 2,122 participantes, se evaluó el efecto de las intervenciones de cuidados paliativos en la demencia avanzada. Los resultados con base en los desenlaces evaluados demostraron¹¹⁴:

- **Consuelo del paciente al morir (CAD-EOLD):** DM 1.49 (IC 95%: 0.34-2.64; I²: 62%), tendencia a la mejoría, pero con certeza de la evidencia muy baja.
- **Manejo de los síntomas (SM-EOLD):** DM -2.7 (IC 95%: -6.0 a 0.6), diferencia no significativa a favor del cuidado habitual. Por otra parte,

los que recibieron intervenciones multidimensionales presentaron a favor una DM 4.9 (IC 95%:1.15-8.65).

- **Calidad de vida:** DM -8.20 (IC 95%: -16.13 a -0.27), a favor de los cuidados paliativos, basado en un estudio con 15 pacientes, certeza de la evidencia muy baja.
- **Dolor:** no reportado.

En conclusión, la evidencia sobre las intervenciones de cuidados paliativos en la demencia avanzada es limitada en cantidad y certeza.

En una RS de 59 artículos, se identificaron diferentes criterios de referencia, principalmente basados en la enfermedad¹¹⁵:

- Estadio de la demencia. *Functional Assessment Staging Test* (FAST) etapa 7 y *Global Deterioration Scale* (GDS) etapa 5-7.
- Nuevo diagnóstico de demencia. Poco claro en qué momento derivar.
- Complicaciones médicas de la demencia (neumonía, caída/fractura, úlceras por decúbito).
- Pronóstico. Expectativa de vida menor a 6 meses a 2 años.
- Síntomas físicos. No existe consenso universal con respecto a los síntomas.

Otros: hospitalización, deterioro funcional, necesidades psicológicas, fatiga del cuidador, objetivos de la atención, necesidades sociales y espirituales, alimentación o sonda enteral, sin comunicación verbal, prolongar la vida ya no es significativo, entre otros.

Esta RS destacó la falta de consenso respecto de los criterios de referencia para cuidados paliativos en pacientes con demencia y la necesidad de identificar desencadenantes oportunos para estandarizar la referencia.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. World Health Organization; 1 sept 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
2. Aggarwal NT, Mielke MM. Sex differences in Alzheimer's disease. *Neurol Clin.* 2023;41:343-58.
3. Beshir SA, Hussain N, Menon VB, Al Haddad AHI, Al Zeer RAK, Elnour AA. Advancements and challenges in anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Int J Alzheimers Dis.* 2024;2024:2052142. doi: 10.1155/2024/2052142
4. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(2):233-50. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4
5. Hossain R, Noonong K, Nuinoon M, Lao-On U, Norris CM, Sompol P, et al. Alzheimer's diseases in America, Europe, and Asian regions: a global genetic variation. *Peer J.* 2024;12(5):2-21. doi: 10.7717/peerj.17339
6. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1). doi: 10.1038/s41572-021-00269-y
7. Lanctôt KL, Hahn-Pedersen JH, Eichinger CS, Freeman C, Clark A, Tarazona LRS, et al. Burden of illness in people with Alzheimer's disease: a systematic review of epidemiology, comorbidities and mortality. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(1):97-107. doi: 10.14283/jpad.2023.61

8. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-821. doi: 10.1002/alz.13809
9. World Health Organization. The Global Dementia Observatory: reference guide [Internet]. World Health Organization; 27 may 2018. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-msd-mer-18.1>
10. Nichols E, Vos T. The estimation of the global prevalence of dementia from 1990-2019 and forecasted prevalence through 2050: an analysis for the Global Burden of Disease (GBD) study 2019. *Alzheimers Dement.* 2021;17(S10). doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
11. Mukadam N, Wolters FJ, Walsh S, Wallace L, Brayne C, Matthews FE, et al. Changes in prevalence and incidence of dementia and risk factors for dementia: an analysis from cohort studies. *Lancet Public Health.* 2024;9(7):e443-60. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00120-8
12. Leszek J, Mikhaylenko EV, Belousov DM, Koutsouraki E, Szczechowiak K, Kobusiak-Prokopowicz M, et al. The links between cardiovascular diseases and Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020;19(2):152-69. doi: 10.2174/1570159X18666200729093724
13. Gobierno de México, Instituto Nacional de Salud Pública. 21 de septiembre, Día Mundial del Alzheimer [Internet]. Gobierno de México, Instituto Nacional de Salud Pública; 2023 [citado: 24 ago 2024]. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/21-de-septiembre-dia-mundial-del-alzheimer>
14. Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero M del C, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo M del C. Etiology, risk factors, treatments and current status of Alzheimer's disease in Mexico. *Gac Med Mex.* 2022;158(4):244-51. doi: 10.24875/GMM.M22000681
15. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. World Health Organization; 2019 [citado: 13 febr 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>
16. Carlsson CM. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):711-22. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-100012>
17. Weih M, Wiltfang J, Kornhuber J. Non-pharmacologic prevention of Alzheimer's disease: nutritional and life-style risk factors. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(9):1187-97. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0704-x>
18. Hersi M, Irvine B, Gupta S, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 2017;61:143-87. doi: 10.1016/j.neuro.2017.03.006
19. Athanasaki A, Melanis K, Tsantali I, Stefanou MI, Ntymenou S, Paraskevas SG, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for Alzheimer's disease: review and meta-analysis. *Biomedicines.* 2022;10(4). doi: 10.3390/biomedicines10040778
20. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215740>
21. Sáiz-Vázquez O, Puente-Martínez A, Pacheco-Bonrostro J, Ubillos-Landa S. Blood pressure and Alzheimer's disease: a review of meta-analysis. *Front Neurol.* 2023;13:1065335. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.1065335>
22. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0
23. Anstey KJ, Ee N, Eramudugolla R, Jagger C, Peters R. A systematic review of meta-analyses that evaluate risk factors for dementia to evaluate the quantity, quality, and global representativeness of evidence. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):S165-86. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-190181>
24. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
25. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)02043-3
26. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2010;269(1):107-17. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
28. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Sociedad Española de Neurología, Grupo de Estudio de Conducta y Demencias [citado: 18 febr 2025]. Disponible en: <https://demencias.sen.es/index.php/noticias-destacadas/125-documentos-de-interes/criterios-diagnosticos/215-criterios-nincds-adrda-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
29. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J.* 2012;15(4):120-6. doi: 10.5770/cgj.15.49
30. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am.* 2013;97(3):363-8. doi: 10.1016/j.mcna.2013.01.001
31. Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, et al. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Intern Med.* 2014;275(3):204-13. doi: 10.1111/joim.12199
32. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
33. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
34. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859
35. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol.* 2024;81(12):1304-11. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3770
36. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology.* 2018;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
37. American Psychological Association. Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive change [Internet]. American Psychological Association; 2021. Disponible en: <https://www.apa.org/practice/guidelines/guidelines-dementia-age-related-cognitive-change.pdf>
38. Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, Paul N. Clinical practice guidelines for management of dementia. *Indian J Psychiatry.* 2018;60(Suppl 3):S312-S328. doi: 10.4103/0019-5545.224472
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers NICE guideline [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2018. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng97
40. Foley T, Jennings A, Swanwick G. Dementia: diagnosis & management in general practice [Internet]. ICGP; 2019. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/dementia-pathways/files/dementia-diagnosis-and-management-in-general-practice.pdf>
41. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1201-9. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913
42. Abellán Vidal, Aguera Ortiz, Aguilar Barbera, Alcolea Rodríguez, Almenar Monfort, et al.; Grupo de trabajo de la GPC sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. España: Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad; 2010.
43. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9(3):204-18. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00473.x
44. Sokolović L, Hofmann MJ, Mohammad N, Kukolja J. Neuropsychological differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia: a systematic review with meta-regressions. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1267434. doi: 10.3389/fnagi.2023.1267434
45. Manzano A, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R, editores. Guía oficial de práctica clínica en demencia 2018 [Internet]. Luzán, para Sociedad Española de Neurología; 2018. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
46. Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, Habich A, Aarsland D, Babiloni C, et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):3186-202. doi: 10.1002/alz.13105
47. Schwertner E, Pereira JB, Xu H, Secnik J, Winblad B, Eriksdotter M, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia in different dementia disorders: a large-scale study of 10,000 individuals. *J Alzheimers Dis.* 2022;87(3):1307-18. doi: 10.3233/JAD-215198
48. Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; nov 2023. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/assessment-diagnosis-care-and-support-for-people-with-dementia-and-their-carers>

49. IMSS. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Guía de evidencias y recomendaciones Guía de práctica clínica [Internet]. México: IMSS; 2017. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
50. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
51. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
52. Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19:68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y
53. Morgan AE, Mc Auley MT. Vascular dementia: from pathobiology to emerging perspectives. *Ageing Res Rev*. 2024;96:102278. doi: 10.1016/j.arr.2024.102278
54. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007
55. Pitti H, Diaz-Galvan P, Barroso J, Badji A, Olofsson JK, Westman E, et al. Cerebrovascular damage in subjective cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101757. doi: 10.1016/j.arr.2022.101757
56. Martins-Filho RK, Zotin MC, Rodrigues G, Pontes-Neto O. Biomarkers related to endothelial dysfunction and vascular cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(4):365-74. doi: 10.1159/000510053
57. Schneider JA. Neuropathology of dementia disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):834-51. doi: 10.1212/CON.0000000000001137
58. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013;81(9):833-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2c8d1
59. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):5. doi: 10.1186/s13024-019-0306-8
60. McKeith IG, Sciri M, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058
61. Howlett DR, Whitfield D, Johnson M, Attems J, O'Brien JT, Aarsland D, et al. Regional multiple pathology scores are associated with cognitive decline in Lewy body dementias. *Brain Pathol*. 2015;25(4):401-8. doi: 10.1111/bpa.12182
62. Soppela H, Katisko K, Gadola Y, Krüger J, Hartikainen P, Alberici A, et al. Modifiable potential risk factors in familial and sporadic frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(8):1195-205. doi: 10.1002/acn3.51619
63. Rasmussen H, Stordal E, Rosness TA. Risk factors for frontotemporal dementia. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2018;138(14). doi: 10.4045/tidsskr.17.0763
64. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386:1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4
65. Younes K, Miller BL. Frontotemporal dementia: neuropathology, genetics, neuroimaging, and treatments. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(2):331-44. doi: 10.1016/j.psc.2020.02.006
66. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [Internet]. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
67. Geraudie A, Battista P, García AM, Allen IE, Miller ZA, Gorno-Tempini ML, et al. Speech and language impairments in behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:1076-95. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.015
68. Ricci M, Cimini A, Chiaravalloti A, Filippi L, Schillaci O. Positron emission tomography (PET) and neuroimaging in the personalized approach to neurodegenerative causes of dementia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7481. doi: 10.3390/ijms21207481
69. Bigio EH. Making the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(3):314-25. doi: 10.5858/arpa.2012-0075-RA
70. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 1837. doi: 10.1002/mds.21507
71. Guo Y, Xu W, Liu F, Li J, Cao X, Tan L, et al. Modifiable risk factors for cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Mov Disord*. 2019;34(6):876-83. doi: 10.1002/mds.27665
72. Martin WRW, Younce JR, Campbell MC, Racette BA, Norris SA, Ushe M, et al. Neocortical Lewy body pathology parallels Parkinson's dementia, but not always. *Ann Neurol*. 2023;93(1):184-95. doi: 10.1002/ana.26542
73. Wilson D, Le Heron C, Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021;21:276-83.
74. Bezerra Parmera J, Diehl Rodriguez R, Studart Neto A. Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):267-75. doi: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004003
75. Oliveira LM de, Barcellos I, Teive HAG, Munhoz RP. Cognitive dysfunction in corticobasal degeneration. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):570-9. doi: 10.1590/0004-282X20170077
76. MINSALUD-IETS 2º Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Demencia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.
77. Fage BA, Chan CCH, Gill SS, Noel-Storr AH, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a community setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010860. doi: 10.1002/14651858.CD010860.pub3
78. Seitz DP, Chan CCH, Newton HT, Gill SS, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a primary care setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 7. doi: 10.1002/14651858.CD011415.pub3
79. Chan CCH, Fage BA, Burton JK, Smailagic N, Gill SS, Herrmann N, et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a secondary care setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD011414. doi: 10.1002/14651858.CD011414.pub3
80. Park J, Jeong E, Seomun G, et al. The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Adv Nurs*. 2018;74(12):2742-54. doi: 10.1111/jan.13810
81. Hwang AB, Boes S, Nyffeler T, Schuepfer G. Validity of screening instruments for the detection of dementia and mild cognitive impairment in hospital inpatients: a systematic review of diagnostic accuracy studies. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219569. doi: 10.1371/journal.pone.0219569
82. Hemmy LS, Linskens EJ, Silverman PC, Miller MA, Talley KMC, Taylor BC, et al. Brief cognitive tests for distinguishing clinical Alzheimer-type dementia from mild cognitive impairment or normal cognition in older adults with suspected cognitive impairment: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2020;172(10):678-87. doi: 10.7326/M19-3889
83. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuels M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3
84. Islam N, Hashem R, Gad M, Brown A, Levis B, Renoux C, et al. Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment tool for detecting mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):3235-43. doi: 10.1002/alz.13040
85. Davis DHJ, Creavin ST, Yip JLY, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010775. doi: 10.1002/14651858.CD010775.pub3
86. Olmos-Villaseñor R, Sepulveda-Silva C, Julio-Ramos T, Fuentes-Lopez E, Toloza-Ramirez D, Santibañez RA, et al. Phonological and semantic fluency in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2023;95(1):1-12. doi: 10.3233/JAD-221272
87. Huggins LKL, Hee MS, Kaplan S, Wei J, Wels-Bohmer K, Xu H. Meta-analysis of variations in association between APOE ε4 and Alzheimer's disease and related dementias across Hispanic regions of origin. *J Alzheimers Dis*. 2023;93(3):1095-109. doi: 10.3233/JAD-221167
88. Gu X, Zhao M, Han X, Liu L. Presenilin-1 mutation is associated with a hippocampus defect in Alzheimer's disease: meta-analysis for neuroimaging research. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;191:105679. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105679
89. Chen C, Zhou Z, Li M, Qu M, Ma Q, Zhong M, et al. Presenilin-2 polymorphisms and risk of sporadic AD: evidence from a meta-analysis. *Gene*. 2012;503(2):194-9. doi: 10.1016/j.gene.2012.05.005
90. Ruan D, Sun L. Amyloid-β PET in Alzheimer's disease: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav*. 2023;13(1):e2850. doi: 10.1002/brb3.2850
91. Na S, Woo Kang D, Ha Kim G, Woon Kim K, Kim Y, Kim HJ. The usefulness of ¹⁸F-FDG PET to differentiate subtypes of dementia: the systematic review and meta-analysis. *Dement Neurocogn Disord*. 2024;23(1):5466. doi: 10.12779/dnd.2024.23.1.54
92. Lombardi G, Crescioli G, Cavado E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 2;3(3):CD009628. doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2
93. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):627-45. doi: 10.3233/JAD-2011-110458
94. Li XW, Li XX, Liu QS, Cheng Y. Blood and cerebrospinal fluid autoantibody to Aβ levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis study. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1208-15. doi: 10.1007/s12031-020-01528-5
95. Koychev I, Jansen K, Dette A, Shi L, Holling H. Blood-based ATN biomarkers of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):177-95. doi: 10.3233/JAD-200900

96. Ding X, Zhang S, Jiang L, Wang L, Li T, Lei P. Ultrasensitive assays for detection of plasma tau and phosphorylated tau 181 in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):10. doi: 10.1186/s40035-021-00234-5
97. Kokkinou M, Beishon LC, Smailagic N, Noel-Storr AH, Hyde C, Ukoumunne O, et al. Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD010945. doi: 10.1002/14651858.CD010945.pub2
98. Gaugler JE, Kane RL, Johnston JA, Sarsour K. Sensitivity and specificity of diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013;28(4):337-47. doi: 10.1177/1533317513488910
99. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for Alzheimer's for dementia due to disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
100. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9(9):CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub4
101. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(8):1157-66. doi: 10.1007/s00702-014-1358-0
102. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-25. doi: 10.3233/JAD-170424
103. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197-210. doi: 10.14283/jpad.2022.30
104. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, Elbehiry AI. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2024;45(8):3583-97. doi: 10.1007/s10072-024-07477-w
105. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1169499. doi: 10.3389/fnagi.2023.1169499
106. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease. The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
107. Wang L-Y, Pei J, Zhan Y-J, Cai Y-W. Overview of meta-analyses of five non-pharmacological interventions for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:594432. doi: 10.3389/fnagi.2020.594432
108. Zhang S, Zhen K, Su Q, Chen Y, Lv Y, Yu L. The effect of aerobic exercise on cognitive function in people with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15700. doi: 10.3389/fnagi.2020.594432
109. Xiang C, Zhang Y. Comparison of cognitive intervention strategies for individuals with Alzheimer's Disease: a systematic review and network meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2024;34(2):402-16. doi: 10.1007/s11065-023-09591-6
110. Wei N, Liu H, Ye W, XU S, Lu C, Dai A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be superior to drug therapy in the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *CNSNeurosci Ther.* 2023;29(10):2912-24. doi: 10.1111/cns.14228
111. Xu Lou I, Ali K, Chen Q. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: a systematic review. *Front Neurosci.* 2023;17:1147177. doi: 10.3389/fnins.2023.1147177
112. Nucci D, Sommariva A, Degoni LM, Gallo G, Mancarella M, Ntarelli F, et al. Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):77. doi: 10.1007/s40520-024-02718-6
113. Hafdi M, Hoevenaer-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD013572. doi: 10.1002/14651858.CD013572.pub2
114. Walsh SC, Murphy E, Devane D, Sampson EL, Connolly S, Carney P, et al. Palliative care interventions in advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD011513. doi: 10.1002/14651858.CD011513.pub3
115. Mo L, Geng Y, Chang YK, Philip J, Collins A, Hui D. Referral criteria to specialist palliative care for patients with dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(6):1659-69. doi: 10.1111/jgs.17070