



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA TITULACION DE
GRADO DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

**POTENCIAL TERAPEUTICO DE INHIBIDORES BACE 1 EN EL
ALZHEIMER**

AUTOR(ES)

**ÁLAVA ÁLAVA JOSEPH BRYAN
MENDOZA ZAMBRANO ALEXI ALEXANDER**

TUTOR

DR. MICHAEL JAVIER CASTELO CAIZA

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	CERTIFICADO DE TUTOR(A).	REVISIÓN: 1
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Carrera de Medicina de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Mendoza Zambrano Alexi Alexander, legalmente matriculado/a en la carrera de medicina, período académico 2024-2025(1), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es Potencial terapéutico en inhibidores BACE 1 en el Alzheimer.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 26 de Julio de 2024.

Lo certifico,



Dr. Michael Castelo C.
NEURÓLOGO CLÍNICO
C.I. 1311464836
TEL: 09 99 551 777

Dr. Michael Castelo Caiza
Docente Tutor
Área: Neurología

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

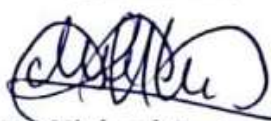
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Álava Álava Joseph Bryan con C.I. 1316115227, legalmente matriculado/a en la carrera de medicina, período académico 2024-2025 (1), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto o núcleo problémico es **"Potencial terapéutico de inhibidores BACE 1 en el Alzheimer"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

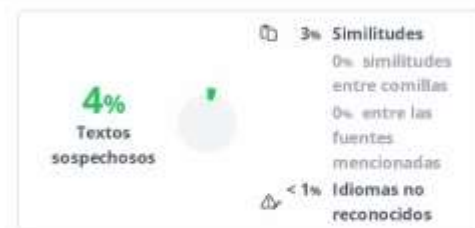
Manta, 26 de julio de 2024.

Lo certifico,


Dr. Michael Castelo C.
 NEURÓLOGO CLÍNICO
 CI: 1311464836
 Registro N° 6432198663

.....
Dr. Michael Castelo
Docente Tutor
Área: Neurología

TESIS POTENCIAL TERAPEUTICO DEL BACE 1 EN EL ALZHEIMER MENDOZA Y ALAVA (1)



Nombre del documento: TESIS POTENCIAL TERAPEUTICO DEL BACE 1 EN EL ALZHEIMER MENDOZA Y ALAVA (1).docx
ID del documento: 2ebf14d8b2255540c7e4dfd25efafa5c51843976
Tamaño del documento original: 1,01 MB

Depositante: MICHAEL CASTELLO CAIZA
Fecha de depósito: 16/7/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 16/7/2024

Número de palabras: 6543
Número de caracteres: 43,573

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	scielo.sld.cu Prevalencia y factores de riesgo de demencia en personas de 80 año... 5 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (77 palabras)
2	cicese.repositorioinstitucional.mx https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1007/3778/1/tesis_Carlos_Guzmán_Urbe_3...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (47 palabras)
3	www.ecri.edu.co Alzheimer: Una realidad difícil de olvidar 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (41 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.binasss.sa.cr https://www.binasss.sa.cr/unidadHS/Alzheimer.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (19 palabras)
2	dspace.umh.es http://dspace.umh.es/bitstream/11000/8830/1/TFG_Fátima_Estébanez_Ayala_final.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)
3	www.infobae.com Cuáles son los últimos avances en tratamientos disponibles c... https://www.infobae.com/salud/2023/07/07/cuales-son-los-ultimos-avances-en-tratamientos-disponib...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (13 palabras)
4	Documento de otro usuario #11730 El documento proviene de otro grupo.	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (12 palabras)
5	dx.doi.org Depresión mayor en ancianos de 85 y más años. International Journ... http://dx.doi.org/10.32457/ijms.v9i1.1813	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (14 palabras)

Manta, Julio de 2024

DECLARACION DE AUTORIA

Alexi Alexander Mendoza Zambrano con número de cédula de identidad 1729875649

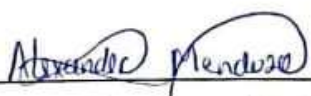
Joseph Bryan Álava Álava con número de cédula de identidad 1316115227

Declaramos que la presente tesis titulada como "potencial terapéutico de inhibidores bace 1 en el Alzheimer" es el resultado de nuestro trabajo de investigación conjunto, realizado con el máximo rigor académico y ético.

Afirmamos que este trabajo es original y no ha sido presentado previamente en ninguna otra Institución de Educación Superior, previa obtención de grado académico o profesional alguno.

Reconocemos que todas las fuentes de información, datos, ideas, textos de otros autores, han sido citadas adecuadamente y referenciadas conforme las normas lo establecen, y pasan a formar parte del patrimonio de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí.

Reconocemos y agradecemos el apoyo y orientación recibidos por parte de nuestro tutor de tesis el Dr. Michael Javier Castelo Caiza.


Mendoza Zambrano Alexi Alexander
Álava Álava Joseph Bryan

DEDICATORIA

Primero quiero agradecer a Dios, porque sin él nada es posible.

Dedico esta tesis a mi tesoro más grande, mi mamá a quien le debo todo lo que soy, quien es el pilar fundamental en todo mi proceso y me ha apoyado siempre durante mi carrera, a mi papá que desde el cielo me ha guiado en cada paso que doy.

Agradezco a mis hermanos y a mi tía mamá quienes siempre creyeron en mí y me brindaron su apoyo inquebrantable y amor incondicional a lo largo de este camino, y a toda mi familia y amigos que me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño. Todo esto con una enorme dosis de amor y sin pedir nada a cambio.

También hago una mención especial a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a mi durante mi formación académica y personal, sus consejos han dejado huellas imborrables en mi vida que siempre fueron mi inspiración, apoyo y fortaleza.

También quiero agradecer a una persona especial que conocí en el transcurso de mi formación académica, mi novia, a quien le debo mi gratitud por su apoyo y cariño incondicional.

Y, finalmente, a los que no creyeron en mí, con su actitud lograron que tomará más impulso.

También quiero extender mis agradecimientos a mi compañero de tesis.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo en primer lugar a dios, a mis padres que son el pilar fundamental en mi vida, por su amor incondicional, apoyo constante y sacrificio para brindarme las herramientas necesarias para alcanzar mis metas. A mi hermana, por su apoyo en cada paso de mi camino académico.

Agradezco aquellos amigos y familiares que creyeron en mi y me brindaron su apoyo, y aquellos que no creían en mi desde el principio también porque me dio la fuerza para alcanzar mi meta.

A mi prima Erika Vera por su apoyo y siempre buscar la manera de ayudar a resolver mis problemas cuando mas lo necesitaba.

A la memoria de mi tío Arturo Álava, mi tío político Ignacio Lemache y a mi abuelita Candida Acosta, quienes siempre tuvieron la fe y confianza en mí y me enseñaron el valor de la perseverancia, la pasión por el conocimiento y la importancia de luchar por los sueños. Aunque ya no estás físicamente presente, tu legado sigue vivo en mi corazón.

También hacer mención a una persona especial que conocí en mi formación académica, mi novia, a quien le debo mi gratitud por su apoyo y cariño incondicional.

También mi más sincero agradecimiento a mi compañero de tesis.

TÍTULO DEL PROYECTO

**POTENCIAL TERAPÉUTICO DE INHIBIDORES BACE 1 EN EL
ALZHEIMER.**

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa devastadora caracterizada por la acumulación de placas beta-amiloides ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares en el cerebro, lo que lleva a un deterioro cognitivo progresivo. Los inhibidores de la enzima BACE1 (beta-secretasa 1) representan una estrategia terapéutica prometedora para la EA, ya que esta enzima juega un papel crucial en la generación de $A\beta$.

Objetivo: Esta tesis tiene como objetivo principal establecer el potencial terapéutico de los inhibidores de BACE 1 como una estrategia para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, incluyendo estudios observacionales y ensayos clínicos, para identificar investigaciones relevantes sobre los inhibidores de BACE1 en el contexto de la EA.

Resultados: Los resultados de la revisión sistemática destacan la capacidad de los inhibidores de BACE1 para reducir los niveles de $A\beta$ en el cerebro, lo que podría tener un impacto positivo en la progresión de la EA. Sin embargo, también se identificaron desafíos importantes, como la necesidad de mejorar la selectividad de los inhibidores y abordar los problemas de seguridad observados en algunos ensayos clínicos.

Conclusión: A pesar de los desafíos, los inhibidores de BACE1 siguen siendo una estrategia prometedora para combatir la EA. La investigación continúa en la búsqueda de compuestos más seguros y efectivos, así como en la identificación de los pacientes que podrían beneficiarse más de este tratamiento. Esta tesis

contribuye a la comprensión de los avances y desafíos en el desarrollo de terapias para esta enfermedad neurodegenerativa.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a devastating neurodegenerative disease characterized by the accumulation of beta-amyloid plaques ($A\beta$) and neurofibrillary tangles in the brain, leading to progressive cognitive decline. Inhibitors of the BACE1 enzyme (beta-secretase 1) represent a promising therapeutic strategy for AD, as this enzyme plays a crucial role in generating $A\beta$.

Objective: This thesis aims to establish the therapeutic potential of BACE1 inhibitors as a strategy for the treatment and prevention of Alzheimer's disease.

Methodology: An exhaustive search was conducted in scientific databases, including observational studies and clinical trials, to identify relevant research on BACE1 inhibitors in the context of AD.

Results: The results of the systematic review highlight the ability of BACE1 inhibitors to reduce $A\beta$ levels in the brain, which could have a positive impact on the progression of AD. However, important challenges were also identified, such as the need to improve the selectivity of inhibitors and address safety issues observed in some clinical trials.

Conclusion: Despite the challenges, BACE1 inhibitors remain a promising strategy to combat AD. Research continues in the search for safer and more effective compounds, as well as in the identification of patients who could benefit most from this treatment. This thesis contributes to the understanding of the advances and challenges in developing therapies for this neurodegenerative disease

Índice

TÍTULO DEL PROYECTO	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	5
Pregunta de la Problemática.....	7
1.2 Justificación	7
1.3 Objetivos de la Investigación	9
1.3.1 Objetivo General	9
1.3.2 Objetivos Específicos.....	9
CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA.....	10
Definición del Alzheimer.	11
Factores de Riesgo	12
Fisiopatología.	13
Mecanismos Neurales Implicados en la Enfermedad del Alzheimer.....	13
Neurotransmisores implicados en el Alzheimer.....	15
Acetilcolina.....	15
Glutamina y Glutamato.	15
Ácido Gamma-Amino-Butírico.....	16
Noradrenalina.	16

Etapas de la Enfermedad de Alzheimer	17
Inicial.....	17
Intermedia.....	17
Terminal.....	17
Criterios Diagnósticos Propuestos en el DSM-5.....	18
Trastorno Neurocognitivo Leve Debido a la Enfermedad de Alzheimer	18
Trastorno Neurocognitivo Mayor Debido a la Enfermedad de Alzheimer	19
Definición de los Inhibidores BACE-1	19
Mecanismo de Acción.....	20
Potencial Terapéutico de los Inhibidores BACE-1 en el Alzheimer	20
CAPITULO 3: METODOLOGIA.....	23
3.1. Tipo y Diseño Del Estudio	24
3.2 Criterios de Elegibilidad	25
Criterios de Inclusión:	25
Criterios de exclusión:.....	25
3.3 Fuentes de Información	25
Base de datos:	25
3.4 Estrategias de Búsqueda de la Literatura.....	26
3.5 Proceso de Selección y Recuperación de los Estudios que Cumplen los Criterios.....	26

3.6	Valoración Crítica de la Calidad Científica.....	26
3.7	Plan de Análisis de los Resultados.....	27
	CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	28
4.1.	Resultados de Estudios Individuales	29
	TABLA 1. FACTORES DE RIESGO	29
	TABLA 2 MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES BACE-1 EN EL ALZHEIMER.....	31
	TABLA 3 EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE BACE 1 EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER	33
4.3.	Descripción de los Resultados Según los Objetivos.....	35
4.3.1	Resultados del Objetivo Específico 1.....	35
4.3.2	Resultados del Objetivo Específico 2.....	36
4.3.3	Resultados del Objetivo Específico 3.....	37
4.3.4	Resultado Global del proyecto según el Objetivo General	40
	Evidencia Científica:	40
	CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	42
	CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
6.1.	Conclusiones	47
6.2.	Recomendaciones	48
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
	ANEXOS.....	56

Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's	61
disease.....	61
Alzheimer's disease	61
Factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes	
ingresados con	68

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

En la actualidad, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo, más del 60% de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo. Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos (OMS, 2023).

La demencia es el resultado de diversas enfermedades y lesiones que afectan el cerebro. La enfermedad de Alzheimer es la representación más común de la demencia y representando un 60% a 70% de los casos (OMS, 2023).

La enfermedad de Alzheimer constituye la variante más común de demencia y se caracteriza por ser una afección neurológica progresiva que ocasiona un deterioro gradual del cerebro. Este deterioro conlleva alteraciones en la memoria, el pensamiento, la función social y la conducta, las cuales empeoran con el paso del tiempo. Estas transformaciones tienen repercusiones significativas en la cotidianidad del afectado, limitando su autonomía hasta llegar al punto en que depende completamente de los demás (Paca et al, 2022).

Entre de los factores de riesgo modificables que aumentan la probabilidad de desarrollarla enfermedad de Alzheimer, según Armijos (2020): Hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaco, alcohol.

“En lo que respecta a los inhibidores de la β -secretasa 1 (BACE-1), se encarga de inhibir esta enzima que escinde la APP generando sAPP β y A β insoluble, que afectará el parénquima cerebral causando demencia. Se expresa ampliamente en el cerebro, particularmente en neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. Sin embargo, aunque existen grandes evidencias de la participación de BACE-1 en la fisiopatología del Alzheimer, todos los ensayos clínicos realizados con inhibidores de BACE-1 han sido descartados en la fase 3, debido a que

mostraron deterioro cognitivo o fueron rechazados debido a razones de seguridad” (Pardo, 2020).

La evidencia contundente respalda la noción de que la acumulación de A β en el cerebro constituye una de las primeras disfunciones mecánicas en el desarrollo de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Por ende, se sugiere que estos medicamentos deberían ser utilizados en las fases iniciales de la enfermedad (Castillo et al, 2020).

Pregunta de la Problemática.

¿Cuáles son los hallazgos derivados de la evaluación del potencial terapéutico de los inhibidores BACE 1 en el abordaje del Alzheimer, y de qué manera podrían influir estos resultados en la identificación de soluciones eficaces para combatir esta enfermedad neurodegenerativa?

1.2 Justificación

La investigación de esta enfermedad es fundamental, ya que se ha convertido en devastadora, afectando a miles de millones de personas a nivel mundial, cuyo objetivo es investigar el potencial terapéutico de los inhibidores de BACE 1 como estrategia para el tratamiento y la prevención de la enfermedad del Alzheimer, ya que actualmente los péptidos β -amiloides son los implicados en el desarrollo de esta patología.

Esta revisión sistemática es de alto impacto socioeconómico, siendo una de las enfermedades más devastadoras y costosas para la sociedad, de manera que la identificación de los factores de riesgos modificables y también terapias

efectivas tienden conseguir una huella significativa en la calidad de vida de estos pacientes y así reducir los costos al cuidado de estos pacientes.

Es importante destacar que los BACE 1 actúan en las fases iniciales del Alzheimer inhibiendo la enzima β -secretasa 1 encargada de escindir la APP generando sAPP β y A β insoluble que afectan el parénquima cerebral causando este tipo de demencia. A lo largo de la revisión sistemática se presentarán los factores de riesgo que conllevan al desarrollo temprano y progresivo del Alzheimer y los beneficios que tendrán los pacientes mejorando su calidad de vida, se resumirán los resultados en base a investigaciones médicas que aborden la eficacia de los BACE1.

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Establecer el potencial terapéutico de los inhibidores de BACE 1 como una estrategia para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Definir principales factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer.
2. Describir el mecanismo de acción de los inhibidores BACE 1 en el Alzheimer.
3. Comparar diversas investigaciones médicas que aborden la eficacia de los inhibidores de BACE 1 en el tratamiento del Alzheimer.

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA

Definición del Alzheimer.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica afectando en primera instancia a adultos mayores, caracterizándose por la presencia de placas beta amiloide y ovillos neurofibrilares en el cerebro, conduciendo a la pérdida progresiva de la memoria y demás funciones cognitivas. Su clínica se caracteriza por la presencia de pérdida de memoria, retraso del pensamiento y de razonamiento, afectando las estructuras anatómicas neurológicas como el hipocampo y la corteza cerebral, dominios del prosencéfalo relacionados con memoria y funciones cognitivas (Cabrera Gutiérrez et al, 2021).

Esta condición es la principal causa de demencia en la población mundial mayor de 65 años y se caracteriza por déficits en una variedad de capacidades cognitivas como memoria, pensamiento, orientación, cálculo, comprensión, capacidad de aprendizaje, juicio propio y lenguaje, acompañados de deterioro de control emocional y del comportamiento en general (J. Folch et al, 2019).

Se postula que la hipótesis beta amiloide es la más acertada donde menciona que: el origen del Alzheimer comienza con la acumulación de placas beta amiloides, conllevando a los procesos inflamatorios, produciendo una desregulación de las quinasas e incrementando las especies reactivas de oxígeno, reduciendo de esta manera las células neuronales dando como resultado la pérdida de las espinas dendríticas y muerte neuronal, explicando de esta manera la demencia (González & Carlos, 2021).

Factores de Riesgo

Según Ayala(2020) “existen numerosos factores de riesgo que predisponen o aumentan la probabilidad de aparición de la enfermedad del Alzheimer”, destacando entre ellos los más importante a continuación:

1. Edad, aumenta a partir de los 65 años y entre más incrementa más es el daño neuronal.
2. Género, afecta principalmente a las mujeres en relación a los hombres.
3. Tóxicos-ambientales, entre ellos principalmente el consumo del tabaco y drogas.
4. Factores nutricionales, describe la hipercolesterolemia, una deficiencia de la vitamina B12 y de folatos, aumenta también con la obesidad y consumo de alcohol.
5. Enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares, entre otras.
6. Factores genéticos, en segundo lugar, la historia familiar de EA es la segunda causa más importante de aparición del Alzheimer, y el riesgo se multiplica de 2 a 3 veces si el familiar es de primer grado.

También las mutaciones genéticas como proteínas precursora amiloide (APP) y presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2) (Ayala, 2020).

Según Sandra Villegas (2022), indica que la Alzheimer's Disease International Organization emitió en su informe del año 2015 que a nivel mundial la población con demencia era de 46 millones, con una proyección de aumento hasta los 131,5 millones para el 2050 (Villegas, 2022).

En los últimos años, la prevalencia del Alzheimer ha aumentado cuantiosamente, entre un 5% a un 10% en los adultos mayores de 65 años, duplicándose cada 5 años alcanzando una prevalencia de hasta el 50% en mayores de 85 años, en todo caso la edad no es el único factor, sino que también hay otras consideraciones como se describen anteriormente (Menéndez, 2023).

Fisiopatología.

Mecanismos Neurales Implicados en la Enfermedad del Alzheimer.

Los mecanismos neurológicos implicados en la enfermedad del Alzheimer actualmente son el depósito neuronal extracelular de los péptidos A β también llamados placas seniles/amiloides y la acumulación intracelular de la proteína tau hiperfosforilada formando los ovillos neurofibrilares; no obstante, el principal factor de la disfunción cognitiva y conductual es la disfunción sináptica. Otro de los factores implicados es el estrés oxidativo, aumenta en el cerebro con el envejecimiento ayudando en la formación de las placas seniles y el depósito de los ovillos neurofibrilares (Abubakar et al, 2022).

Proteína TAU. Proteína asociada a microtúbulos, que aumenta su estabilidad anclándose a su mando lateral y luego promover su ensamblaje, y en casos de tauopatías, estas pueden estar en el cuerpo de la neurona o en las dendritas. En el ser humano, estas proteínas son codificadas por un gen asociado a los microtúbulos tau y poseen diversas isoformas (Fuente-Rocha, 2019).

Su función es determinada por la modificación postraducciona como la fosforilación, y en el cerebro es hiperfosforilada, inhibiendo su función de mantener un ensamblaje microtubular y así se origina la inestabilidad citoesquelética de las neuronas (Fuente-Rocha, 2019).

La tau anormal interactúa directamente con nucleoporinas del complejo de poros nucleares afectando así la morfología e interrumpiendo el transporte núcleo-citoplasmático en la enfermedad del Alzheimer (Fuente-Rocha, 2019).

Péptido amiloide. Cadena de aminoácidos que resulta de la proteólisis de la proteína precursora del amiloide, brindando sus funciones como factor neurotrófico y neuroprotector, bloquea la apoptosis neuronal y atrapa metales iónicos peligrosos. En la enfermedad del Alzheimer, existe un desequilibrio entre la producción y eliminación de este péptido y es acumulado en forma de placas dentro del cerebro. (Téllez Ramírez et al , 2021)

El A β es el principal precursor de la EA, causando cascada de reacciones que finalmente conducen al deterioro cognitivo (Téllez Ramírez et al, 2021).

Presenilinas Los genes PSEN1 (cromosoma 14) y PSEN2 (cromosoma 1) son responsables de la producción de dos proteínas transmembrana llamadas presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2), que consisten en 467 y 448 aminoácidos respectivamente. Estas proteínas se expresan tanto en el cerebro como en los tejidos periféricos contribuyen directamente en la formación del péptido A β (Carvajal, 2019).

Neurotransmisores implicados en el Alzheimer.

Acetilcolina.

La acetilcolina se sintetiza a partir de los núcleos de Meynert, este se sitúa en el prosencéfalo, proyectando sus axones a todo el neocórtex e hipocampo liberando acetilcolina (Castillo et al, 2020).

Los oligómeros A β causan neurotoxicidad que afecta las sinapsis colinérgicas, provocando deterioro cognitivo. La enzima AChE se incrementa alrededor de las placas amiloides, lo que resulta en una menor reserva de acetilcolina. La disminución en la actividad de la enzima AChT en los núcleos de Meynert conduce a una reducción en la formación de acetilcolina, lo que a su vez se relaciona con la severidad y progresión de la demencia. Estos cambios en la transmisión sináptica del hipocampo se asocian con déficit de memoria, depresión y gravedad neuropatológica en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Castillo et al, 2020).

Glutamina y Glutamato.

La producción de glutamina es facilitada por la enzima glutamina sintetasa (GS), que promueve la combinación de glutamato y amoníaco para formar

glutamina. Esta es un sustrato para la generación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores, es decir el glutamato y GABA (Chen J, 2019).

Según (Revett TJ y Baker GB.), la presencia de las placas A β provoca la oxidación de la GS, lo que conlleva a una reducción de su actividad enzimática, por tanto, metabolismo del ciclo de glutamato-glutamina se ve alterado en la EA, lo que se ve respaldado por mediciones de aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo. Por esta razón la Glutamina sintetasa, transfigura la neurotransmisión glutamatérgica, en estadios avanzados y tardíos, y finalmente produce alteraciones cognitivas (Castillo et al, 2020).

Ácido Gamma-Amino-Butírico

El ácido gamma-aminobutírico (GABA), que funciona como el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro, activa los receptores GABA-A y GABA-B. La enzima glutamato descarboxilasa (GAD) convierte el ácido glutámico en GABA (Walia & Gilhotra, 2019).

Dentro del hipocampo, las anomalías en la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABA-A se han asociado con concentraciones disminuidas de neurotransmisores y deterioro cognitivo (Ulrich, 2019).

Noradrenalina.

En el Alzheimer se ha identificado una alteración en el sistema noradrenérgico, evidenciando una pérdida de neuronas en áreas clave como el locus coeruleus y los núcleos del rafe, donde se pueden observar cambios anatomopatológicos como ovillos neurofibrilares debido a la fosforilación de la proteína tau. La disminución de la noradrenalina se asocia con síntomas como

depresión, deterioro cognitivo, incluyendo déficits de memoria y aprendizaje, y agitación psicomotora en la EA (Manzano-Palomo et al, 2019).

Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

Según (Paca, et al, 2022) el Alzheimer se presenta en diversos estadios como:

Inicial.

Sintomatología ligera o leve, donde el enfermo aun mantiene su autonomía, necesitando supervisión cuando se trata de tareas complejas (Paca, et al, 2022).

Intermedia.

ya se hacen presente síntomas de gravedad moderada, aquí depende de un cuidador para poder realizar las tareas cotidianas (Paca, et al, 2022).

Terminal.

Ya un estado avanzado y terminal de la enfermedad, las personas en este estadio son completamente dependiente para poder realizar todas las actividades (Paca, et al, 2022).

La pérdida de memoria llega hasta el no reconocimiento de familiares o el olvido de habilidades normales para el individuo. Otros síntomas son cambios en el comportamiento como arrebatos de violencia. En las fases finales se deteriora la musculatura y la movilidad (Paca, et al , 2022).

Criterios Diagnósticos Propuestos en el DSM-5

Trastorno Neurocognitivo Leve Debido a la Enfermedad de Alzheimer

A. Se observó una disminución sutil de las capacidades cognitivas desde un estado previo de mejor rendimiento en uno o más de los dominios cognitivos mencionados anteriormente.:

1. Preocupación por un modesto deterioro de la función cognitiva: es posible que individuos, terceros informados o profesionales de la salud expresen su preocupación por una disminución sutil de las capacidades cognitivas (García, 2020).

2. Disminución del rendimiento neuropsicológico: una disminución en el rendimiento neuropsicológico se indica cuando los puntajes de las pruebas caen entre una y dos desviaciones estándar por debajo del rango esperado durante una evaluación neuropsicológica estandarizada o una evaluación clínica equivalente. (García, 2020).

B. Independencia a pesar de los desafíos cognitivos:

A pesar de la presencia de déficits cognitivos, las personas pueden mantener su independencia en las actividades diarias, incluidas tareas complejas como la gestión de medicamentos o el manejo financiero, empleando estrategias compensatorias o realizando adaptaciones. (García, 2020).

C. El delirio no es el único ámbito en el que se manifiestan estos deterioros cognitivos (García, 2020).

D. Los déficits cognitivos representan una condición subyacente separada de otros trastornos mentales, como el trastorno depresivo mayor o la esquizofrenia) (García, 2020).

Trastorno Neurocognitivo Mayor Debido a la Enfermedad de Alzheimer

1. Indicación de una mutación genética causante de enfermedad en los antecedentes familiares o pruebas genéticas para la enfermedad de Alzheimer (García, 2020).

2. Aparecen los tres siguientes:

a. Signos evidentes de deterioro de la memoria y el aprendizaje, junto con deterioro en al menos otro dominio cognitivo, documentado mediante una historia clínica exhaustiva o pruebas neuropsicológicas seriadas (García, 2020).

b. Un deterioro continuo, gradual y constante de las capacidades cognitivas, marcado por la ausencia de fases prolongadas de estancamiento (García, 2020).

c. No hay indicios de etiología mixta, lo que significa que no hay otras enfermedades o afecciones neurodegenerativas, cerebrovasculares, neurológicas, mentales o sistémicas que puedan contribuir al deterioro cognitivo (García, 2020).

Definición de los Inhibidores BACE-1

Las secretasas son enzimas que tienen la capacidad de cortar la proteína precursora amiloide (APP). Debido a que la formación de péptidos A β es un paso crucial en el desarrollo de la enfermedad, se cree que los compuestos que

afectan a las secretasas pueden regular la producción y la composición de dichos péptidos directamente de esta manera produce efectos beneficiosos (Zuñiga, 2021).

Mecanismo de Acción

Estos fármacos son encargados de inhibir la actividad de la BACE-1 dificultando la producción de oligómeros de A β , porque actúan en el centro activo de BACE-1, el grupo hidroxilo en la posición C7 del anillo A en la estructura de miricetina se une la díada de aspartato (Asp32 y Asp228) mediante enlaces de hidrógeno. Además, aumenta los niveles de resveratrol 28 α -secretasa. De esta manera se une e inhibe a BACE-1 para hidrolizar APP, logrando reducir la producción de A β insoluble (Quijada et al, 2022).

Potencial Terapéutico de los Inhibidores BACE-1 en el Alzheimer

Según (Alfredo et al, 2019) La inhibición de la BACE-1 sugiere una alternativa prometedora debido a que presenta baja cantidad de sustratos en relación a la γ -secretasa, asociado en la mejora de los déficits cognitivos. Si bien el desarrollo de inhibidores de BACE-1 es prometedor para el tratamiento del Alzheimer, los estudios realizados en animales sin la proteína BACE-1 han suscitado inquietudes sobre posibles efectos adversos. Estos animales presentan una serie de deterioros neurológicos y conductuales, como muerte prematura, déficits cognitivos, trastornos del comportamiento, hipomielinización de los nervios periféricos y alteraciones axónicas en las fibras aferentes. Estas anomalías se manifiestan en deterioros funcionales, como reducción de la

actividad exploratoria, déficits de memoria espacial y deterioro del aprendizaje (Alfredo et al, 2019)

En otra instancia el problema principal radica en la estructura de la enzima. Al ser una aspartilproteasa, el inhibidor necesita una estructura voluminosa e hidrofílica, lo que crea dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica. Actualmente está en desarrollo nuevos inhibidores de la BACE-1 más selectivos, capaces de atravesar barrera hematoencefálica y permanecer a nivel cerebral sin ser exportados por la glicoproteína p (Folch et al, 2019).

A pesar de que los inhibidores de BACE1 son una alternativa terapéutica prometedora, no han podido probar el enlentecimiento del deterioro cognitivo en estudios clínicos en pacientes con Alzheimer de estadio leve a moderada o en población con riesgo de padecer esta enfermedad (Cumming et al , 2020).

En otros ensayos clínicos realizados con inhibidores de BACE-1 han sido descartados en la fase 3, debido a que mostraron deterioro cognitivo o fueron rechazados debido a razones de seguridad. Según (Hampel, y otros, 2020) Para optimizar los ensayos clínicos de inhibidores de BACE1 de próxima generación, es esencial comprender todos los factores biológicos y farmacológicos que podrían explicar las altas tasas de deserción de los ensayos anteriores. Para este propósito, se deben considerar 2 puntos:

La evaluación de la selectividad entre BACE-1 y BACE-2 mediante ajuste de dosis, así como la consideración de la relación beneficio/riesgo de estos compuestos, reveló que los compuestos actuales evaluados en ensayos clínicos mostraron diferentes niveles de selectividad hacia BACE-1. Sin embargo, todos

inhibieron la actividad de BACE-2, lo que afecta negativamente el procesamiento de otros sustratos y altera la relación beneficio/riesgo (Kim et al, 2019).

El momento de la intervención con los inhibidores de BACE-1 en el transcurso de la EA: la evidencia sólida indica que la acumulación cerebral de A β es una de las primeras alteraciones mecanicistas de toda la dinámica fisiopatológica de la EA, por lo que estos fármacos deberían ser empleados en estados iniciales de la enfermedad (Kim et al, 2019).

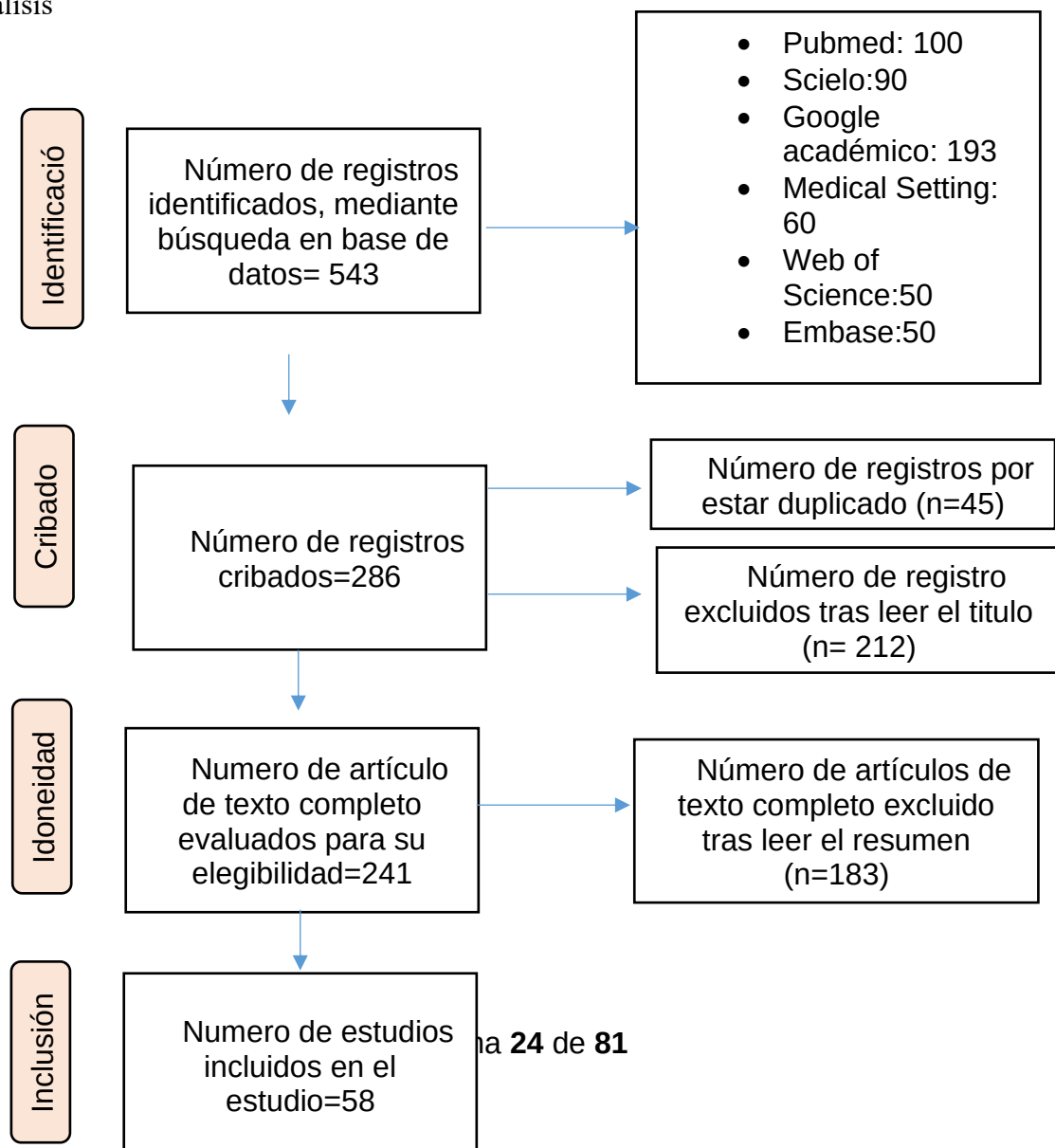
CAPITULO 3: METODOLOGIA

Se realizará una investigación básica, no experimental, descriptiva y transversal, que radica en realizar una revisión bibliográfica sistemática, cuyo propósito será obtener información actualizada sobre el potencial terapéutico de inhibidores BACE 1 en el Alzheimer

3.1. Tipo y Diseño Del Estudio

El estudio tiene un objetivo descriptivo debido que se detallaran las características clínicas y epidemiológicas del Alzheimer; los mecanismos etiopatogénicos que evidencien y justifiquen el uso de inhibidores BACE 1 en el Alzheimer.

Se siguió la guía PRISMA para llevar a cabo el estudio de manera sistemática. De los 543 artículos inicialmente seleccionados, se incluyeron finalmente 58 artículos en el análisis



3.2 Criterios de Elegibilidad

Criterios de Inclusión:

- Documentos publicados en los últimos 5 años y que guarden relación al tema definido y sus variables, en caso de libros de textos es de 12 años el plazo.
- Estos estudios pueden ser observacionales (como cohortes, casos y controles transversales) o ensayos clínicos.
- Artículos en los cuales se identifique un esquema metodológico adecuado en función de los objetivos.
- Se incluirán estudios publicados en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Investigaciones publicadas que tenga un bajo nivel de evidencia y no cumplan el periodo de ventana.
- Resúmenes de congresos, tesis no publicadas, y artículos duplicados.

3.3 Fuentes de Información

Base de datos:

- Pubmed
- Scielo
- Google académico
- Elsevier

Se recolectará información de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud, así como en Google académico.

3.4 Estrategias de Búsqueda de la Literatura

- Encontrar los términos clave relacionados con su lema, como Alzheimer, factores de riesgo, inhibidores de los BACE-1 y su potencial terapéutico entre otros
- Utilizar los términos clave utilizando operadores booleanos como AND, OR y "NOT" para refinar su búsqueda. Por ejemplo. "Alzheimer AND los inhibidores BACE-1".

3.5 Proceso de Selección y Recuperación de los Estudios que Cumplen los Criterios

Se llevará a cabo un minucioso procedimiento de selección y revisión de estudios, donde se recopilarán todos los registros en una base de datos o plataforma de gestión de referencias bibliográficas. Después, al menos dos evaluadores independientes analizarán cada estudio de acuerdo con criterios de inclusión establecidos previamente. Cada estudio será categorizado como 'incluido' o 'excluido', y se dará una explicación detallada para cada decisión tomada.

3.6 Valoración Crítica de la Calidad Científica

Los artículos científicos utilizados fueron sometidos a una valoración crítica exhausta de una manera individualizada, donde los autores de este proyecto investigativo analizaban los planteamientos y conclusiones de cada investigación. Para tener mayor solidez se utilizó el método Preferred Reporting

Items for Systematic Review and Meta Analyses (PRISMA), que nos ayudo a tener mayor precisión metodológica para poder seleccionar nuestro material informativo de alta calidad.

3.7 Plan de Análisis de los Resultados

Tras recopilar y examinar revisiones sistemáticas y artículos científicos relevantes en diversas bases de datos, la información obtenida fue analizada en función de los objetivos de esta investigación y clasificada según dos variables principales: nivel de evidencia y tipo de estudio. Los resultados más destacados de los artículos seleccionados se presentarán de forma clara y visual mediante tablas resumen.

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados de Estudios Individuales

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO

AUTORES	Y	AÑO/	REVISTA	TITULO
HALLAZGOS			CIENTICA	
(Teresa Sevillano et al, 2021)			Revista Cubana de Medicina Scielo	Prevalencia y factores de riesgo de demencia en personas de 80 años o más
La prevalencia de demencia en personas de 80 años o más fue de 25,8 %, encontrándose, significativamente, influenciada por la presencia de comorbilidad (OR 7, 90; IC 95 % 6,27- 9,94). Se asoció un mayor nivel educacional con menor riesgo de demencia (OR 0,76; IC 95 % 0,66-0,88).				
(Esquivel-Tamayo & Montoya-Pedró, 2024)			Revista Arch Méd Camagüe	Identificación de factores de riesgo modificables de la enfermedad de Alzheimer en el ámbito clínico
"Los hallazgos del estudio indican que el grupo de edad de 55 a 59 años fue el más prevalente, representando el				

52,68 % de los participantes. Además, el 59,82 % de los participantes eran mujeres. Entre estos individuos, los factores de riesgo más comunes asociados con los resultados del estudio fueron la inactividad física (58,04 %), el aislamiento social (39,29 %) y el bajo nivel educativo (35,71 %)."

(Pérez Nicolaes, Cabrera Figueredo, Castillo Esquivel, Nicolaes Hernández, y Camejo Sampedro, 2024)

"Una revisión de 22 estudios a nivel mundial realizado por Fiest et al.,¹¹ no encontraron que la prevalencia de la Enfermedad del Alzheimer fuera más demostrativa en el sexo femenino que el masculino. En particular, solo 22 de los 119

Revista Arch méd	Elementos	que
Camagüey	incrementan	la
	probabilidad	de
	deterioro clínico	en
	pacientes con Alzheimer	
	hospitalizados.	

estudios incluidos en ese metanálisis informaron hallazgos por sexo”.

Nota: Fuente: Base de Datos

Autores: Joseph Alava Alava Y Alexander Mendoza Zambrano

TABLA 2 MECANISMO DE ACCION DE LOS INHIBIDORES BACE-1 EN EL ALZHEIMER

AUTORES Y AÑO/ HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA	TITULO
(URIBE, 2022) Se evidencio que las bandas de BACE1 de los geles de poliacrilamida, se observa una efectiva inhibición de la actividad de BACE1 (>50%). Este efecto es el esperado, ya que tienen conjugado un péptido que inhibe específicamente a la enzima BACE1.	CICESE	Diseño y evaluación de un hidrogel cargado con puntos cuánticos de carbono conjugados con un inhibidor de beta secretasa, en un modelo de Alzheimer
(ESTÉBANEZ, 2020)	Universidad Miguel Hernández	Estrategias farmacológicas dirigidas

En la búsqueda de tratamientos eficaces para la enfermedad de Alzheimer (EA), los investigadores han recurrido a estudios en humanos para investigar compuestos prometedores. Uno de estos compuestos es el verubecestat, un inhibidor oral de BACE1 que ha demostrado la capacidad de reducir los niveles de proteína beta amiloide ($A\beta$) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EA, demostrando que el Verubecestat produce reducción máxima de $A\beta$ en el líquido cefalorraquídeo (redujo

hacia la proteína β -amiloide en el tratamiento terapéutico de la enfermedad de Alzheimer

Aβ-40 un 63% y Aβ-42 un 81%)

Nota: Fuente: Base de Datos

Autores: Joseph Alava Alava Y Alexander Mendoza Zambrano

TABLA 3 EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE BACE 1 EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

AUTORES Y AÑO/ HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA	TITULO
(MARTÍN, Y OTROS, 2019) El atabecestat redujo significativamente los niveles de Aβ 1-40 en el LCR desde el inicio en el día 28 tanto en el grupo de dosis de 10 mg (67-68%) como en el de 50 mg (87-90%) en comparación con placebo.	Res. Ther. de Alzheimer	Farmacodinamia de atabecestat (JNJ-54861911), un inhibidor oral de BACE1 en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

(ZUÑIGA, 2021) Un estudio clínico donde se administró lanabecestat a diferentes dosis en una sola toma reveló que este medicamento es bien tolerado. No se detectaron efectos adversos graves hasta una dosis de 750 mg en la etapa inicial de las pruebas clínicas (fase 1).	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de la Ciudad de México.	Análisis computacional del potencial inhibitor de fragmentos de espirooxindol sobre la beta-secretasa (BACE1).
(LOWE, Y OTROS, 2021) El análisis mostró una reducción consistente en amiloide cortical entre los pacientes que recibieron de tres a cinco dosis de 10 mg/kg de donanemab., que corresponde a una	Revista neurologica Alzheimer's Dement.	Estudio de aumento de dosis de donanemab (LY3002813) en la enfermedad de Alzheimer

reducción promedio de amiloide cerebral del 40% al 50%, en comparación con un cambio mínimo desde el inicio en los grupos de placebo agrupados	
--	--

Nota: Fuente: Base de Datos

Autores: Joseph Alava Alava Y Alexander Mendoza Zambrano

4.3. Descripción de los Resultados Según los Objetivos

4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1

En los artículos, casos y guías clínicas analizadas seleccionamos los principales factores de riesgo en la EA como la edad, el sexo, enfermedades vasculares, tabaco, alcohol entre otros.

En el primer estudio observacional según (Teresa Sevillano et al,2021), la tasa de prevalencia de esta demencia en mujeres fue de 27,46 %; mientras que en hombres fue de 20,06 % (Teresa Sevillano et al, 2021).

Además, se evidencio que fue mayor en poblaciones mayores con niveles bajos de escolaridad. En los iletrados y los que completaron estudios primarios existió una prevalencia de 38,09 % y 52,69 % respectivamente (Teresa Sevillano et al, 2021).

Esto indica que un nivel educativo mayor podría actuar como factor protector contra la demencia y aunque la edad es el factor de riesgo más destacado, la E.A., no es una consecuencia inevitable del envejecimiento ni afecta únicamente a los adultos mayores (Esquivel-Tamayo & Montoya-Pedrón, 2024).

En mayores de 65 años, Livingston et al., identificaron diversos factores que incrementan el riesgo de padecer enfermedades: tabaquismo, aumenta el riesgo en un 5%; depresión, se asocia con un 4% más de riesgo; aislamiento social, eleva el riesgo en un 4%; inactividad física, contribuye a un 2% más de riesgo; y pueden ser intervenidos para disminuirlos (Livingston G, Huntley et al, 2020)

El estudio de (Pérez-Nicolaes et al, 2024) reporta que los pacientes que presentaban enfermedades se encontró una fuerte asociación entre los eventos cerebrovasculares y una historia de dinámica familiar disfuncional en términos de deterioro clínico intrahospitalario, a pesar de su prevalencia relativamente baja de 9,4% cada uno.

El impacto más obvio de las ECV es la perfusión cerebral. En este estudio se plantean la relación de la angiopatía amiloide A β con infartos y otras anomalías isquémicas (Pérez-Nicolaes et al, 2024).

4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2

En el estudio de (Uribe, 2022) sugiere que el mecanismo de acción de los inhibidores BACE1 consiste en la unión activa de BACE1, compitiendo con el

sustrato natural, la proteína precursora de amiloide (APP). Al ocupar el sitio de unión, impiden que la APP se una y sea procesada por la enzima (Uribe, 2022).

Al unirse al sitio activo, los inhibidores de BACE1 bloquean la capacidad de la enzima para realizar la escisión proteolítica de la APP en el sitio beta. Esto previene la formación del fragmento β -C-terminal (β -CTF) (Uribe, 2022).

Al evitar la formación de β -CTF, también se impide la producción del péptido β -amiloide ($A\beta$) que resulta del procesamiento posterior por la γ -secretasa. Esto reduce la cantidad de $A\beta$ disponible para agregarse y formar placas amiloides en el cerebro.(Uribe, 2022).

Por último (Ayala, 2020) en su estudio señala que la enzima β -secretasa es crucial en la formación inicial de la proteína $A\beta$, es por esto que Inhibirla de manera específica sería un avance significativo en el desarrollo de nuevos fármacos para la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, dado que esta enzima tiene múltiples sustratos, una inhibición no específica podría desencadenar efectos adversos. Además, los inhibidores de esta enzima deben ser moléculas grandes e hidrófilas, lo que plantea desafíos para su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (Ayala, 2020).

4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3

En el estudio transversal- observacional de (Martín et al, 2019) utilizo una muestra de pacientes ancianos positivos para amiloide incluyó a 45 pacientes caucásicos con Alzheimer temprano diagnosticados como Alzheimer preclínico o con deterioro cognitivo leve debido al Alzheimer y 18 pacientes japoneses

diagnosticados como Alzheimer preclínico. Fueron aleatorizados a atabecestat 10 o 50 mg o placebo diariamente durante 4 semanas (Martín et al, 2019).

Los grupos que recibieron atabecestat en dosis de 10 mg y 50 mg mostraron disminuciones desde el inicio en los niveles de A β 1 tanto en el líquido cefalorraquídeo como en plasma, así como en otros fragmentos de A β en el líquido cefalorraquídeo en comparación con el grupo placebo en todos los subtipos de población. Las simulaciones realizadas con el modelo farmacocinético/farmacodinámico confirmaron que administrar atabecestat una vez al día en dosis de 10 mg y 50 mg puede lograr reducciones de A β 1–40 del 60-70% y 90%, respectivamente, lo cual se considera representativo para todos los fragmentos de A β evaluados o especies (Martín et al, 2019).

En comparativa a otro estudio según (Zuñiga, 2021) el tratamiento con otro inhibidor BACE-1 llamado Lanabecestat se completaron en sujetos sanos y en pacientes con EA de dosis única ascendente, los resultados mostraron buena tolerancia sin efectos secundarios graves observados con dosis de hasta 750 mg (Zuñiga, 2021).

Por consiguiente, al aumentar la dosis se demostró que el Lanabecestat reduce las concentraciones de A β 40 y A β 42 en el LCR en un 50-75% con dosis de hasta 15 o 50 mg (Zuñiga, 2021).

No obstante, en ese mismo artículo observacional se demostró que estudios clínicos de fase III para Lanabecestat no acataban su criterio de evaluación principal por lo que se suspendieron (Zuñiga, 2021).

En el estudio de tipo observacional de (Lowe et al, 2021) un total de 63 sujetos, 30 hombres y 33 mujeres, de edades comprendidas entre 21 y 89 años fueron participantes en este estudio, donde se suministró una dosis única, para luego administrar dosis múltiples en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA o EA leve a moderada para monitorizar la farmacocinética de dosis intravenosas de donanemab, un anticuerpo que se dirige a las placas amiloides en el cerebro (Lowe et al, 2021).

Este fármaco fue bien tolerado cuando se administró hasta 10 mg/kg y no se notificaron eventos adversos graves. El evento adverso más común que surgió durante el tratamiento fue una reacción leve a moderada relacionada con la infusión (Lowe et al, 2021).

En todos estos artículos se ha podido poner algo en evidencia y es el progreso que han tenido estos fármacos al inhibir la enzima β -secretasa siendo la primordial vía metodológica para abordar el Alzheimer. Sin embargo, a pesar de contar con compuestos prometedores, la evidencia recopilada en diversas investigaciones, la mayor parte de estos estudios clínicos no han podido llegar a los estadios finales de estos medicamentos tales como el Lanabecestat y Atabecestat, que demostraron tener una disminución insustancial de la elaboración de A β (Francés, 2020).

4.3.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa grave caracterizada por la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro. La enzima BACE1 (beta-secretasa 1) es fundamental en la generación de beta-amiloide, por lo que los inhibidores de BACE1 han surgido como una estrategia terapéutica prometedora.

Evidencia Científica:

Estudios Preclínicos: Diversos estudios en modelos animales han mostrado que la inhibición de BACE1 reduce de manera significativa los niveles de beta-amiloide en el cerebro, impidiendo la formación de placas y mejorando la función cognitiva (Cummings et al, 2019).

Ensayos Clínicos: Diversos ensayos clínicos en etapas iniciales han investigado la seguridad y eficacia de los inhibidores de BACE1 en pacientes con EA. Aunque algunos estudios evidenciaron una disminución de los niveles de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo, los resultados en cuanto a la mejora cognitiva han sido variados (Egan et al, 2020).

Desafíos: Un desafío principal en el desarrollo de inhibidores de BACE1 es encontrar un equilibrio entre eficacia y seguridad. Algunos inhibidores han presentado efectos secundarios importantes, como alteraciones hepáticas y problemas psiquiátricos (Mullard, 2019).

Potencial Terapéutico:

Pese a los desafíos, los inhibidores de BACE1 continúan siendo una estrategia prometedora para tratar y prevenir la EA. Las investigaciones actuales se enfocan en desarrollar inhibidores más selectivos y seguros, así como en identificar a los pacientes que podrían beneficiarse más de este tratamiento.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Durante esta revisión sistemática se ha identificado que la edad es el principal factor de riesgo no modificable para desarrollar la enfermedad del Alzheimer, siguiendo el sexo femenino en relación al sexo masculino; pero hay otros factores de riesgo que se pueden modificar a lo largo de la vida para disminuir la prevalencia de este tipo de demencia, como el tabaquismo, alcohol, enfermedades vasculares, metabólicas y ambientales, entre otras. Estas comorbilidades hacen hoy en día que las personas desarrollen múltiples enfermedades, no solo el envejecimiento precoz, sino que también patologías que afectan diferentes aparatos y sistemas, volviéndolo más vulnerable.

Cabe mencionar que la genética también juega un papel importante en el desarrollo de la EA como la mutación de las proteínas precursora amiloide y presenilinas 1 y 2. Además, presenta diversas limitaciones que perturban la capacidad de los individuos para participar en actividades sociales ya que ocasiona la pérdida gradual de la memoria, pensamiento y habilidades conductuales; también afecta la capacidad de poder realizar actividades cotidianas, desenvolverse en el entorno y también vivir de forma independiente.

Acorde a los estudios realizados, el mecanismo de acción de los inhibidores se basa en su capacidad para unirse activamente a BACE1, bloqueando la enzima y evitar que esta realice su función normal de escisión proteolítica de la APP en el sitio beta. Al bloquear la enzima BACE1, los inhibidores impiden la formación del fragmento β -CTF, llegando a reducir la acumulación de placas amiloide en el cerebro, resultando beneficioso en la enfermedad de Alzheimer, misma por la cual estas placas de amiloide se consideran una de las

principales causas de la neurodegeneración y los síntomas cognitivos asociados con la enfermedad.

A pesar de ello al inhibir la enzima β -secretasa, aun se persisten desafíos, debido a que la β -secretasa contiene varios sustratos lo que significa que una inhibición no específica podría interferir con otros procesos fisiológicos importantes en el organismo. Esto podría resultar en efectos adversos no deseados. se deben abordar los desafíos relacionados con la selectividad de los inhibidores y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Estos aspectos son cruciales para garantizar la eficacia y seguridad de los tratamientos futuros contra esta enfermedad neurodegenerativa.

El desarrollo de inhibidores de BACE1 ha mostrado ser una estrategia para la reducción de los niveles de $A\beta$ en el Alzheimer, estos diversos estudios realizados se compararon la eficacia de los inhibidores de BACE1 en el tratamiento del Alzheimer. Se observó que los grupos que recibieron atabecestat mostraron disminuciones en los niveles de $A\beta$ en el líquido cefalorraquídeo y en plasma en comparación con el grupo placebo. Las simulaciones sugirieron que atabecestat en dosis de 10 mg y 50 mg puede lograr reducciones significativas en los niveles de $A\beta$.

En comparación con el Lanabecestat en sujetos sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se observó una reducción de las concentraciones de $A\beta$ en el líquido cefalorraquídeo en dosis de 15 mg y 50 mg, no obstante, ensayos clínicos de la fase III de este fármaco fueron interrumpidos, en consecuencia, al no cumplir con los criterios de valoración principal por la demostración de efectos secundarios

Se observó que donanemab fue bien tolerado hasta dosis de 10 mg/kg, sin eventos adversos graves reportados.

A pesar de los avances en el desarrollo de inhibidores de BACE1, varios de estos fármacos no pudieron completar las últimas etapas de los ensayos clínicos debido a problemas de seguridad o a una disminución insuficiente en la producción de A β . Por esta razón es necesario continuar con las investigaciones para lograr resultados eficaces y seguros.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer representa un desafío significativo para la salud pública, por manifestar síntomas neurodegenerativos como la amnesia, retraso del pensamiento y razonamiento provocando daños de las estructuras del sistema nervioso donde se compromete el hipocampo y la corteza cerebral, no olvidar que la edad, el género del ciudadano, factores genéticos aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer

Los inhibidores de la enzima β -secretasa, bloquean esta enzima siendo la clave en la formación de las placas amiloides previniendo la progresión de la enfermedad en etapas tempranas.

Aunque los estudios preclínicos en modelos animales han mostrado resultados alentadores, los ensayos clínicos en humanos han encontrado dificultades. Algunos inhibidores de BACE1 han presentado efectos secundarios adversos, y los resultados en cuanto a la mejora cognitiva han sido inconsistentes. A pesar de estos desafíos, la investigación sigue explorando el potencial terapéutico de los inhibidores de BACE1, buscando compuestos más seguros y efectivos, y identificando a los pacientes que podrían beneficiarse más de este tratamiento.

Cabe resaltar que la enfermedad de Alzheimer es una condición compleja con múltiples factores que influyen en su desarrollo. Aunque los inhibidores de BACE1 ofrecen una posibilidad prometedora, es probable que se necesite un enfoque integral que combine diversas estrategias terapéuticas para abordar de manera efectiva esta devastadora enfermedad.

6.2. Recomendaciones

Después de llevar a cabo un estudio exhaustivo, basado en investigación de artículos y revisión de revistas y documentos científicos sobre el Potencial terapéutico de inhibidores BACE-1 en el Alzheimer, es importante mostrar ciertas recomendaciones a nuestra Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, en especial a la Facultad de Ciencias de la Salud, a Docentes y estudiantes que intervienen en ella.

La Universidad, en especial el comité de investigación y bioética deben brindar el apoyo y resguardo necesario a los estudiantes para que puedan desarrollar estudios de alta categoría y así contribuyan en futuros estudios.

La Facultad de Ciencias de la Salud debe facilitar actualizaciones científicas para que los estudiantes puedan realizar un buen análisis crítico en este tipo de investigaciones, conceptualizaciones clínicas, fisiopatología y tratamiento, enfatizando el último punto en el último pese que con el pasar de los días podemos obtener enfoques terapéuticos más efectivos con menos complicaciones.

Es importante que los docentes guíen a sus estudiantes con la práctica clínica para que puedan desarrollar criterios diagnósticos garantizando tratamientos óptimos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abubakar, M. B., Sanusi, K. O., Ugusman, A., Mohamed, W., & Kumar, J. (2022). Sec. Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. doi:<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.742408>
- Alfredo, a.-C., Ileana, A.-E., & Cecilia, M.-B. (2019). Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. *Revista electrónica Neurobiología*. Obtenido de <https://www.uv.mx/eneurobiologia/en/vols/2016/15/Sanabria/HTML.html>
- Ayala, F. E. (2020). Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la proteína β -amiloide en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Universitas Miguel Hernandez*, 1-40. Obtenido de <http://dspace.umh.es/handle/11000/8030?mode=full>
- Cabrera, Gutiérrez et al. (2021). Inhibidores BACE1 para el control de la enfermedad de Alzheimer. *Revista neurologica UMH*, 1-15. Obtenido de <http://dspace.usalca.cl/handle/1950/13269>
- Carvajal, C. C. (2019). BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Medicina Legal de Costa Rica*. Obtenido de https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200104
- Castillo, D. A., Alfaro, D. J., & Boza, D. A. (2020). Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Revista Médica Sinergia*, 442. Obtenido de <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/442/805>

- Chen J, H. K. (2019). Glutamine as a Potential Neuroprotectant in Alzheimer's Disease. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.*, 761-771. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407824-6.00070-7>
- Cummings, J., Ritter, A., & Zhong, K. (2020). Clinical Trials for DiseaseModifying Therapies in Alzheimer's Disease: A Primer, Lessons Learned,. *Revista de enfermedad de alzheimer*, S3–s22.
- Cummings, Lee, G., Ritter, A. Z., & Fonseca, J. (2019). Alzheimer's disease drug development pipeline:. *Translational Research & Clinical Interventions*, 588-607.
- Egan, K. J., Tariot, P. N., Aisen, P. S., Cummings, J. L., & Siemers, E. (2020). Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1691-1703.
- Esquivel-Tamayo, J., & Montoya-Pedroń, A. (2024). Factores de riesgo modificables de la enfermedad de Alzheimer en población de un consultorio médico. *Revista Arch Méd Camagüe*, 1-9. Obtenido de <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10049>
- Estébanez, F. (2020). Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la proteína β -amiloide en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Universidad Miguel Hernández*, 18-34. Obtenido de https://dspace.umh.es/bitstream/11000/8030/1/TFG%20F%c3%a1tima%20Est%c3%a9banez%20Ayala_final.pdf
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D. A., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., & Camins, A. (2019). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia*, 47-58. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista->

neurologia-295-articulo-una-revision-los-avances-terapeutica-
S021348531500064X

Francés, A. B. (2020). NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO. *UMH*, 1-40. Obtenido de <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/8391/1/ANA%20BELEN%20MARTINEZ%20FRANCES%20%20NUEVOS%20AVANCES%20EN%20EL%20TRATAMIENTO%20FARMACOL%20GICO%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20DE%20ALZHEIMER.pdf>

Fuente-Rocha, J. d. (2019). Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. *Medicina interna de México*. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000400515#:~:text=La%20prote%C3%ADna%20tau%20anormalmente%20fosforilada,de%20la%20enfermedad%20de%20Alzheimer

García, O. (2020). Prevalencia del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores. *repositorio unan*, 34-35. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/18462/1/18462.pdf>

González, R., & Carlos, J. (2021). Evaluación del potencial terapéutico de un extracto de raíz de *Zanthoxylum caribaeum* en un modelo triple transgénico de Enfermedad de Alzheimer. *Repositorio Universidad Nacional*. Obtenido de <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/80378>

Hempel, H., Vassar, R., Strooper, B. D., Hardy, J., Willem, M., & Singh, N. (2020). The b-Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>

- J. Folch, M., Ettcheto c, D., Petrov c, S., Abad c, I., Pedrós a, M. M., & Olloquequi. (2019). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia*, 47-58. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531500064X>
- Kim, BW, C., H, W., LA, I., AM, B., & MH, W. (2019). *Neurologia.com*. Obtenido de <https://neurologia.com/noticia/245/ataques-en-los-pacientes-con-enfermedad-de-alzheimer>
- Livingston G, Huntley et al. (2020). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 413-435. Obtenido de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext)
- Lowe, S. L., Hawdon, B. A., Natanegara, F., Laiyi Chua, J. F., Shcherbinin, S., Ardayfio, P., & Sims, J. R. (2021). Estudio de aumento de dosis de donanemab (LY3002813) en la enfermedad de Alzheimer. *Revista neurologica Alzheimer's Dement.*, 1-15. doi:<https://doi.org/10.1002/trc2.12112>
- Manzano-Palomo, Morena-Vicente, D. I., & Barquero. (2019). neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 350-353. doi:<https://doi.org/10.33588/rn.4206.2005219>
- Martín, T. d., Streffer, J. R., Russu, A., Tominaga, Y., Shimizu, H., Shiraishi, A., . . . Baquero, M. (2019). Farmacodinamia de atabecestat (JNJ-54861911), un inhibidor oral de BACE1 en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con

- placebo. *Alzheimers Res Ther*, 1-18. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134967/>
- Menéndez, A. P. (2023). Incidencia en el Alzheimer. *Sociedad Española de Neurología*. Obtenido de <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link347.pdf>
- Mullard, A. (2019). BACE inhibitor bust casts doubt on amyloid hypothesis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 325-327.
- OMS. (15 de marzo de 2023). OMS. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Paca, M. J., Parra, D. R., Mena, N. V., & Galarza, A. G. (2022). Enfermedad de Alzheimer. *recimundo*.
doi:[https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(4\).octubre.2022.68-76](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.68-76)
- Pardo, L. M. (2020 de julio de 2020). FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Obtenido de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LUCAS%20MARTIN%20PARDO.pdf>
- Pérez Nicolaes, W., Cabrera Figueredo, I., Castillo Esquivel, K., Nicolaes Hernández, M., & Camejo Sampedro, G. (2024). Factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes ingresados con enfermedad de Alzhéimer. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 1-12. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552024000100003&script=sci_arttext&tlng=pt
- Quijada, Núñez; Alejandra, Francisca Belén; Margarita, Gutiérrez Cabrera. (2022). Inhibidores de monoamino oxidasas para el control de la enfermedad de Alzheimer. *Universidad de Talca (Chile). Escuela de*

- Tecnología Médica*, 1-60. Obtenido de <http://dspace.utalca.cl/handle/1950/13269>
- Téllez Ramírez, U. A., Paniagua Medina, M. E., ReyesRuiz, A. P., Silva Borja, M. d., & Díaz Ricoy, O. U. (2021). Revisión bibliográfica de los avances más recientes en la comprensión etiológica de la enfermedad de Alzheimer. *LUZ MEDICA*, 1-27. Obtenido de <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/2964/2711>
- Teresa Sevillano et al. (2021). Prevalencia y factores de riesgo de demencia en personas de 80 o mas. *Revista Cubana de Medicina.*, 1-12. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232021000300009
- Ulrich. (2019). Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis. *Journal of Neuroscience.*, 15-16.
doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0950-15.2015>
- Uribe, C. G. (2022). Diseño y evaluación de un hidrogel cargado con puntos cuánticos de carbono conjugados con un inhibidor de beta secretasa, en un modelo de Alzheimer. *Revista CICESE*, 2-107. Obtenido de https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1007/3778/1/tesis_Carlos%20Guzm%c3%a1n%20Uribe_30%20sep%202022_BIB.pdf
- V., W., & N., G. (2019). GABAergic Influence in the Antidepressant Effect of Fluoxetine in Unstressed and Stressed Mice. *App Pharma Sci*, 11.
Obtenido de http://www.japsonline.com/admin/php/uploads/2203_pdf.pdf
- Villegas, S. (2022). Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. *Medicina Clinica*, 76-83.

Zuñiga, O. (2021). ESTUDIO IN SILICO BASADO EN FRAGMENTOS DEL
ANDAMIO DE ESPIROOXINDOL Y SU ANÁLISIS COMO INHIBIDOR
DE LA BETA-SECRETASA (BACE1). *CINVESTAV-IPN*, 20-78. Obtenido
de
[https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/3865/SSIT00
17002.pdf?sequence=1](https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/3865/SSIT0017002.pdf?sequence=1)

ANEXOS

No	Autores y año	Base científica	Revista Científica	Título	Hallazgo
1	Abubakar, M. B., Sanusi, K. O., Ugusman, A., Mohamed, W., & Kumar, J. (2022).	Google Académico	Fronteras en la Neurociencia del envejecimiento	Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology	El deterioro cognitivo progresivo en la EA se asocia con la acumulación de proteínas beta-amiloide (A β) y tau. A β se deriva de la escisión secuencial de la proteína precursora amiloide (APP) por beta-secretasa y gamma-secretasa. La agregación de A β forma oligómeros que son tóxicos para las neuronas. Tau, por otro lado, se deriva del empalme alternativo del gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) para formar isoformas proteicas solubles.
2	Alfredo, a.-C., Ileana, A.-E., & Cecilia, M.-B. (2019).	Google Académico	eNeurobiología	Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer	En relación a la terapéutica de la EA, está comprobado que fármacos que incrementan la transmisión colinérgica mejoran la memoria y en contraposición, antagonistas colinérgicos presentan efectos deletéreos en la misma. Razón por la cual, el aumento de la actividad colinérgica cerebral constituye el principal acercamiento para mejorar la memoria en la EA.
3	Ayala, F. E. (2020).	RediUMH	Elsevier	Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la	La estrategia dirigida a reducir la síntesis de β -amiloide había mostrado buenos resultados en modelos animales, pero su traslación a la clínica no parece reflejar los beneficios

				proteína β -amiloide en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	esperados. Sin embargo, los resultados que se han obtenido hasta ahora con aquellas aproximaciones que tienen como objetivo promover la eliminación de las placas amiloides o reducir su agregación, sugieren su potencial terapéutico. A pesar de ello, todavía es necesario realizar un mayor número de estudios para valorar su aplicabilidad en la clínica como tratamiento prometedor para la EA, con capacidad de prevenir o modificar, al menos en parte, el desarrollo de la enfermedad y ofrecer una mayor calidad de vida al paciente.
4	Cabrera, Gutiérrez et al. (2021).	Dspace	<i>Revista neurologica UMH</i> , 1-15.	Inhibidores BACE1 para el control de la enfermedad de Alzheimer.	La enfermedad del Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurológicos de más prevalencia en la actualidad, caracterizado por el deterioro lento y progresivo de la capacidad cognitiva. Es una enfermedad multifactorial que no tiene una etiología definida, sin embargo, existen teorías que intentan explicar su origen, como lo son: (i) hipótesis colinérgica, basada en que la degradación de las neuronas colinérgicas puede alterar la memoria y funciones cerebrales; (ii) hipótesis amiloide, en la cual se acumulan los depósitos del péptido A β que contribuyen al desarrollo de la enfermedad; y (iii) hipótesis de hiperfosforilación de la proteína Tau, donde la hiperfosforilación de Tau conduce a la

					formación de ovillos neurofibrilares (NFT) que reducen la sinapsis y producen neurotoxicidad junto a disfunción celular.
5	Carvajal, C. C. (2019).	Scielo	<i>Medicina Legal de Costa Rica</i>	Biología molecular de la enfermedad del Alzheimer	La fosforilación anormal de tau, una característica prominente del cerebro con EA, decrece su habilidad de unión a los microtúbulos, pudiendo desestabilizar los microtúbulos y causar daño celular. Un grupo heterogéneo de péptidos A β monoméricos de entre 37 a 43 aminoácidos se genera a partir de la proteína precursora amiloide transmembrana (APP) por el corte mediado por las secretasas β y γ . El monómero tiene una alta tendencia a autoagregarse formando agregados grandes y fibrillas. <i>In vivo</i> existe una sopa de oligómeros de A β consistiendo de una gran variedad de formas intercambiables rápidamente, que difieren en tamaño, conformación, desorden intrínseco y toxicidad.
6	Castillo, D. A., Alfaro, D. J., & Boza, D. A. (2020).	Pubmed	<i>Revista Médica Sinergia</i> , 442.	Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica	La enfermedad de Alzheimer representa la demencia más frecuente a nivel mundial. Se caracteriza por ser una patología neurodegenerativa con una fisiopatología compleja en la que múltiples factores están implicados. Dado que el principal órgano afectado es el cerebro, suele manifestarse con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales, así como, alteraciones histopatológicas que conllevan a que los

					niveles de algunos de los principales neurotransmisores se vean afectados, lo cual, puede aportar información sobre la enfermedad y el estado del paciente. Además, debido a que la enfermedad puede comenzar mucho tiempo antes de que se presenten los primeros síntomas, la variación en los diferentes neurotransmisores podría facilitar información al momento de realizar un diagnóstico o valorar la evolución de la enfermedad.
7	Chen J, H. K. (2019).	Pubmed	<i>Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.</i> , 761-771.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379769/ Glutamine as a Potential Neuroprotectant in Alzheimer's Disease.	La producción de glutamina es facilitada por la enzima glutamina sintetasa (GS), que promueve la combinación de glutamato y amoníaco para formar glutamina. Esta es un sustrato para la generación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores, es decir el glutamato y GABA.
8	Cummings, J., Ritter, A., & Zhong, K. (2020).	ResearchGate	Revista de enfermedad de alzheimer, S3–s22.	Clinical Trials for DiseaseModifying Therapies in Alzheimer's	A pesar de que los inhibidores de BACE1 son una alternativa terapéutica prometedora, no han podido probar el enlentecimiento del deterioro cognitivo en estudios clínicos en pacientes con Alzheimer de estadio leve a moderada o en población con riesgo de padecer esta enfermedad

				Disease: A Primer, Lessons Learned,.	
9	Egan, K. J., Tariot, P. N., Aisen, P. S., Cummings, J. L., & Siemers, E. (2020).	Pubmed	The New England Journal of Medicine	Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease	Se analizo que el verubecestat es un inhibidor oral de BACE-1 que reduce el nivel de A β en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
10	Cummings, Lee, G., Ritter, A. Z., & Fonseca, J. (2019).	PubMed	Translational Research & Clinical Interventions	Alzheimer's disease drug development pipeline	Se necesitan nuevas terapias para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas, retardar la progresión o mejorar los síntomas cognitivos y conductuales de la enfermedad de Alzheimer (EA).
11	Esquivel- Tamayo, J., & Montoya-Pedró, A. (2024).	Pubmed	<i>Revista Arch Méd Camagüey, 1-9.</i>	Factores de riesgo modificables de la enfermedad de Alzheimer en población de un consultorio médico.	Predominó el grupo de edades de 55-59 años con un 52,68 % y el sexo femenino con un 59,82 %, donde hubo mayor frecuencia y concurrencia de los factores de riesgo. Se destacó el sedentarismo con un 58,04 % y el aislamiento social con un 39,29 % y el bajo nivel educacional con un 35,71 %. La moda es dos riesgos de forma general, en

					ambos sexos y grupos de edades. Nueve de cada diez tiene al menos un riesgo. El bajo nivel educacional alcanzó el 35,71 %, en el cual el sedentarismo y el aislamiento social tienen mayor frecuencia y en estos pacientes concomitan un mayor número de factores de riesgo por individuo.
12	Estébanez, F. (2020).	RediUMH	Elsevier	Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la proteína β -amiloide en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.	Hallazgos recientes indican que la acumulación de proteína A β puede estar presente décadas antes de la manifestación de la enfermedad, lo que apoya la necesidad de diagnosticar precozmente la EA.
13	Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D. A., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., & Camins, A. (2019).	Elsevier	https://www.sciencedirect.com/journal/actas-dermo-sifiliograficas <i>Neurologia</i> , 47-58.	Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide.	La hipótesis amiloidogénica propone que el péptido β -amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias farmacológicas diferentes con el objetivo de inhibir la formación de los péptidos β -amiloides, como son los inhibidores de β -secretasa y γ -secretasa. Además, se han desarrollado los tratamientos anti-amiloide, que incluyen inmunoterapias pasivas y activas enfocadas a inhibir la agregación del péptido β -amiloide.

14	Francés, A. B. (2020).	Pubmed	UMH, 1-40.	Nuevos avances en el tratamiento.	Encontramos la terapia dirigida a modular la fosforilación y agregación de la proteína tau. Trx0237, cuyo mecanismo de acción es inhibir la agregación de tau, es un claro representante de esta vía y actualmente se encuentra en fase III. Otro de los fármacos dirigidos hacia esta vía es el salsalato, un antiinflamatorio no esteroideo aprobado y con un perfil de seguridad relativamente bueno por lo que valdría la pena probarlo en pacientes con EA.
15	Fuente-Rocha, J. d. (2019).	Scielo	Medicina interna de México.	Taupatía en la enfermedad de Alzheimer.	La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer involucra diversas vías metabólicas intracelulares. Una de ellas es la formación del beta amiloide; sin embargo, éste puede ser secundario al daño de vías, como las vías de las cinasas activadas por la insulina. Esto explica la falta de una respuesta satisfactoria a los medicamentos que hasta ahora se han administrado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
16	García, O. (2020).	Pubmed	repositorio unan, 34-35.	Prevalencia del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores.	La prevalencia puntual de la Enfermedad de Alzheimer fue del 23% en adultos mayores institucionalizados en Hogares de Ancianos a los cuales se determinó Probable Enfermedad de Alzheimer mediante el uso de criterios clínicos.

17	González, R., & Carlos, J. (2021).	Elsevier	<i>Repositorio Universidad Nacional.</i>	Evaluación del potencial terapéutico de un extracto de raíz de Zanthoxylum caribaeum en un modelo triple transgénico de Enfermedad de Alzheimer.	Se describió el efecto de un extracto etanólico de raíz de Zanthoxylum caribaeum sobre los principales marcadores fisiopatológicos de la Enfermedad de Alzheimer en virtud de su actividad agonista de LXR α s, con potencial uso terapéutico en el modelo animal 3xTg-AD. La administración del extracto se asoció con una mejoría cognitiva en un tratamiento de 18 semanas de duración con dosis de 25 mg/kg/día.
18	Hampel, H., Vassar, R., Strooper, B. D., Hardy, J., Willem, M., & Singh, N. (2020).	Pubmed	<i>Biological Psychiatry.</i>	The b- Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease.	Durante los últimos 20 años, se han establecido varios factores genéticos, epigenéticos y postraduccionales clave que influyen en los niveles de expresión del gen BACE1 y la actividad enzimática que pueden explicar la heterogeneidad interindividual en los procesos fisiopatológicos relacionados con BACE1 y la respuesta a los fármacos. Mientras la comunidad de investigadores continúa debatiendo las explicaciones biológicas y farmacológicas más plausibles para los fracasos de los ensayos clínicos con BACE1, hay evidencia emergente que alienta una nueva generación de compuestos con un efecto inhibitor de BACE con selectividad ultra APP.

19	J. Folch, M., Ettcheto c, D., Petrov c, S., Abad c, I., Pedrós a, M. M., & Olloquequi. (2019).	Scielo	Revista de https://www.sciencedirect.com/journal/actas-dermo-sifiliograficas <i>Neurologia,</i>	Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide.	Los avances en la identificación de las bases moleculares de la EA pueden servir como modelo para comprender las causas de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes en 2 ensayos de fase iii con solanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que promueve el aclaramiento del β -amiloide en el cerebro, indican que este anticuerpo no muestra eficacia en pacientes con EA leve, sugiriendo que hay que replantearse esta hipótesis amiloidogénica de la EA.
20	Kim DY,Carey BW, Wang H;Ingano LA, Binshtok AM; Wertz MH(2019)	Google academico	Revista de neurologia	Ataques en los pacientes con enfermedad de Alzheimer	Los investigadores han encontrado el mecanismo molecular por el cual el enzima BACE1 puede modular la actividad de los canales de sodio en las membranas de las neuronas. Esto implica que un aumento de la actividad del enzima puede ser responsable de los ataques frecuentemente observados en los pacientes con Alzheimer.
21	Livingston G, Huntley(2020)	Google academico	The lancet	Dementia prevention, intervention, and care	Ahora se han agregado tres factores de riesgo más para la demencia con evidencia más nueva y convincente. Estos factores son el consumo excesivo de alcohol, la lesión cerebral traumática y la contaminación del aire.

22	Lowe, S. L., Hawdon, B. A., Natanegara, F., Laiyi Chua, J. F., Shcherbinin, S., Ardayfio, P., & Sims, J. R(2021)	Google academico	Revista neurologica Alzheimer's Dement	Estudio de aumento de dosis de donanemab (LY3002813) en la enfermedad de Alzheimer.	Este estudio exploró las características de seguridad y tolerabilidad de donanemab (LY3002813) en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia de EA leve a moderada.
23	Manzano- Palomo, Morena- Vicente, D. I., & Barquero(2019)	Google academico	Revista de neurologia	Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer	Se revisan los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, con especial atención en el sistema colinérgico, describiendo su distribución anatómica, función, receptores, actividad y sistemas de degradación.
24	Martín, T. d., Streffer, J. R., Russu, A., Tominaga, Y., Shimizu, H., Shiraishi, A., Baquero, M(2019)	PubMed	Alzheimers Res Ther	Farmacodinamia de atabecestat (JNJ54861911), un inhibidor oral de BACE1 en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana: estudio	JNJ-54861911 en dosis diarias de 10 y 50 mg después de 4 semanas resultó en reducciones medias del 67% y hasta el 90% de A β 1-40 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto en pacientes caucásicos como japoneses con enfermedad de Alzheimer (EA) en etapa temprana, confirmando los resultados en adultos mayores sanos.

				aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	
25	Menéndez, A. P(2023)	Google academico	Sociedad Española de Neurologia	Incidencia en el Alzheimer	La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia (más del 60% de los casos de demencia diagnosticados en el mundo), y cada año se diagnostican unos 10 millones de nuevos pacientes.
26	Mullard, A.(2019)	PubMed	Nature Reviews Drug Discovery	BACE inhibitor bust casts doubt on amyloid hypothesis	La inhibición de BACE puede no ser suficiente para disminuir las placas y agregados de A β en el cerebro. De hecho, se encontró que varios inhibidores de BACE eran mal tolerados y algunos de ellos fallaron también en pacientes con EA prodrómica
27	OMS(2023)	OMS	OMS	Demencia y mortalidad	Actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo, más del 60% de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo. Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos.

28	Paca, M. J., Parra, D. R., Mena, N. V., & Galarza, A. G(2022)	Google academico	Recimundo	Enfermedad de Alzheim	Se tienen medicamentos modificadores disponibles para el Alzheimer, sin embargo, algunas opciones pueden reducir sus síntomas y ayudar a mejorar la calidad de vida y, por lo tanto, ayudar a los pacientes hasta cierto punto
29	Pardo, L. M.(2020)	Google academico	Facultad de farmacia universidad complutense	Fármacos multidiana para el tratamiento de la enfermedad de alzheimer	Fármacos monodiana convencionales no ha permitido obtener los resultados deseados. Por este motivo, es imprescindible continuar investigando y ensayando fármacos, para que en los próximos años puedan comercializarse como terapias innovadoras.
30	Pérez Nicolaes, W., Cabrera Figueredo, I., Castillo Esquivel, K., Nicolaes Hernández, M., & Camejo Sampedro, G.(2024)	Scielo	Revista Archivo Médico de Camagüey	Factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes ingresados con enfermedad de Alzhéimer.	El agravamiento clínico luego del ingreso hospitalario se acentuó en aquellos pacientes sin escolaridad, solteros, desocupados, con enfermedades cerebro vasculares y presencia de familias disfuncionales.

31	Quijada, Núñez; Alejandra, Francisca Belén; Margarita, Gutiérrez Cabrera.(2022)	Google academico	Universidad de Talca (Chile). Escuela de Tecnología Médica	Inhibidores de monoamino oxidasas para el control de la enfermedad de Alzheimer	La presente revisión se presentan la acción de los iMAOs para controlar la EA, tanto los que son usados tradicionalmente para el control de enfermedades neurodegenerativas como los que están presentando reciente evidencia como terapia para la EA.
32	Téllez Ramírez, U. A., Paniagua Medina, M. E., ReyesRuiz, A. P., Silva Borja, M. d., & Díaz Ricoy, O. U(2021)	Google academico	LUZ MEDICA	Revisión bibliográfica de los avances más recientes en la comprensión etiológica de la enfermedad de Alzheimer	La hiperfosforilación de tau y las placas amiloides; factores que contribuyen al desequilibrio entre la producción y la eliminación del péptido A β , lo cual, en ausencia de tratamiento externo, provoca la rápida evolución de la enfermedad.
33	Teresa Sevillano(2021)	Scielo	Revista Cubana de Medicina	Prevalencia y factores de riesgo de demencia en personas de 80 o mas	La presencia de demencia en las personas mayores de 80 años o más es una consecuencia de un conjunto de variables que constituyen factores de riesgo de esta como: el sexo femenino, la ausencia de vínculo conyugal, el bajo nivel de escolaridad, la depresión y la presencia de comorbilidad.

34	Daniel Ulrich(2019)	PubMed	Journal of Neuroscience	Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis	Existen datos experimentales que respaldan los sitios presinápticos y postsinápticos de acción de A β en las sinapsis excitatorias. Los datos de pulsos pareados de este estudio muestran una reducción en IPSC sin un cambio concomitante en la relación de pulsos pareados
35	Carlos Guzmán Uribe(2022)	Google academico	CICESE	Diseño y evaluación de un hidrogel cargado con puntos cuánticos de carbono conjugados con un inhibidor de beta secretasa, en un modelo de Alzheimer	Actualmente, los tratamientos contra la EA tienen poca eficacia en llegar a cerebro y tiene una alta toxicidad hepática en su administración oral. Para superar estos retos, sintetizamos un nanocompuesto con hidrogeles (G) y puntos cuánticos de carbono (CD), con potencial aplicación transdérmica.
36	Vaibhav Walia Y Neeraj Gilhotra(2019)	Google academico	Journal of Applied Pharmaceutical Science	GABAergic Influence in the Antidepressant Effect of Fluoxetine	El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor presente en el cerebro; sintetizado por la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) Se ve afectado en la EA.

				in Unstressed and Stressed Mice	
37	Sandra Villegas(2022)	Elsevier	Medicina Clínica	Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas	A pesar de que recientemente hayan fallado las fases 3 para bapineuzumab y solaneuzumab no invalida el potencial de la inmunoterapia, ya que cada vez se dispone de más información y se están iniciando nuevos ensayos clínicos.
38	Zúñiga Olvera, Omar Jesús(2021)	Google academico	CINVESTAV-IPN,	Estudio in silico basado en fragmentos del andamio de espirooxindol y su análisis como inhibidor de la beta-secretasa (bace1)	El diseño y evaluación in silico de nuevas estructuras basadas en un andamio de espirooxindol reveló que presentan afinidad frente a la enzima BACE1 comparable o incluso superior a la del inhibidor Lanabecestat ,con una buena absorción gastrointestinal y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que podrían ser inhibidores selectivos de dicha enzima