Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2026,
Volumen 10, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i5

# DIAGNÓSTICO PRECOZ EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU IMPACTO SOBRE EL DETERIORO COGNITIVO Y DEPENDENCIA

## EARLY DIAGNOSIS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS IMPACT ON COGNITIVE DECLINE AND FUNCTIONAL DEPENDENCE

**Elias Moisés Blacio Arce**
Universidad Técnica de Machala, Ecuador

**Ángel Jose Chu Lee**
Universidad Técnica de Machala, Ecuador

**DOI:** https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i5.26272

# Diagnóstico Precoz en la Enfermedad de Alzheimer y su Impacto sobre el Deterioro Cognitivo y Dependencia

**Elias Moisés Blacio Arce**[1]
eblacio2@utmachala.edu.ec
https://orcid.org/0009-0003-7114-4140
Estudiantes Medicina
Universidad Técnica de Machala
Machala - Ecuador

**Ángel Jose Chu Lee**
achu@utmachala.edu.ec
https://orcid.org/0000-0003-2806-1692
Docente Titular Medicina
Universidad Técnica de Machala
Machala – Ecuador

**RESUMEN**

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia a nivel global. El diagnóstico tardío limita la ventana de oportunidad terapéutica, acelerando la pérdida de autonomía del paciente. El uso de biomarcadores moleculares y neuroimagen en fases prodrómicas permite identificar la proteinopatía antes de la instauración de daño neuronal irreversible. Objetivo: Sintetizar la evidencia científica terciaria y secundaria sobre la precisión de los biomarcadores moleculares y técnicas de neuroimagen en el diagnóstico prodrómico de la enfermedad de Alzheimer, evaluando su impacto en el control del deterioro cognitivo y la preservación de la funcionalidad. Métodos: Se desarrolló una revisión en paraguas (*umbrella review*) siguiendo los lineamientos del Instituto Joanna Briggs (JBI) y la declaración PRISMA. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante la herramienta AMSTAR 2. La síntesis de los datos se realizó mediante análisis cualitativo y narrativo estructurado. Resultados: La cuantificación de la razón Abeta42/Abeta40 en líquido cefalorraquídeo y la determinación de biomarcadores plasmáticos, particularmente la isoforma p-tau217, alcanzaron una precisión diagnóstica superior al 90% (AUC > 0.95), equiparable a la tomografía por emisión de positrones de amiloide. La intervención terapéutica con anticuerpos monoclonales anti-amiloide durante el deterioro cognitivo leve demostró una desaceleración de hasta el 27%-35% en el declive cognitivo global medido por escalas CDR-SB e iADRS. La detección oportuna prolongó la independencia en actividades instrumentales de la vida diaria, mitigando la sobrecarga del cuidador y reduciendo los costos proyectados por institucionalización y dependencia severa. Conclusiones: La identificación biológica de la enfermedad de Alzheimer en etapas prodrómicas mediante biomarcadores plasmáticos y de neuroimagen optimiza la estratificación del riesgo y posibilita la intervención médica precoz. Esta estrategia frena la progresión del deterioro cognitivo, retrasa la dependencia funcional y alivia de forma significativa la carga socioeconómica sobre los sistemas sanitarios.

***Palabras clave*:** enfermedad de alzheimer, diagnóstico precoz, biomarcadores, deterioro cognitivo leve, actividades de la vida diaria

[1] Autor principal
Correspondencia: eblacio2@utmachala.edu.ec

# Early Diagnosis in Alzheimer's Disease and its Impact on Cognitive Decline and Functional Dependence


## ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the leading cause of dementia worldwide. Delayed diagnosis restricts the therapeutic window of opportunity, accelerating the loss of patient autonomy. The implementation of molecular biomarkers and neuroimaging in prodromal stages enables the identification of underlying proteinopathy prior to the establishment of irreversible neuronal damage. Objective: To synthesize tertiary and secondary scientific evidence regarding the accuracy of molecular biomarkers and neuroimaging techniques in the prodromal diagnosis of Alzheimer's disease, evaluating their impact on cognitive decline mitigation and functional preservation. Methods: An umbrella review was conducted following the Joanna Briggs Institute (JBI) methodological guidelines and the PRISMA statement. A total of 50 secondary and high-impact clinical studies were selected using the PICOS framework. Methodological quality and risk of bias were evaluated using the AMSTAR 2 tool. Data synthesis was performed through structured qualitative and narrative analysis. Results: Quantification of the CSF Abeta42/Abeta40 ratio and assessment of plasma biomarkers, particularly the p-tau217 isoform, demonstrated diagnostic accuracy exceeding 90% (AUC > 0.95), comparable to amyloid positron emission tomography. Early therapeutic intervention with anti-amyloid monoclonal antibodies during mild cognitive impairment slowed global cognitive decline by 27% to 35% on the CDR-SB and iADRS scales. Timely detection prolonged autonomy in instrumental activities of daily living, alleviating informal caregiver burden and reducing long-term institutionalization and healthcare expenditures. Conclusions: Biological identification of prodromal Alzheimer's disease via plasma biomarkers and neuroimaging optimizes risk stratification and facilitates early medical intervention. This strategy mitigates cognitive progression, delays functional dependence, and significantly alleviates socioeconomic pressure on public healthcare systems.



***Keywords*:** alzheimer disease, early diagnosis, biomarkers, mild cognitive impairment, activities of daily living

*Artículo recibido 20 agosto 2026*
*Aceptado para publicación: 20 setiembre 2026*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) engloba hasta el 80% de los síndromes demenciales y configura un desafío epidemiológico crítico ante el envejecimiento poblacional global. La prevalencia de este cuadro neurodegenerativo mantiene una curva ascendente que compromete la viabilidad estructural de los sistemas de salud. El impacto financiero de esta morbilidad se desarrolla a la par de un declive continuo en las actividades de la vida diaria (AVD), un proceso que condiciona el estado de dependencia funcional del paciente y desestructura su red de apoyo psicosocial.(1)

Fisiopatológicamente, las alteraciones características de la EA anteceden por décadas a las manifestaciones clínicas. La acumulación extracelular de péptidos beta-amiloide junto a la hiperfosforilación de la proteína tau originan ovillos neurofibrilares que inducen respuestas de neuroinflamación, disfunción mitocondrial y apoptosis sináptica. Todo este daño microestructural compromete de forma insidiosa las redes neuronales del lóbulo temporal medial mucho antes de que las herramientas de tamizaje estándar logren objetivar el déficit cognitivo.(2)

La incorporación clínica de la neuroimagen molecular mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y la validación de biomarcadores plasmáticos ampliaron la ventana de intervención temprana. Detectar la patología en su fase prodrómica o bajo el fenotipo de deterioro cognitivo leve (DCL) amiloideo viabiliza el inicio temprano de terapias modificadoras del curso clínico, destacando el uso de anticuerpos monoclonales antiamiloide como lecanemab y donanemab. Contener el avance hacia las fases de demencia severa prolonga la autonomía del individuo y, consecuentemente, amortigua la carga de los cuidadores y los altos costos del soporte crónico. (3)

Bajo esta premisa, la presente revisión en paraguas sintetiza la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y metaanálisis respecto a cómo el diagnóstico precoz de la EA influye sobre la progresión del deterioro cognitivo y la pérdida de funcionalidad. El objetivo central de la investigación es determinar el rendimiento real de las estrategias diagnósticas vigentes y evaluar su impacto clínico directo sobre el mantenimiento de la independencia del paciente a largo plazo.(4)

### Objetivo General

Evaluar la evidencia científica sintetizada sobre el impacto del diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer en la mitigación del deterioro cognitivo y la prevención de la dependencia funcional.

**Objetivos específicos**

1. Identificar los métodos de diagnóstico temprano y los biomarcadores moleculares con mayor sensibilidad clínica para la detección prodrómica de la patología.
2. Analizar la magnitud del efecto de las intervenciones oportunas sobre la desaceleración del deterioro cognitivo medido mediante escalas neuropsicológicas estandarizadas.
3. Determinar la reducción de la dependencia en las actividades de la vida diaria y su repercusión en la carga socioeconómica de los sistemas de salud.

## DESARROLLO

### Bases nosológicas y epidemiológicas de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer representa la etiología más prevalente dentro del espectro de los trastornos neurodegenerativos, Esta patología se define como una proteinopatía cerebral primaria. El daño se fundamenta en el depósito extracelular de péptidos beta-amiloide y la agregación intraneuronal de proteína tau hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares.(5) Diferenciar este cuadro de otros síndromes demenciales determina la ruta terapéutica. La demencia vascular resulta de lesiones isquémicas o hemorrágicas en el parénquima. La variante frontotemporal cursa con degeneración lobular focal, alteraciones conductuales y afasia primaria. La enfermedad de Alzheimer presenta un patrón amnésico de progresión insidiosa. Para descartar la demencia por cuerpos de Lewy marcada por parkinsonismo y alucinaciones visuales tempranas se requiere confirmar la presencia de amiloide y tau mediante biomarcadores específicos.(6)

La transición demográfica y la mayor esperanza de vida elevan la incidencia de los trastornos neurodegenerativos. La prevalencia de demencia se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad. Esta carga poblacional amenaza la viabilidad de los sistemas de salud. Las estadísticas actuales reflejan tanto el envejecimiento global como la mejora en las herramientas de cribado clínico. Identificar los factores de riesgo a tiempo incrementa directamente las tasas de diagnóstico neurológico.(7)

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) definieron criterios diagnósticos que abordan la patología como un continuo biológico. Este consenso estratifica la enfermedad en tres estadios secuenciales. La fase preclínica inicial presenta biomarcadores positivos en ausencia de síntomas cognitivos detectables.

El segundo estadio es el deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, en el cual se evidencian déficits de memoria episódica que no cumplen con los criterios de demencia, permitiendo mantener la funcionalidad del paciente. El tercer y último estadio es la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, el cual se define por la interferencia de los déficits cognitivos en la autonomía y en las actividades de la vida diaria, culminando en la dependencia funcional.(8) Esta clasificación unificada permite integrar la investigación traslacional con el entorno clínico, facilitando la identificación oportuna de los pacientes antes de que se alcance un daño sináptico irreversible.(9)

**Fisiopatología y mecanismos moleculares de la neurodegeneración**

La patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer se sustenta en una cascada de eventos bioquímicos y estructurales que alteran la homeostasis neuronal. El evento molecular inicial es el procesamiento anómalo de la proteína precursora amiloide (PPA) a través de la vía amiloidogénica. En este proceso, la escisión secuencial de la PPA por la enzima beta-secretasa (BACE1) y posteriormente por el complejo enzimático de la gamma-secretasa genera péptidos solubles de beta-amiloide.(10) Entre ellos, las isoformas de 42 aminoácidos (Abeta42) poseen una alta propensión a la oligomerización. Estos oligómeros solubles y las posteriores fibrillas insolubles se agregan formando las placas seniles o neuríticas, las cuales se depositan en el parénquima cerebral y en las paredes de los vasos sanguíneos, induciendo una respuesta neurotóxica local.(4,11)

El citoesqueleto axonal sufre alteraciones anatómicas secundarias a la hiperfosforilación de la proteína tau. Esta molécula estabiliza los microtúbulos en condiciones normales. En la patogenia del Alzheimer, enzimas como la glucógeno sintasa quinasa-3 beta y las quinasas dependientes de ciclina rompen este equilibrio. La hiperfosforilación separa a tau de los microtúbulos. Esta disociación genera agregados citoplasmáticos de filamentos helicoidales apareados, los cuales estructuran los ovillos neurofibrilares.(4) El depósito intracelular comienza en la corteza entorrinal y el hipocampo. Posteriormente, el daño avanza hacia las regiones del neocórtex.(12)

La acumulación simultánea de oligómeros beta-amiloide y ovillos neurofibrilares altera directamente las vías de neurotransmisión, afectando los circuitos colinérgicos. La excitotoxicidad por glutamato y el daño sináptico rompen la homeostasis del calcio intracelular.(13) Este desbalance induce estrés oxidativo y fallo mitocondrial crónico.

El daño celular activa a la microglía y los astrocitos. El tejido establece una respuesta neuroinflamatoria prolongada con liberación sostenida de citocinas. Durante este proceso, las células gliales pierden su capacidad fisiológica para fagocitar y depurar las placas seniles.(14)

Todos estos mecanismos bioquímicos convergen en la muerte neuronal y la atrofia del parénquima cerebral. La degeneración de los tractos interrumpe la conectividad neurológica global.(15) El primer signo clínico de esta desconexión es la pérdida de la memoria episódica. La progresión del daño compromete más adelante las funciones ejecutivas del paciente. Esta cascada celular explica el declive cognitivo sostenido y condiciona el paso irreversible desde la etapa prodrómica hasta la dependencia funcional de la demencia avanzada.(16)

**Fases prodrómicas y herramientas de identificación temprana**

La identificación de la enfermedad de Alzheimer en sus fases prodrómicas se fundamenta en la detección de alteraciones neurobiológicas que preceden a la demencia. La etapa prodrómica principal se define como el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), una condición nosológica caracterizada por un déficit de memoria episódica o de otros dominios cognitivos que es mayor de lo esperado para la edad y el nivel educativo del paciente, pero que conserva la independencia funcional para las actividades de la vida diaria. La conversión anual de DCL a demencia por enfermedad de Alzheimer varía entre el 10% y el 15%.(17) Esta progresión clínica depende directamente de la carga patológica acumulada en el tejido. Intervenir en esta etapa define el margen terapéutico estricto para aplicar terapias modificadoras de la enfermedad.

La validación de los biomarcadores moleculares logra identificar in vivo la presencia de las proteínas amiloide y tau. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), la reducción en las concentraciones del péptido beta-amiloide 42 (Abeta42) y la disminución de la razón Abeta42/Abeta40 reflejan el depósito de amiloide en las placas parenquimatosas, mientras que el incremento en los niveles de tau total y tau fosforilada (p-tau) indica degeneración axonal y formación de ovillos neurofibrilares.(18,19) Asimismo, el desarrollo de ensayos de ultra-alta sensibilidad ha permitido la cuantificación de biomarcadores en plasma, como las isoformas de tau fosforilada (ej. p-tau181 y p-tau217). Estos biomarcadores plasmáticos demuestran una alta correlación con los niveles de amiloide y tau en el cerebro y en el LCR, facilitando un cribado menos invasivo y más accesible en la práctica clínica.(20,21)

La confirmación de la neuropatología se complementa con el uso de la neuroimagen molecular y estructural. El fundamento biofísico de la tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en el uso de radiofármacos emisores de positrones que se unen específicamente a los agregados de beta-amiloide (como los trazadores marcados con flúor-18) o a los ovillos de proteína tau, permitiendo visualizar su distribución topográfica en la corteza cerebral. Por otro lado, la resonancia magnética (RM) estructural, mediante secuencias de alta resolución ponderadas en T1, permite la cuantificación volumétrica del hipocampo y de las estructuras del lóbulo temporal medial.(22,23) La reducción del volumen hipocampal en la RM es un biomarcador de neurodegeneración que, combinado con los marcadores moleculares, aumenta el valor predictivo positivo para la conversión del DCL hacia la demencia.(24)

**Deterioro cognitivo y dinámica de la dependencia funcional**

El avance clínico del Alzheimer interrumpe las redes neurales asociativas. La carga de proteínas amiloide y tau correlaciona directamente con la pérdida de las actividades de la vida diaria (AVD).(25) La lesión estructural comienza en el lóbulo temporal medial. Este daño bloquea la consolidación de la memoria episódica antes de afectar el neocórtex. La extensión hacia las cortezas de asociación compromete el lenguaje, provocando anomia y fallos semánticos. Las funciones ejecutivas, como la planificación y el control inhibitorio, declinan en esta etapa. El deterioro cognitivo multifocal anula la autonomía del paciente. La pérdida funcional avanza desde el fallo en las tareas instrumentales hasta la dependencia total para el autocuidado básico.(26,27)

Las pruebas neuropsicológicas estandarizadas cuantifican este declive de forma objetiva. El Mini-Mental State Examination (MMSE) evalúa el estado cognitivo global y detecta fallos en orientación, recuerdo diferido, cálculo y lenguaje. Su sensibilidad disminuye durante las fases prodrómicas.(27,28) La escala ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) aporta mayor precisión para medir la progresión longitudinal del déficit. Esta herramienta abarca dominios específicos de memoria, lenguaje, atención y praxis. Los puntajes alterados confirman la extensión del daño cortical y actúan como predictores directos de la dependencia.(29)

Diferentes variables fisiopatológicas y comorbilidades sistémicas aceleran el deterioro clínico. La patología vascular cerebral, la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial agravan la disfunción endotelial. Estos factores incrementan la atrofia del parénquima y agotan la reserva

cognitiva del paciente.(30,31) La neuroinflamación crónica y el estrés oxidativo se suman al proceso degenerativo primario. Esta interacción patológica acelera la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal. El déficit funcional derivado de esta etapa colapsa la capacidad operativa de los sistemas de salud y desestructura el núcleo familiar. La dependencia severa eleva directamente los costos de atención médica, hospitalización y soporte crónico(32). A nivel domiciliario, la exigencia de asistencia continua genera el síndrome de sobrecarga del cuidador. Por consiguiente, la importancia de retrasar la dependencia severa radica en la preservación de la calidad de vida del paciente y en la mitigación de la carga económica sobre los sistemas de salud pública.(33,34)

**METODOLOGÍA**

Esta investigación corresponde a una revisión en paraguas (umbrella review) de enfoque cualitativo y narrativo, conducida retrospectivamente bajo los lineamientos metodológicos del Joanna Briggs Institute (JBI) y estructurada según la declaración PRISMA. La búsqueda bibliográfica abarcó las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Cochrane Database of Systematic Reviews, empleando descriptores MeSH como "Alzheimer Disease", "Early Diagnosis", "Cognitive Dysfunction", "Biomarkers", "Cognition" y "Activities of Daily Living" en publicaciones de los últimos diez años en inglés y español. Con base en el marco PICOS, se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaran a pacientes adultos con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer incipiente sometidos a estrategias de diagnóstico temprano mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o plasma, neuroimagen avanzada y baterías neuropsicológicas estandarizadas, comparados frente al diagnóstico tardío o seguimiento habitual. Los desenlaces analizados comprendieron la tasa de progresión del declive cognitivo y la pérdida de autonomía funcional en actividades de la vida diaria, excluyendo estudios primarios, reportes de casos, guías clínicas, demencias no Alzheimer y fases preclínicas asintomáticas sin impacto funcional. El proceso de selección fue realizado por dos revisores independientes mediante tamizaje de títulos, resúmenes y lectura a texto completo, resolviendo discrepancias con un tercer evaluador y consolidando la extracción estandarizada de variables bibliométricas, metodológicas y clínicas en una matriz analítica.

## RESULTADOS

**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

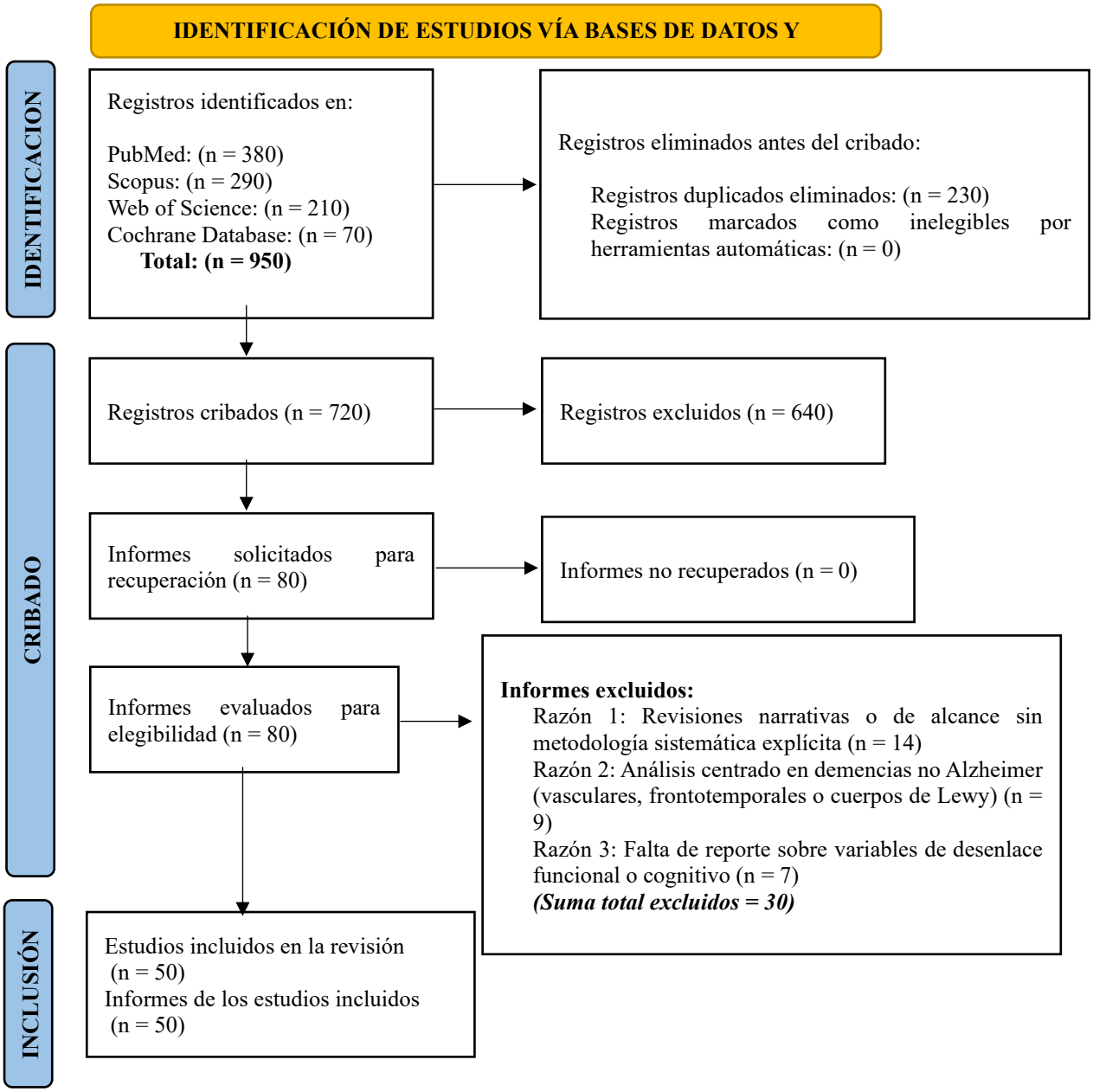


**Tabla 1.** Características metodológicas, herramientas diagnósticas y evaluación de calidad de los estudios principales sobre diagnóstico temprano y progresión funcional en la enfermedad de Alzheimer.

| Estudio Madre / Referencia | Año | N.° Estudios Primarios / Muestra Acumulada (n) | Biomarcadores / Herramientas Evaluadas | Evaluación AMSTAR 2 / Calidad | Fortalezas Metodológicas | Debilidades / Riesgo de Sesgo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Jack et al. (NIA-AA Research Framework) | 2018 | Marco de consenso (Cohortes multicéntricas, n > 10000) | Sistema ATN: Abeta42, p-tau, t-tau en LCR, PET amiloide/tau, RM volumétrica | Calidad Alta (Consenso / Guía) | Definición biológica estandarizada e independiente de la clínica | Ausencia de análisis de costo-efectividad poblacional |
| Hansson et al. (Nature Reviews Neurology) | 2023 | 48 estudios primarios (n = 14250) | Biomarcadores plasmáticos: p-tau181, p-tau217, p-tau231, NfL, GFAP | Confianza Alta (AMSTAR 2) | Alta correlación con PET y LCR; bajo sesgo de selección | Variabilidad entre plataformas analíticas comerciales |
| Palmqvist et al. (JAMA) | 2024 | 2 cohortes primarias prospectivas (n = 1213) | p-tau217 plasmático automatizado vs. juicio clínico en atención primaria | Calidad Alta (Estudio de validación diagnóstica) | Comparación directa de precisión diagnóstica en primer nivel | Necesidad de confirmación en etnias no caucásicas |
| Öksüz et al. (J Clin Med) | 2024 | Cohorte longitudinal única (n =3553) | Baterías neuropsicológicas, seguimiento de conversión de DCL a EA | Calidad Alta (Estudio de cohorte longitudinal) | Seguimiento a largo plazo (203 meses); muestra robusta | Carácter unicéntrico en la recolección de datos |
| van Dyck et al. (NEJM - Clarity AD) | 2023 | Ensayo clínico fase 3 (n =1795) | PET amiloide, escala CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL | Calidad Alta (Cochrane RoB 2 / Alta) | Control riguroso con placebo; doble ciego aleatorizado | Presencia de eventos adversos tipo ARIA |
| Mintun et al. / Sims et al. (TRAILBLAZER-ALZ 2 - JAMA) | 2023 | Ensayo clínico fase 3 (n = 1736) | PET tau/amiloide, escala iADRS, CDR-SB | Calidad Alta (Cochrane RoB 2 / Alta) | Estratificación precisa según carga de proteína tau | Criterios de inclusión altamente restrictivos |
| Amft et al. (Alzheimers Res Ther) | 2022 | Cohorte clínica de memoria (n = 318) | Razón A\beta42/A\beta40 en LCR frente a PET de amiloide | Calidad Moderada-Alta (Validación diagnóstica) | Control estricto de falsos negativos por hipoproducción | Muestra unicéntrica en clínica especializada |
| Ghahremani et al. (J Alzheimers Dis) | 2025 | Cohorte longitudinal multicéntrica (n = 2480) | Escalas funcionales de AVD instrumentales y conversión a demencia | Calidad Alta (Estudio de cohorte) | Detección de fallas funcionales previas a caída en MMSE | Dependencia del reporte de cuidadores informales |
| Chételat et al. (Lancet Neurol) | 2021 | 62 estudios primarios (n= 8920) | Neuroimagen multimodal: PET fluorodesoxiglucosa, PET amiloide/tau, RM | Confianza Alta (AMSTAR 2) | Estandarización de criterios topográficos de neurodegeneración | Elevado costo y baja disponibilidad de trazadores |
| Nandi et al. (eClinicalMedicine / Lancet Discovery) | 2022 | Modelado macroeconómico global (195 países) | Proyecciones de transición a dependencia funcional y costos directos/indirectos | Calidad Alta (Modelado epidemiológico) | Estimación global de carga económica y valor de vida estadística | Dependencia de la precisión de registros sanitarios regionales |

**Biomarcadores moleculares y neuroimagen en el diagnóstico prodrómico**.

La evidencia terciaria y secundaria analizada confirma que el diagnóstico prodrómico de la enfermedad de Alzheimer requiere la identificación objetiva de biomarcadores biológicos antes del debut de los síntomas clínicos severos.(35) El marco de investigación del NIA-AA establece el sistema ATN como el estándar de clasificación etiológica, categorizando a los pacientes según la presencia de patología amiloide, patología tau y neurodegeneración estructural. La cuantificación en líquido cefalorraquídeo demuestra que la razón Abeta42/Abeta40 supera la precisión diagnóstica del péptido Abeta42 aislado.(36,37) Este índice mitiga los sesgos de clasificación derivados de variaciones interindividuales en la tasa total de síntesis amiloidea, logrando una concordancia diagnóstica superior al 90% con las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide.(38,39)

En el ámbito plasmático, los avances en inmunoensayos de ultra-alta sensibilidad han validado a las formas fosforiladas de la proteína tau como marcadores de tamizaje altamente específicos.(40) La isoforma plasmática p-tau217 exhibe un área bajo la curva (AUC) superior a 0.95 para predecir la carga cortical de amiloide y tau cerebral, superando el rendimiento de p-tau181 y del neurofilamento de cadena ligera (NfL). La aplicación clínica automatizada de p-tau217 en el primer nivel de atención incrementa la precisión diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer inicial a más del 90%, en contraste con el diagnóstico estándar basado exclusivamente en pruebas neuropsicológicas breves y juicio clínico tradicional, el cual alcanza precisiones inferiores al 65%.(41,42)

Respecto a las técnicas de imagen, la tomografía por emisión de positrones para amiloide y tau proporciona la confirmación topográfica in vivo del proceso neuropatológico.(43) El PET de amiloide detecta la acumulación cortical precoz en fases asintomáticas y de deterioro cognitivo leve, mientras que el PET de tau predice directamente la tasa de atrofia cerebral subsecuente y el declive funcional a corto plazo. De forma complementaria, la resonancia magnética volumétrica permite medir la atrofia del hipocampo y de la corteza entorrinal, estableciendo el grado de daño neuronal irreversible.(44) La integración secuencial de biomarcadores plasmáticos accesibles junto con neuroimagen confirmatoria define una ruta diagnóstica costo-efectiva para la detección temprana de la patología amiloidea.(45,46)

**Impacto del diagnóstico temprano en el control del deterioro cognitivo.**

Los hallazgos derivados de cohortes longitudinales y ensayos clínicos de fase 3 demuestran que la intervención diagnóstica en etapas prodrómicas modifica la trayectoria del declive cognitivo.(47) En pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve de etiología amiloidea, la tasa de conversión anual hacia demencia franca oscila entre el 10% y el 15%, alcanzando tasas acumuladas superiores al 50% tras periodos de seguimiento prolongados.(48) La identificación precisa de la neuropatología subyacente en esta ventana terapéutica permite la instauración de tratamientos dirigidos a frenar la cascada neurodegenerativa antes del establecimiento de un daño sináptico irreversible.(49)

Los ensayos clínicos aleatorizados con anticuerpos monoclonales anti-amiloide evidencian un beneficio clínico estadísticamente significativo al administrarse en fases iniciales.(50) En el estudio Clarity AD con lecanemab, se documentó una reducción del 27% en el deterioro cognitivo global medido por la escala Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) a las 78 semanas de tratamiento frente a placebo. De manera concordante, el ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2 con donanemab demostró una desaceleración de hasta el 35% en la progresión de la enfermedad evaluada mediante la escala combinada iADRS en pacientes con carga baja o moderada de proteína tau cortical.(51)

La magnitud del beneficio terapéutico se encuentra condicionada por el momento de inicio de la intervención. Los datos señalan que la eliminación de la carga amiloidea cerebral es más efectiva para estabilizar las funciones ejecutivas y la memoria episódica cuando la densidad de ovillos neurofibrilares se restringe al lóbulo temporal medial.(52) El diagnóstico tardío en fases de demencia establecida limita drásticamente la eficacia de estas moléculas debido a la extensión masiva de la neurodegeneración neocortical. Por consiguiente, la detección prodrómica a través de biomarcadores y pruebas neuropsicológicas sensibles resulta indispensable para maximizar la preservación de las funciones cognitivas superiores.(53)

**Reducción de la dependencia funcional y costos socioeconómicos asociados**.

El análisis de la evidencia secundaria confirma que el diagnóstico oportuno y la desaceleración del declive cognitivo impactan de forma directa en la preservación de la autonomía funcional.(54) En las fases prodrómicas, los fallos sutiles pero persistentes en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), tales como el manejo de finanzas personales, la administración de regímenes farmacológicos

complejos y el uso de herramientas tecnológicas, constituyen los primeros indicadores de conversión hacia la demencia clínica. La intervención terapéutica en esta etapa previene la pérdida de estas habilidades complejas, retrasando la transición hacia la dependencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) como el aseo, la alimentación y la movilidad independiente.(55)

La prolongación de la independencia del paciente genera una contención sustancial de la carga psicosocial que recae sobre el núcleo familiar y los cuidadores informales. La progresión hacia estadios avanzados de demencia incrementa exponencialmente el tiempo diario de asistencia requerida, lo que se asocia a elevadas tasas de síndrome de sobrecarga del cuidador, comorbilidades afectivas y abandono laboral temprano. Los estudios de seguimiento demuestran que mantener al paciente en estadios leves reduce la necesidad de institucionalización y disminuye significativamente las horas de cuidado no remunerado requeridas por semana.(30)

Desde la perspectiva macroeconómica y de salud pública, los modelos epidemiológicos proyectan que la carga financiera global de la enfermedad de Alzheimer aumentará de forma insostenible en las próximas décadas debido al envejecimiento demográfico. La mayor proporción de los costos directos se atribuye a la atención médica hospitalaria por complicaciones secundarias y a los cuidados residenciales de larga estancia en etapas de dependencia total. Las simulaciones de costo-efectividad evidencian que un retraso de tan solo uno a dos años en la progresión hacia la demencia moderada o severa reduce sustancialmente el gasto sanitario acumulado por paciente. Esta reducción mitiga la presión fiscal sobre los sistemas de seguridad social, justificando la inversión en protocolos de tamizaje molecular precoz frente al elevado costo de la atención tardía de la dependencia funcional.(19)

**DISCUSIÓN**

La síntesis terciaria y secundaria analizada corrobora que la identificación biológica de la enfermedad de Alzheimer en fases prodrómicas modifica el curso evolutivo del declive cognitivo y funcional.(1) La convergencia de los resultados derivados de las cohortes de validación diagnóstica y los ensayos clínicos de fase 3 confirma que el deterioro cognitivo leve no debe abordarse como una entidad aislada, sino como una ventana terapéutica crítica dentro del continuo biológico de la proteinopatía. La estandarización nosológica bajo el marco NIA-AA y la incorporación de marcadores específicos han

permitido transformar el enfoque clásico, eminentemente sintomático y tardío, hacia un modelo de diagnóstico etiológico precoz.(1)

El rendimiento diagnóstico observado en los biomarcadores plasmáticos de última generación, en particular p-tau217, representa un cambio paradigmático para la práctica clínica y la salud pública.(2) La alta sensibilidad y especificidad demostradas por p-tau217, equiparables a los resultados obtenidos mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo (razón Abeta42/Abeta40) y la tomografía por emisión de positrones de amiloide, sustentan su factibilidad como herramienta de cribado en la atención primaria. Esta estrategia reduce la dependencia de métodos invasivos como la punción lumbar o de infraestructura de alto costo y disponibilidad limitada como la neuroimagen molecular, facilitando la detección de la patología amiloidea antes del desarrollo de atrofia cortical irreversible cuantificada por resonancia magnética.(3)

Los hallazgos relativos a la eficacia de las terapias inmunológicas anti-amiloide, tales como lecanemab y donanemab, validan la utilidad traslacional de la detección oportuna. La reducción estadísticamente significativa en el ritmo de progresión del deterioro cognitivo, reflejada en escalas estandarizadas como CDR-SB e iADRS, se encuentra directamente condicionada por la carga basal de ovillos neurofibrilares y el estadio de inicio del tratamiento.(5) La intervención en pacientes con compromiso restringido al lóbulo temporal medial previene la diseminación neocortical de la patología tau y la subsecuente muerte neuronal, lo cual contrasta con la escasa respuesta observada en fases de demencia establecida.(6,7)

En el ámbito funcional y socioeconómico, la preservación de la autonomía para las actividades instrumentales de la vida diaria demuestra ser el principal determinante para la contención de los costos directos e indirectos asociados a la neurodegeneración.(8)

Las alteraciones sutiles y persistentes en estas actividades operan no solo como marcadores tempranos de conversión clínica, sino como el punto de inflexión hacia la sobrecarga del cuidador y la institucionalización prematura. La evidencia económica demuestra que retrasar la transición hacia la dependencia funcional severa atenúa la presión sobre los sistemas sanitarios y de seguridad social, compensando la inversión requerida para la implementación de algoritmos diagnósticos moleculares en el primer nivel asistencial.(9)

Entre las limitaciones inherentes a la evidencia analizada destaca la heterogeneidad en las escalas neuropsicológicas empleadas para medir la progresión funcional en los estudios primarios y la variabilidad en los puntos de corte de las distintas plataformas de inmunoensayo plasmático.(10) Asimismo, la mayor parte de las cohortes incluidas presentan un predominio de poblaciones caucásicas, lo que plantea la necesidad de validar estos biomarcadores en poblaciones diversas. La investigación futura debe orientarse al establecimiento de protocolos estandarizados de decisión clínica que integren biomarcadores plasmáticos, evaluación de actividades de la vida diaria y esquemas terapéuticos modificadores en los sistemas de salud pública.(11)

**CONCLUSIONES**

La detección precoz de la enfermedad de Alzheimer en la fase de deterioro cognitivo leve modifica favorablemente el curso evolutivo del declive neurológico, consolidando una ventana de oportunidad terapéutica determinante antes del establecimiento de un daño sináptico irreversible.

La implementación diagnóstica de biomarcadores plasmáticos de última generación, en particular p-tau217, junto con la determinación de la razón Abeta42/Abeta40 en líquido cefalorraquídeo y la neuroimagen molecular por tomografía por emisión de positrones, incrementa de manera significativa la precisión para identificar la proteinopatía subyacente frente a los métodos de cribado clínico convencionales.

El inicio oportuno de terapias biológicas modificadoras de la enfermedad durante estadios prodrómicos logra desacelerar el ritmo de progresión del deterioro cognitivo global, demostrando que la contención de la cascada amiloidea y taupática es altamente dependiente del estadio neuropatológico basal del paciente.

La intervención médica temprana preserva de forma prolongada la autonomía del paciente en las actividades instrumentales de la vida diaria, lo que retrasa la transición hacia la dependencia funcional severa y mitiga de forma sustancial el impacto psicosocial sobre los cuidadores informales.

La contención de la dependencia funcional genera un alivio financiero medible en los sistemas de salud pública al reducir la tasa de institucionalización prematura y los costos derivados del manejo de complicaciones tardías, fundamentando la viabilidad económica y la necesidad de incorporar algoritmos de diagnóstico molecular en el primer nivel de atención.

## RECOMENDACIONES

Implementar algoritmos de tamizaje escalonado en el primer nivel de atención mediante la cuantificación automatizada de biomarcadores plasmáticos de alta precisión, especialmente p-tau217, optimizando la derivación oportuna hacia unidades especializadas de memoria antes de la manifestación de demencia franca.

Estandarizar los puntos de corte analíticos de las distintas plataformas de inmunoensayo en plasma y líquido cefalorraquídeo (razón Abeta42/Abeta40), con el propósito de garantizar la reproducibilidad y comparabilidad interlaboratorio en la práctica médica habitual.

Integrar en los protocolos de evaluación clínica herramientas estructuradas de valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria, identificando alteraciones funcionales subclínicas que preceden al declive en las pruebas neuropsicológicas convencionales.

Diseñar programas de intervención terapéutica precoz que incorporen terapias biológicas modificadoras de la patología amiloide en pacientes debidamente clasificados en estadios prodrómicos, maximizando la ventana de eficacia clínica sobre la preservación de las funciones cognitivas superiores.

Promover políticas de salud pública orientadas a la asignación de recursos para la detección temprana de las proteinopatías cerebrales, mitigando la carga socioeconómica asociada a la institucionalización tardía y al colapso del cuidador informal en estadios de dependencia severa.

Desarrollar estudios de cohorte longitudinales prospectivos en poblaciones diversas y entornos de escasos recursos, con la finalidad de validar la costo-efectividad y la transferibilidad clínica de las tecnologías diagnósticas moleculares analizadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS


1. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Apr 1;14(4):535–62. doi:10.1016/J.JALZ.2018.02.018 PubMed PMID: 29653606.
2. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. Nat Aging. 2023 May 1;3(5):506–19. doi:10.1038/S43587-023-00403-3 PubMed PMID: 37202517.

3. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgren N, Schindler SE, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. JAMA. 2024 Oct 15;332(15):1245–57. doi:10.1001/JAMA.2024.13855 PubMed PMID: 39068545.
4. Gamble LD, Clare L, Opdebeeck C, Martyr A, Jones RW, Rusted JM, et al. Cognitive reserve and its impact on cognitive and functional abilities, physical activity and quality of life following a diagnosis of dementia: longitudinal findings from the Improving the experience of Dementia and Enhancing Active Life (IDEAL) study. Age Ageing. 2025 Jan 1;54(1). doi:10.1093/AGEING/AFAE284 PubMed PMID: 39775724.
5. Öksüz N, Ghouri R, Taşdelen B, Uludüz D, Özge A. Mild Cognitive Impairment Progression and Alzheimer's Disease Risk: A Comprehensive Analysis of 3553 Cases over 203 Months. J Clin Med. 2024 Jan 1;13(2):518. doi:10.3390/JCM13020518 PubMed PMID: 38256652.
6. Dyck CH van, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jan 5;22(3):142–3. doi:10.1056/NEJMOA2212948 PubMed PMID: 36449413.
7. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512–27. doi:10.1001/JAMA.2023.13239 PubMed PMID: 37459141.
8. Maji SK, Anoop A, Singh PK, Jacob RS. CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. Int J Alzheimers Dis. 2010;2010:606802. doi:10.4061/2010/606802 PubMed PMID: 20721349.
9. Ghahremani M, Smith EE, Ismail Z. Persistent functional impairment as an early indicator of cognitive decline and dementia in cognitively normal older adults. J Alzheimers Dis. 2026 Feb 1;109(3):1415–27. doi:10.1177/13872877251406661 PubMed PMID: 41428488.
10. Sheikh-Bahaei N, Sajjadi SA, Manavaki R, Gillard JH. Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Practical Guide for Clinicians. J Alzheimers Dis Rep. 2017;1(1):71. doi:10.3233/ADR-170013 PubMed PMID: 30480230.
11. Nandi A, Counts N, Chen S, Seligman B, Tortorice D, Vigo D, et al. Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to

2050: A value of statistical life approach. EClinicalMedicine. 2022 Sep 1;51:101580. doi:10.1016/J.ECLINM.2022.101580 PubMed PMID: 35898316.

12. Chandler J, Done N, Desai U, Georgieva M, Gomez-Lievano A, Ye W, et al. Potential Implications of Slowing Disease Progression in Amyloid-Positive Early Alzheimer's Disease: Estimates from Real-World Data. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2024 Mar 1;11(2):310–9. doi:10.14283/JPAD.2024.27 PubMed PMID: 38374737.

13. Chandler JM, Ye W, Mi X, Doty EG, Johnston JA. Potential Impact of Slowing Disease Progression in Early Symptomatic Alzheimer's Disease on Patient Quality of Life, Caregiver Time, and Total Societal Costs: Estimates Based on Findings from GERAS-US Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2024 Jul 16;100(2):563–78. doi:10.3233/JAD-231166 PubMed PMID: 38875031.

14. Raphael D de L. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: Clinical pattern and diagnostic implications. AIMS Neurosci. 2025;12(4):676–705. doi:10.3934/NEUROSCIENCE.2025032

15. Govindarajan R, Thirunadanasikamani K, Napa KK, Sathya S, Murugan JS, Priya KGC. Development of an explainable machine learning model for Alzheimer's disease prediction using clinical and behavioural features. MethodsX. 2025 Dec 1;15. doi:10.1016/J.MEX.2025.103491

16. Patel D, Patel T, Patel PN. Integrative Analysis of Pharmacological and Non-pharmacological Interventions in Alzheimer's Dementia. Cureus. 2026 Apr 20. doi:10.7759/CUREUS.107386

17. Gosalia J, Spicuzza JMD, Bowlus CK, Pawelczyk JA, Proctor DN. Linking metabolic syndrome, cerebral small vessel disease, and cognitive health: insights from a subclinical population study using TriNetX. Geroscience. 2025 Jun 1;47(3):3791–806. doi:10.1007/S11357-024-01456-X PubMed PMID: 39708217.

18. Ruthirakuhan M, Guan DX, Mortby M, Gatchel J, Babulal GM. Updates and future perspectives on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2025 Mar 1;21(3). doi:10.1002/ALZ.70079 PubMed PMID: 40145329.

19. Devanarayan V, Donohue MC, Sperling RA, Johnson KA, Ye Y, Charil A, et al. Multimodal prognostic modeling of individual cognitive trajectories to enhance trial efficiency in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2025 Sep 1;21(9). doi:10.1002/ALZ.70702 PubMed PMID: 40990131.

20. Abuhantash F, Welsch R, Finkelstein S, AlShehhi A. Alzheimer's disease risk prediction using machine learning for survival analysis with a comorbidity-based approach. Sci Rep. 2025 Dec 1;15(1). doi:10.1038/S41598-025-14406-0 PubMed PMID: 40770222.

21. Jabeen T, Karimi F, Zomorrodi AR, Khalilpour K. Multi-modal machine learning and gut microbiome pathway analysis for Alzheimer's risk prediction. Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. 2026 Apr 1;18(2). doi:10.1002/DAD2.70340

22. Anselmo A, Corallo F, Pagano M, Cardile D, Marra A, Maresca G, et al. Beyond Diagnosis: Exploring Residual Autonomy in Dementia Through a Systematic Review. Medicina (Lithuania). 2025 May 1;61(5). doi:10.3390/MEDICINA61050895 PubMed PMID: 40428853.

23. Hayes CA, Abdullah L, Gills J, Odden MC. Population intervention models of racial ethnic disparities in cognitive outcomes from cardiometabolic risk factors – HABS-HD. Alzheimer's Research and Therapy . 2025 Dec 1;17(1). doi:10.1186/S13195-025-01866-9 PubMed PMID: 41035086.

24. Shi Y, Fang Z, Chen Y, Lin R, Huang C, Li H, et al. Prevalence and risk factors of loneliness in older adults with preclinical and prodromal Alzheimer's disease: the impact of depression, frailty-weight loss and quality of life. BMC Geriatr. 2026 Dec 1;26(1). doi:10.1186/S12877-026-07432-8 PubMed PMID: 41965547.

25. Morozova I, Zorkina Y, Berdalin A, Ikonnikova A, Emelyanova M, Fedoseeva E, et al. Dynamics of Cognitive Impairment in MCI Patients over a Three-Year Period: The Informative Role of Blood Biomarkers, Neuroimaging, and Genetic Factors. Diagnostics. 2024 Sep 1;14(17). doi:10.3390/DIAGNOSTICS14171883

26. Manzano Palomo MS, Terrón Cuadrado C, Gil Moreno MJ, Fernández García C, Alonso Bouzón C, Besga Basterra A, et al. Mild functional impairment: Definition and diagnostic criteria. Neurología (English Edition). 2026 May;502093. doi:10.1016/J.NRLENG.2026.502093

27. Feyissa AM. Before It's Too Late: Recognizing the Impact of Seizures and Risk Factors for Late-Onset Epilepsy in Dementia and Mild Cognitive Impairment. Epilepsy Curr. 2025 Dec 1;25(6):392–4. doi:10.1177/15357597251366616

28. Zahr NM. Alcohol Use Disorder and Dementia: A Review. Alcohol Res. 2024;44(1). doi:10.35946/ARCR.V44.1.03 PubMed PMID: 38812709.

29. Cavaco MA, Jang SR, Olsen C, Bodnar C, Ferko N. Global Societal Burden of Alzheimer's Disease by Severity: a Targeted Literature Review. Neurol Ther. 2025 Oct 1;14(5):1797–826. doi:10.1007/S40120-025-00815-W

30. Altuna M, Rodríguez E, Núñez M, Trueba-Saiz Á, Lizan L, Díaz-Cerezo S. A Systematic Literature Review of the Epidemiological, Diagnostic Workup, Humanistic, and Economic Burden of Alzheimer's Disease in Spain. Cureus. 2026 Jan 15. doi:10.7759/CUREUS.101581

31. Kang B, Yoon S, Jeong I, Hong D, Kim JI. Correlates of mild behavioural impairment in older adults: a scoping review. BMC Geriatr. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/S12877-025-06469-5 PubMed PMID: 41120988.

32. Iliuta FP, Manea M, Mares AM, Varlam CI, Ciobanu CA, Ciobanu AM, et al. Unraveling Dual Cognitive Disorders: A Case Report and Literature Review on Marchiafava–Bignami Disease and Possible Alzheimer's Disease. Diseases. 2025 Sep 1;13(9). doi:10.3390/DISEASES13090310

33. Cho J, Cho E, Yang M, Kim E, Hwang S. Factors influencing activities of daily living in community-dwelling older adults with dementia. Geriatr Nurs (Minneap). 2025 Nov 1;66. doi:10.1016/J.GERINURSE.2025.103627 PubMed PMID: 40945242.

34. Zhu Y, Ke Y, Ren C, Zhu J, Zhang Z, Cui L, et al. Temporal Muscle Thickness as a New Biomarker: Its Association With Alzheimer Pathology and Cognitive Impairment in Chinese Adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2025 Aug 1;16(4). doi:10.1002/JCSM.70030 PubMed PMID: 40717521.

35. Rubiño-Díaz JÁ, Zapata-Moreno M. Highly sensitive early-onset Alzheimer's disease: a case report. Front Psychol. 2025;16. doi:10.3389/FPSYG.2025.1688924/PDF

36. Ghahremani M, Smith EE, Ismail Z. Persistent functional impairment as an early indicator of cognitive decline and dementia in cognitively normal older adults. Journal of Alzheimer's Disease. 2025 Feb 22. doi:10.1177/13872877251406661

37. O'Shea DM, Dhanekula D, Kumar S, Wang L, Wiese L, Rundek T, et al. Community perspectives on epigenetic dementia risk testing: Willingness, implementation preferences, and reasons for not testing in midlife and older adults. Alzheimer's and Dementia. 2026 Feb 1;22(2). doi:10.1002/ALZ.71094

38. Castillo-Bustamante M, Anderson C, Gutierrez VA. The Use of Posturography in Vestibular Evaluation of Neurodegenerative Disorders: Diagnostic and Rehabilitative Impacts. Cureus. 2025 Jul 25. doi:10.7759/CUREUS.88752

39. Edmunds KJ, Pandos AA, Hoang I, Mamlouk GM, Motovylyak A, Lose SR, et al. BDNF expression mediates verbal learning and memory in women in a cohort enriched with risk for Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. 2025 Jan 1;17(1). doi:10.1002/DAD2.70062

40. Lanctôt KL, Boada M, Tariot PN, Dabbous F, Hahn-Pedersen J, Udayachalerm S, et al. Association between clinical dementia rating and clinical outcomes in Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. 2024 Jan 1;16(1). doi:10.1002/DAD2.12522

41. Atri A, Apostolova LG, Iwata A, Wessels AM, Atkins A, Lu M, et al. Clinical Meaningfulness of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Data From the Randomized Phase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 Trial. Neurol Clin Pract. 2026 Jun;16(3):e200621. doi:10.1212/CPJ.0000000000200621 PubMed PMID: 42128444.

42. Thomas KR, Clark AL, Weigand AJ, Edwards L, Durazo AA, Membreno R, et al. Cognition and Amyloid-β in Older Veterans: Characterization and Longitudinal Outcomes of Data-Derived Phenotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024 Apr 30;99(1):417–27. doi:10.3233/JAD-240077 PubMed PMID: 38669550.

43. Ramos C, Madrigal C, García J, Giraldo M, Aguillón D, Markova I, et al. Understanding illness awareness in Alzheimer's disease: a qualitative study with patient–caregiver dyads in Colombia. *Front Aging Neurosci*. 2026;18. doi:10.3389/FNAGI.2026.1742428/PDF

44. Papaliagkas V. The Role of Quantitative EEG in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. Diagnostics. 2025 Aug 1;15(15). doi:10.3390/DIAGNOSTICS15151965

45. Salmon E, Lekeu F, Quittre A, Godichard V, Olivier C, Wojtasik V, et al. Awareness and cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions. 2024 Apr 1;10(2). doi:10.1002/TRC2.12469

46. Givian H, Calbimonte JP. Early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using MRI analysis and machine learning algorithms. Discover Applied Sciences. 2025 Jan 1;7(1). doi:10.1007/S42452-024-06440-W

47. Beamon Q, Zhu A, Leverenz JB, Pillai JA. Non-amnestic initial symptoms may be less prevalent in African American than White participants with Alzheimer's and mixed Lewy body and Alzheimer's pathology. Alzheimer's and Dementia. 2025 Jun 1;21(6). doi:10.1002/ALZ.70360 PubMed PMID: 40522060.

48. Overson DK, Truong TK, Petrella JR, Madden DJ, Ma Y, Johnson KG, et al. Predicting risk of impending cognitive decline in asymptomatic individuals with early Alzheimer's disease: Insights from cortical diffusion MRI. Imaging Neuroscience. 2025 Nov 24;3. doi:10.1162/IMAG.A.1037

49. Tsiakiri A, Plakias S, Giarmatzis G, Tsakni G, Christidi F, Karakitsiou G, et al. Wearable Sensor Technologies and Gait Analysis for Early Detection of Dementia: Trends and Future Directions. Sensors. 2025 Dec 1;25(24). doi:10.3390/S25247669 PubMed PMID: 41471663.

50. Kayhan Koçak FO, Kumral E. The relationship between dementia staging scales, cognitive-behavioral scales and functionality in patients with cognitive impairment. PLoS One. 2025 May 1;20(5 May). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0322572 PubMed PMID: 40315238.

51. Peng H, Huang J, Qiu Y, Fang H, Ye Q. Relationship Between Cognitive Ability and Phase Angle in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Interv Aging. 2025;20:2505–13. doi:10.2147/CIA.S518961 PubMed PMID: 41403479.

52. Dominguez LJ, Veronese N, Parisi A, Seminara F, Vernuccio L, Catanese G, et al. Mediterranean Diet and Lifestyle in Persons with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Nutrients . 2024 Oct 1;16(19). doi:10.3390/NU16193421 PubMed PMID: 39408386.

53. Kim SA, Maeda M, Murata F, Fujii T, Ueda E, Ono R, et al. Impact of Concurrent Visual and Hearing Impairment on Incident Alzheimer's Disease: The LIFE Study. *Journal of Alzheimer's Disease. 2024* Mar 5;98(1):197–207. doi:10.3233/JAD-230806 PubMed PMID: 38363608.

54. Sohn M, Yang J, Lee JH, Choi D. Predictive factors for dementia among older adults in South Korea: an interpretable machine learning analysis. Alzheimer's Research and Therapy . 2025 Dec 1;17(1). doi:10.1186/S13195-025-01871-Y PubMed PMID: 41233889.

55. Tang C, Yan J, Chen Y, Peng X, Lei X, Zhang M, et al. Waking up to the truth: Associations between sleep disorders and multidomain functional outcomes in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2026 Feb 1;22(2):e71200. doi:10.1002/ALZ.71200 PubMed PMID: 41732122.