

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TRUJILLO

BENEDICTO XV

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS SOBRE
EL USO DE ANTIDIABÉTICOS, COMO POTENCIAL
FARMACOTERAPIA, EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTOR

Br. Jerson Julio Contreras Cruz

ASESOR

Mg. Francisco Tito Cerna Reyes

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Uso de medicamentos para enfermedades transmisibles y no transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2023

AUTORIDADES

Excmo. Mons. Dr. Héctor Miguel Cabrejos Vidarte

Rector

Mg. Jorge Isaac Manrique Catalán

Gerente General

C.P.C. Alejandro Carlos García Flores

Gerente de Administración y Finanzas

Dr. Francisco Alejandro Espinoza Polo

Vicerrector de Investigación

Dra. Silvia Ana Valverde Zavaleta

Vicerrectora Académica

Dra. Mariana Geraldine Silva Balarezo

Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dra. Teresa Sofía Reátegui Marín

Secretaría General

PÁGINA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR




UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TRUJILLO

ACTA APROBACIÓN DE ASESOR

Yo: Francisco Tito Cerna Reyes, con DNI N°19021556, Asesor del Trabajo de Investigación titulado "REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS SOBRE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS, COMO POTENCIAL FARMACOTERAPIA, EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER."; desarrollada por el Bach. Contreras Cruz, Jerson Julio con DNI N°75353328, egresado de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica, considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos tanto técnicos como científicos y corresponden con las normas establecidas en el reglamento de titulación de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI y en la normativa para la presentación de trabajos de graduación de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Por tanto, autorizo la presentación del mismo ante el organismo pertinente para que sea sometido a evaluación por los jurados designados por la referida Facultad.

Apellidos y nombres de asesor: Cerna Reyes Francisco Tito

Firma 
ASESOR

DEDICATORIA

A mi madre, María Rosario

Imposible explicar en palabras lo que siento y lo agradecido que estoy hacia ti. Gracias porque a pesar de mis tantas caídas supiste llegar a mí para hacerme recordar que siempre se puede seguir adelante. Sin duda siempre me cuidaste desde niño y ahora nuestro sueño ya casi es realidad. ¡¡¡Nunca dudes que siempre te daré lo mejor de mi cada día de mi vida viejita!!!

A mis hermanos

Carlos, Jenny y Mayra por todo su amor y comprensión durante la etapa universitaria, porque están junto a mi lado para poder culminar con éxito mis sueños profesionales.

A mi padre, Miguel

Tal vez tu forma de ser con todos en casa fue algo distinta a la que esperábamos, pero sé que siempre trataste de que estemos bien y de cuidarnos. Gracias por enseñarme que sólo observando podemos aprender mucho y que la vida no es fácil. Sin duda tu carácter me hizo fuerte.

AGRADECIMIENTO

A Dios.

Por su infinita bondad, porque a pesar de todo, nunca me dejó solo y me ayudó a continuar adelante en todo momento. Me dio la oportunidad de la vida para poder ser feliz. Cuídame siempre Padre!

A mis docentes

Por su apoyo y motivación en el desarrollo de cada clase, por brindarnos sus conocimientos y experiencias, esto servirá en la culminación de nuestros estudios profesionales y la elaboración de este proyecto de investigación.

A mi madre.

Por haberme apoyado en todo momento, por tus consejos, por inculcarme valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo Contreras Cruz Jerson Julio con DNI 75353328, Bachiller del Programa de Estudio de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI, doy fe que he seguido rigurosamente los procedimientos académicos y administrativos emanados por la Facultad de ciencias de la salud, para la elaboración y sustentación del informe de tesis titulado: “REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS SOBRE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS, COMO POTENCIAL FARMACOTERAPIA, EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ”, el cual consta de un total de 47 páginas, en las que se incluye 2 tablas más un total de 3 páginas en anexos.

Dejo constancia de la originalidad y autenticidad de la mencionada investigación y declaro bajo juramento en razón a los requerimientos éticos, que el contenido de dicho documento, corresponde a mi autoría respecto a redacción, organización, metodología y diagramación. Asimismo, garantizo que los fundamentos teóricos están respaldados por el referencial bibliográfico, asumiendo un mínimo porcentaje de omisión involuntaria respecto al tratamiento de cita de autores, lo cual es de nuestra entera responsabilidad.

Se declara también que el porcentaje de similitud o coincidencia es de 16%, el cual es aceptado por la Universidad Católica de Trujillo.

El autor



DNI 75353328

ÍNDICE

AUTORIDADES.....	ii
PÁGINA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO	v
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD.....	vi
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA.....	15
2.1. Diseño de investigación	15
2.2. Población, muestra y muestreo	15
2.3 Definición y operacionalización de variables	16
2.4. Técnicas e instrumentos de recojo de datos	17
2.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos	17
2.6. Ética de investigación	17
III. RESULTADOS	18
IV. DISCUSIÓN.....	23
V. CONCLUSIONES.....	25
VI. RECOMENDACIONES	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N°1: Estudios clínicos observacionales sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

TABLA N°2: Estudios clínicos de intervención sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN

Estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación directa entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y la Diabetes mellitus (DM); parece ser que la resistencia a la insulina seguido del metabolismo inadecuado de glucosa en el sistema nervioso central y periférico serian mecanismos subyacentes para un desarrollo futuro de Alzheimer. Estudios recientes han sugerido que ciertos fármacos antidiabéticos podrían ser utilizados como una potencial herramienta terapéutica en el tratamiento de pacientes con EA, el objetivo del estudio fue evaluar la evidencia actual disponible sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se realizó un análisis documental de tipo revisión sistemática, los criterios de búsqueda se establecieron en función del tema de estudio utilizando operadores booleanos, los idiomas de búsqueda fueron el inglés y español, se delimitó la búsqueda a estudios de no más de 10 años y solo se consideraron aquellos realizados en seres humanos, se utilizó las bases de datos científicas PubMed, Google Académico, Clinicaltrials, Sciendirect y EBSCO como herramientas de búsqueda obteniendo como resultado 63 estudios. Los estudios seleccionados fueron filtrados utilizando una ficha de selección, descartando 55 por no contener la información completa o por ser irrelevantes para el estudio. Los resultados obtenidos en estudios observacionales y de intervención mostraron que la insulina intranasal fue el medicamento que mostró mejores resultados en comparación con otros antidiabéticos. Se concluye que el uso de medicamentos antidiabéticos podría ser una potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Palabras claves: Farmacoterapia, Antidiabéticos, Enfermedad de Alzheimer

ABSTRACT

Epidemiological studies have shown that there is a direct relationship between Alzheimer's disease (AD) and Diabetes mellitus (DM); it appears that insulin resistance followed by inadequate glucose metabolism in the central and peripheral nervous system would be underlying mechanisms for a future development of Alzheimer's disease. Recent studies have suggested that certain antidiabetic drugs could be used as a potential therapeutic tool in the treatment of patients with AD, the aim of the study was to evaluate the current evidence available on the use of antidiabetic drugs as potential pharmacotherapy in patients with Alzheimer's disease. A systematic review type documentary analysis was carried out, the search criteria were established according to the subject of the study using Boolean operators, the search languages were English and Spanish, the search was limited to studies no older than 10 years and only those performed in humans were considered, the scientific databases PubMed, Google Scholar, Clinicaltrials, Sciendirect and EBSCO were used as search tools, obtaining 63 studies as a result. The selected studies were filtered using a selection card, discarding 55 for not containing complete information or for being irrelevant to the study. The results obtained in observational and intervention studies showed that intranasal insulin was the drug that showed the best results compared to other antidiabetic drugs. It is concluded that the use of antidiabetic drugs could be a potential pharmacotherapy in patients with Alzheimer's disease.

Key words: Pharmacotherapy, Antidiabetics, Alzheimer's disease.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno degenerativo del cerebro que se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, el juicio, el lenguaje y la orientación. Actualmente, la enfermedad sigue sin tener cura y se ha convertido en la principal causa de demencia en adultos mayores en todo el mundo. Por este motivo, aún se sigue realizando grandes esfuerzos en intentar descubrir nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico efectivos para su detección temprana. ^(1,2)

Estudios recientes han descrito la existencia de una probable relación entre la Diabetes Mellitus (DM) y la enfermedad de Alzheimer (EA). Las nuevas investigaciones proponen que la resistencia a la insulina seguido del metabolismo inadecuado de glucosa en el sistema nervioso central y periférico, serían los principales factores que predisponen al desarrollo futuro de Alzheimer. ^(3,4)

El estudio de Rotterdam en la década de los 90 fue el primero en mostrar la relación existente entre ambas enfermedades, dicho estudio tuvo como base 6,330 participantes entre 55 y 99 años de edad. El estudio demostró que de los 265 sujetos que padecían demencia, 59 presentaban DM. Los análisis revelaron que los pacientes con DM tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar la EA en un 45 a 90%. ^(5,6)

Recientemente, se publicó un trabajo derivado del estudio de Rotterdam respecto al metabolismo de la insulina y los riesgos asociados en la enfermedad de Alzheimer (EA). El estudio tipo cohorte (observacional) estuvo conformado por 3,139 pacientes sin demencia y sin antecedentes de diabetes mellitus. Tras el transcurso del seguimiento, 211 de ellos desarrollaron la EA, 71 de ellos dentro de los 3 primeros años de estudio ⁽⁷⁾. Estos hallazgos abrieron las puertas a la investigación de los agentes antidiabéticos en el tratamiento de la EA. Estudios recientes realizados en humanos mostraron que ciertos fármacos antidiabéticos podrían mejorar la cognición en pacientes que padecen de EA y Deterioro cognitivo leve (DCL) pero la evidencia aún no está del todo clara. ^(3,4)

Hoy en día aún no disponemos de un tratamiento para detener o prevenir la EA, sin embargo, contamos con algunos medicamentos que ayudan a calmar su sintomatología, tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (rivastigmina, galantamina y donepezilo) y memantina (fármaco inhibidor no competitivo de los receptores NMDA). ^(8,9)

La insulina intranasal fue el primer medicamento utilizado en los ensayos clínicos aleatorizados, seguido de metformina, glitazonas y los agonistas de GLP-1 los cuales mostraron resultados prometedores modificando la progresión patológica y mejorando la cognición de los pacientes. ⁽¹⁰⁾

Las causas de la EA son desconocidas hasta el día de hoy, no obstante, tras numerosos años de investigación, se ha logrado encontrar dos proteínas en las neuronas que son características en aquellos que padecen de esta enfermedad. La acumulación de placas β -amiloide formadas por una pequeña proteína amiloide- β ($A\beta$) y la acumulación de ovillos neurofibrilares (NFT) los cuales están compuestos de proteína Tau, hiperfosforilada y agregada. ⁽¹¹⁾

Al parecer, el deterioro de la señalización de insulina a nivel del cerebro conduce al aumento en la síntesis de la proteína $A\beta$ y la fosforilación de las proteínas tau, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, plegamiento incorrecto de proteínas y finalmente deterioro cognitivo. La evidencia actual señala que el exceso de la proteína $A\beta$ 42 que se genera en el cerebro tendría un impacto negativo en el hipotálamo, acelerando la sintomatología de aquellos que padecen de esta enfermedad. ⁽¹²⁾ Numerosas evidencias bioquímicas, genéticas y moleculares respaldan y apoyan la “hipótesis $A\beta$ ” postulando que el exceso de proteína Tau sería el evento patológico inicial, seguido de disfunción, neuro-inflamación, neurodegeneración y finalmente, desembocando en una demencia. ⁽¹³⁾

Parece ser que las lesiones se inician en una región del cerebro denominada hipocampo quien tiene un papel vital en el funcionamiento de la memoria y el aprendizaje, a partir de ahí, estas se irán extendiendo de forma progresiva a otras áreas del cerebro, posiblemente las lesiones se iniciaron quince o veinte años antes de las primeras manifestaciones de los síntomas o antes del inicio del fenotipo clínico. ^(14,15) Los principales sellos moleculares que se cree que impulsan la patogenia son la generación de placas β amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares (NFT) formados dentro de los cuerpos celulares neuronales debido a la hiperfosforilación de la proteína tau. ⁽¹⁶⁾

Según la World Alzheimer Report, en el año 2015 se calcula que 47 millones de individuos padecen de demencia a nivel mundial, estando previsto que la cantidad de casos aumente a 152 millones para el año 2050; el impacto socioeconómico alcanzado es enorme, siendo el costo anual de 818 millones de dólares, los cuales equivalen a más del 1% del producto bruto interno (PBI).⁽¹⁷⁾ En los Estados Unidos más de 6 millones de individuos padecen de EA, se estima que el número de casos alcance los 13,8 millones para el año 2050.⁽¹⁶⁾

El Instituto Nacional del Envejecimiento (NIA) y la Asociación de Alzheimer en el año 2011 crearon y publicaron tres recomendaciones de diagnóstico separadas en: Deterioro cognitivo leve (MCI), Demencia (MSD) y Fase preclínica. Los dos primeros diagnósticos para pacientes que presentan síntomas o aquellos sujetos que se encuentran en etapas clínicas de la enfermedad y el tercer diagnóstico para pacientes sin síntomas evidentes.⁽¹⁹⁾

En el Perú son más de 200 mil individuos los que padecen de la enfermedad de Alzheimer (EA) así lo informo Manuel Escalante, médico psiquiatra que forma parte del equipo técnico del Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Según refirió el especialista, esta enfermedad tiene causa desconocida y es bastante difícil conocer quién desarrollará la enfermedad, pudiendo intervenir numerosos factores como el medioambiente, la edad, el consumo de tabaco, la herencia familiar, entre otros.⁽¹⁸⁾

A pesar de la gran cantidad de investigaciones llevadas a cabo, la EA sigue sin cura y los únicos fármacos aprobados para su tratamiento (el último en 2002) simplemente mejoran los síntomas y tienen un efecto modesto en la ralentización del deterioro cognitivo y funcional por lo que se necesitan nuevos fármacos modificadores de la enfermedad con efectos más potentes y efectivos en el tratamiento de esta enfermedad;⁽²⁰⁾ en este contexto, existe un gran interés en investigaciones que vinculen la diabetes mellitus (DM) a la EA para el desarrollo de nuevos fármacos, de esta manera se logrará implementar medidas que ayuden a evitar la progresión y a su vez tratamientos preventivos en los pacientes con predisposición genética, con lo que se obtendría una mejoría en el estilo de vida en relación con el entorno social y familiar del afectado.

En base a lo antes mencionado me he propuesto indagar sobre la evidencia actual disponible que relacione el uso de medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Objetivo general

- Evaluar la evidencia actual disponible sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos

- Identificar los medicamentos antidiabéticos que pueden ser usados como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- Evaluar la calidad de los artículos seleccionados sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- Analizar los resultados obtenidos en estudios observacionales y de intervención sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes

Dai (2021), presentó un estudio referido a los riesgos de metformina y demencia respecto a los sesgos relacionados con el tiempo, una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la existencia de los sesgos relacionados entre el uso de metformina y demencia en pacientes con DM; se utilizó las bases de datos científicas ProQuest, Web of Science y PubMed como herramientas de búsqueda, siendo elegibles solo aquellos artículos en inglés y realizados en humanos; como resultado de la búsqueda se seleccionaron 16 artículos de los cuales doce de ellos informaron un riesgo reducido de demencia asociado al uso de metformina, dos de ellos indicaron un mayor riesgo en esta asociación y dos no indicaron una asociación significativa, el estudio concluyó que el uso de metformina podría mejorar la cognición en pacientes diabéticos que padecen de demencia. ⁽²¹⁾

Burns et al (2021), realizaron un estudio doble ciego y controlado por placebo respecto a la eficacia y seguridad de la pioglitazona en el retraso del deterioro cognitivo en sujetos con riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA); fueron inscritos 3494 participantes entre los años 2013 y 2015 agrupados en alto riesgo y bajo riesgo (3061 de alto riesgo y 433 de bajo riesgo) los participantes de alto riesgo fueron seleccionados al azar y recibieron 0.8 mg de pioglitazona por vía oral o placebo (1:1), todos los participantes de bajo riesgo solo recibieron placebo. Como resultados del estudio se pudo evidenciar que la pioglitazona no retraso la aparición del deterioro cognitivo leve, sin embargo, el algoritmo de biomarcadores demostró que el grupo de alto riesgo asociado a pioglitazona mostro una mejoría tres veces mayor que la de bajo riesgo. Los niveles de significancia no fueron los esperados debido a que el estudio no se completó según lo planeado. El estudio concluyó que los hallazgos encontrados solo podrían considerarse exploratorios y podría ser útiles en investigaciones futuras. ⁽²²⁾

Muñoz et al (2020), realizaron un estudio de revisión sistemática sobre los fármacos antidiabéticos en la EA y deterioro cognitivo leve (DCL), el objetivo consistió en evaluar la eficacia de los agentes antidiabéticos en sujetos que padecen de EA, deterioro cognitivo leve (DCL) o quejas cognitivas subjetivas (CCE); se utilizaron las bases de datos Scopus, EMBASE y PubMed como herramientas de búsqueda, de los cuales se obtuvo como resultado de 23 artículos elegibles, siendo la insulina regular intranasal quien demostró mayor mejoría en la memoria verbal en casi la mayoría de estudios, los resultados obtenidos con otros fármacos antidiabéticos (metformina, pioglitazona, y liraglutida) no fueron claros, el estudio concluyo que los fármacos antidiabéticos podrían ser útiles en el tratamiento de pacientes con EA, sin embargo, hasta la fecha no se puede recomendar ninguno de ellos. ⁽²³⁾

Chapman et al (2018), presentaron una revisión titulada Insulina intranasal en la Enfermedad de Alzheimer (EA): elementos para reflexionar. La investigación tuvo como objetivo revisar la evidencia acumulada que sugiere que la señalización alterada de la insulina cerebral promueve la progresión y desarrollo de la EA, lo que lleva a los médicos a apuntar a este circuito. Si bien los antidiabéticos tradicionales como los más modernos son prometedores para combatir la resistencia a la insulina, la insulina intranasal parece ser el método más eficaz para estimular la insulina cerebral. Además, la administración intranasal evita los efectos adversos de la administración de insulina periférica. En conclusión, aún quedan importantes preguntas abiertas con respecto a la eficacia, la seguridad y el potencial de la insulina intranasal como complemento o monoterapia. ⁽²⁰⁾

Cao et al (2018), presentaron un estudio referido a la Eficacia comparativa y aceptabilidad de los agentes antidiabéticos en la EA y deterioro cognitivo leve (DCL); una revisión sistemática y metaanálisis en red, con el objetivo de comparar la eficacia y la aceptabilidad de los agentes antidiabéticos en la EA y DCL. Se utilizaron las bases de datos científicas PsycINFO, MEDLINE, Cochrane Library, PubMed, y EMBASE como herramientas de búsqueda, siendo elegible 19 estudios que evaluaban los efectos de 6 fármacos antidiabéticos diferentes (insulina intranasal, pioglitazona, rosiglitazona, metformina, sitagliptina y liraglutida). La pioglitazona de 15 o 30 mg fue quien demostró la mayor eficacia en comparación con el placebo en el metanálisis en red; el estudio concluyó que los agentes antidiabéticos indican un efecto de clase pro cognitiva en la EA y DCL y que se deberían investigar otros agentes antidiabéticos en estudios futuros. ⁽²⁴⁾

Larrazabal (2018), presentó un estudio referido al potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer (EA), una revisión sistemática, el objetivo consistió en evaluar la seguridad y eficacia de los antidiabéticos orales y la insulina intranasal en el tratamiento de la EA o deterioro cognitivo leve amnésico (DCL). Las variables fueron establecidas a partir de textos completos según las normas del grupo CONSORT, fue utilizada la base de datos científica PubMed como herramienta de búsqueda de la cual se obtuvo como resultado 16 estudios elegibles, ocho de ellos referidos a insulina intranasal y ocho sobre antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona y rosiglitazona). El estudio mostro que la insulina intranasal, metformina y pioglitazona, mostraron un perfil de seguridad y eficacia muy bueno y podrían ser usados como tratamiento preventivo en el deterioro cognitivo amnésico, el estudio concluyó que el tratamiento farmacológico de la resistencia a la insulina a nivel cerebral podría mejorar el deterioro cognitivo en la EA. ⁽²⁵⁾

Avgerinos et al (2018), realizó un estudio titulado Insulina intranasal en la demencia de alzheimer o deterioro cognitivo leve (DCL), una revisión sistemática, el objetivo consistió en investigar los efectos de la insulina intranasal (IN) en las funciones cognitivas de pacientes con EA o DCL. Se utilizaron las bases de datos científicas Medline, CENTRAL y Scopus como herramientas de búsqueda de los cuales se obtuvo como resultado 7 estudios elegibles, los resultados mostraron que tras la administración de insulina intranasal la memoria verbal especialmente el recuerdo de historias mejoró, así mismo, la insulina no afectó otras funciones cognitivas ni produjo efectos adversos graves, el estudio concluyó que la insulina intranasal mejoró el rendimiento de recuerdo de las historias de pacientes con apoe4 con EA o DCL, sin embargo, aún se debe realizar estudios futuros con dosis mayores, tipos de insulina y selección adecuada de pacientes.⁽²⁶⁾

Craft et al (2017), realizaron un estudio respecto a la seguridad, eficacia y viabilidad de la insulina intranasal en el tratamiento de demencia y deterioro cognitivo leve asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA), el objetivo consistió en analizar la eficacia y seguridad de la insulina intranasal en sujetos que padecen de deterioro cognitivo leve y demencia por EA. Se hizo un ensayo aleatorizado doble ciego entre los años 2014 y 2018 donde los participantes recibieron 40 UI de insulina o placebo durante 12 meses (Fase ciega) seguido de 6 meses de administración de la misma por extensión abierta (fase abierta). Se seleccionaron un total de 289 participantes, de los cuales 260 de ellos completaron la fase ciega y 240 la fase abierta. Como resultado no se observaron cambios significativos en los dos brazos de tratamiento (0,0258 puntos; IC del 95 %, -1,771 a 1,822 puntos; P = 0,000), el estudio concluyó que la insulina intranasal tuvo poca relevancia en beneficios cognitivos o funcionales en los pacientes durante el período de los 12 meses.⁽²⁷⁾

1.2 Bases Teóricas

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno degenerativo del cerebro caracterizado por la pérdida progresiva de la memoria, alteraciones en el lenguaje, dificultades en la realización de tareas y la incapacidad para la resolución de problemas. Estos deterioros se acompañan de cambios en el comportamiento y la personalidad de la persona afectada; que irá perdiendo poco a poco la capacidad de ser autónoma en sus actividades diarias, hasta tal punto que requerirá de cuidados personales durante la mayor parte del día en fases más avanzadas de la enfermedad. ⁽²⁸⁾

Factores de riesgo

Ha pasado más de un siglo del descubrimiento de la EA, y aún no se conocen las causas que la originan. Cada vez existe más evidencia apoyando la idea de que no existe una única causa sino la combinación de ellas, que en menor o mayor medida podrían originar la aparición de la enfermedad. A esto se le conoce como factores de riesgo de la EA, existen dos clases de factores asociados a esta, los modificables y los no modificables. ^(28,29)

Dentro de los factores modificables se encuentra el estilo de vida del individuo, tales como: la nutrición, la actividad social, la actividad física y la actividad cognitiva. Entre los factores que no son modificables se encuentra la edad y la genética; así mismo existen otros aspectos relacionados que podrían influir en la aparición de la enfermedad, tales como el factor ambiental y la calidad del sueño, actualmente no existe forma de saber realmente quien padecerá de la EA. ^(28,29)

Síntomas

Entre los síntomas más habituales de la enfermedad tenemos los que se manifiestan a nivel cognitivo y conductual. ⁽²⁸⁾

Síntomas cognitivos	Síntomas conductuales
Pérdida de memoria	Ansiedad, tristeza y apatía
Problemas del lenguaje	Alteraciones del sueño.
Alteraciones de reconocimiento	Actitudes desconcertantes.
Dificultades de planificación.	Agitación e irritabilidad
	Delirios y alucinaciones

Diagnóstico

Para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (EA) no existe un solo examen, primeramente, se determina la presencia de ciertos síntomas y se descarta otras causas de demencia. Todo ello implica diferentes pruebas del estado mental, historia médica, examen neurológico, exámenes de sangre y de diagnóstico cerebral, incluyendo: Resonancia magnética (IRM), Tomografía por emisión de positrones (PET) y Tomografía computarizada (TC).⁽³⁰⁾

Así mismo se puede realizar un diagnóstico rápido a través de la evaluación de tres biomarcadores específicos: T-tau, P-tau y A β 2 encontrados en el líquido céfalo raquídeo (LCR) y la sangre.⁽³¹⁾

Tratamiento

La enfermedad tiene tratamiento paliativo, pero no curativo. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la comercialización de aducanumab. Según la compañía, este medicamento ha descrito un posible efecto modificador en la progresión patológica en pacientes que padecen de la EA, sin embargo, en diciembre del mismo año la Agencia Europea del Medicamento (EMA) rechazó la autorización de la comercialización del medicamento en toda Europa.⁽³⁰⁾

El tratamiento farmacológico paliativo prescrito en la actualidad para el manejo de la EA es el siguiente:⁽³²⁾

Mecanismo farmacológico	Nombre del medicamento	Etapas de la enfermedad
Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Donepezilo	leve a grave
Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Galantamina	leve a grave
Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Rivastigmina	leve a grave
Inhibidor no competitivo de los receptores NMDA	Memantina	moderado a grave

*Esquema de carácter informativo.

Demencia

La demencia y la enfermedad de Alzheimer (EA) son dos conceptos diferentes, pero relacionados entre sí, puesto que la EA es la causa principal de demencia en todo el mundo. La demencia no es una enfermedad en concreto, sino que engloba una serie de síntomas y signos que originan una alteración a nivel del cerebro. Para diagnosticar demencia se requiere que haya un deterioro de al menos dos funciones cognitivas, entre estas funciones tenemos a la memoria, el juicio, la atención, las habilidades lingüísticas, la percepción visual y el entendimiento de información. Los síntomas que experimentarán aquellas personas con demencia dependerán de las áreas del cerebro dañadas por la enfermedad que origino la demencia. ⁽³³⁾

La demencia puede afectar a cualquier persona, pero los adultos mayores son los más propensos a padecerla. Es crucial tener en cuenta que la demencia no es parte natural del envejecimiento, sino que es una enfermedad originada por una alteración en el cerebro. Existen diversas enfermedades que podrían originar demencia, entre las más habituales se encuentran: la demencia vascular, enfermedad con cuerpos de Lewy (DCL), la demencia frontotemporal (DFT) y la enfermedad de Alzheimer. Los primeros indicios de la demencia suelen ser casi imperceptibles, los síntomas más usuales que se presentan son: la confusión, pérdida de memoria progresiva, cambios en la personalidad y la incapacidad para llevar a cabo actividades cotidianas. ⁽³³⁾

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de problemas metabólicos que se caracterizan por el aumento de glucosa en sangre debido a la inadecuada secreción de insulina o a fallos en la misma. La DM afecta el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos. Existen diferentes tipos de DM: La diabetes tipo uno (DM1), conocida también como diabetes insulino dependiente, suele comenzar entre los once o doce años de edad y se caracteriza por la destrucción inmunológica de las células beta de los islotes pancreáticos, lo cual origina defectos en la producción de insulina. ⁽³⁴⁾

La diabetes tipo dos (DM2) es el tipo más común de DM, siendo responsable del 90% de los casos. Generalmente, se presenta en adultos de 40 años de edad o más, y en la mayoría de los casos está asociada al incremento de la masa visceral (obesidad). ⁽³⁴⁾

La Diabetes mellitus gestacional (DMG) se produce durante el embarazo, el organismo produce hormonas que lo hacen resistente a la insulina, lo que desencadena el incremento de glucosa sanguínea. ⁽³⁴⁾

Mecanismos fisiopatológicos que relaciona la Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus

Mecanismo inflamatorio:

Diversas investigaciones han demostrado que la insulina está involucrada en una serie de efectos a nivel cerebral, tales como el control del apetito, la formación de la memoria, la supervivencia de las neuronas, y la regulación de sustancias que pueden dañar a las neuronas como el péptido amiloide- β . La resistencia a la insulina o los fallos en la misma impiden que el cerebro pueda captar insulina, lo cual da lugar a una hiperglucemia crónica, lo que causa inflamación cerebral, estrés oxidativo, alteraciones en los niveles de proteína amiloide- β y muerte celular. ⁽³⁵⁾

La inflamación cerebral ha demostrado ser un factor clave en la relación de la diabetes mellitus y la enfermedad de alzheimer. La resistencia insulínica, la edad avanzada y otros trastornos inflamatorios sistémicos, permiten la activación de diferentes vías inflamatorias, las cuales tendrían un impacto negativo en el cerebro, dañando la memoria y las neuronas. ^(35,36)

La inflamación crónica a nivel periférico permite la liberación excesiva de citocinas pro inflamatorias como las interleucinas IL1 β , IL-6 y el TNF- α . Estas moléculas proinflamatorias pasan la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro, donde activan a las microglías del SNC, disparando el cuadro inflamatorio. ^(35,36)

Las microglías son células que nacen en la médula ósea y se localizan en todas las áreas del SNC, participan en la respuesta inmunitaria y actúan como guardianes limpiando desechos celulares por medio de la fagocitosis. Sin embargo, cuando existe un proceso inflamatorio como daño neuronal, las células de la microglía se activan y producen quimiocinas y citoquinas pro inflamatorias como el TNF- α y las interleucinas IL-1, IL-6, IL-12. Estas sustancias inducen la entrada de glóbulos blancos en el tejido cerebral con el objetivo de combatir y eliminar el cuadro inflamatorio. ⁽³⁷⁾

El aumento en las concentraciones de “TNF- α ” y de interleucinas IL-6, IL-1 β producidas por las células de la microglía a nivel cerebral, provoca la activación de un grupo de proteínas llamadas quinasas del estrés, tales como: la proteína quinasa R (PKR), I κ B α quinasa (IkappaB) y c-Jun N terminal quinasa (JNK). Estas proteínas, que normalmente contribuyen a la adaptación metabólica, no causan daño, sin embargo, la activación de estas de manera descontrolada ha sido asociada a diferentes trastornos metabólicos como resistencia a la insulina, diabetes mellitus (DM) y obesidad. ^(36, 38,39)

Las quinasas del estrés (IkappaB, PKR y JNK) son activadas tras la unión del TNF- α a sus receptores moleculares. La activación descontrolada y anormal de las quinasas desencadena que estas fosforilen a los receptores de insulina sustrato (RI1) y se libere la producción de fosfoserina (pSer). La fosfoserina bloquea a los receptores de insulina RI1 de la subunidad alfa, lo que causa el consecuente bloqueo de los receptores de insulina (RI) totales. El bloqueo de los receptores de insulina afectará el funcionamiento normal de esta, produciendo disfunción sináptica y deterioro cognitivo a nivel del hipocampo. ^(36, 38,39)

Mecanismo por los oligómeros de A β (A β O)

Los estudios histopatológicos postmortem de cerebros de personas afectadas por la EA muestran dos características principales: La acumulación de placas β -amiloide formadas por una pequeña proteína amiloide- β (A β) y los ovillos neurofibrilares (NFT) los cuales están compuestos de proteína Tau. ^(11, 40)

El péptido β -amiloide (A β) es producido por la proteína precursora amiloidea (APP). El A β se produce como molécula única y soluble, y circula en pequeñas cantidades en el líquido cefalorraquídeo y la sangre. En condiciones fisiológicas normales, se comporta como un factor neuro protector y neurotrófico, no obstante, con la aparición de la DM y la resistencia a la insulina se va acumulando y forma oligómeros insolubles, lo que causa neurotoxicidad. ⁽⁴⁰⁾

Estudios recientes han sugerido que los efectos neuropatológicos y neurotóxicos se deben a una serie de toxinas llamadas oligómeros de A β (A β O), los cuales son derivados del péptido β -amiloide (A β). La información, tal y como está señalaría que la acumulación de oligómeros de A β (A β O) a nivel del cerebro, reduce la plasticidad sináptica y potencia la

perdida de la sinapsis neuronal contribuyendo al daño oxidativo y causando la hiperfosforilación de Tau.⁽⁴¹⁾

Los oligómeros de A β (A β O) también están involucrados en la activación anormal y la desregulación de los receptores NMDA del glutamato, esta acción conduce al ingreso excesivo de Ca²⁺ intracelular. El incremento de Ca²⁺ en la célula está asociado a disfunción mitocondrial que como consecuencia permitirá la sobreproducción de “Especies Reactivas al Oxígeno” (ROS) y la señalización defectuosa de expresión de genes. Al parecer, la disfunción de la mitocondria junto con los niveles altos de ROS afectaría la señalización adecuada de insulina y desencadenarían el deterioro de la memoria.^(36,38,39)

Neuroplasticidad

La neuroplasticidad es un proceso continuo que permite la remodelación a corto, mediano y largo plazo de la organización neuronal sináptica, con el objetivo de mejorar la funcionalidad de las redes neuronales durante la filogénesis, la ontogenia y el aprendizaje fisiológico y después de una lesión cerebral.⁽⁴²⁾

Neurodegeneración

La neurodegeneración es un deterioro progresivo asociado con la edad de las estructuras y funciones neuronales que en última instancia conduce a la discapacidad cognitiva y la demencia.⁽⁴³⁾

II. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de investigación

El presente trabajo consistió en una investigación documental de tipo revisión sistemática de corte transversal, enfoque cualitativo y descriptivo.

2.2. Población, muestra y muestreo

Población:

La población estuvo conformada por todos los estudios primarios publicados en revistas indexadas relacionado al uso de medicamentos antidiabéticos y la farmacoterapia en pacientes con enfermedad de alzheimer.

Muestra

La muestra serán los artículos elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión a través de la “ficha de selección de estudios potenciales” en donde solo se seleccionaron aquellos estudios que tenían un puntaje mayor a 16 puntos.

Criterios de inclusión

- Se aceptaron solo ensayos clínicos y estudios controlados aleatorios realizados en humanos.
- Estudios cuya fecha de publicación sea mayor o igual a 10 años.
- Ensayos clínicos en inglés y español.
- Ensayos clínicos cuyo texto completo esté disponible.
- Estudios cuyo puntaje obtenido en la ficha de selección sea mayor a 16 puntos.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados en animales.
- Estudios primarios que no tengan la información completa.
- Estudios cuyo texto no se encuentre disponible.
- Estudios cuyo puntaje obtenido en la ficha de selección sea menor a 16 puntos.

Muestreo

No aleatorio por conveniencia.

2.3 Definición y operacionalización de variables

Se adaptó el modelo realizado en el estudio de Frias G. ⁽⁴⁸⁾ para definir adecuadamente las variables.

Nombre de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala
Año de publicación	Periodo de tiempo en el que se publicó el estudio.	Año de publicación del estudio de investigación	1=2011-2014 2=2015-2018 3=2019-2021	Intervalo
Lugar del estudio	Espacio en el que se llevó a cabo el estudio.	País donde se desarrolló el estudio	1=Dinamarca 2= Estados Unidos 3=Latinoamérica	Nominal
Tipo de diseño de estudio	Marco estratégico de contextualización de la investigación	Plan en el que se basó el estudio	1= ECA 2=Estudio Clínico	Nominal
Conclusión sobre el tratamiento	Afirmación sobre la eficacia del estudio como terapia para el Alzheimer.	Resultados de los antidiabéticos como agentes terapéuticos contra el Alzheimer	1= No significativo 2= Significativo	Nominal

Fuente: Adaptado de Frías Guerrero IM.

2.4. Técnicas e instrumentos de recojo de datos

Se siguieron los parámetros de una revisión sistemática realizando una búsqueda en inglés y español. Se utilizó el Tesauro MeSH para la identificación de las palabras claves, el cual es un vocabulario controlado de términos biomédicos que se emplea en la base de datos MEDLINE, y que describe cada artículo que se encuentra.

Las búsquedas fueron realizadas en las bases datos: PubMed, Google Académico, ClinicalTrials, ScienDirect, y EBSCO desde el 21 de septiembre del 2021 hasta el 22 de octubre del mismo año. El instrumento de evaluación fue la “Ficha de selección de estudios potenciales”, la cual se compone de 4 criterios de evaluación; el primero, con 7 ítems; el segundo, con 1; el tercero, con 16; y el cuarto, con 2 ítems, todos ellos con una respuesta de sí o no.

2.5. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Se procesaron y se analizaron los datos en Microsoft Excel y se realizaron cuadros de distribución y porcentaje considerando los criterios de inclusión y exclusión.

2.6. Ética de investigación

La Universidad Católica de Trujillo, a través de su código de ética para la investigación versión 1.0, aprobado en 2021, establece principios éticos que deben regir la elaboración de proyectos de investigación en la universidad. La aceptabilidad ética de un proyecto de investigación se rige por seis principios éticos fundamentales (respeto al marco ético jurídico institucional, respeto a la normatividad nacional e internacional, divulgación responsable de la investigación, justicia, responsabilidad y el consentimiento informado y expreso). Estos principios éticos tienen como base legal, a nivel internacional, el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.⁽⁴⁴⁾

III. RESULTADOS

TABLA N°1: ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES

Primer Autor (Año de public.)	Diseño de estudio	Participantes (número)	Edad (Años)	Diagnóstico de Alzheimer	Tratamiento Comparativo	Grupo Control	Duración del estudio (días)	Resultado significativo 1	Nivel de Significancia
Claxton (2015)	ECA	60	¿i?	DC 65% (39/60) EA 35% (21/60)	Insulina 40 UI- Alta Dosis 31.7% (19/60) Insulina 20 UI- Dosis baja 35% (21/60)	Placebo 33.3% (20/60)	21 días	Memoria de Trabajo (z-Score) Placebo: DC (1.41 ± 0.77) EA (-4.15 ± 0.75) 40UI: DC (1.22 ± 0.75) EA (-2.81 ± 0.96) 20 UI: DC (3.03 ± 0.73) EA (-3.75 ± 0.76)	p < 0,05
Claxton (2013)	ECA	104	Placebo Mujeres (72.8 ± 9.7) Hombres (76.4 ± 10.4)	DC 61.5% (64/104) EA 38.5% (40/104)	Insulina 40 UI- Alta Dosis 36,5% (38/104) Insulina 20 UI-	Placebo 28.8% (30/104)	120 días	Memoria de Trabajo (z-Score) Placebo: Mujeres (7.71 ± 8.46) Hombres (12.81 ± 8.23)	p < 0,02

			<p>Insulina 40 UI- Mujeres (67.3 ±10.0) Hombres (72.2 ±7.8)</p> <p>Insulina 20 UI- Mujeres (71.1± 8.1) Hombres (73.9 ± 7.1)</p>		<p>Dosis baja 34.6% (36 /104)</p>			<p>40UI: Mujeres (9.17 ± 8.07) Hombres (11.46 ± 8.73) 20 UI: Mujeres (13.71 ± 10.25) Hombres (9.58 ± 6.92)</p>	
Craft (2017)	ECA	36	<p>Placebo (68,4±8,9)</p> <p>Insulina 40 UI – Detemir: (67,3±7,8)</p> <p>Insulina 40 UI - Regular: (70,5±9,1)</p>	<p>Placebo DC 66.7 % (8/12) EA 33.3% (4/12) Insulina 40 UI-Detemir: DC 58.3% (7/12) EA 41.7 % (5/12)</p>	<p>Insulina 40 UI- Detemir: 33.3% (12/36) Insulina 40 UI- Regular: 33.3% (12/36)</p>	<p>Placebo 33.3% (12/36)</p>	120 días	<p>Memoria de Trabajo (z- Score) Placebo: (-0,55±0,27) 40 UI-Detemir: (0.01±0,31)</p>	p < 0,03

				Insulina 40 UI (Regular) DC 58.3% (7/12) EA 41.7 % (5/12)				Insulina 40 UI-Regular: (0.09±0.27)	
Craft (2020)	ECA	240	Placebo 71,1±6,8 años Insulina 70,5 ±7,4 años	Placebo DC 38.7% (46/119) EA 61.3% (73/119) Insulina DC 33.9% (41/121) EA 66.1% (80//121)	Insulina intranasal 50.42% (121/240)	Placebo 49.58% (119/240)	360 días	Memoria de Trabajo (z-Score) Placebo: -6.09 Insulina -2.81	p < 0,05

Koenig (2017)	ECA	20	En general (70.1 ± 6.89) Grupo 1: Placebo- Metformina (71.1 ± 6.57) Grupo 2: Metformina- placebo (69.1 ± 7.40)	DC: 100% 20/20	Metformina 2000 mg/día (8 semanas) Placebo= 2000mg/día (8 semanas)	Grupo 1: Placebo/ metformina 50% 10/20 Grupos 2: Metformina/ placebo 10/20	60 días	metformina No hay diferencia 2.4013 Placebo No hay diferencia -1,9771	p<0,05
Luchsinger (2016)	ECA	80	Placebo (64.1 ± 7.9) Metformina (65.3 ± 7.0)	DC 100% (80/80)	Metformina 50% (40/80)	Placebo 50% (40/80)	360 días	Memoria de Trabajo (z- Score) Metformina: (0.5 ± 1.5) Placebo: (0.2 ± 1.5)	p = 0,02

ECA= Ensayo controlado aleatorio; EA=Enfermedad de Alzheimer; DC= Deterioro Cognitivo

TABLA N°2: ESTUDIOS CLÍNICOS DE INTERVENCIÓN

Primer Autor (Año de public.)	Diseño de estudio	Participant es (número)	Edad (Años)	Diagnóstico de Alzheimer	Tratamiento Comparativo	Grupo Control	Duración del estudio (días)	Resultado significativo 1	Nivel de Significancia
Craft (2012)	Ensayo Clínico	104	Placebo (74.9 ± 1.6) Insulina 40 UI- (69.9 ± 1.4) Insulina 20 UI- (72.8 ± 1.5)	DC 61.5 % (64/104) EA 38.5% (40/104)	Insulina 40 UI- Alta Dosis 36.5% (38/104) Insulina 20 UI- Dosis baja 34.6% (36/104)	Placebo 28.9% (30/104)	120 días	Memoria de Trabajo (z-Score) Placebo: (11.27 ± 1.5) 40 UI-Alta dosis: (9.73 ± 1.3) 20 UI-Bajas dosis: (11.31 ± 1.4)	P < 0,05
Gejl (2016)	Ensayo Clínico	34	Placebo (66.6 ± 1.8) Liraglutida (63.1 ± 1.3)	EA: 100% (34/34)	Liraglutida 41.2% (14/34)	Placebo 58.8% (20/34)	182 días	Memoria de Trabajo (z-Score) Placebo (25.5 ± 17.0) Liraglutida (26.6 ± 13)	p = 0,09

ECA= Ensayo controlado aleatorio; EA=Enfermedad de Alzheimer; DC= Deterioro Cognitivo

IV. DISCUSIÓN

En la tabla 1, se observan 6 ensayos controlados aleatorios (ECA) correspondientes a 540 participantes, 309 que recibieron el tratamiento comparativo y 231 que no lo recibieron; la edad promedio de los pacientes fue de 71 años en la mayoría de los casos. Los resultados significativos fueron medidos a través de la prueba de memoria de trabajo, en la que se asignó una puntuación a cada grupo de tratamiento. La mayoría de los estudios reportaron una mejora estadísticamente significativa en tareas de memoria ($p < 0.05$), por lo que se infiere que existió una mejoría en la memoria de trabajo con respecto al valor inicial.

La insulina intranasal fue el medicamento con mayor cantidad de evidencia encontrada y el que mostró mejor eficacia, estos resultados tienen relación con la revisión sistemática realizada por Jagua A et al. ⁽⁴⁵⁾ en el país de Colombia, quien comparó y reportó 5 ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 252 participantes, 143 con probables diagnósticos de EA o deterioro cognitivo leve. Según el autor, la insulina intranasal fue quien demostró mejores resultados en la memoria de trabajo a corto y largo plazo en comparación con el placebo, por lo que podría ser utilizada en tratamientos de trastornos de la memoria.

La administración de insulina intranasal fue una de las técnicas más ventajosa y menos invasiva que se reportó en los diferentes ensayos controlados aleatorios, del mismo modo Freiherr, J et al. ⁽⁴⁶⁾ en su trabajo de revisión sistemática menciona que la insulina intranasal es un medicamento potencialmente prometedor para tratar los déficits cognitivos pues, esta evita la barrera hematoencefálica y viaja directamente al cerebro, así mismo al realizar el análisis de los ensayos reportó que esta presentó mejor biodisponibilidad incluso mucho mejor que la vía subcutánea y la vía intravenosa en bolo.

La metformina fue bien tolerada en los dos grupos de tratamiento y se asoció con una mejoría en la memoria de trabajo y el aprendizaje. De la misma manera, Larrazábal M. (25) en el año 2018, en su revisión reportó que la metformina mostró ser un fármaco eficaz y con un buen perfil de seguridad, los efectos adversos más habituales que fueron encontrados fueron diarrea, náuseas, hipoglucemia y acidosis láctica, los cuales no fueron considerados como efectos adversos graves. En ambos estudios se reportó una dosis de metformina de 2000 mg al día, por tal motivo se puede inferir que los resultados obtenidos guardan relación con el estudio mencionado.

En la tabla N°2 se pueden observar dos ensayos clínicos correspondientes a 138 participantes, 88 que recibieron el tratamiento comparativo y 50 que no lo recibieron; la edad promedio de los pacientes en este caso fue de 70 años. Los resultados significativos se midieron a través de la prueba de memoria de trabajo, en la que se asignó una puntuación a cada grupo. Los ensayos clínicos reportaron una mejora estadísticamente significativa con un valor de $P = < 0.05$ al igual que en la tabla 1.

Se observó mejoría en la memoria de trabajo tras la administración de 20 UI y 40 UI de insulina, pero los resultados obtenidos con liraglutida no fueron claros y no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, estos resultados tienen relación con el estudio de Muñoz M et al. (19) en el año 2020, quien reportó un total de 23 ensayos clínicos significativos, siendo la insulina intranasal quien demostró mejores resultados en la memoria de trabajo. Sin embargo, los resultados obtenidos con otros fármacos antidiabéticos como la pioglitazona, la metformina y la liraglutida no fueron claros porque se encontraron pocos ensayos y los resultados fueron muy contradictorios.

En la actualidad, la relación entre la liraglutida y el rendimiento cognitivo es bastante controvertido, así mismo lo afirma Vargas M et al. (47) en el año 2021 quien realizó una mini revisión de los resultados obtenidos con liraglutida en pacientes con EA y menciona que, si bien los estudios en pacientes son limitados y se contradicen, los ensayos clínicos en curso probablemente proporcionarán conclusiones más definitivas.

A pesar de que se han llevado a cabo ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios en humanos con resultados prometedores, estos tienen muchas limitaciones, entre ellas el reducido tamaño muestral, el corto periodo de tiempo de los estudios y que, hasta el momento, se desconoce gran parte de su fisiopatología. Aunque en algunos de ellos no se llega a un resultado satisfactorio, en otros sí se observan resultados que pueden llegar a ser prometedores y podrían llegar a convertirse en una potente arma terapéutica para hacer frente a la EA, esto hace necesario la realización de más ensayos que corroboren estos resultados.

La principal limitación de esta investigación es que actualmente se disponen de pocos ensayos clínicos en humanos, ya que gran parte de ellos se están llevando a cabo en este momento. Los resultados obtenidos en este estudio fueron muy satisfactorios, esto conlleva a la necesidad de seguir investigando cada día.

V. CONCLUSIONES

- Se logró identificar que medicamentos podrían ser utilizados como potencial farmacoterapia en la enfermedad de Alzheimer, siendo la insulina intranasal la que mostró mejores resultados en comparación con otros antidiabéticos.
- Se evaluó la calidad de los artículos seleccionados utilizando la ficha de selección de la cual se obtuvieron 63 artículos, de los cuales se descartaron 55 por no contener la información completa o por ser irrelevantes para el estudio.
- Se analizaron los resultados obtenidos en estudios observacionales y de intervención sobre el uso de medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer en donde mayoría de los estudios reportaron una mejora estadísticamente significativa en la memoria de trabajo ($p < 0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar más investigaciones sobre el tema y contribuir en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos que permitan mejorar la condición de aquellos que padecen de la enfermedad de alzheimer (EA).
- Actualmente, se encuentran ensayos clínicos en proceso y se espera obtener resultados de los mismos, por lo que se recomienda revisar continuamente las bases de datos para una mejor actualización.
- Se propone realizar capacitaciones sobre los protocolos y tratamientos farmacológicos actuales al personal de salud y/o responsables de los pacientes con Alzheimer.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas M, Chávez M, Bautista J, Ortega Á, Nava M, Salazar J, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World J Diabetes* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2022 Oct 12];12(6):745–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168725/>
2. Herrera M, Hernández M, Manzo J, Aranda G. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Neurol.* 2010 ;(153-164).
3. García N, García J, Gómez R, Valdivielso P, García C, González P. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics: a new treatment for Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2014 Dec 1; 59(11): 517–24.
4. Sebastião I, Candeias E, Santos MS, de Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Insulin as a bridge between type 2 diabetes and Alzheimer disease-how anti-diabetics could be a solution for dementia. *Front Endocrinol.* 2014; 5: 110.
5. Ott A, Stolk R, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee D, Breteler M. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia.* 1996 39: 1392-1397.
6. Ott A, Stolk R, van Harskamp F, Pols H, Hofman A, Breteler M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology.* 1999 53: 1937-1942.
7. Schrijvers E, Witteman J, Sijbrands E, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study *Neurology.* 2010 75: 1982-7.
8. Mehta, D., Jackson R., Paul G, Shi J, Sabbagh, M. Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing. 2017; 26, 735–739
9. Cao J, Hou J, Ping J, Cai, D. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's diseases. 2018; 13, 64.

10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7)
11. Zhang C. Developing Effective Therapeutics for Alzheimer's Disease- Emerging Mechanisms and Actions in Translational Medicine. 2017; 25-45.
12. Folch J, Ettcheto M, Busquets O, Sánchez-López E, Castro-Torres R, Verdaguer E, et al. The Implication of the Brain Insulin Receptor in Late Onset Alzheimer's Disease Dementia. *Pharmaceuticals.* 2018 Jan 29; 11:11.
13. De Felice F, Lourenco M, Ferreira S. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease *Alzheimers Dement.* 2014 10:S26-32
14. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criterio. Vol. 12, *Alzheimer's and Dementia.* 2016; 292-323.
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263-9.
16. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018 Jan 30;12:25.
17. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders A, Irizarry M et al. Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2010;30(2):131-146

18. Alzheimer afecta a más de 200 mil adultos mayores en Perú - Noticias - Ministerio de Salud - Gobierno del Perú [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/51175-alzheimer-afecta-a-mas-de-200-mil-adultos-mayores-en-peru/>
19. Martínez E. Enfermedad de alzheimer, nuevos criterios diagnósticos e implicaciones en la práctica clínica. *alzheimer's disease. new diagnostic criteria and implications in clinical practice*. 2013.
20. Chapman C, Schiöth H, Grillo C, Benedict C. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 16]; 136:196–201. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002839081730566X>
21. Dai J. Metformin and dementia risk: “a systematic review with respect to time related biases” [Internet]. 2021. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/9343n36x>
22. Burns D, Alexander R, Welsh-Bohmer K, Culp M, Chiang C, O'Neil J, et al. Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 16];20(7):537–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146512>
23. Muñoz M, Zaarkti A, García-Arnés JA, García-Casares N. Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 16];49(5):423–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080602/>

24. Cao B, Rosenblat J, Brietzke E, Park C, Lee Y, Musial N, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 16];20(10):2467–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790638/>
25. Larrazabal M. Potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 16]. Available from: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30859/TFG_Larrazabal_Maruri_Rev.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26. Avgerinos K, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis P, Lioutas V. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 16];265(7):1497–510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392460/>
27. Craft S, Raman R, Chow T, Rafii M, Sun C, Rissman R, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 16];77(9):1099–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568367/>
28. Fundación Pasqual Maragall. ¿Qué es el Alzheimer? [Internet]. Barcelona. 2021 [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://blog.fpmaragall.org/que-es-el-alzheimer>
29. Terrado S; Serrano C, Betancourt A. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. 2007;9(1):63–77
30. Fundación Pasqual Maragall. Aducanumab: ¿El primer fármaco que modifica el curso del Alzheimer? [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://blog.fpmaragall.org/aducanumab>

31. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673–84.
32. Fundación Pasqual Maragall. ¿Existe tratamiento para la enfermedad de Alzheimer? [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://blog.fpmaragall.org/existe-tratamiento-para-la-enfermedad-de-alzheimer>
33. National Dementia Helpline. ¿Qué es la demencia? About dementia what is dementia? [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 3]. Available from: https://www.dementia.org.au/sites/default/files/helpsheets/Helpsheet-AboutDementia01-WhatIsDementia_spanish.pdf
34. Rojas E, Rusty M, Rodriguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. 2012;10(1):7–12. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540232003>
35. Mestizo S, Hernández M, Rojas F, Aranda G. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus - Universidad Veracruzana.2014 [cited 2022 Dec 13]; Available from: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/HTML.html#>
36. Ferreira S, Clarke J, Bomfim T, De Felice F. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Dec 13];10(1 Suppl):S76-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529528/>
37. La microglía en el sistema nervioso central - MiSistemaInmune [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/la-microglia-en-el-sistema-nervioso-central>
38. De Felice F, Lourenco M, Ferreira S. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement.* 2014 Feb;10(1 Suppl):S26-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529521/>

39. De Felice F, Ferreira S. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2262–72.
40. Manzano N, Oliva J. Estrés oxidativo, péptido β -amiloide y enfermedad de Alzheimer. 2006 Jan 27;1–10. Available from: www.anmm.org.mx
41. Klein W. Synaptotoxic Amyloid- β Oligomers: A Molecular Basis for the Cause, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013 Jan 1;33(s1):S49–65.
42. Duffau H. Brain plasticity and Reorganization before, during, and After Glioma Resection. *Glioblastoma*. 2016 Jan 1;225–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476607000185>
43. Chauhan N, Mehla J. Ameliorative Effects of Nutraceuticals in Neurological Disorders. *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy*. 2015 Jan 1;245–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124114623000278>
44. Universidad Católica de Trujillo. Código de Ética para La Investigación. Versión 1.0. Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N° 014-2021-UCT-R católica [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 3]
45. Jagua Gualdrón A, Ávila Ávila V. Administración de insulina por vía intranasal y memoria declarativa. Revisión sistemática de la literatura [Internet]. Vol. 56, *Rev.Fac.Med*. 2008 [cited 2023 Jan 8]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S01200011200800400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

46. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2013 Jul;27(7):505–14.
47. Vargas-Soria M, Carranza-Naval MJ, del Marco A, Garcia-Alloza M. Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2021 Jun 12 [cited 2023 Jan 8];13(1):112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118986/>
48. Frías Guerrero IM. Revisión sistemática cualitativa acerca de la cronicidad de síntomas de COVID- 19. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias de la Salud Escuela Profesional de Medicina Humana; 2021 [citado 7 de enero 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/20.500.12676/2667>.

ANEXOS

FICHA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Título del estudio	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS SOBRE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS, COMO POTENCIAL FARMACOTERAPIA, EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER		
Criterios de identificación	Ítem	Respuesta	N°
Criterios de tamizaje	Título relacionado con las variables de investigación	Sí () No ()	**
	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas	Sí () No ()	**
	Revisado por pares	Sí () No ()	**
	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de 10 años	Sí () No ()	**
	Estudio en idioma inglés o español.	Sí () No ()	**
	¿El resumen indica objetivos, metodología, resultados y conclusiones?	Sí () No ()	**
	¿Se realiza en seres humanos (participantes y/o pacientes)?	Sí () No ()	**
Elegibilidad	¿El diseño del artículo corresponde a un Estudio Clínico y/o Ensayo Clínico?	Sí () No ()	
Diseño	¿Se estudia a participantes mayores de 18 años?	Sí () No ()	
	¿Los criterios de elegibilidad de los participantes son adecuados?	Sí () No ()	
	¿El tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente?	Sí () No ()	
	¿El muestreo es aleatorio?	Sí () No ()	
	¿El reclutamiento de los participantes es detallado explícitamente?	Sí () No ()	
	¿Describe el método de asignación aleatoria utilizado?	Sí () No ()	
	¿Indica si se mantuvo la secuencia de asignación oculta hasta el final del estudio?	Sí () No ()	
	Indica si hubo enmascaramiento o doble enmascaramiento en la muestra.	Sí () No ()	

	Indica el procedimiento de reclutamiento	Sí () No ()	
	Indica los grupos de tratamientos con el fármaco (o producto) bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)	Sí () No ()	
	Indican cuáles fueron las medidas adoptadas para la adherencia de los pacientes	Sí () No ()	
	Indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos	Sí () No ()	
	Los resultados son descritos correctamente	Sí () No ()	
	. Los resultados se relacionan con el objetivo propuesto	Sí () No ()	
	Presenta evaluación y reporte de reacciones adversas	Sí () No ()	
	Indica las limitaciones del estudio o probable sesgo	Sí () No ()	
Aspectos éticos	Aprobado por un comité de ética	Sí () No ()	
	Indica consentimiento informado de los pacientes	Sí () No ()	
Total			20

** si no cumple, no son elegibles.

EVALUACIÓN	PREGUNTAS	% TOTAL
TOTAL	20	100%

Calificación _____

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Titulo	Realidad problemática	Objetivos	Variables	Metodología
<p>REVISIÓN DE INVESTIGACIONES SOBRE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS, COMO POTENCIAL FARMACOTERAPIA, EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</p>	<p>Indagar la evidencia actual disponible sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.</p>	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la evidencia actual disponible sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los medicamentos antidiabéticos que pueden ser usados como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. • Evaluar la calidad de los artículos seleccionados sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. • Analizar los resultados obtenidos en estudios observacionales y de intervención sobre el uso de los medicamentos antidiabéticos como potencial farmacoterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. 	<p>Año de publicación</p> <p>Lugar del estudio</p> <p>Tipo de diseño de estudio</p> <p>Conclusión sobre el tratamiento</p>	<p>Tipo: Investigación documental de tipo revisión sistemática</p> <p>Diseño: El presente trabajo consistió en una investigación documental de tipo revisión sistemática de corte transversal, enfoque cualitativo y descriptivo.</p> <p>Población y muestra: Conformada por todos los estudios primarios publicados en revistas indexadas</p> <p>Técnicas e instrumentos de recolección de datos: Parámetros de una revisión sistemática</p> <p>Métodos de análisis de investigación: Se procesaron y se analizaron los datos en Microsoft Excel y se realizaron cuadros de distribución y porcentaje.</p>

TERMINOLOGÍA BOOLEANA

Buscador	Método booleano
PubMed	<ul style="list-style-type: none">• ("Hypoglycemic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Hypoglycemic Agents/therapy"[Mesh]) AND "Alzheimer Disease"[Mesh]
Scholar Google	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemic Agents and Alzheimer Disease• "antidiabetic agent"and "alzheimer disease" and (treatment OR therapy) and "randomized study"
ScienceDirect	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemic agents and alzheimer's• Intranasal insulin and alzheimer's
Clinical Trial	<ul style="list-style-type: none">• Clinical trial AND insulin AND intranasal AND alzheimer• Metformin and alzheimer's clinical
EBSCO	<ul style="list-style-type: none">• "Alzheimer disease"+"antidiabetic agent"+"clinical trial"+treatment