









Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro y marcadores cognitivos en sujetos con enfermedad de Alzheimer

Brain Derived Neurotrophic Factor and cognitive markers in subjects with Alzheimer's disease

Naybí Prendes-Rivero^{1*} , Levis Verde-Corvo² , Belkis López-González³ , Iris Dany Carmentate-Rodríguez⁴ , Nivaldo B. Mesa-Hernández⁵ , María A. Robinson-Agramonte⁶ 

¹Hospital General Docente Iván Portuondo, Departamento de Medicina Legal. Artemisa, Cuba.

²Sede docente municipal de San Antonio de los Baños, Sección de Docencia e Investigación. Artemisa, Cuba.

³Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

⁴Hospital Infantil de Santi Spiritus, Universidad de Ciencias Médicas de Santi Spiritus, Santi Spiritus. Cuba

⁵Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

⁶Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: neuromary2018@gmail.com

Cómo citar este artículo

Prendes-Rivero N, Verde-Corvo L, López-González B, CARMENATE-RODRÍGUEZ ID, Mesa-Hernández NB, Robinson-Agramonte MA: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro y marcadores cognitivos en sujetos con enfermedad de Alzheimer. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5179>

Recibido: 19 de enero de 2023

Aprobado: 28 de agosto de 2023

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción: El factor neurotrófico derivado del cerebro es una neurotrofina moduladora de la neuroplasticidad de los procesos cognitivos. Estudios actuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer, muestran alteraciones en su señalización y biomarcadores.

Objetivo: Analizar la asociación entre los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro y marcadores cognitivos de sujetos con enfermedad de Alzheimer.

Material y Métodos: Se realizó estudio correlacional transversal en 64 adultos mayores distribuidos en tres grupos: grupo 1:16 controles, grupo 2:27 con deterioro cognitivo leve y grupo 3:21 con enfermedad de Alzheimer. Se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas y el método inmunoenzimático ELISA, Kit Promega Emax para determinar las concentraciones séricas del factor neurotrófico derivado del cerebro. El análisis estadístico incluyó las pruebas ANOVA de una vía, post-hoc Dunnett y el coeficiente de correlación de Pearson, $p < 0.05$.

Resultados: Los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro fueron menores en los grupos con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve. Los niveles del factor estaban correlacionados con la memoria episódica, la función ejecutiva y el funcionamiento cognitivo global en los pacientes con demencia Alzheimer. En el grupo con deterioro cognitivo leve, el factor neurotrófico correlacionó solamente con la función ejecutiva.

Conclusiones: En la enfermedad de Alzheimer, los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro disminuyen en asociación al deterioro cognitivo. Además, se sugiere a dicho factor vinculado a la disfunción del dominio ejecutivo, como potencial biomarcador de neuroplasticidad en la detección preclínica de dicha patología.

Introduction: The brain derived neurotrophic factor is a neurotrophin modulator of cognitive processes. Current studies in Alzheimer's disease patients show alterations in biomarkers at outlying levels.

Objective: To analyze the association between the serum brain-derived neurotrophic factor levels and the cognitive markers in Alzheimer's disease subjects.

Material and Methods: A correlational transversal study was conducted in subjects aged 64 years, distributed into three groups: group 1:16 controls, group 2:27 with mild cognitive impairment, and group 3:21 with Alzheimer's disease. A neuropsychological test battery, and the immunoenzymatic method (ELISA), Promega Emax Kit were applied to determine the serum brain-derived neurotrophic factor levels. The statistical analysis of data was performed using the one-way ANOVA test, the post-hoc Dunnett's test and the Pearson's correlation coefficient ($p < 0.05$).

Results: The serum brain-derived neurotrophic factor levels were lower in the groups with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The factor levels were correlated with the episodic memory, the executive functions, and the global cognitive function in Alzheimer's disease patients. In the mild cognitive impairment group, the serum brain-derived neurotrophic factor was only associated with the executive function.

Conclusions: The serum brain-derived neurotrophic factor levels diminish in association with cognitive impairment in Alzheimer's disease. Furthermore, this factor linked to the executive domain dysfunction is suggested as a potential biomarker of neuroplasticity in the preclinical detection of this pathology.

Palabras Claves:

Factor neurotrófico derivado del cerebro, memoria episódica, función ejecutiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer.

Keywords:

Brain derived neurotrophic factor, episodic memory, executive functions, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease.



INTRODUCCIÓN

Han transcurrido 115 años, desde que el eminente neurólogo Alois Alzheimer identificara la enfermedad que lleva su nombre.⁽¹⁾ La enfermedad de Alzheimer (EA) representa dos tercios del total de los casos con demencia, con una estimación global de más de 50 millones de personas afectadas; cifra que para 2050 pudieran sobrepasar los 130 millones.^(2,3,4)

Por definición, la EA es una enfermedad neurodegenerativa cerebral primaria, progresiva e irreversible, de etiología orgánica multicausal, que conlleva a un deterioro global de la personalidad y las funciones cognitivas, con pérdida de la capacidad funcional sin alteración de la conciencia.⁽⁵⁾ Los procesos cognitivos mediados por el hipocampo y la corteza prefrontal son los más vulnerables en esta enfermedad.⁽⁶⁾ Por consiguiente, el diagnóstico clínico de la EA puede alcanzar hasta 90 % de certeza, mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas específicas.⁽⁷⁾

En la última década, el diagnóstico de la EA presenta modificaciones significativas.⁽⁸⁾ Dubois y colaboradores, señalan tres etapas de la enfermedad: la preclínica; la prodrómica y la de demencia.⁽⁹⁾ Por otra parte, el Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer, (NIA-AA, siglas del inglés National Institute of Aging and Alzheimer's Association) define la EA mediante el uso de los biomarcadores; que permiten detectar daños cerebrales décadas antes de la aparición de los síntomas.^(10,11)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, siglas del inglés Brain Derived Neurotrophic Factor), es la neurotrofina más difundida y estudiada del Sistema Nervioso Central; regula la sobrevivencia, la diferenciación y la plasticidad neuronal.⁽¹²⁾ Estudios demuestran que las vías de señalización del BDNF se afectan en la EA; alterando así los procesos celulares de la memoria.^(13,14)

La literatura referente a la EA plantea dos hipótesis en cuanto a los niveles de expresión del BDNF: que la disminución del BDNF afecta los mecanismos de neuroplasticidad^(10,15,16) o que su incremento es un intento regenerativo compensatorio en la EA preclínica.⁽¹⁷⁾ Estudios del BDNF en la EA, reportan una reducción inicial de 21-30 %, que se incrementa a 40 % en el estadio severo.⁽¹⁶⁾

En la actualidad, no existen tratamientos farmacológicos curativos para la EA, ni biomarcadores con un efecto modificador en el diagnóstico.^(3,10,14,18) Por ello, desde la hipótesis que plantea la reducción del BDNF en la EA; la presente investigación tiene como **objetivo** analizar en pacientes cubanos, la posible asociación entre las funciones cognitivas y los niveles séricos del BDNF.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño y población de estudio

El presente estudio es de tipo correlacional-transversal que incluyó senescentes atendidos en el Departamento Comunitario de Salud Mental, municipio San Antonio de los Baños, Cuba; de febrero-2015 hasta agosto-2019.

El grupo de estudio estuvo constituido por 64 personas con edad superior a 65 años, sin antecedentes patológicos personales o detección de: hipotiroidismo, anemia, hipovitaminosis B12 y trastornos psiquiátricos o neurológicos que repercutieran en el rendimiento cognitivo. Dicho grupo se dividió según la evaluación clínica en tres grupos: grupo Control n=16, grupo DCL, deterioro cognitivo leve n=27 y grupo EA n=21.

Evaluación clínica

En primer lugar, se explicaron los objetivos de la investigación y se obtuvo el consentimiento informado. A continuación, se realizó una entrevista semiestructurada, un examen neurológico y estudios complementarios hemáticos, imagenológicos entre otros. Para descartar otras causas de afectación cognitiva y complementar el diagnóstico clínico, se aplicaron instrumentos clínicos estandarizados: la escala de Depresión Geriátrica, (GDS, siglas del inglés *Geriatric Depression Scale*) y de Hamilton para la ansiedad; la escala Clínica de Demencia, (CDR, siglas del inglés *Clinic Demetia Rating*), el cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer, (PFAQ, siglas del inglés *Pfeffer Functional Activities Questionnaire*).

Para la obtención de las variables cognitivas se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas que incluyó: el examen Mínimo del Estado Mental, (MMSE, siglas del inglés *Mini Mental State Examination*);⁽¹⁹⁾ la prueba de aprendizaje de listas de palabras y recuerdo diferido (SELVT, siglas del inglés *Spanish English Learning Verbal Test*);⁽²⁰⁾ la prueba de copia y recuerdo diferido de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth;⁽²¹⁾ la prueba del trazo parte B-A (TMT, siglas del inglés *Trial Making Test*).⁽²¹⁾ la prueba de fluidez verbal semántica para la categoría animales y fonológica para la letra f; la prueba Dígito Spam Verbal y la de cubos de Corsi.

Al concluir el diagnóstico clínico, se estratificaron los diferentes grupos de estudio según los criterios diagnósticos de Trastorno neurocognitivo menor y mayor debido a EA, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Psiquiátricos en su quinta edición, de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-V, siglas del inglés *Diagnostic Statistic Manual*)⁽²²⁾; del Instituto Nacional de Trastornos Comunicativos y Neurológicos e Infartos y la Asociación de Trastornos Relacionados a la EA, (NINCDS-ADDA, siglas del inglés, *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and AD Related Disorders Association*)⁽¹¹⁾ y la Clasificación Internacional de Enfermedades, edición No.10 (CIE-10).

Cuantificación sérica del BDNF

La cuantificación de los niveles de BDNF se realizó en suero de sangre total, extraída mediante punción venosa antecubital en la mañana y centrifugada a 1 800 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente; suero que se almacenó en tubos cónicos secos a -20 OC. El análisis del BDNF se realizó por el método inmunoenzimático, kit de ELISA (siglas del inglés *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) de doble sitio de anticuerpos, BDNF Emax Sistema de Inmunoensayo, Promega Emax, Madison, WI, USA. La concentración de BDNF se determinó por la intensidad del color a 450 nm utilizando un lector de microplaca SLT Spectra, SLT Instrumentos, Salzburg, Austria. Los valores se expresaron en ng/mL.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa StatSoft Inc. 2011. STATISTICA, versión.10; se presentaron en medias y derivaciones estándar con un nivel de significación de $p < .05$. Desde un inicio, se comprobó la distribución normal de la muestra mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. A continuación, se realizó la comparación de medias de las variables entre los grupos, a través de las pruebas de análisis de varianza de una sola vía y post hoc Dunnett. Para estimar la posible asociación entre el BDNF y los marcadores cognitivos, se halló el coeficiente de correlación de Pearson.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki.⁽²³⁾ y se aprobó por el Comité de Ética del Sectorial de Salud Municipal de San Antonio de los Baños. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes bajo la tutela de un familiar, los criterios de voluntariedad y confidencialidad. A las personas excluidas, se les mantuvieron los beneficios de la atención médica del equipo de trabajo

RESULTADOS

Datos demográficos

La comparación de medias mediante la prueba de ANOVA de una vía, evidenció diferencias para la edad, pero no para los años de estudio ni el género. El grupo más añoso fue el EA ($M=82,9$) y el menos calificado ($M=5,9$); con gravedad de la demencia leve en 66,7 %, moderado en 14,3 % y severo en 19 % (Tabla 1). con respecto a los controles.

Tabla 1. Caracterización demográfica según grupos de estudio				
Grupos	No. casos	Sexo F/M ^{*3}	Edad Media \pm DE ^{*4}	Años de estudio Media \pm DE
Control	16	9/7	73,5 \pm 7,6	8,8 \pm 5,4
DCL ^{*1}	27	13/14	78,0 \pm 7,3	6,5 \pm 2,7
EA ^{*2}	21	11/10	82,9 \pm 6,1	5,9 \pm 4,1
Valor p	-	.5	.001	.08

*1DCL: Deterioro Cognitivo Leve; *2EA: enfermedad de Alzheimer; *3F/M: femenino y masculino; *4M \pm DE: media más menos derivación estándar. ANOVA de una vía $p < .05$.

Marcadores cognitivos

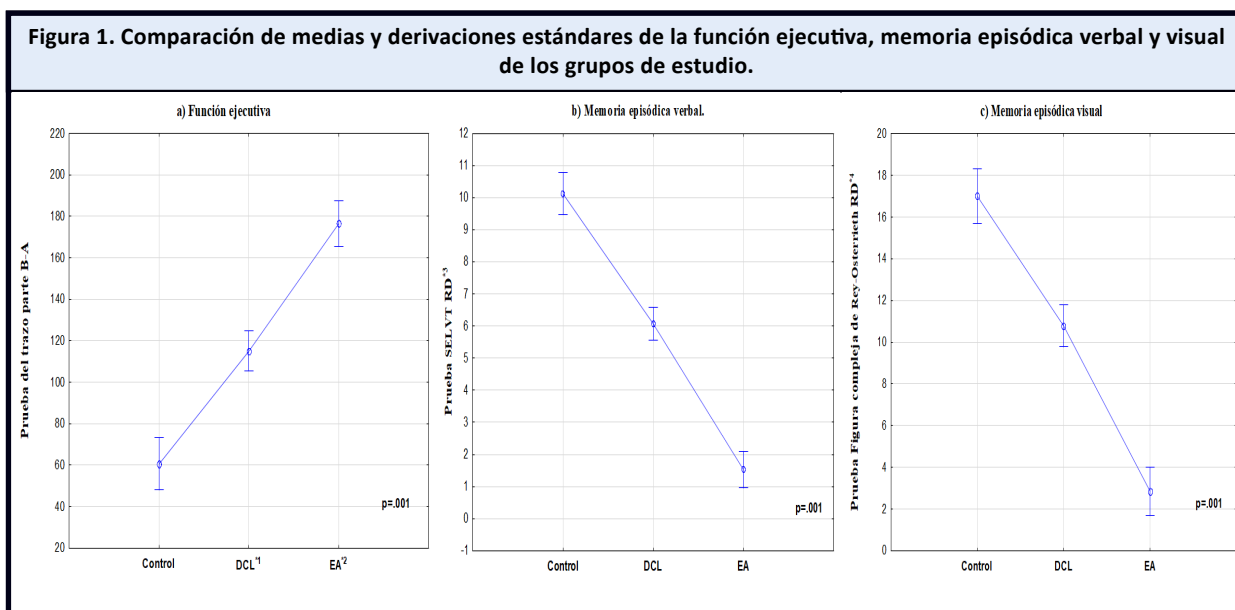
El análisis de comparación de grupos evidenció diferencias entre medias para todas las variables cognitivas, prueba de ANOVA de una vía y post hoc Dunnett $p < .05$. La diferencia más significativa la estableció el funcionamiento cognitivo global, MMSE; la memoria episódica, recuerdo diferido SELVT y copia Figura Compleja de Rey-Osterrieth; y la función ejecutiva, TMT-B-A, $p < .001$. (19,20,21) El grupo EA fue el de mayor deterioro en todos los dominios cognitivos, (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2. Comparación de medias y derivaciones estándares de variables cognitivas según grupos de estudio

Variables	Grupos (M±DE)*1			valor p*4
	Control (n=16)	DCL*2 (n=27)	EA*3 (n=21)	
MMSE*5	27,8±1,5	24±0,7	20±2,3	.001
PALP-RI*6	35,8±2,8	3,8±3,9	15,6±4,1	.01
PALP-RD*6	10,1±1,4	6,1±1,2	1,5±1,3	.001
Fig Rey-RI*7	32,2±1,3	31,4±1,6	14,2±3,5	.01
Fig Rey-RD *7	17,1±2,4	10,8±2	2,8±3,4	.001
TMT B-A*8	60,6±26,3	115±27,9	176,6±20,2	.001
Dígitos progresión	4,9±0,6	4,3±0,4	3±0,3	.01
Cubos de Corsi	4,6±0,6	4,2±0,6	2,5±0,5	.02
FV Fonológica*9	8,2±2,6	7,5±2,3	5,1±0,8	.01
FV Semántica*9	14,1±3,2	12,6±2	6,5±1,5	.03

*1M±DE: media±derivación estándar; *2DCL: deterioro cognitivo leve; *3EA: enfermedad de Alzheimer; *4 valor p de ANOVA: análisis de la varianza (siglas del inglés: *analysis of variance*); *5MMSE:miniexamen del estado mental(siglas del inglés *mini mental state examination*); *6PALP-RI y RD: prueba de aprendizaje de lista de palabras recuerdo inmediato y diferido; *7Fig Rey-RI y RD: prueba copia de Figura compleja de Rey recuerdo inmediato y diferido; *8TMT-B-A: *Trial Making Test part B-A* (siglas del inglés prueba del trazo partes A, B, B-A); *9 prueba de fluidez verbal fonológica y semántica. Prueba de ANOVA de una vía, p<.05.

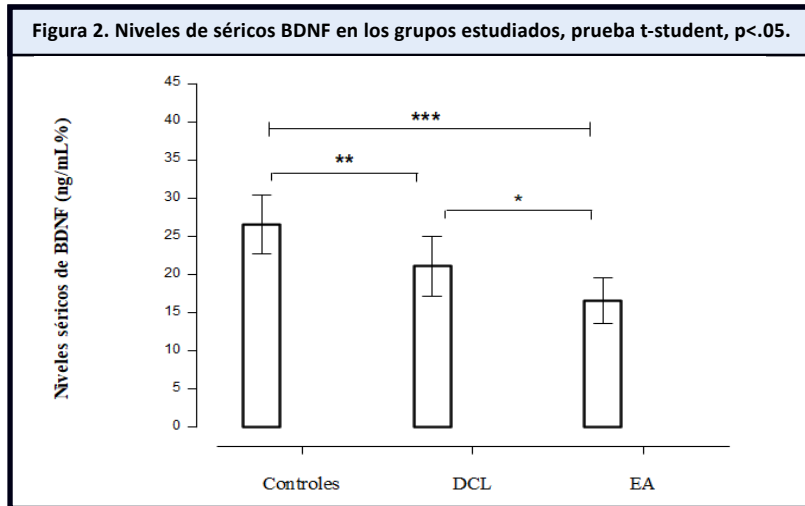
Figura 1. Comparación de medias y derivaciones estándares de la función ejecutiva, memoria episódica verbal y visual de los grupos de estudio.



*1DCL: deterioro cognitivo leve; *2EA: enfermedad de Alzheimer; *3SELVT RD: Prueba de aprendizaje de listas de palabras y recuerdo diferido (siglas del inglés *Spanish English Verbal Learning Test*); *4Figura Compleja de Rey-Osterrieth Prueba y recuerdo diferido. ANOVA de una vía, p. 001.

Niveles séricos de BDNF

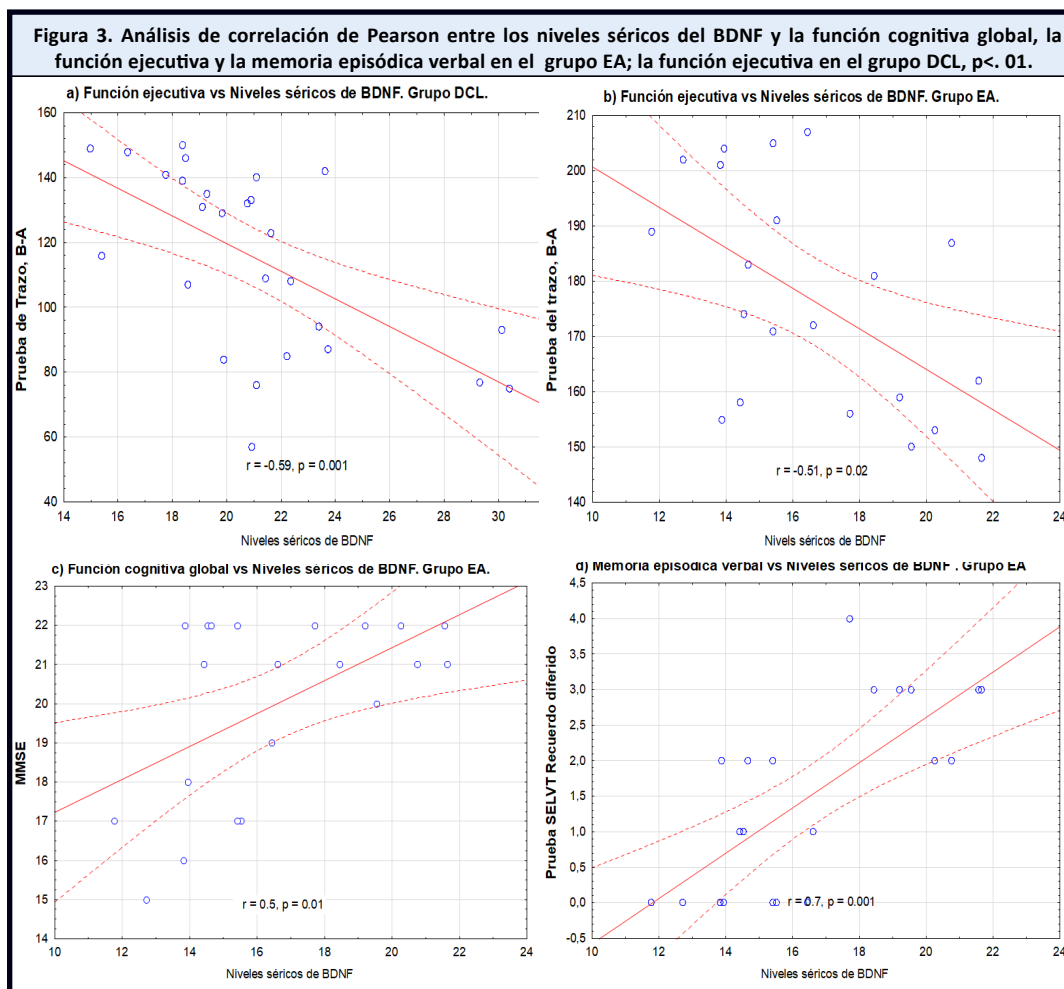
La comparación de medias de los grupos mostró diferencias muy significativas para la cuantificación de los niveles séricos de BDNF; p=.001, pruebas de ANOVA de una vía y post hoc Dunnett. El grupo con demencia EA (M±DE=16,5±2,8ng/ml) evidenció la menor media de BDNF, que contrastó con la del grupo DCL (M±DE=21,1±3,9 ng/mL) y el grupo control (M±DE=26,5±3,8 ng/mL). Fue más significativa la diferencia de medias entre el grupo control sano y el grupo de riesgo o DCL, p=.01; que entre los grupos DCL y EA, p=.05, Figura 2. Por otra parte, no se observaron diferencias de los niveles séricos del BDNF según el género, femenino de (M±DE=22,5±5,3ng/mL) y masculino de (M±DE=20,6±4,3ng/mL), p=.05.



BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro (siglas del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*); DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; *p<.05, **p<.01 y ***p<.001.

Correlación entre los niveles séricos de BDNF y marcadores cognitivos

Para demostrar la asociación entre los niveles séricos de BDNF y los marcadores cognitivos en los grupos de estudio, se realizó la prueba de correlación de Pearson. En el grupo EA, correlacionaron con el BDNF las variables cognitivas funcionamiento cognitivo global $r=0.5$; $p=0.02$; la función ejecutiva $r=-0.51$, $p=0.02$; y la memoria episódica verbal $r=0.7$; $p=0.001$, Figura 3 b-d. Sin embargo, en el grupo DCL solo la función ejecutiva correlacionó con el BDNF, $r=-0.59$, $p=0.001$, Figura 3a; con un mayor efecto inclusive que en el grupo EA. La mayor correlación de todas se observó en el grupo EA, entre el BDNF y la memoria episódica verbal.



DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; MMSE: miniexamen del estado mental (siglas del inglés *mini mental state examination*); SELVT RD: Prueba de aprendizaje de listas de palabras recuerdo diferido (siglas del inglés *Spanish English Verbal Learning Test*); BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro (siglas del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*). Nota: DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; MMSE: miniexamen del estado mental (siglas del inglés *mini mental state examination*); SELVT RD: Prueba de aprendizaje de listas de palabras recuerdo diferido (siglas del inglés *Spanish English Verbal Learning Test*); BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro (siglas del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra los primeros resultados obtenidos en Cuba de asociación del BDNF con marcadores cognitivos en la EA. Estos apoyan la hipótesis que plantea la expresión reducida del BDNF periférico en dicha enfermedad;⁽¹⁵⁾ y concuerdan con un meta-análisis de cincuenta estudios que señala la EA tardía, como estadio más significativo para dicha reducción.⁽¹⁵⁾ Otra investigación considera que la disminución del BDNF en la EA, se relaciona con su participación en los procesos de regulación epigenética.⁽²⁴⁾ Amidfar y colaboradores plantean, que la disminución de la síntesis de BDNF ocurre debido a la agregación de A β cerebral.⁽¹³⁾

En contraposición, investigadores reportan el incremento de los niveles séricos de BDNF en la EA.^(17,25) Weinstein y colaboradores, revelan que este aumento puede alcanzar 33 %, como un posible factor protector ante la enfermedad.⁽²⁵⁾ Mientras Angelucci y colaboradores, atribuyen la sobrerregulación de su producción en respuesta al acúmulo del péptido A β .⁽¹⁷⁾

Recientes estudios apoyan la potencialidad del BDNF sérico como biomarcador sanguíneo;^(10,14,18) Mori y colaboradores, demuestran la correlación positiva del factor con los niveles del A β 42 del líquido cefalorraquídeo y la atrofia del lóbulo temporal medial.⁽¹⁰⁾ No obstante, los biomarcadores sanguíneos reconocidos en la EA son el A β 42 del líquido cefalorraquídeo y la tau, su detección es muy costosa e invasiva.⁽¹¹⁾ Por ello, se impone la búsqueda de marcadores neurobiológicos como el BDNF, para la intervención preclínica en la EA. Sin embargo, la variabilidad de los niveles séricos de BDNF entre los individuos dificulta el establecimiento de valores medios en la población sana.⁽¹⁵⁾ Quizás, una solución sería medir el rango de disminución del BDNF sérico de forma personalizada.

Correlación entre los niveles séricos de BDNF y marcadores cognitivos en la EA

La bibliografía internacional sugiere una asociación positiva entre los niveles séricos de BDNF y el funcionamiento cognitivo en la EA.^(10,15,16) En el trabajo actual, en el grupo con EA presentó la mayor correlación con el factor la memoria episódica verbal, seguido por el funcionamiento cognitivo global y la función ejecutiva. A diferencia de Seo y colaboradores, que señalan como posible predictor de la EA la asociación de la memoria episódica visuoespacial con el acúmulo de proteína tau.⁽⁶⁾ De forma análoga Hiroyuki y colaboradores, en 4 463 adultos mayores con DCL identificaron al BDNF como factor de riesgo de DCL asociado a la edad; pero en asociación con la memoria inmediata verbal y de trabajo.⁽²⁶⁾ En el presente estudio en los sujetos de riesgo o DCL, solo se asoció el BDNF con la función ejecutiva y la edad. Por lo que se sugiere, el potencial efecto predictor en la EA de la asociación de los niveles séricos del BDNF con el desempeño del dominio ejecutivo.

A su vez, un estudio longitudinal de dos años señala la disminución significativa del BDNF sérico en individuos con DCL persistente.⁽²⁷⁾ Laske y colaboradores, describen al BDNF sérico como un predictor de la rapidez evolutiva al deterioro cognitivo.⁽²⁸⁾ Por otro lado, Jasmine y colaboradores, refieren la baja asociación de esta neurotrofina con el deterioro cognitivo en la EA en 912 individuos adultos mayores a lo largo de 10 años.⁽²⁹⁾

Según un estudio, la pérdida sináptica tiene mayor correlación con el deterioro cognitivo que las patologías A β o tau en la EA.⁽¹³⁾ Es por ello que en dicha enfermedad, para restablecer el balance de la neurodegeneración a la neuroregeneración, la reparación sináptica mediada por el BDNF sería estrategia terapéutica a considerar.^(12,14) No obstante, el uso clínico de factores neurotróficos recombinantes es limitado por su pobre permeabilidad de la barrera hematoencefálica y severos efectos adversos.⁽¹⁸⁾

Por último, se señala como limitación del estudio el tamaño muestral no representativo; y se recomienda en futuros estudios el enfoque multidisciplinario del rol del BDNF en los procesos neurodegenerativos de la EA.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que la asociación de la disminución de los niveles séricos del BDNF al deterioro del funcionamiento cognitivo global, la memoria episódica verbal y la función ejecutiva en la EA son expresiones del desequilibrio de los procesos de plasticidad neuronal en esta enfermedad. Además, se señala como potencial biomarcador preclínico de neuroplasticidad en la EA, al dominio ejecutivo asociado al BDNF. .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer A, Schnitzlein H, Murtagh F. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". Clin Anat [Internet]. 1995 [Citado 16/01/2021];8(6):429-31. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1002/ca.980080612>
2. Villain N. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. Semin Neurol [Internet]. 2019 [Citado 16/01/2021];39(2):213-26. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1055/s-0039-1681041>
3. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [Citado 16/01/2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris>
4. Reymond Vasconcelos AG, Gispert Abreu EA, Llibre Rodriguez JJ, Castell-Florit Serrate P, Bosch Bayard RI, Zayas Llerena T. Percepción de las demencias y la intersectorialidad en el contexto del Policlínico Docente Playa. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2019 [Citado 16/01/2021];45(1):1128. Disponible en: [https://www.scielosp.org/article/rcsp/2019.v45n1/e1128/#;45\(1\):1128](https://www.scielosp.org/article/rcsp/2019.v45n1/e1128/#;45(1):1128)

5. Prendes-Rivero N, Verde C, López-González B, De los Ángeles M, Mesa NB. Efectos neuroplásticos de la depresión en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Hospital Psiquiátrico de la Habana* [Internet]. 2021 [Citado 16/01/2021];18(2). Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/184>
6. Seo E, Lim H, Yoon H-J, Choi K, Lee J, Park J. Visuospatial memory impairment as a potential neurocognitive marker to predict tau pathology in Alzheimer's continuum. *Alz Res Therapy* [Internet]. 2021 [Citado 16/01/2021];13:167. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00909-1>
7. García A, Stögmann E, Lehrner J. Predicción neuropsicológica de la demencia utilizando la batería de pruebas neuropsicológicas de Viena: un estudio retrospectivo. *Brain disorders* [Internet]. 2022 [Citado 16/01/2021];5:100028. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2021.100028>
8. Hameed S, Fuh J, Senanarong V, Ebenezer E, Looi I, Dominguez J, et al. Role of Fluid Biomarkers and PET Imaging in Early Diagnosis and its Clinical Implication in the Management of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep* [Internet]. 2020 [Citado 16/01/2021];4:21–37. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3233/ADR-190143>
9. Dubois B. The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2018 [Citado 16/01/2021];62(3):1059-66. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3233/JAD-170536>
10. Mori Y, Tsuji M, Oguchi T, Kasuga K, Kimura A, Futamura A, et al. Serum BDNF as a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease: Verification Through Assessment of Serum, Cerebrospinal Fluid, and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [Citado 16/01/2021];12:653267. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3389/fneur.2021.653267>
11. Jack C, Bennett D, Blennow K, Carrillo M, Dunn B, Haeberlein B, et al. NIAAA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2018 [Citado 16/01/2021];14(4):535-62. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
12. Azmán K, Zakaria R. Avances recientes sobre el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en las enfermedades neurodegenerativas. En *J Mol Ciencia* [Internet]. 2022 [Citado 16/01/2021];23:6827. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23126827>
13. Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci* [Internet]. 2020 [Citado 16/01/2021];257:118020. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020>
14. Hashem A, Ashraf G, Maqbool T. Clinical relevance of biomarkers, new therapeutic approaches, and role of post-translational modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 [Citado 16/01/2021];14:977411. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.977411>
15. Ng TK, Ho R, Tam W, Kua E, Ho R. Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels in patients with Alzheimer's disease (AD): a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [Citado 16/01/2021];20:257. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3390/ijms20020257>
16. Mizoguchi Y, Yao H, Imamura Y. Los niveles más bajos del factor neurotrófico derivado del cerebro están asociados con el deterioro de la memoria relacionado con la edad en adultos mayores que viven en la comunidad: el estudio Sefuri study. *Scientific reports* [Internet]. 2020 [Citado 16/01/2021];10(16442). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73576-1>
17. Angelucci F, di Iulio F, Ciaramella A, Salani F, Colantoni L. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment patients are characterized by increased BDNF serum levels. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2010 [Citado 16/01/2021];7(1):15-20. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0278-5846\(13\)00270-4/rf0005](http://refhub.elsevier.com/S0278-5846(13)00270-4/rf0005)
18. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration* [Internet]. 2022 [Citado 16/01/2021];11:4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
19. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* [Internet]. 1975 [Citado 16/01/2021];12(3):189-98. Disponible en: [http://www.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://www.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
20. Schmidt M. *Rey Auditory-Verbal Learning Test* [Internet]. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996 [Citado 16/01/2021]. Disponible en: http://www.doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1153
21. Visser P, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* [Internet]. 2006 [Citado 16/01/2021];67(7):1201-7. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1212/01.wnl.0000238517.59286.c5>

22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 ed [Internet]. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013 [Citado 16/01/2021]. Disponible en: <http://repository.poltekkeskaltim.ac.id/657/1/pdf>
23. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Francia: Asociación Médica Mundial; 2013 [Citado 16/01/2021]. Disponible en: http://www.uchile.cl/documentos/declaracion-de-helsinki-2013_76961_14_4053.pdf
24. Gao X, Chen Q, Yao H, Tan J, Liu Z, Zhou Y, et al. Epigenetics in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 [Citado 16/01/2021];14:911635. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3389/fnagi.2022.911635>
25. Weinstein G, Choi S, Preis S, Chen T, Vorgas D, Au R, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: The Framingham Heart Study. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 [Citado 16/01/2021];71:55-61. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4781>
26. Hiroyuki S, Takeh, Daisuke Y, Kota T, Yuya K, Sangyoon L, et al. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2014 [Citado 16/01/2021];6:69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782766/>
27. Diniz B, Reynolds C, Begley A, Dew M, Anderson S, Lotrich F, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014 [Citado 16/01/2021];49:96-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.004>
28. Laske C, Hoffmann N, Stransky E, Straten G. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *The international journal of neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 [Citado 16/01/2021];14:399-404. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1017/S1461145710001008>
29. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Tamara Harris T, Satterfield S, Rosano C, Yaffe K. The Associations between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Potential Confounders and Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *PLoS One* [Internet]. 2014 [Citado 16/01/2021];9(3):e91339. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091339>

Financiamiento

La investigación no contó con ningún financiamiento externo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés que afecten la objetividad en la interpretación de la investigación.

Contribución de autoría

Naybí Prendes-Rivero: Concepción y diseño del trabajo, recolección/obtención de resultados, análisis e interpretación de los datos, aporte de pacientes o material de estudio, redacción, revisión crítica del manuscrito.

Levis Verde-Corvo: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión crítica del manuscrito.

Belkis López-González: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión crítica del manuscrito.

María Á. Robinson-Agramonte: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión crítica del manuscrito.

Nibaldo B. Mesa-Hernández: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión crítica del manuscrito.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.