

El A-B-C de la investigación en neurociencias del envejecimiento del PARI-HD

Rodríguez-Araña, Sofía

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

sofialerodarana@gmail.com | 0000-0002-0411-8431

Oviedo, Diana

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

doviedo@indicasat.org.pa | 0000-0003-1987-5205

Santos, Luis

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

guimej2022@gmail.com | 0009-0003-9536-0374

Rangel, Giselle

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

grangel@indicasat.org.pa | 0000-0001-6825-3803

Villarreal, Alcibiades

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

avillarreal@indicasat.org.pa | 0000-0002-6684-0593

Tratner, Adam

Florida State University

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

atratner@fsu.edu | 0000-0003-2439-4289

Britton, Gabrielle

CEVAXIN

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

gabrielle.britton@cevaxin.com | 0000-0002-1758-2495

Pauli-Quirós, Elianne

INDICASAT-AIP

Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

psic.espq@gmail.com | 0000-0002-3285-7805

Liu, Marisol

Universidad Católica Santa María La Antigua
Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

Jaén, Ana Paula

Universidad Católica Santa María La Antigua
Ciudad de Panamá, Rep. Panamá

Abstract

In Panama, by 2020 adults aged 60 and older represented 12.4% of the population, and by 2050 it is projected to reach 24%. Despite this demographic increase, research on the key risk factors associated with aging has been limited in the Latin American and the Caribbean. This symposium brings together the latest findings from the Panama Aging Research Initiative – Health Disparities (PARI-HD), approaching various aspects of aging in Panama. Modifiable and non-modifiable risk factors for Alzheimer’s disease (AD) are studied, particularly the ApoE4 allele, which has been linked to increased vulnerability and severity of viral infections such as hepatitis C, herpes simplex, HIV, and SARS-CoV-2.

PARI-HD also studies the relationship between blood-based biomarkers and cognitive function in older Panamanian adults to identify predictors of cognitive decline and neurodegenerative diseases such as AD. The combination of blood and cerebrospinal fluid biomarkers with brain imaging improves diagnostic accuracy, although its implementation poses bioethical and logistic challenges in resource-limited settings.

Given future possible health crises, the need for accessible alternatives that consider emotional, physical, and cognitive domains of older adults arise. Since pharmacological treatments for AD are limited, non-pharmacological interventions and teleneuropsychological evaluations surge as promising tools to preserve and improve quality of life, adapting primary care to local contexts and scientific progress.

Keywords: Aging, Biomarkers, Alzheimer’s disease, Pathogens, Non-pharmacological Interventions.

Resumen

En Panamá, para 2020 las personas mayores de 60 años representaban el 12,4% de la población, y se proyecta que alcanzarán el 24% para el 2050. A pesar de este incremento demográfico, la investigación sobre los factores de riesgo asociados al envejecimiento ha sido limitada en la región. Este simposio reunió los avances del grupo Panama Aging Research Initiative – Health Disparities (PARI-HD), que aborda distintos aspectos del envejecimiento en el país. Se estudian los factores de riesgo modificables y no modificables de las demencias, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA), como el alelo ApoE4

como un factor de riesgo genético que incrementa la vulnerabilidad y severidad frente al SARS-CoV-2, así como frente a otras infecciones virales.

El PARI-HD investiga la relación entre biomarcadores en sangre y la función cognitiva en adultos mayores panameños, con el fin de identificar predictores del deterioro cognitivo y de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. La combinación de biomarcadores en sangre, líquido cefalorraquídeo e imágenes cerebrales mejora la precisión diagnóstica, aunque su implementación plantea retos éticos y logísticos en contextos de recursos limitados.

Ante la posibilidad de futuras crisis sanitarias, se enfatiza la necesidad de alternativas accesibles que consideren las dimensiones emocionales, físicas y cognitivas de las personas mayores. Dado que los tratamientos farmacológicos para la EA son aún limitados, las intervenciones no farmacológicas y las evaluaciones neuropsicológicas remotas surgen como herramientas prometedoras para preservar y mejorar la calidad de vida, adaptando la atención a las realidades locales y al progreso científico.

Palabras claves: Envejecimiento, Biomarcadores, Enfermedad de Alzheimer, Patógenos, Intervenciones no farmacológicas.

1. INTRODUCCIÓN

En Panamá, las personas mayores de 60 años representan el 12.4% de la población, y se estima que esta proporción alcanzará el 24% en 2050, reflejando un envejecimiento acelerado. A pesar de ello, la investigación sobre los factores biológicos, sociales y clínicos del envejecimiento ha sido limitada. En respuesta, surgió la Iniciativa de Investigación en Envejecimiento en Panamá–Disparidades en Salud (PARI-HD), dedicada a estudiar los determinantes de la salud cognitiva y del envejecimiento funcional en la población panameña.

Aunque el envejecimiento varía entre individuos, la edad sigue siendo el principal factor de riesgo para el deterioro cognitivo y las demencias, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente, más de 55 millones de personas viven con demencia en el mundo, una cifra que podría alcanzar los 150 millones para 2050, con un impacto particularmente alto en América Latina y el Caribe debido a limitaciones diagnósticas, de atención médica e investigación [1]. Además de la edad y las enfermedades crónicas, la genética también influye. Estudios recientes muestran que el alelo ApoE4, de la apolipoproteína E, se asocia con mayor susceptibilidad a infecciones virales como hepatitis C, herpes simple, VIH y COVID-19, sugiriendo una interacción entre genética e inmunidad.

La investigación local también explora biomarcadores sanguíneos asociados a la EA para

avanzar hacia diagnósticos más tempranos y accesibles. En este simposio se presentaron hallazgos sobre ApoE, exposición a patógenos y biomarcadores, así como la necesidad de protocolos éticos adaptados al contexto panameño para la comunicación de resultados. Asimismo, se destacaron nuevas líneas de trabajo en intervenciones no farmacológicas y el uso de tecnología para promover un envejecimiento saludable y digno en Panamá.

1. Asociaciones del Riesgo: ApoE y Patógenos en la neurodegeneración

A. La contribución de la ApoE al envejecimiento saludable y a la enfermedad

En los últimos años ha tomado relevancia la identificación de factores modificables y no modificables asociados al riesgo y progresión de enfermedades neurodegenerativas. Entre los factores genéticos no modificables, el gen de la apolipoproteína E (ApoE) destaca como el más estudiado en la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica, debido a su participación en el metabolismo lipídico y los procesos de reparación neuronal [2]. ApoE presenta tres isoformas principales ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$): el alelo $\epsilon 4$ es el principal factor genético de riesgo para la EA de inicio tardío; el $\epsilon 3$ se asocia con un perfil neutro o incluso protector; y el $\epsilon 2$ muestra efectos variables dependiendo del contexto poblacional.

En Panamá, estudios han demostrado que portar el alelo $\epsilon 4$ aumenta hasta cinco veces el riesgo de deterioro cognitivo leve y EA, además de asociarse con menor rendimiento en cognición global, así como en memoria y funciones ejecutivas, independientemente del diagnóstico clínico [3]. Aunque la frecuencia del $\epsilon 4$ en Panamá varía con respecto a otras regiones, su impacto sobre la cognición es igualmente relevante, posiblemente modulado por factores ambientales, educativos y sociales. Estos hallazgos subrayan la necesidad de modelos de envejecimiento adaptados al contexto latinoamericano que integren genética, biomarcadores y determinantes sociales de la salud, con el fin de promover un envejecimiento saludable en la región.

B. Infecciones y función cognitiva: evidencias desde la población adulta mayor en Panamá

La hipótesis infecciosa de la EA propone que diversos virus, bacterias, parásitos y hongos pueden actuar como desencadenantes o moduladores de los procesos neurodegenerativos [4]. Infecciones sistémicas pueden inducir respuestas inflamatorias persistentes en el sistema nervioso central, favoreciendo la agregación de β -amiloide ($A\beta$) y la hiperfosforilación de tau, y un ciclo de inflamación y daño neuronal progresivo [5]. Además, se ha planteado que tanto $A\beta$ como tau podrían desempeñar funciones antimicrobianas adaptativas que se desregulan con el envejecimiento, especialmente cuando la capacidad inmunitaria de la microglía disminuye.

En Panamá, un estudio retrospectivo examinó la relación entre exposición a patógenos y función cognitiva en adultos mayores [6]. La muestra incluyó 96 personas con deterioro

cognitivo y 69 sin deterioro (2011-2015). Se determinaron anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Treponema pallidum*, HSV-1, citomegalovirus, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae*, junto con biomarcadores inflamatorios. La seropositividad múltiple fue significativamente mayor en el grupo con deterioro cognitivo, incluso tras ajustar por edad, sexo, educación y estatus socioeconómico. Además, una mayor carga infecciosa se asoció con niveles elevados de IL-6, TNF- α , CRP y sVCAM-1, correlacionados con peor desempeño cognitivo.

Un análisis complementario del estudio PARI-HD en 182 adultos mayores cognitivamente sanos confirmó que la exposición acumulada a HSV-1, *C. pneumoniae* y *T. gondii* se relacionaba con menor rendimiento en memoria y atención [7]. Además, evidencia experimental mostró que la coestimulación con LPS y A β activa el inflamasoma NLRP3, aumentando IL-1 β y respaldando la existencia de un mecanismo inmunoinflamatorio común entre infecciones por bacterias Gram+ y elementos característicos en la EA. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la exposición crónica a patógenos puede constituir un factor ambiental relevante en el deterioro cognitivo y la EA. Esto podría tener particular relevancia en contextos como el panameño y latinoamericano, donde las infecciones persistentes y la carga inflamatoria sistémicas son prevalentes, lo que refuerza la necesidad de estrategias preventivas integradas en la salud pública y envejecimiento saludable.

2. Biomarcadores y Bioética: Perspectivas para un futuro más preciso y más humano

A. Marcadores biológicos sanguíneos se asocian con la función cognitiva en adultos mayores panameños sin deterioro

El envejecimiento poblacional en América Latina y el Caribe ha incrementado la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), lo que impulsa la búsqueda de biomarcadores sanguíneos de riesgo y progresión como herramientas costo-efectivas y no invasivas para reducir su impacto individual y social [8]. En este estudio se examinó la relación entre biomarcadores y función cognitiva en 468 adultos mayores panameños sin demencia (edad media = 69.9 años; 76.3% mujeres) de la cohorte PARI-HD. Un subgrupo de 276 participantes aportó muestras en ayunas para cuantificar α 2-macroglobulina (α 2M), interleucina-5 (IL-5), polipéptido pancreático (PP), amiloide- β 40 (A β 40), amiloide- β 42 (A β 42) y cadena ligera de neurofilamentos (NfL). El 25.7% presentó el genotipo APOE4, principal factor genético de riesgo para EA. La cognición se evaluó con una batería de nueve pruebas que abarcaron cognición global, atención, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales y velocidad de procesamiento.

Los análisis de regresión jerárquica revelaron asociaciones significativas entre biomarcadores

y dominios cognitivos, especialmente en aprendizaje verbal, memoria a largo plazo, funciones ejecutivas y lenguaje. El NfL mostró las relaciones más consistentes: niveles elevados se asociaron con peor rendimiento cognitivo, mientras que concentraciones bajas de A β 40/A β 42 sugirieron posible depósito amiloide. Las variables demográficas y clínicas explicaron entre el 15% y 19% de la varianza cognitiva, y los biomarcadores añadieron cerca del 5% adicional, un efecto modesto pero significativo. Estos hallazgos respaldan el potencial de los biomarcadores sanguíneos como herramientas accesibles y no invasivas para el tamizaje del riesgo cognitivo en países en desarrollo, integrando además factores inmunológicos, metabólicos y de estilo de vida relevantes en el contexto latinoamericano.

B. Implicaciones éticas y prácticas de la divulgación de resultados en estudios clínicos con personas mayores

La divulgación de resultados de biomarcadores en estudios sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) plantea importantes desafíos éticos y práctico. El avance del paradigma diagnóstico basado en biomarcadores abre la posibilidad de identificar la EA en etapas preclínicas, lo que obliga a definir con precisión cuándo y cómo comunicar esta información a participantes y pacientes [9]. El modelo biomédico evitó divulgar resultados para minimizar un posible impacto psicológico negativo. Sin embargo, estudios recientes muestran que la mayoría de los participantes desea conocer sus resultados, apelando a su autonomía y derecho a la información. Cuando la comunicación se realiza de forma clara, y empática, no se observan aumentos significativos en ansiedad o depresión. No obstante, estos hallazgos tienen una generalización limitada, ya que provienen principalmente de muestras con alta escolaridad y sin deterioro cognitivo.

Se propone un modelo ético de cinco pasos para la comunicación de biomarcadores: (1) evaluar la pertinencia de la prueba; (2) ofrecer educación previa y obtener consentimiento informado; (3) realizar la prueba en una cita separada; (4) comunicar los resultados con empatía y lenguaje accesible; y (5) brindar seguimiento para atender reacciones emocionales. Este enfoque busca equilibrar el respeto por la autonomía con la obligación de evitar daño psicológico.

En países de ingresos medios y bajos, como Panamá, los retos son mayores: el acceso a pruebas y tratamientos sigue siendo limitado; no existen protocolos ni legislación que garanticen la confidencialidad de los resultados; y las poblaciones locales continúan subrepresentadas en la investigación. Estas limitaciones subrayan la necesidad de protocolos culturalmente adaptados que integren educación, apoyo emocional y principios éticos contextualizados. Una divulgación ética y responsable debe promover la autonomía, la dignidad y el derecho a la información, fortaleciendo la confianza en la investigación y favoreciendo un modelo de atención centrado en la persona.

3. Conectados al futuro: adaptabilidad e intervenciones en tiempos inciertos

A. Conectando Futuros: Teleneuropsicología

La pandemia por COVID-19 provocó que los países tomen medidas re restrictivas como cuarentenas y aislamiento social de las personas. Estas medidas que alteraron el funcionamiento normal de las instituciones de salud, empresas y entornos sociales. Fue necesario adaptar y explorar alternativas que permitieran continuar brindando servicios esenciales para la población, particularmente en los sectores de salud mental. La teleneuropsicología se ha consolidado como una herramienta esencial para la evaluación y el tratamiento de personas con acceso limitado a servicios presenciales. Sin embargo, hay escasos estudios en América Latina, lo que resalta la necesidad de generar evidencia sobre su factibilidad y desarrollar datos normativos adaptados a las poblaciones locales. Desde PARI-HD se constituye el primer piloto en Centroamérica orientado a evaluar la viabilidad de un protocolo de teleneuropsicología y establecer datos normativos para adultos mayores panameños [10]. Se propone un estudio transversal derivado del proyecto Development and Validation of Teleneuropsychology Normative Data for Older Adults (FLOAT), con una muestra prevista de 150 participantes mayores de 50 años [11]. Los resultados preliminares confirman la factibilidad del protocolo, evidenciada por la disponibilidad de recursos, herramientas y aceptación por parte de los participantes. Este estudio pionero en Panamá y la región centroamericana resalta el potencial de la teleneuropsicología como alternativa viable y eficiente para la evaluación cognitiva en adultos mayores.

B. Iniciativa CUIDAR: Programa piloto de intervención multidominio para la prevención del deterioro cognitivo en adultos mayores en Panamá

La iniciativa CUIDAR es un programa piloto de intervención multidominio desarrollado en Panamá para prevenir el deterioro cognitivo en adultos mayores mediante estrategias no farmacológicas. Surge ante la eficacia limitada de los tratamientos farmacológicos, los cuales pueden aliviar síntomas, pero no prevenir la demencia. Su diseño se fundamenta en evidencia que indica que entre el 45% y 56% de los casos de demencia se relacionan con factores modificables como baja escolaridad, diabetes, hipertensión y aislamiento social[2]. El ensayo finlandés FINGER fue el primero en demostrar que las intervenciones multidominio pueden mejorar la cognición. En 2018, este enfoque se expandió globalmente a través del consorcio WW-FINGERS. Panamá forma parte de esta red y ha realizado el primer estudio piloto con 43 adultos entre 60 y 80 años, asignados aleatoriamente a tres grupos: control activo, intervención física y cognitiva, e intervención física. Los resultados mostraron mejoras en aprendizaje, memoria a largo plazo y habilidades visoespaciales, reducción de síntomas depresivos y mayor calidad de vida [12].

CONCLUSIONES

Este simposio del equipo PARI-HD refleja el compromiso de Panamá con la generación de conocimiento científico contextualizado sobre el envejecimiento y la salud cognitiva. Los hallazgos proteómicos, la influencia del alelo ApoE ϵ 4, la exposición a patógenos y los biomarcadores sanguíneos evidencian la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y sociales en la neurodegeneración, destacando la necesidad de modelos integradores adaptados a la realidad latinoamericana. Se subraya la importancia de avanzar en enfoques éticos y culturalmente sensibles para entrega de resultados de biomarcadores, fortaleciendo la autonomía de las personas mayores.

Además, la incorporación de estrategias como la teleneuropsicología y la iniciativa CUIDAR muestra la capacidad del equipo para adaptar herramientas diagnósticas e intervenciones preventivas a contextos con recursos limitados, manteniendo la calidad y accesibilidad. Estas líneas de investigación —que abarcan ciencia básica, ética e innovación— no solo buscan comprender los mecanismos del envejecimiento, sino también mejorar la calidad de vida de las personas mayores mediante la integración de ciencia, tecnología y principios éticos. Este enfoque multidisciplinario refuerza la visión de un envejecimiento saludable, activo y digno en Panamá.

Referencias

- [1] Global Burden of Disease, “Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study,” *BMJ*, p. e068208, Mar. 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-068208.
- [2] G. Livingston et al., “Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission,” *The Lancet*, vol. 404, no. 10452, pp. 572–628, Aug. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
- [3] D. C. Oviedo et al., “Apolipoprotein ϵ 4 Affects Multiple Domains of Neuropsychological Functioning in a Sample of Elderly Hispanics,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 82, no. s1, pp. S313–S319, June 2021, doi: 10.3233/JAD-200921.
- [4] Y. Rajesh and T.-D. Kanneganti, “Innate Immune Cell Death in Neuroinflammation and Alzheimer’s Disease,” *Cells*, vol. 11, no. 12, p. 1885, June 2022, doi: 10.3390/cells11121885.
- [5] M. Sochocka, B. S. Diniz, and J. Leszek, “Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe?,” *Mol Neurobiol*, vol. 54, no. 10, pp. 8071–8089, Dec. 2017, doi: 10.1007/s12035-016-0297-1.
- [6] G. A. Rangel et al., “The association of specific and cumulative exposure to infectious agents with cognitive impairment in older Hispanic adults,” *Journal of Alzheimer’s Disease Reports*, vol. 9, p. 25424823251361066, Jan. 2025, doi: 10.1177/25424823251361066.
- [7] B. Muñoz et al., “Relación de la exposición individual o múltiple en patógenos infecciosos, el desempeño cognitivo y biomarcadores inflamatorios en una muestra de personas mayores en Panamá,” presented at the XX Congreso APANAC 2025, Panama City, Panamá, Oct. 2025.
- [8] A. Hardy-Sosa et al., “Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review,” *Front. Aging Neurosci.*, vol. 14, p. 683689, Mar. 2022, doi: 10.3389/fnagi.2022.683689.

- [9] E. A. Largent, J. D. Grill, K. O'Brien, D. Wolk, K. Harkins, and J. Karlawish, "Testing for Alzheimer Disease Biomarkers and Disclosing Results Across the Disease Continuum," *Neurology*, vol. 100, no. 21, pp. 1010–1019, May 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000206891.
- [10] L. G. Santos, A. R. Perez-Lao, D. C. Oviedo, G. B. Britton, and G. E. Smith, "A Pilot Study to evaluate feasibility of a teleneuropsychological protocol in older adults in Panama and Florida," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 20, no. S3, p. e090965, Dec. 2024, doi: 10.1002/alz.090965.
- [11] L. G. Santos Mejía, D. C. Oviedo, A. Perez-Lao, G. B. Britton, and G. Smith, "A Teleneuropsychological Battery for Assessing Older Panamanian Adults: Protocol for a Cross-Sectional Pilot Feasibility Study," *JMIR Res Protoc*, vol. 14, p. e68520, Aug. 2025, doi: 10.2196/68520.
- [12] E. S. Pauli-Quirós et al., "Effects of a cognitive and physical intervention program in older adults in Panama," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 20, no. S3, p. e086255, Dec. 2024, doi: 10.1002/alz.086255.

Autorización y Licencia CC

Los autores autorizan a APANAC XVIII a publicar el artículo en las actas de la conferencia en Acceso Abierto (Open Access) en diversos formatos digitales (PDF, HTML, EPUB) e integrarlos en diversas plataformas online como repositorios y bases de datos bajo la licencia CC:

Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

Ni APANAC XX ni los editores son responsables ni del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en el artículo.