



## Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento

### Alzheimer's disease: update in prevention, diagnosis and treatment

Juan de Jesús Libre-Rodríguez<sup>1\*</sup> , Raúl Gutiérrez Herrera<sup>2</sup> , Milagros A. Guerra Hernández<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León, México.

<sup>3</sup>Sanatorio "San Juan de Dios". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [mguerra@infomed.sld.cu](mailto:mguerra@infomed.sld.cu)

#### Cómo citar este artículo

Libre-Rodríguez JJ, Gutiérrez Herrera R, Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; 21(3):e4702. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4702>

Recibido: 6 de Febrero del año 2022

Aprobado: 8 de Mayo del año 2022

#### RESUMEN

**Introducción:** En el mundo, 55 millones de personas viven con demencia. Se estima que este número se incrementará a 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050, a menos que se implementen intervenciones que permitan su prevención, retardar su comienzo, enlentecer o detener su progresión.

**Objetivo:** Actualizar sobre los cambios recientes en la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**Material y Métodos:** Revisión de la literatura sobre el tema, publicada entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de diciembre de 2021, que incluyó las bases de datos (PubMed/MEDLINE, EMBASE, Lilacs, SciELO y Cochrane CENTRAL, utilizando los términos "Alzheimer", OR "demencia", OR "deterioro cognitivo".

**Desarrollo:** Los gobiernos deben prepararse para un tsunami de demanda de servicios de salud como resultado del envejecimiento de la población mundial, la mejora de los diagnósticos, incluidos los biomarcadores y los tratamientos farmacológicos emergentes. La detección oportuna del deterioro cognitivo, el diagnóstico causal y el manejo adecuado de la entidad nosológica es crucial.

**Conclusiones:** Los sistemas de salud a nivel mundial deberían introducir evaluaciones de la función cognitiva para las personas mayores de 55 años, facilitados por la evolución en la ciencia de los biomarcadores, con la oportunidad de promover estrategias de reducción de riesgos. La existencia de factores de riesgo potencialmente modificables significa que la prevención de la demencia es posible mediante una estrategia de salud pública, con intervenciones claves que retrasen o desaceleren el comienzo del deterioro cognitivo y la demencia.

#### Palabras claves:

Demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, prevención, biomarcadores.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Worldwide, nearly 55 million people are living with dementia. It is estimated that this number will reach nearly 82 million in 2030 and over 152 million in 2050, unless the risk factors are identified and interventions are implemented to prevent, delay the onset, and slow or stop its progression.

**Objective:** To provide an update on recent changes in the epidemiology, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

**Material and Methods:** Bibliographic review of the literature on this subject published between January 1, 2012 and December 30, 2021 in PubMed/MEDLINE, EMBASE Lilacs, SciELO and Cochrane CENTRAL databases, using the terms " Alzheimer", OR "dementia", OR "cognitive impairment".

**Results:** The governments must prepare for a tsunami of demands for health services as a result of the world population aging and improve the diagnoses, including biomarkers and emerging pharmacological treatments. The timely detection of cognitive impairment, and the causal diagnosis and proper management of the nosological entity is crucial.

**Conclusions:** The health systems should introduce annual neurocognitive assessments on a global level for people over 55 years of age, facilitated by the development of biomarker science, with the opportunity to promote risk reduction strategies. The existence of potentially modifiable risk factors means that dementia can be prevented through the implementation of a public health strategy with key interventions that delay or slow down the onset of cognitive impairment and dementia.

#### Keywords:

Dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, prevention, biomarkers.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con características clínicas y neuropatológicas distintivas que se caracteriza por el depósito anormal en el cerebro de dos proteínas: la proteína  $\beta$  Amiloide relacionada con las Placas Amiloideas, una estructura ovoidea extracelular y la proteína Tau, relacionada con el llamado cambio u ovillo neurofibrilar, con localización intraneuronal.

Las demencias en general y la enfermedad de Alzheimer en particular se han convertido en un problema creciente en el orden médico, de salud pública, social y económico, particularmente en los países con una alta expectativa de vida como Cuba. En 2021, se estimaron en el mundo 55 millones de personas con demencia, esta cifra alcanzará 80 millones en 2030 y 152 millones de personas en 2050.<sup>(1)</sup> Aproximadamente, 0,5 % de la población mundial vive con demencia y este número se incrementará exponencialmente.

Las tasas globales de mortalidad atribuidas a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en los últimos diez años (44 %) son más del doble del aumento de las tasas de mortalidad por enfermedades cardíacas (21 %) durante ese mismo período. Durante los últimos 30 años (1990-2020), la prevalencia mundial de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias ha aumentado en más de 144 % y las muertes han aumentado en más de 184 %.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico sigue siendo un gran desafío a nivel mundial, ya que quienes buscan un diagnóstico a menudo experimentan largos tiempos de espera, si es que pueden recibir un diagnóstico. El estigma social, el autoestigma y el estigma relacionado con los médicos también exacerban lo que ya es un viaje difícil.

El 75 % de las personas que viven con demencia en todo el mundo, están sin diagnosticar, que equivale a 41 millones de personas.<sup>(3)</sup> Los sistemas de salud a nivel mundial deberían introducir evaluaciones anuales de la función cognitiva, para los mayores de 55 años, facilitados por la evolución en la ciencia de los biomarcadores, con la oportunidad de promover estrategias de reducción de riesgos.<sup>(2)</sup>

Los gobiernos deben prepararse para un tsunami de demanda de servicios de salud como resultado del envejecimiento de la población mundial, la mejora de los diagnósticos, incluidos los biomarcadores y los tratamientos farmacológicos emergentes.

El problema científico que origina la presente revisión, se relaciona con la necesidad de incrementar los conocimientos en el equipo de salud que permita el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo, su diagnóstico causal y el manejo adecuado de las demencias y la enfermedad de Alzheimer. El 40-50 % de las demencias fundamentalmente en los estadios leves o moderados, no se diagnostican, con un efecto negativo para la persona y su familia, al no recibir la atención adecuada.

El **objetivo** de la presente revisión es presentar aspectos actuales relacionados con la epidemiología y los factores de riesgo de las demencias y la enfermedad de Alzheimer, su etiopatogenia, sus criterios diagnósticos y estrategias de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó las bases de datos *PubMed/MEDLINE*, *EMBASE*, *Lilacs*, *SciELO* y *Cochrane CENTRAL*, utilizando los términos "Alzheimer", OR "demencia".

Se incluyeron en la búsqueda las bibliografías publicadas entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de diciembre de 2021.

Se recuperaron y revisaron por los autores un total de 1 422 artículos, de los cuales fueron seleccionados 124 revisiones sistemáticas, 104 metaanálisis y 9 publicaciones, realizadas por comisiones de expertos, por cumplir los criterios de inclusión. El resto fueron descartadas, por no cumplir criterios de inclusión, información no relacionada o relevante, abordar solo temáticas muy específicas, reportes relacionados con factores de riesgo, incluir ensayos clínicos no controlados o estudios observacionales. Se incluyen las referencias más representativas con los objetivos del artículo.

En esta revisión se consideraron las Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA).<sup>(4)</sup>

El protocolo de investigación para la redacción del artículo fue aprobado por el Consejo Científico y Comité de Ética de ambas instituciones participantes.

## DESARROLLO

### Las demencias como problema de salud

La mayoría de las personas con demencia, 66 % viven en los países en vías de desarrollo. La demencia es la primera causa de discapacidad en adultos mayores, y es la mayor contribuyente de dependencia, necesidades de cuidado, sobrecarga económica y estrés psicológico en el cuidador.<sup>(5)</sup> El 80 % de las personas mayores que necesitan cuidados permanentes son personas con demencia.

Los costos económicos de las demencias son superiores a los costos causados por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer combinados, aproximadamente, un trillón de dólares anuales a escala mundial, lo que significa, más de 1 % del producto interno bruto (PIB). Estos enormes costos que producen las demencias y el reto que representa el incremento del número de adultos mayores, producirán un cambio dramático en los sistemas de cuidado en todo el mundo.

De acuerdo con el reporte “Demencia: una prioridad de la salud pública”, realizado por la OMS y la Asociación Mundial de Alzheimer, América Latina y el Caribe, muestran la más alta prevalencia de demencia en el mundo y se estima un incremento de 346 % hasta 2050 en la región.<sup>(5)</sup> Quiere decir, que en 2020 aproximadamente 6 millones de personas de 65 años y más viven con demencia en América Latina, cifra que alcanzará los 16 millones en 2050.<sup>(5)</sup> Los países de Centroamérica y varios sudamericanos tendrán el mayor incremento en la prevalencia de la demencia. Los países de la región que menos sufrirán este fenómeno son Uruguay, Argentina y Cuba.<sup>(6)</sup>

La prevalencia de la demencia en Cuba es 10,2 % en las personas de 65 años y más, con una incidencia de 21 por 1 000 personas año, para este mismo grupo etario.<sup>(7)</sup> Ello significa, que aproximadamente 160 000 personas viven con demencia ( 1,5 % de la población cubana), cifra que alcanzará las 273 000 personas en 2040.

Los factores de riesgos de demencia pueden ser modificables y no modificables. Entre los factores de riesgo no modificables de demencia figuran los polimorfismos genéticos, la edad, el sexo, la raza o etnicidad y los antecedentes familiares. La edad es el principal factor de riesgo no modificable de demencia, el riesgo se duplica cada 5 años después de los 65 años, con 1-2 % entre 65-69 años y 35-40 % por encima de los 85 años. El 80 % de las demencias se diagnostican después de los 75 años.<sup>(8,9)</sup>

La historia familiar de demencia incrementa en tres veces el riesgo. Los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y en familias muestran que los factores genéticos explican 40 % del riesgo de EA en la población.<sup>(10)</sup>

El último reporte de la Comisión *Lancet* sobre prevención, intervención y cuidados en demencia concluyó que la modificación de 12 factores de riesgo durante el curso de la vida pudiera prevenir o demorar el comienzo de 40 % de los casos de demencia.<sup>(8)</sup>

A los nueve factores señalados en el reporte anterior de esta Comisión en 2017: *Diabetes Mellitus*, hipertensión arterial, obesidad en la edad media, inactividad física, depresión, tabaquismo, bajo nivel educativo, pérdida de la audición y aislamiento social, se añaden tres nuevos factores que se asocian con una reducción de 6 % de todos los casos de demencia: trauma craneal en la edad media de la vida, consumo excesivo de alcohol (más de 21 unidades por semana) en la edad media y la contaminación ambiental en la edad tardía.

Los nueve primeros factores de riesgo citados se asocian con una reducción de 34 % de todos los casos de demencia.<sup>(8)</sup> Los factores asociados con la mayor proporción de casos de demencia en la población se relacionan con baja educación en la edad temprana, pérdida de la audición en la edad media y fumar en la edad avanzada de la vida (7 %, 8 %, y 5 %, respectivamente).

Ello quiere decir, que existen factores protectores: dieta saludable, educación, actividad física, estimulación cognitiva, así como actividad y soporte social.

### Genética y neuropatología

La genética y la causa de la EA son complejas y no se conocen por completo. El riesgo de EA atribuible a factores genéticos se estima en 70 %. Se conoce que la EA es el resultado de una interacción de factores genéticos y ambientales. Como resultado de esta interacción, el riesgo de EA para cualquier individuo, está dado por: 1- los genotipos de cada uno de los genes causantes de EA; 2- exposición al riesgo ambiental; y 3- efectos modificadores no específicos (ejemplo, reserva cognitiva, capacidad de reparación y plasticidad cerebral).

La EA autosómica dominante familiar es rara (<1 %), suele manifestarse por lo general con un inicio temprano (<65 años), y está causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide, la presenilina 1, o presenilina 2.<sup>(9)</sup>

El alelo e4 del gen de la apolipoproteína-E fue el primer gen de susceptibilidad asociado con el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer,<sup>(10)</sup> la frecuencia del alelo e4 en pacientes con EA es aproximadamente 40 %, comparada con 15 % en personas sin deterioro cognitivo.<sup>(9)</sup> Por otra parte, la existencia de un alelo e4 reduce la edad de comienzo de la enfermedad en 10 años. Se ha propuesto que la APOE4 tiene mayor efecto en la agregación de la proteína  $\beta$ A y un menor efecto en su aclaración. Otros mecanismos potenciales incluyen su mediación en la neurotoxicidad y en la fosforilación de la proteína tau, así como en la plasticidad sináptica, en la neuroinflamación, en el metabolismo de los lípidos y en el daño vascular.<sup>(10)</sup>

La asociación entre demencia y APOE $\epsilon$ 4 varía con el origen étnico, la edad, el sexo, y la región geográfica de la población estudiada. La mayor parte de las observaciones reportan una asociación más débil en individuos de 80 años y más, en el sexo masculino y en personas de origen étnico africano.<sup>(10)</sup>

La EA es una enfermedad provocada por una proteinopatía que genera una enfermedad generalizada pero regionalmente específica, con un patrón de placas de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) difusas y neuríticas intraparenquimatosas y ovillos intracitoplasmáticos (inicialmente), que luego se hacen extracelulares, neurofibrilares, con pérdida de las sinapsis neuronales y gliosis.<sup>(2,11)</sup>

### Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno progresivo de evolución lenta e insidiosa, con afectación de la memoria episódica y otros síntomas corticales como afasia, apraxia y agnosia, trastornos del juicio, planificar y adoptar decisiones, orientación, conjuntamente con síntomas conductuales que conllevan a una afectación en la actividad funcional del paciente para el desempeño de sus actividades de la vida diaria.

La neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer comienza entre 20 y 30 años antes del comienzo de la sintomatología.<sup>(11)</sup> Durante esta fase preclínica, el depósito de las placas amiloides y ovillos neurofibrilares, se incrementa y aparecen los primeros síntomas. Esta fase clínica es con frecuencia reconocida como deterioro cognitivo leve (DCL) o “*mild cognitive impairment (MCI)*”, definida sobre la base de quejas subjetivas de memoria confirmadas por un informante confiable y pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y el nivel de escolaridad del sujeto.<sup>(12)</sup>

Las dificultades en el lenguaje pueden estar presentes durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, incluyen los nombres de familiares o amigos, encontrar la palabra adecuada durante una conversación, que progresa a una disminución de la fluencia verbal en los estadios severos, pudiendo llegar al mutismo.

La dificultad visuo-espacial es común, el individuo se pierde en lugares conocidos, en la propia casa, en la calle, para encontrar su auto en un parqueo o el lugar a donde se dirige mientras maneja. Las dificultades para el cálculo ocurren frecuentemente. Los pacientes experimentan dificultades en el funcionamiento ejecutivo, y muestran dificultades en la planificación y ejecución de diversas actividades o manejar sus propias finanzas. La dispraxia, se manifiesta en el acto de vestirse y/o cocinar u otras actividades domésticas.

Dos tercios de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen uno o más síntomas no cognitivos o conductuales (SCPD) en su evaluación inicial y su incidencia aumenta con la progresión de la enfermedad. La apatía, pérdida de la iniciativa o del interés ocurre en los estadios iniciales de la enfermedad. Cerca de 30 % de los pacientes en esta fase experimentan síntomas depresivos incluyendo pérdida del apetito e insomnio, llanto (por crisis), ansiedad y fobias, manifestada como preguntas incesantes sobre el futuro y la fobia a ser dejado solo, cuando interactúan con otros grupos de personas o viajan fuera del ambiente de la casa.

Con el progreso de la enfermedad a los estadios moderados y severos, se observan otros síntomas conductuales, en 15 a 50 % de los enfermos, entre estos: la ideación paranoide e ilusoria, de que les roban objetos, de que el lugar donde viven no es su casa, de que la persona que los cuida es un impostor, la idea de abandono o infidelidad. Los errores de identificación o de la percepción se manifiestan en: la presencia de personas en la propia casa del paciente (síndrome del huésped fantasma), errores en la propia identificación del paciente (con frecuencia no reconocen su propio cuerpo ante un espejo), errores de identificación de otras personas, familiares o amigos o errores de identificación de eventos en la televisión (los pacientes imaginan que estos eventos están ocurriendo en su propio espacio tridimensional).

En estadios más avanzados la agitación en forma de agresividad física y verbal hacia los miembros de la familia o los cuidadores, las alucinaciones, el vagabundeo, las fugas, la actividad repetitiva sin propósito, la actividad inapropiada (esconder o botar objetos), como síntomas aislados o en combinación se desarrollan hasta en 75 % de los pacientes.

### Examen físico y neurológico

Los dos objetivos más importantes del examen clínico del paciente con demencia son: (1) un examen físico general y neurológico en busca de signos que puedan apuntar hacia otras causas de demencia, así como documentar cualquier signo que pueda estar directamente relacionado con la EA; y (2) una exploración del estado mental para detectar déficits cognitivos que evidencian el diagnóstico de demencia, estadificar la severidad de la enfermedad y si es preciso una batería de pruebas neuropsicológicas más extensa que permitan determinar de una forma más precisa la extensión de la enfermedad o el diagnóstico de pacientes en estadios iniciales.

El más importante propósito de la evaluación clínica es descartar una causa reversible o potencialmente curable (PC) de demencia.

### Diagnóstico

El primer pilar para una atención adecuada es un diagnóstico preciso y oportuno. La demencia de la EA sigue siendo un diagnóstico clínico.

Cualquiera que sea el criterio utilizado, el diagnóstico de demencia requiere la presencia de tres elementos:

1. Deterioro progresivo en, al menos, dos dominios de la función cognoscitiva, incluyendo la memoria.
2. El trastorno interfiere de forma relevante con el funcionamiento social y familiar de la persona.
3. Ausencia de una explicación alternativa para este trastorno, por ejemplo, depresión.

Treinta años después de los criterios de Alzheimer desarrollados en 1984, por el NINCDS ARDRA,<sup>(13)</sup> el Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), desarrollaron los criterios de 2011,<sup>(14)</sup> los cuales, tienen tres elementos básicos, útiles en el diagnóstico temprano:

1. Demencia establecida clínicamente, ejemplo déficit en dos o más áreas de la cognición, interfiere con la vida, progresión lenta.
2. Cualquier edad.
3. Evidencia de proceso fisiopatológico de EA con el uso de biomarcadores (opcional).

El Grupo propuso la siguiente terminología para clasificar individuos con demencia causada por EA:

(I) Demencia debida a EA probable.

(II) Demencia debida a EA posible, (cuando la persona tiene una evolución atípica o una presentación etiológicamente mixta).

(III) Demencia debida EA probable o posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA.

Esta última categoría estaba reservada a la investigación, pero en 2018 fue reemplazada, por la clasificación ATN (A-amiloide, T – tau, N - neurodegeneración).<sup>(14)</sup> El nuevo marco de investigación de NIA-AA de 2018 separa los síntomas o fenotipos de la EA del proceso histopatológico. Para ser usada en la investigación, la EA se define en términos puramente biopatológicos, considerando los biomarcadores de amiloide, tau y los criterios de neurodegeneración (ATN), que ayudan a definir las etapas de la enfermedad. El deterioro a nivel de demencia requiere síntomas cognitivos o conductuales "de magnitud suficiente para interferir con las actividades laborales habituales o de la vida diaria".

En 2021, el *International Working Group (IWG)*,<sup>(14)</sup> realizó las siguientes recomendaciones para el diagnóstico clínico de EA, las cuales son aplicables a escenarios clínicos y de investigación: el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer es clínico-biológico; requiere la presencia de ambos, un fenotipo clínico de enfermedad de Alzheimer (fenotipo positivo) y evidencia de un biomarcador de patología de enfermedad de Alzheimer.

1. Los fenotipos clínicos de EA incluyen: la EA amnésica, la atrofia cortical posterior, la variante logopéica de la Afasia Progresiva Primaria, la variante conductual o disejecutiva frontal, la Degeneración Cortico-basal (DCB) y la variante semántica de la Afasia Progresiva Primaria.
2. Los requerimientos biológicos incluyen: la presencia de biomarcadores de  $\beta$  Amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR) o Tomografía de emisión de positrones (PET) o de biomarcadores de tau en LCR o PET.

En personas con estos fenotipos y positividad en los biomarcadores, amiloide y tau se puede establecer en vida el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

### **Evaluación de la enfermedad de Alzheimer: antecedentes, examen y pruebas de evaluación cognitiva**

De acuerdo con la propuesta de *Guía de la Buena Práctica Clínica* en Alzheimer para la Evaluación del Síndrome de Comportamiento cognitivo-conductual, EA y otras demencias,<sup>(15)</sup> esta se realiza siguiendo un proceso de tres pasos, en los que intervienen el paciente y un informante clave (familiar o cuidador):

- 1) Identificar y clasificar el nivel general de deterioro (DCL, trastorno neurocognitivo leve, demencia o trastorno neurocognitivo mayor).
- 2) Definir el síndrome cognitivo conductual (SCC).
- 3) Establecer las causas probables (enfermedades o condiciones que causan síndrome cognitivo conductual), utilizando un enfoque de pruebas de varios niveles, estructurado e individualizado (por ejemplo, evaluaciones, pruebas de laboratorio y neuroimágenes).

### **Tratamiento de la demencia de la enfermedad de Alzheimer**

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, debe ser multidimensional, continuo, interdisciplinario y personalizado, priorizando las dianas terapéuticas, monitorizando el beneficio y los efectos adversos y valorando los procesos concomitantes y sus tratamientos.

El manejo de la EA requiere el establecimiento de objetivos compartidos y una asociación entre los médicos, el paciente y su cuidador e implica:

- 1- Información a la persona afectada y a su familia.
- 2- Prevención: Factores de riesgo modificables.
- 3- Tratamiento farmacológico específico.
- 4- Tratamiento farmacológico sintomático de los SCPD.
- 5- Tratamientos no farmacológicos para los trastornos cognitivos, SCPD y alteraciones funcionales.
- 6- Soporte al cuidador y a la familia.

### **Tratamiento farmacológico**

Los objetivos terapéuticos son: retrasar el progreso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

La piedra angular en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, lo constituye el lograr la confianza y la participación de la familia. La familia debe aprender a conocer y prestar un cuidado integral al paciente, evitarle riesgos, atenderle en las actividades de la vida diaria, estimularle, organizando y adaptando a cada momento y circunstancia la forma de llevar a cabo esta atención.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa de uso más actual, son el Donepezilo, la Rivastigmina y la Galantamina, los cuales incrementan la concentración local y la duración de la acetil colina en la hendidura sináptica.<sup>(16,17)</sup>

La Memantina, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, en pacientes con demencia moderada a severa se ha reportado que prolonga el tiempo de supervivencia de los enfermos y retarda el ingreso en una institución de salud. En diversos ECC redujo el deterioro clínico en el Alzheimer moderado a severo, siendo un medicamento bien tolerado, con pocas interacciones medicamentosas y alimentarias. Su mayor eficacia se obtiene si se asocia al donepezilo.<sup>(18,19)</sup>

Es por ello, que la terapia estándar más recomendada es iniciar con un inhibidor de la colinesterasa y añadir memantina posteriormente.

El uso de antipsicóticos (neurolépticos) a corto y largo plazos se asocia con un riesgo sustancial de deterioro cognitivo, morbilidad (parkinsonismo, caídas, neumonía o eventos cardiovasculares y cerebrovasculares) y mortalidad.<sup>(16,17)</sup>

Su uso está reservado como último recurso para trastornos conductuales refractarios de difícil control, sin una causa identificable y tratable (agresión manifiesta, agitación o psicosis no debida a estado confusional, dolor o infección) o cuando existe un riesgo grave de daño inmediato o seguridad que no se pueden mejorar de otra manera. Se recomienda el uso de neurolépticos atípicos, entre estos, la risperidona, olanzapina, quetiapina o clozapina, para uso a corto plazos, de 12 semanas, en la demencia, cuando hay agitación severa de difícil manejo o psicosis.<sup>(18,19)</sup> El uso continuado requiere un seguimiento y una evaluación riesgo-beneficio y el consentimiento de la familia o los proveedores de atención con respecto a las metas de tratamiento y compensaciones.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en dosis bajas, pueden ser utilizados en el tratamiento de la depresión.

Debe haber un seguimiento en funciones como el sueño, nivel de estrés, hidratación y estado nutricional; y cualquier enfermedad orgánica.

El soporte social y familiar, el manejo del estrés, la estimulación de las actividades mentales, el ejercicio diario y la actividad física deben ser una parte integral del plan de cuidados.

Se deben suspender y evitar los medicamentos potencialmente nocivos, entre estos, los anticolinérgicos y las benzodiazepinas.

Más de 300 fármacos se encuentran en diversas fases de investigación o han sido probados en las demencias: inmunización activa contra el amiloide- $\beta$ 42 ( $A\beta$ ), medicamentos dirigidos a diversos blancos anti-amiloides (Inhibidores y secretasa y  $\beta$ -secretasa, promover  $\alpha$ -secretasa e inhibir agregación  $A\beta$ ) y diversos anticuerpos monoclonales (Bapineuzumab, Ganterenumab, Solanezumab, Donanemab).<sup>(2,4,11,20)</sup>

Aunque fue aprobado de forma acelerada, por la *Food and Drug Administration* (FDA), el uso del Aducanumab, un anticuerpo monoclonal, que demostró en vivo que remueve las placas amiloides del cerebro en personas con EA, la aprobación continúa siendo controversial.<sup>(21)</sup>

Los resultados positivos del ensayo clínico fase II/III en Cuba con el medicamento NeuroEpo, (NeuralCIM), una variante de la eritropoyetina humana recombinante y formulada para administración nasal, permitieron la autorización por el CECMED del uso del producto en pacientes con Alzheimer moderado y ligero. Si bien los resultados clínicos son alentadores, este es un registro condicionado que se obtiene de un ensayo clínico con un número relativamente pequeño de pacientes; es decir, 174 personas y de la necesidad de utilizar biomarcadores, que permitan un diagnóstico más preciso, medir la progresión y establecer comparaciones con otros ensayos internacionales.

El nuevo diseño, se trata de un ECC comparativo fase III, multicéntrico, que incluye la realización de marcadores biológicos de diagnóstico y progresión de la enfermedad ( $\beta$  amiloide en LCR y estudios de RMN, SPECT y PET) comparado con Donepezilo y una combinación de ambos en La Habana y un estudio Fase IV en el resto de las provincias.<sup>(22)</sup>

Nuestro criterio es que, la efectividad de un medicamento en la EA, se logra en la prevención primaria, que en la enfermedad de Alzheimer significa antes de que exista evidencia de la enfermedad o lesiones típicas en el cerebro (placas amiloides, neurofilamentos, neurodegeneración) o en prevención secundaria (existen ya las lesiones, pero aún no ha comenzado la sintomatología), en las personas en riesgo, lo cual es posible demostrar con el empleo de los llamados biomarcadores. En otras palabras, estamos seleccionando muy tarde los participantes en ensayos clínicos o la diana terapéutica, aún no es la adecuada, para lograr el éxito terapéutico deseado.

Por otra parte, cualquier intervención terapéutica debe complementarse con intervenciones dirigidas a la modificación de los estilos de vida y el control y tratamiento oportuno de los factores de riesgo. Mientras más temprano en la vida mejor, pero nunca será demasiado tarde.

Existen evidencias de que la estimulación cognitiva y el ejercicio físico retardan la declinación cognitiva.<sup>(2,5)</sup> El ensayo original de FINGER ha demostrado que una intervención multidominio dirigida a la práctica de ejercicio físico regular, dieta saludable, la estimulación cognitiva y social, el control de enfermedades cardiovasculares y la prevención de sus factores de riesgo, tienen un impacto positivo en la cognición.<sup>(23)</sup>

## CONCLUSIONES

Los sistemas de salud a nivel mundial deberían introducir evaluaciones de la función cognitiva para las personas mayores de 55 años, facilitados por la evolución en la ciencia de los biomarcadores, con la oportunidad de promover estrategias de reducción de riesgos. La existencia de factores de riesgo potencialmente modificables significa que la prevención de la demencia es posible mediante una estrategia de salud pública, con intervenciones claves que retrasen o desaceleren el comienzo del deterioro cognitivo y la demencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gauthier S, Rosa Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2021 [Citado 01/01/2022]. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
2. Tsao C, Aday A, Almarazooq Z, Alonso A, Beaton A. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulación*. 2022; 145:153-639.

3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339:332-6.
4. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021; 397:1577-90.
5. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia 2017-2025 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [Citado 01/01/2022] Disponible en: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/action\\_plan\\_2017\\_2025/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/)
6. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2022; S2468-2667(21):00249-8.
7. Llibre Rodríguez JJ, Valhuerdi A, López AM, Noriega. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. *MEDICC Review*. 2017;19(1).
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396:413-26.
9. Loy CT, Schofield PR, Turner AM. Genetics of dementia. *Lancet* 2014; 383(9919):828-40.
10. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9:106-118.
11. McDade E, Libre Guerra JJ, Holtzman DM, Morris JC, Randall JB. The informed road map to prevention of Alzheimer Disease- a call to arms. *Molecular Neurodegeneration*. 2021;16(49): 2-19.
12. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(3):126-35.
13. McKhann G, Drachmann D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34:939-44.
14. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021; 20:484-96.
15. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Diagnosis and Management*. *Med Clin N Am* 2019; 103: 263-93.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97) [Internet]. EE UU: National Institute for Health and Care Excellence; 2018 [Citado 01/01/2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011160/>
17. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDT4). *Can Geriatr J*. 2012;15(4):120-6.
18. Howard R, McShane R, Lindsay J. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015; 14(12):1171-81.
19. Patel L, Grossberg G. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs & aging*. 2011;28: 539-46.
20. Salloway S, Farlow M, McDade E, Clifford DB, Wang G, Llibre Guerra JJ, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's Disease. *Nat Med*. 2021; 27:1187-96.
21. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):10-98.
22. Aprueban Registro Sanitario Condicional de NeuroEPO para el tratamiento del Alzheimer leve y moderado. *Granma* [Internet]. 2022 Mar 8 [Citado 01/01/2022]; Secc. Salud. Disponible en: <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2022-03-08/aprueban-registro-sanitario-condicional-de-neuroepo-para-el-tratamiento-del-alzheimer-leve-y-moderado-08-03-20>
23. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, et al. World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimer's and Dementia*. 2020;16(7):1078-94.

#### Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

#### Contribución de autoría

Juan de Jesús Llibre-Rodríguez: Conceptualización de la investigación, análisis formal, revisión bibliográfica e interpretación, redacción del borrador del artículo.

Raúl Gutiérrez Herrera: Conceptualización de la investigación, revisión bibliográfica, redacción del borrador del artículo, revisión crítica de la versión final.

Milagros A. Guerra-Hernández: Recolección de los datos, revisión bibliográfica e interpretación, redacción del borrador del artículo.

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