

Avances y desafíos en la enfermedad de Alzheimer.

Dr. Juan de Jesús Libre Rodríguez, DCs
Profesor e Investigador Titular
Académico

Resumen.

En el mundo se estiman 57 millones de personas con demencia, con 4.6 millones de nuevos casos anualmente, la mayoría viven en los países en vías de desarrollo, 66% en el 2020 y alcanzarán el 71% para el año 2040.

En los últimos 20 años la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana desarrolla el Estudio Longitudinal Envejecimiento y Alzheimer, que ha permitido estimar la prevalencia, la incidencia, los factores de riesgo y las consecuencias para las familias y la sociedad de este creciente problema de salud. Estos estudios han permitido conocer, que aproximadamente 160 000 personas el 1.2 % de la población cubana, vive con demencia, cifra que alcanzará las 260 000 personas en el 2030, siendo la primera causa de discapacidad, dependencia y estrés psicológico en el cuidador.

El Estudio Longitudinal Envejecimiento y Alzheimer, ha producido más de 100 publicaciones científicas, y en su proyección comunitaria vincula el trabajo de los estudiantes de pregrado y de post grado en la atención a personas mayores.

Durante la exposición discutiremos los avances más recientes en la enfermedad de Alzheimer, que incluyen los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, el desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico temprano, las estrategias terapéuticas actuales, el papel de la prevención primaria y el control de los factores de riesgo como la intervención más efectiva en la reducción futura del número de nuevos casos y como estos avances han cambiado el concepto de la enfermedad.

Epidemiología.

La enfermedad de Alzheimer 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 β 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 el nuestro. En el año 2021 se estimaron en el mundo 55 millones de personas con demencia, esta cifra alcanzará los 80 millones en el 2030 y 152 millones de personas en el 2050 ⁽¹⁾. Aproximadamente 0.5% de la población mundial vive con demencia y este número se incrementará exponencialmente.

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 del 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.

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 ^(8,9).

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 del 40 % de los casos de demencia.

A los nueve factores señalados en el reporte anterior (menor educación, poca actividad física, hábito de fumar, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, depresión, pérdida de la audición y aislamiento social) en 2017, se añaden tres nuevos factores que se asocian con una reducción de un 6 % de todos los casos de demencia, con un estimado del 3 % atribuibles a trauma craneal en la edad media de la vida, 1 % al consumo excesivo de alcohol (más de 21 unidades por semana) en la edad media y 2 % a la contaminación ambiental en la edad tardía.

Diagnóstico.

El diagnóstico temprano de las demencias es de extrema importancia, al permitir la evaluación de causas reversibles, mejorar la atención de enfermedades comórbidas, guiar la selección de tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad adecuados, identificar las necesidades de apoyo social, la planificación de la familia y de la propia persona que vive con demencia en aspectos familiares, medicolegales y de su vida futura. Finalmente, las personas que son diagnosticadas en estadios iniciales o incluso presintomáticos también tienen una oportunidad de participar en la investigación sobre la demencia, que puede identificar nuevos tratamientos, ayudar a encontrar una cura o mejorar los cuidados. A ello se añade que la mejora de la capacidad diagnóstica, la utilización de los biomarcadores, y los tratamientos farmacológicos emergentes, permitirán retardar el curso de la enfermedad al actuar sobre el proceso fisiopatológico subyacente.

Los biomarcadores de uso más actual, utilizados en el diagnóstico, el pronóstico de la EA y para monitorear potencialmente los efectos de las terapias modificadoras de la enfermedad son las proteínas β amiloide y p-tau, el cociente plasmático A β 42/40, p-tau, el neurofilamento sérico de cadena ligera (NfL) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP).

Tratamiento.

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

Más de 300 fármacos se encuentran en diversas fases de investigación o han sido probados en las demencias: medicamentos dirigidos a diversos blancos anti-amiloides, a la proteína tau, inflamación, endotelio vascular, neurogénesis, neurotransmisión, ApoE, lípidos y receptores de lipoproteínas, neuro protectores, factores relacionados con epigenética, metabolismo, hormonas y factor de crecimiento, entre otros. (1,19,25)

La reciente aprobación de medicamentos modificadores del curso de la enfermedad de Alzheimer, es decir, capaces de actuar sobre el proceso fisiopatológico subyacente marca un hito en el tratamiento de la enfermedad. Hasta el momento sólo habían sido aprobados tratamientos sintomáticos de la enfermedad, en particular inhibidores de la enzima colinesterasa (Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina) y Memantina, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA (19,23,24).

Existen evidencias de que la estimulación cognitiva y el ejercicio físico retardan la declinación cognitiva. 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. (31)

Referencias

1. Llibre-Rodríguez JJ, Gutiérrez Herrera R, Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. Red haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(3):e4702. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4702>
2. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Dement 2023;19(4). DOI 10.1002/alz.13016.
3. 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/>
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. Bruno Dubois, Nicolas Villain, Giovanni B Frisoni, Gil D Rabinovici, Marwan Sabbagh, Stefano Cappa, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol 2021; 20: 484–96
6. Alireza Atri. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. Diagnosis and Management Med Clin N Am 103 (2019) 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009> medical.theclinics.com

7. 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
8. 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/
9. JLibre Rodríguez JJ, Valhuerdi A, López AM, Noriega. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. *MEDICC Review*. 2017;19(1).
10. 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
11. 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/
13. JLibre Rodríguez JJ, Valhuerdi A, López AM, Noriega. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. *MEDICC Review*. 2017;19(1).