



Avances y desafíos en la investigación de la enfermedad de Alzheimer

Juan de J. Llibre Rodríguez ^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-8215-3160>
Raúl Gutiérrez Herrera ³ <https://orcid.org/0000-0002-1320-6214>

¹Unidad de Investigaciones del Declinar Cognitivo y las Demencias, Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

²Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

³Departamento de Medicina Familiar, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México

*Autor para la correspondencia: juan.librer@gmail.com

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: En el mundo 56 millones de personas viven con demencia. Se estima que este número se incrementará a 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050, representando uno de los retos más serios que enfrentará la salud pública en los próximos años. **Objetivo:** Actualizar sobre los avances más recientes relacionados con la enfermedad de Alzheimer, en particular la ciencia de los biomarcadores, los nuevos criterios diagnósticos, los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad y las estrategias de prevención. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó las bases de datos PubMed/MEDLINE, EMBASE, Lilacs, SciELO y Cochrane CENTRAL, utilizando los términos "Alzheimer", "demencia, biomarcadores y ensayos clínicos". Se incluyeron en la búsqueda las bibliografías publicadas entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de julio de 2023. **Resultados:** La aprobación reciente de tratamientos modificadores de la enfermedad y el rápido desarrollo durante la última década de biomarcadores, que permiten un diagnóstico preciso de la enfermedad de Alzheimer incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos, nos acerca cada vez más a la curación o detención de la progresión de la enfermedad. Esta imagen en rápida evolución ha ido acompañada de un mayor desarrollo en nuestra comprensión de cómo se puede prevenir la demencia actuando sobre sus factores de riesgos, modificaciones en los estilos de vida e intervenciones en el curso de la vida. **Conclusiones:** El desarrollo futuro de los biomarcadores, permitirá el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer desde los estadios asintomáticos y un mayor beneficio en el tratamiento de los pacientes. Ello requiere una mayor prioridad por los gobiernos ante el creciente reto que representan las demencias.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; biomarcadores; diagnóstico; ensayos clínicos; prevención primaria; prevención

Advances and challenges in Alzheimer's disease research

ABSTRACT

Introduction: 56 million people are living with dementia worldwide. This number is estimated to increase to 82 million in 2030 and 152 million in 2050, representing one of the most serious challenges that public health will face in the coming years. **Objective:** To update on the most recent advances related to Alzheimer's disease, particularly the science of biomarkers, new diagnostic criteria, disease-modifying treatments and prevention strategies. **Methods:** Bibliographic review of the literature on this subject published between January 1st, 2017 and July 30th, 2023 in PubMed/MEDLINE, EMBASE, Lilacs, SciELO and Cochrane CENTRAL databases, using the terms "Alzheimer's", "dementia, biomarkers and clinical trials". **Results:** The recent approval of disease-modifying therapies and the rapid development over the past decade of biomarkers that allow accurate diagnosis of Alzheimer's disease even before the presence of clinical symptoms, bring us closer to cure or stop the progression of the disease. This rapidly changing picture has been accompanied by further development in our understanding of how dementia can be prevented by acting on its risk factors, lifestyle modifications and life course interventions. **Conclusions:** The future development of biomarkers will allow the diagnosis of Alzheimer's disease from the asymptomatic stages and will represent a greater benefit in the treatment of patients. The growing challenge that dementias represent requires the highest attention of governments.

Keywords: Alzheimer's disease; biomarkers; diagnostic; clinical trials; prevention; primary care providers

INTRODUCCIÓN

Desde que Alois Alzheimer describió por primera vez la enfermedad en 1906 la demencia ha sido considerada como una condición intratable y su diagnóstico con precisión ha resultado extraordinariamente difícil. Esta realidad comienza a cambiar con la aprobación reciente de los primeros tratamientos modificadores de la enfermedad, ⁽¹⁾ acompañados por el rápido desarrollo durante la última década de biomarcadores, primero de neuroimágenes y biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y cada vez más en sangre. Estos nuevos biomarcadores pueden proporcionar un diagnóstico preciso de la enfermedad incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. Esta imagen en rápida evolución ha ido acompañada de un mayor desarrollo en nuestra comprensión de cómo se puede prevenir la demencia actuando sobre sus factores de riesgo, modificaciones en los estilos de vida e intervenciones en el curso de la vida.

Este momento de creciente innovación y desarrollo conlleva a nuevos desafíos: cómo los sistemas de salud identificarán a los pacientes en estadios tempranos, diagnosticarán la demencia y financiarán los tratamientos. La demencia ya es una enfermedad de desigualdad y los biomarcadores y el tratamiento corren el riesgo de desigualdades extremas dentro

de los países y entre ellos. Y a pesar del progreso realizado, la investigación de la demencia sigue sin recibir financiamiento suficiente y existe una necesidad urgente de comprender mejor la biología molecular de la enfermedad para desarrollar la próxima generación de tratamientos.

La preocupación a nivel mundial por las demencias en general y la enfermedad de Alzheimer (EA) en particular se relaciona con su repercusión individual, familiar, social y sus consecuencias para los sistemas de salud. En 2022 se estimaron en el mundo 56 millones de personas con demencia, esta cifra alcanzará 80 millones en 2030 y 152 millones de personas en 2050. ^(1,2)

Durante los últimos 30 años (1990-2020) la prevalencia mundial de la EA y otras demencias ha aumentado en más de 144 % y las muertes han aumentado en más de 184 %; las tasas globales de mortalidad atribuidas a la EA y otras demencias en los últimos 10 años (44 %) son más del doble del aumento de las tasas de mortalidad por enfermedades cardíacas (21 %) durante ese mismo período. ⁽³⁾

El problema científico que origina la presente revisión se relaciona con la necesidad de incrementar los conocimientos y motivar a la comunidad científica acerca de los recientes avances y los desafíos que aún quedan por enfrentar ante este creciente problema de salud.

El objetivo de esta revisión es presentar aspectos actuales relacionados con los avances más recientes vinculados con la EA, en particular la ciencia de los biomarcadores, el paradigma clínico-biológico en los criterios diagnósticos, como contribuir al diagnóstico temprano desde la atención primaria de salud, los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad recientemente aprobados y las estrategias de prevención de la enfermedad.

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, biomarcadores y ensayos clínicos". Se incluyeron en la búsqueda las bibliografías publicadas entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de julio de 2023.

De un total de 1462 artículos, los autores seleccionaron 103 revisiones sistemáticas, 36 metaanálisis y 11 publicaciones, realizadas por comisiones de expertos, por cumplir los criterios de inclusión. El resto fueron descartadas, por no cumplir con los criterios de inclusión, por tener información no relacionada o no 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 metaanálisis (PRISMA).⁽⁴⁾ El protocolo de investigación para la redacción del artículo fue aprobado por el Consejo Científico y Comité de Ética de ambas instituciones participantes.

DESARROLLO

Los biomarcadores y el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico temprano y preciso de la EA en la práctica clínica es un gran desafío. Actualmente el diagnóstico clínico de la EA es limitado; alrededor del 20 %-30 % de los pacientes no se diagnostican adecuadamente, si no se utilizan biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre o mediante tomografía de emisión de positrones (tabla 1).^(1,2) La no realización de biomarcadores es responsable que se diagnostiquen EA otras enfermedades, que de forma aislada o coexistiendo con esta patología, producen demencia, por citar solo algunos ejemplos: esclerosis hipocampal, encefalopatía límbica asociada a TDP 43 (LATE), enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia relacionada con enfermedad de Parkinson, demencia vascular, etc., todas ellas, difíciles de diferenciar sin el empleo de los biomarcadores. Este diagnóstico erróneo es particularmente importante durante las primeras etapas de la enfermedad, en las que las personas enfermas o en riesgo de enfermar se presentan con síntomas sutiles o leves del deterioro cognitivo subjetivo (DCS) y deterioro cognitivo leve (DCL) y en particular en la atención primaria, donde más del 50 % de los pacientes con deterioro cognitivo no son reconocidos o correctamente diagnosticados.⁽²⁾ Este diagnóstico erróneo resulta en tratamientos y cuidados insuficientes, demorados o incorrectos e información inexacta a la persona afectada y su familia acerca de la enfermedad y su pronóstico.⁽³⁾

En la actualidad los biomarcadores en sangre comienzan a superar a los biomarcadores en LCR, en el diagnóstico de la

Tabla 1. Biomarcadores más utilizados según la clasificación ATN

AT (N)	Neuroimágenes	Líquido cefalorraquídeo	Sangre	Usos
A/Amiloide	PET Amiloide	$A\beta_{42}$ $A\beta_{42}/A\beta_{40}$	$A\beta_{42}/A\beta_{40}$	Diagnóstico, Seguimiento
T/Tau	PET tau	p tau 181, p tau 217	p181, p217	Diagnóstico, pronóstico seguimiento
N/Neurodegeneración	RMN, PET FDG	NfL, p tau	NfL, p tau, GFAP	Monitoreo farmacodinámico.
ATX(N) ejemplos	Imágenes PET de densidad sináptica (G2A)	Marcadores inflamatorios y de daño sináptico.	Marcadores inflamatorios y de daño sináptico.	Monitoreo farmacodinámico.

Nota: Los diversos biomarcadores del sistema AT(N) pueden medirse mediante neuroimagen o mediante detección en sangre y LCR. ATX(N) demuestra la naturaleza dinámica y evolutiva de la clasificación AT(N), el componente X representa biomarcadores adicionales, por ejemplo, biomarcadores inflamatorios, que mejoran la clasificación, en función de la fisiopatología de la enfermedad.⁽⁵⁾

EA, lo cual está relacionado con su carácter menos invasivo, su seguridad, múltiples biomarcadores se pueden detectar en una gota de sangre, mediciones fáciles de repetir a lo largo del tiempo más accesibles y menores costos que los estudios en LCR y PET. No obstante, se requiere mayor evidencia para su uso clínico.

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).

Una proporción anormal en plasma de la relación A β 42/A β 40, mediante técnicas de inmunoensayo, se encuentra en personas con deterioro cognitivo. ⁽⁵⁻⁸⁾ y personas aún sin deterioro cognitivo incluso antes de que el PET amiloide alcance su umbral de positividad. ⁽⁹⁾

De manera similar a las isoformas de A β , varias formas de p-tau como p-tau181, p-tau217 y p-tau231 pueden detectarse con alta precisión en plasma. ⁽⁹⁻¹¹⁾ La p-tau217 en plasma se correlaciona mejor con los ovillos neurofibrilares de tau en la EA, que con los ovillos en las patologías no Alzheimer. ⁽¹²⁾ Más aún los niveles de p-tau217 se elevan en presencia de placas amiloides, pero no en su ausencia, como ocurre en la tauopatía primaria relacionada con la edad (PART) u otras tauopatías no relacionadas con la EA (por ejemplo, parálisis supranuclear progresiva o la degeneración cortico basal). ⁽¹³⁾ Los niveles plasmáticos de p-tau217 aumentan un 300 %-700 % en la EA sintomática y permiten diferenciar EA de otras enfermedades neurodegenerativas no Alzheimer con una precisión similar a la p-tau en LCR y Tau PET. ⁽¹²⁾ Por otra parte, en personas sin deterioro cognitivo o EA temprana, la combinación p-tau217 con la razón A β 42/40 en plasma puede predecir la patología amiloide cerebral evaluada por PET amiloide. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

El neurofilamento (NfL) es una proteína específica del filamento de las neuronas cuyos niveles aumentan en LCR y en sangre, después de daño neuroaxonal e independientemente de sus vías causales. Los niveles de NfL se asocian con el envejecimiento, el estado cognitivo y potencialmente puede predecir el deterioro cognitivo en múltiples afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de pequeños vasos, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia por enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, y la esclerosis múltiple. ^(7,16,17)

El uso potencial de los biomarcadores en sangre en la EA incluye, por tanto:

- detección de personas en riesgo de desarrollar EA o descartar otra enfermedad neurodegenerativa;
- confirmar la presencia de EA;

- determinar el riesgo de empeoramiento o progresión de DCL a EA;
- evaluar los cambios en la gravedad o progresión de la enfermedad;
- caracterizar el efecto y la respuesta al tratamiento;
- predecir un efecto favorable o desfavorable del tratamiento;
- detectar los eventos adversos de la medicación en uso o en investigación.

El vertiginoso avance de los ensayos clínicos constituye uno de los campos que más ha permitido el desarrollo de los biomarcadores. Sus usos potenciales se relacionan a continuación: ⁽⁵⁻⁸⁾

a) Como herramientas de preselección de personas amiloide positivas en sangre, aumentando la prevalencia de amiloide positivos, descartando personas amiloides negativas y reducir así el número de personas que requerirán estudios de PET o de LCR, establecidos como criterio de inclusión.

b) Como criterio de inclusión (herramienta de diagnóstico) sin necesidad de realizar estudios confirmatorios en LCR o PET.

c) Como marcadores farmacodinámicos para evaluar objetivos primarios, eficacia, adhesión al tratamiento y monitorear los efectos modificadores de la enfermedad de la terapéutica empleada.

Necesidad de criterios diagnósticos que permitan estrategias de enfrentamiento a la enfermedad en estadios más tempranos

En 1984 el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales (NINCDS) y la Asociación para la EA y Trastornos Conexos (ADRDA): NINCDS-ADRDA propusieron los criterios de EA que prevalecieron durante 3 décadas ⁽¹⁸⁾ estableciendo 3 categorías: EA probable, posible y definida y que el diagnóstico de la misma (EA definida) solo podía realizarse en la necropsia o por biopsia cerebral. Estos criterios fueron actualizados en 2011 por un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), ⁽¹⁹⁾ los cuales, establecían 3 elementos básicos, útiles en el diagnóstico temprano:

a) Demencia establecida clínicamente, por ejemplo, déficit en 2 o más áreas de la cognición, interfiere con la vida, progresión lenta.

b) Cualquier edad.

c) Evidencia de proceso fisiopatológico de EA con el uso de biomarcadores (opcional).

Esta última categoría estaba reservada a la investigación, pero en 2016 fue reemplazada, por la clasificación ATX(N): ^(5,19-21)

- "A" = biomarcador A β (detectado en PET amiloide o en LCR A β 42 o A β 42/40);

- “T” = biomarcador de patología tau (detectado en LCR p-tau o tau PET tau);
- “N” = neurodegeneración o lesión neuronal (tau total en LCR, PET 18F-FDG-PET o resonancia magnética estructural);
- ATX(N): “X”= marcadores fisiopatológicos adicionales.

La nueva propuesta del 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 y con ello el diagnóstico definitivo de EA puede realizarse en vida de la persona. El deterioro a nivel de demencia requiere síntomas cognitivos o conductuales “de magnitud suficiente para interferir con las actividades de la vida diaria”.

Ese mismo año la Agencia para la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) desarrolló el sistema de estadificación en la EA para evaluar tratamientos y ensayos clínicos en fases iniciales: ⁽²²⁾

- Estadio 1: cognición normal y evidencia de biomarcadores de EA.
- Estadio 2: síntomas cognitivos detectables con evaluaciones muy sensibles y evidencia de biomarcadores de EA.
- Estadio 3: déficits cognitivos fácilmente demostrables, déficits funcionales detectables solo con medidas sensibles y evidencia de biomarcadores de EA.
- Estadio 4 a 6: demencia leve, moderada y grave.

En 2021 el International Working Group (IWG) ⁽²¹⁾ realizó las siguientes recomendaciones para el diagnóstico clínico de EA, las cuales son aplicables a escenarios clínicos y de investigación: el diagnóstico de EA es clínico-biológico; pero requiere la presencia de ambos, un fenotipo clínico de EA (fenotipo positivo) y evidencia de un biomarcador de patología de EA.

1. Los fenotipos clínicos de EA incluyen: la EA variante 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 β 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 EA.

Aprobación de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad

La reciente aprobación de medicamentos modificadores del curso de la EA, 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)

Son múltiples los ensayos clínicos en diversas fases de investigación e incluyen: medicamentos dirigidos a diversos blancos antiamiloides, 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)

El empleo de los anticuerpos monoclonales dirigidos a $A\beta$ marcan una nueva era en el tratamiento de la EA; este grupo de medicamentos se unen a diferentes sitios en la cascada de agregación de $A\beta$, basados en la “hipótesis amiloide”, que postula que la agregación de $A\beta$ desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos, incluyendo disfunción sináptica, neuro inflamación y agregación y propagación de ovillos de P-tau.

Aducanumab (ADUHELM™) fue el primer anticuerpo monoclonal dirigido a $A\beta$ que mostró una reducción sólida y dependiente de la dosis en las placas $A\beta$, medido por tomografía por emisión de positrones (PET). En junio de 2021, la FDA otorgó la aprobación acelerada de aducanumab para el tratamiento del deterioro cognitivo (DCL) y la demencia leve en la EA, una decisión controvertida dada la evidencia de su pobre eficacia clínica en 2 ensayos clínicos fase 3, a pesar de su efecto en remover las placas $A\beta$. ^(5,25,26,27)

Más tarde, en enero del 2023, Lecanemab (Lequembí®) se convirtió en el segundo anticuerpo monoclonal $A\beta$ en obtener la aprobación acelerada de la FDA, al lograr la reducción de la carga $A\beta$ en los estudios con PET en un ensayo clínico fase 2. En un estudio posterior, en el ensayo CLARITY AD, los pacientes con DCL o demencia leve por EA tratados con Lecanemab, mostraron una disminución de un 27 % en la declinación cognitiva en comparación con el placebo, medida con la escala de estadificación clínica en la demencia, suma de cajas (CDR-SB) que mide cognición y funcionabilidad. El ensayo también cumplió criterios de valoración secundarios, incluidas las reducciones de $A\beta$ en PET y ralentización del deterioro en escalas cognitivas y funcionales adicionales. ⁽²⁸⁾

En este mismo año, basado en la evidencia de eficacia clínica del ensayo fase 3 aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo TRAILBLAZER-ALZ 2, se aprobó el anticuerpo monoclonal donanemab dirigido a $A\beta$ en pacientes con EA temprana. Un total de 1736 pacientes con DCL o demencia leve por EA fueron aleatorizados para recibir Donanemab (n = 860) o placebo (n = 876) en infusión EV cada

4 semanas. Todos los pacientes seleccionados presentaban evidencia de depósito tanto de A β como de p-tau en el estudio con PET. Antes de la aleatorización, los pacientes se estratificaron en función del valor inicial tau PET en bajo/medio (68,1 % de los participantes) o alto (31,8 %) grupos tau. El objetivo final primario fue observar un cambio a las 76 semanas en la escala de calificación AD integrada (iADRS), una escala de 144 puntos que combina medidas de cognición y función; como resultado donanemab se asoció con un menor riesgo de progresar del estadio DCL a demencia leve, o de demencia leve a demencia moderada. ⁽²⁸⁾

Al igual que en los ensayos clínicos anteriores con anticuerpos monoclonales dirigidos contra A β , la principal preocupación se relaciona con los eventos adversos y en particular las imágenes anómalas relacionadas con el amiloide (en inglés, amyloid related imaging abnormalities-ARIA), que se manifiestan como edema o hemorragia en los estudios de RMN. Es por ello, que se recomienda no utilizarlos en personas que estén bajo tratamiento con anticoagulantes, en personas homocigóticas para el genotipo APOE 4, historia de *ictus* en los últimos 12 meses o descompensación de condiciones médicas previas, pues fueron los participantes que más se asociaron a este tipo de complicaciones. ^(28,29)

Basados en los resultados de un ensayo clínico fase II/III en Cuba con el medicamento NeuroEpo, (NeuralCIM), una variante de la eritropoyetina humana recombinante y formulada para administración nasal, el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CECMED) autorizó el uso del producto en pacientes con Alzheimer ligero y moderado. Si bien los resultados clínicos pudieran ser alentadores, este es un registro condicionado que se obtiene de un ensayo clínico con un número relativamente pequeño de pacientes; es decir, 174 personas, sin un grupo control con uno de los medicamentos aprobados para la enfermedad y con la limitación adicional de la no utilización de biomarcadores, que permitan un diagnóstico más preciso, medir la progresión y establecer comparaciones con otros ensayos internacionales. El nuevo diseño, se trata de un Ensayo Clínico Controlado (ECC) comparativo fase III, multicéntrico, que incluye la realización de marcadores biológicos de diagnóstico y progresión de la enfermedad (β 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. ⁽³⁰⁾

Nuestro criterio es que la efectividad de un medicamento en la EA se logra con su utilización en la prevención primaria o en prevención secundaria. Se define la prevención primaria como una intervención que se implementa antes de la evidencia de enfermedad o lesiones típicas en el cerebro (placas amiloide, tau o neurodegeneración). La prevención secunda-

ria consiste en tratar la patología en individuos asintomáticos con formas subclínicas de la enfermedad (por ejemplo, sin deterioro cognitivo, pero con biomarcador de EA positivo). ⁽²⁵⁾

En otras palabras, estamos seleccionando muy tarde los participantes en ensayos clínicos, es decir, en la fase de prevención terciaria, en la que están presentes los cambios neuropatológicos y los primeros síntomas clínicos (MCI o demencia) y la diana terapéutica o la dosis utilizada aún no es la adecuada para lograr el éxito terapéutico deseado. Las modificaciones de los estilos de vida y el control y tratamiento oportuno de los factores de riesgo, deben formar parte de las intervenciones terapéuticas. El ensayo 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⁾

Fortalecer los sistemas de salud y en particular la atención primaria

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. ^(1,32,33)

Un reporte publicado por la Asociación Mundial de Alzheimer asevera que el 75 % de las personas que viven con demencia en todo el mundo, están sin diagnosticar, que equivale a 41 millones de personas. ⁽²⁾ Estudios previos en la población cubana sugieren que la EA y las demencias relacionadas están infradiagnosticadas en la atención primaria en relación con las estimaciones de la población (prevalencia de demencia 10,1% y tasa de incidencia 21,7 por 1000). ⁽³⁴⁾

Una respuesta sólida a la atención de las personas que viven con demencia comienza por fortalecer el nivel primario y vincularlo de forma dinámica y efectiva con los niveles de atención secundario y terciario dentro del sistema de salud, con una alta prioridad a los programas relacionados con

las personas mayores y su salud física, cognitiva y mental. En este modelo, la atención primaria es el punto clave de conexión a una red integrada de recursos, conocimientos, tecnologías y expertos; respaldado por los marcos de políticas correspondientes y los esfuerzos de los gobiernos.

El uso de algoritmos diagnósticos para identificar poblaciones en riesgo que combinen factores de riesgo con el incremento de la edad y marcadores genéticos como APOE ϵ 4 que permitan predecir o estratificar el riesgo en poblaciones, es ya una realidad. La prueba PrecivityAD™ que se utiliza para cuantificar las isoformas A β 42 y A β 40 y determinar APOE genotipo en sangre, está diseñada para usarse en personas mayores de 60 años con DCL o demencia. ⁽³⁵⁾ La prueba de biomarcadores de plasma Quest AD-Detect™, ⁽³⁶⁾ detecta la relación A β 42/40 en este fluido y utiliza una puntuación de corte de 0,160; los índices menores son consistentes con EA e indican la necesidad de evaluación adicional para verificar el diagnóstico. Recientemente un panel de amiloide en plasma Elecsys (EAPP), desarrollado por Roche, que mide p-tau181 y APOE4 en una muestra de sangre del individuo, fue aprobada por la FDA. ^(37,38)

En el futuro se podrán utilizar biomarcadores en la atención primaria de salud para identificar a los pacientes con deterioro cognitivo que necesitan ser referidos para una evaluación cognitiva adicional por especialistas en trastornos de la memoria, como mismo se utilizan otros marcadores, por ejemplo, el Antígeno prostático específico (PSA) en el diagnóstico del cáncer de próstata. La relación A β 42/A β 40, la determinación de la proteína p-tau, y neurofilamentos NfL, pueden representar excelentes candidatos para implementarse en atención primaria.

En atención primaria los biomarcadores digitales (pantallas digitales, teléfonos móviles y otros) se podrán utilizar para preseleccionar individuos en riesgo de deterioro cognitivo que podría beneficiarse de estudios con biomarcadores en sangre. En personas de 55 años y más que refieran quejas subjetivas de memoria u otro síntoma sugestivo de un síndrome cognitivo conductual corroborado por un informante confiable, o aquellos con antecedentes familiares de demencia y factores de riesgo conocidos, se profundizará en su historia clínica incluida medicación concomitante, conjuntamente con una evaluación cognitiva y conductual, examen físico/neurológico y la indicación con juicio clínico de los biomarcadores e imágenes estructural del cerebro.

Incluso en el caso de positividad de biomarcadores sanguíneos de EA el médico no debe pasar por alto otros factores potencialmente contribuyentes y condiciones (por ejemplo, depresión, apnea obstructiva del sueño, etiologías iatrogénicas). Para lograr estos objetivos es necesario mejorar la for-

mación y la competencia del equipo de atención primaria y de los especialistas en unidades de memoria, así como desarrollar algoritmos clínicos que permitan clasificar mejor a los pacientes.

Es imprescindible continuar los estudios prospectivos epidemiológicos para comprender mejor el comportamiento longitudinal de los biomarcadores, así como su relación con la edad, sexo, origen étnico y comorbilidades. Por el momento y en espera de una mayor confiabilidad diagnóstica basada en estudios en diversas poblaciones, recomendamos en nuestro contexto, el uso de los biomarcadores para protocolos de investigación o casos altamente específicos, que pudieran generar cambios efectivos en la conducta a seguir.

Los factores de riesgo y su prevención

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.

Los factores de riesgo señalados incluyen: menor educación, pobre actividad física, hábito de fumar, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, depresión, pérdida de la audición, aislamiento social, trauma craneal en la edad media de la vida, consumo excesivo de alcohol (más de 21 unidades por semana) y la contaminación ambiental en la edad tardía. ⁽³⁹⁾

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, con 7 %, 8 %, y 5 %, respectivamente.

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 clave que retrasen o desaceleren el deterioro cognitivo y la demencia. En mayo del 2017, la 70.ª Asamblea Mundial de la Salud respaldó el "Plan de acción mundial sobre la respuesta de la salud pública a la demencia 2017-2025" en el que se insta a los estados miembros a poner en marcha, en cuanto sea posible, respuestas nacionales ambiciosas para afrontar este desafío. La reducción del riesgo de demencia es una de las 7 áreas de acción del plan. ⁽³²⁾

Desigualdades y futuro de la demencia

La demencia ya es una enfermedad de desigualdad y los biomarcadores y el tratamiento corren el riesgo de desigualdades extremas entre los países de altos ingresos y los de bajos y medianos ingresos y entre las poblaciones en los diferentes países. Estas desigualdades se manifiestan en el nivel socioeconómico, educación, color de la piel, origen étnico, grupos vulnerables, acceso a la salud (incluidos recursos

humanos capacitados, biomarcadores en sangre y estudios de imágenes, participación en ensayos clínicos, diagnóstico temprano y nuevos tratamientos).

A nivel mundial, más de 2 tercios de las personas con demencia viven en países de bajos y medianos ingresos; sin embargo, la afección a menudo no se diagnostica ni se trata adecuadamente debido a varios factores, como la falta de conciencia, el estigma, la falta de recursos y la atención médica limitada. ⁽⁴⁰⁾

Conclusiones

El concepto de la EA como una enfermedad crónica, que se inicia 20 años antes del comienzo de los primeros síntomas, significa que los tratamientos tendrán un beneficio óptimo cuando se inicien en la etapa asintomática, con un enfoque combinado en lugar de una terapia única, conjuntamente con una estrategia de prevención multifactorial y durante todo el curso de la vida. Si bien en el futuro se podrán utilizar biomarcadores en la atención primaria de salud para identificar a los pacientes con deterioro cognitivo que necesitan ser referidos para una evaluación cognitiva adicional por especialistas en trastornos de la memoria, se requiere una mayor capacitación de los profesionales en este nivel de atención y una mayor prioridad por los gobiernos ante el creciente reto que representan las demencias. Una prioridad clave será lograr el acceso y la equidad en la atención de las personas que viven con la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement* 2023;19(4). DOI <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
2. 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 ene 2022]. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
3. Tsao C, Aday A, Almarzoq Z, Alonso A, Beaton A. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulación*. 2022;145:153-639.
4. 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.
5. Hampel H, Au R, Mattke S *et al*. Designing the next-generation clinical care pathway for Alzheimer's disease. *Nat Aging*, 2022;2:692-703. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00269-x>
6. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Apr;71(4):266-73.
7. Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Dec;23(4):306-14.
8. D. Angioni J, Delrieu O, Hansson *et al*. Blood Biomarkers from Research Use to Clinical Practice: What Must Be Done? A Report from the EU/US CTAD Task Force. *J Prev Alz Dis* 2022; <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.8>
9. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, *et al*. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019 22;93(17):e1647-59.
10. Anelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichenlaub U *et al*. Head-to-Head Comparison of 8 Plasma Amyloid- β 42/40 Assays in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1375-82.
11. Mielke MM, Frank RD, Dage JL, Jeromin A, Ashton NJ, Blennow K *et al*. Comparison of Plasma Phosphorylated Tau Species With Amyloid and Tau Positron Emission Tomography, Neurodegeneration, Vascular Pathology, and Cognitive Outcomes. *JAMA Neurol*. 2021 Sep 1;78(9):1108-17.
12. Bayoumy S, Verberk IMW, den Dulk B, Hussainali Z, Zwan M, van der Flier WM *et al*. Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms P-tau181, P-tau217, and P-tau231. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Dec 4;13(1):198.
13. Barthélemy NR, Horie K, Sato C, Bateman RJ. Blood plasma phosphorylated tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *J Exp Med*. 2020 Nov
14. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E *et al*. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):772-81.
15. Wennström M, Janelidze S, Nilsson KPR, Netherlands Brain Bank, Serrano GE, Beach TG, *et al*. Cellular localization of p-tau217 in brain and its association with p-tau217 plasma levels. *Acta Neuropathol Commun*. 2022 Jan 6;10(1):3.
16. Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, Stomrud E, Verberk IMW, Zetterberg H *et al*. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau. *Alzheimers Dement*. 2022 Feb;18(2):283-93
17. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, *et al*. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018 Oct;14(10):577-89.
18. McKhann G, Drachmann D, Folstein M, *et al*. 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.
19. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE *et al*. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021; 397:1577-90.
20. 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
21. Alireza Atri. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Diagnosis and Management Med Clin N Am*. 2019;103:263-93. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009> medical.theclinics.com
22. Food & Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment: Guidance for Industry. 2018. <https://www.fda.gov/media/110903/download>
23. 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>
24. Llibre-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>
 25. 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
 26. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, *et al*. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197-210.
 27. Rabinovici G, La Joie R. Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. Published Online: July 17, 2023. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11703>
 28. Cummings J, Apostolova L, Ravinivici G.D, Atri A, Aisen P *et al*. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzh Dis 2023. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.30>
 29. Sims J, Zimmer J, Evans C, Lu M *et al*. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512-27. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
 30. The Future of AD Clinical Trials with the Advent Anti-Amyloid Therapies: An CTAD Task Force Report. J Prev Alzh Dis 2022;3(9):393-9
 31. Aprueban Registro Sanitario Condicional de NeuroEPO para el tratamiento del Alzheimer leve y moderado. Granma [Internet]. 2022 Mar 8 [Citado 01 ene 2022]; Secc. Salud. Disponible en.: <https://www.granma.cu/cubacovid-19/2022-03-08/aprueban-registro-sanitario-condicional-de-neuroepo-para-el-tratamiento-del-alzheimer-leve-y-moderado-08-03-20>
 32. 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
 33. 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 ene 2022] Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/
 34. Parra M, Baez S, Allegri, R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky, A, Ibanez, A. Dementia in Latin America assessing the present and envisioning the future. Neurology. 2018;90(5):222-31. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004897>
 35. Llibre Rodríguez JJ, Valhuerdi A, López AM, Noriega. Cuba's Aging and Alzheimer Longitudinal Study. MEDICC Review. 2017;19(1).
 36. Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Jackson EN *et al*. The PrecivityADTM test: Accurate and reliable LC-MS/MS assays for quantifying plasma amyloid beta 40 and 42 and apolipoprotein E proteotype for the assessment of brain amyloidosis. Clin Chim Acta. 2021 Aug; 519:267-75.
 37. Schindler SE *et al*. High-precision plasma beta-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 2019 93,e1647-e1659.
 38. West T, Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y *et al*. A blood-based diagnostic test incorporating plasma Aβ42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis. Mol Neurodegener. 2021 May 1;16(1):30
 39. D. Angioni, J. Delrieu, O. Hansson, et al. Blood Biomarkers from Research Use to Clinical Practice: What Must Be Done? A Report from the EU/US CTAD Task Force. J Prev Alz Dis 2022; <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.8>
 40. 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
 41. Ferri CP. & Jacob KS. Dementia in low-income and middle-income countries: different realities mandate tailored solutions. PLoS Med. 2017;14: e1002271.

Recibido: 23/08/2023

Aprobado: 28/11/2023

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con la investigación.

Cómo citar este artículo

Llibre Rodríguez JJ, Gutiérrez Herrera R. Avances y desafíos en la enfermedad de Alzheimer. An Acad Cienc Cuba [internet] 2023 [citado en día, mes y año];14(1):e1483. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1483>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2023.

