

Universidad Evangélica de El Salvador

Facultad de Medicina

Doctorado en Medicina



Ensayo Científico de graduación

“Innovación en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en América Latina”

Autoras

Martínez, Elena Doraly

Meardi Cuéllar, Alejandra María

Solórzano, Alexia

Asesora

Dra. Andrea Vallecampo

Fecha de entrega

Enero de 2020

INDICE

	Página
RESUMEN	1
DESARROLLO TEMÁTICO	4
a. Enfermedad de Alzheimer	4
b. Clasificación de la enfermedad de Alzheimer	5
c. Etapas de la enfermedad	5
d. Diagnóstico.....	7
e. Otras pruebas de uso menos frecuente para el diagnóstico del Alzheimer... 7	
f. Fisiopatología	9
g. Signos y Síntomas de la Enfermedad del Alzheimer	11
Cuadro 2. La Diferencia entre el Alzheimer y los cambios típicos relacionados con la edad	12
h. Tratamiento	12
i. Nuevas Técnicas de manejo de Alzheimer	15
1. Medicina Hiperbárica.....	15
2. PRI-002 Acetato de Controlaid.....	16
3. Inmunización anti – amiloide	17
4. Antibióticos	18
5. Insulina.....	18
6. Otras Estrategias	18
RESULTADOS Y ARGUMENTACIÓN	19
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

RESUMEN

Alzheimer es la forma más frecuente de demencia, es una enfermedad neurológica progresiva en adultos mayores, aunque los jóvenes no están exentos a esta. En El Salvador, es un padecimiento frecuente pero poco conocido, de manera que se realizó un ensayo con el objetivo de conocer el tratamiento actual empleado, así como las técnicas innovadoras que se perfilan a futuro para el manejo de la enfermedad. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos SCIELO, ELSEVIER, MEDLINE, y PUBMED, y libros orientados al tema. Los resultados de indican que en la actualidad no hay tratamiento capaz de erradicar la enfermedad, pero existen más avances para mejorar y retrasar su evolución, y hay mayor conocimiento de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas dirigidas a mejorar la calidad de vida de los pacientes, familiares y cuidadores. Se concluye que existen estrategias que potencialmente podrían ser aplicadas en el país, tales como la medicina hiperbárica y la insulino-terapia intranasal. Otra estrategia fácilmente aplicable al entorno nacional sería el uso de factores neurotróficos, ya que traería alto beneficio a bajo costo en el país, con la aplicación y reforzamiento en casa de juegos mentales para mejorar el aprendizaje y ejercitar la memoria, ya que actúan sobre la protección de la pérdida sináptica de las neuronas. Esto consiste en actividades como ejercicios mentales, cambiar itinerarios o rutinas, aprender diferentes cosas cada día.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el Alzheimer es una enfermedad neurovegetativa, crónica e irreversiblemente incapacitante que culmina con una pérdida de la función cognitiva porque afecta la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de este padecimiento es del 10.8% entre los 80 y 89 años, por lo que su diagnóstico requiere una valoración médica, neurológica y física completa. (1)

Desde su descubrimiento, los tratamientos han ido encaminados a revertir el proceso fisiopatológico degenerativo neural y modificar la progresión de la enfermedad; es así como muchos de los fármacos conocidos hasta ahora, utilizan diferentes mecanismos de acción. Lastimosamente no se ha encontrado un fármaco que revierta completamente todo el proceso, pero se han continuado los avances en la búsqueda de diferentes esquemas terapéuticos que aborden de manera integral a cada paciente.

Por lo tanto, se ha elaborado un ensayo científico respecto a la temática, y se busca dar respuesta a la interrogante ¿Cuál sería el tratamiento actual de la Enfermedad de Alzheimer y las técnicas innovadoras que podrían implementarse a futuro?

En este documento se describen los aspectos fundamentales respecto a la enfermedad de Alzheimer, su clasificación, epidemiología y fisiopatología, y se centra en el abordaje del tratamiento de la patología, tanto tradicional como las nuevas alternativas de tratamiento que están siendo implementadas en América Latina, que van desde la aplicación de medicina hiperbárica en países como Chile, Costa Rica, Puerto Rico, Colombia y México; así como la administración de antibióticos que retrasan el progreso de la enfermedad y terapias con insulina bajo el mismo mecanismo de acción.

La importancia de este ensayo bibliográfico radica en conocer los tratamientos innovadores implementados para el manejo de la Enfermedad de Alzheimer, y que su aplicación en El Salvador cambie, y que no vaya encaminada únicamente con la

implementación de psicofármacos, sino con métodos que sean utilizados como terapia coadyuvante, para que de manera sustancial detengan la progresión de esta patología y quizás en un futuro, determinar su cura definitiva.

Por tanto, la necesidad de realizar un estudio sobre los tratamientos disponibles y los manejos innovadores para la enfermedad justifica la realización de este ensayo, ya que, la aplicación de estos en El Salvador supondría de forma transversal, una disminución de las visitas no programadas al médico, integración del paciente a la sociedad, mejora en el ámbito emocional del cuidador y el paciente, así como un impacto positivo en el sistema de salud pública.

DESARROLLO TEMÁTICO

a. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es una enfermedad neurovegetativa, que se manifiesta como una pérdida inexorable y progresiva de la función cognitiva, la aparición de trastornos conductuales y con el tiempo hasta la incapacidad de llevar a cabo las tareas más simples. (1) Según la OMS, es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida, que afecta el Sistema Nervioso Central, se inicia habitualmente de forma progresiva e irreversible, es la forma más común de demencia, acapara entre un 60% y un 70% de los casos. (2)

Afecta a la memoria, el pensamiento y al comportamiento, se caracteriza en su forma típica por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas (neuronas) mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. En la mayoría de las personas afectadas con esta enfermedad, los síntomas aparecen por primera vez después de los 60 años. La enfermedad toma su nombre del Dr. Alois Alzheimer. En 1906 el Dr. Alzheimer identificó por primera vez la enfermedad en una mujer de 50 años, que presentaba un deterioro cognitivo importante, alucinaciones, delirios y problemas en el habla, pérdida de memoria y comportamiento impredecible. (1,3)

El investigador siguió de cerca todo el proceso de la enfermedad y después que la mujer murió, el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente llamadas placas amiloideas) y bulbos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares). Las placas y los ovillos en el cerebro son dos de las características principales de esta enfermedad. La tercera característica es la pérdida de las conexiones entre las neuronas. (1,4)

La prevalencia de la Demencia tipo Alzheimer es de 0.02% en el tramo de edad de 30 a 59 años y pasa a ser de un 10,8% en el tramo comprendido entre los 80 y los 89 años. La gran mayoría de los pacientes de esta enfermedad tienen o han tenido

algún familiar con dicha enfermedad, es más frecuente en las personas portadoras del alelo E4 de la apoproteína E (APOE, cromosoma 19). (1,3)

b. Clasificación de la enfermedad de Alzheimer

De acuerdo con la literatura, se pueden diferenciar dos tipos de enfermedad de Alzheimer a partir del momento de aparición de sus síntomas: (5)

- **De aparición temprana:** los síntomas se dan antes de los 65 años, es menos común y suele empeorar rápidamente.
- **De aparición tardía:** los síntomas aparecen en personas mayores de 65 años y es la forma más común de la enfermedad.

También la enfermedad de Alzheimer se diferencia en familiar y esporádica dependiendo de la implicación genética:

- **Familiar:** se produce por la alteración de algunos genes que se heredan de forma dominante y coincide con la mayoría de los casos de enfermedad de aparición temprana.
- **Esporádica:** se presentan en personas mayores de 65 años, coincide con la enfermedad de aparición tardía.

c. Etapas de la enfermedad

La demencia afecta a cada persona de manera diferente, dependiendo del impacto de la enfermedad y de la personalidad del sujeto antes de empezar a padecerla. Se considera que la enfermedad pasa por varias etapas que dan una idea de los cambios que sufren las personas en sus habilidades, una vez que han iniciados los síntomas. (5,6)

Etapas temprana (leve): a menudo pasa desapercibida, la persona puede funcionar de forma independiente ya que el inicio es paulatino. Los síntomas más comunes incluyen: (4)

- Lapsos de memoria, tendencia al olvido de nombres familiares u objetos cotidianos.
- Pérdida de la noción del tiempo y de objetos valiosos.
- Desubicación espacial, incluso en lugares ya conocidos.

Etapa intermedia (moderada): suele ser la etapa más larga y duradera, a medida que la enfermedad progresa se produce más daño cerebral y los signos y síntomas empeoran, siendo estos más notorios. En esta etapa las personas afectadas requieren mayor nivel de cuidados y empiezan a manifestar lo siguiente: (4)

- Olvido de acontecimientos y detalles de su historia personal.
- Olvidan acontecimientos recientes, así como los nombres de las personas.
- Se encuentran desubicadas en su propio hogar.
- Tienen cada vez más dificultades para comunicarse.
- Empiezan a necesitar ayuda con el aseo y cuidado personal.
- Tienen cambios en los patrones de sueño, como dormir durante el día y volverse intranquilo durante la noche.
- Sufren cambios de comportamiento, por ejemplo, dan vueltas por la casa o repiten las mismas preguntas.

Etapa tardía (grave): en la última etapa de la enfermedad, la dependencia y la inactividad son casi totales. Las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas y signos físicos se hacen más evidentes, éstos incluyen: (4)

- Creciente desubicación en el tiempo y en el espacio.
- Dificultades para reconocer su entorno, familiares y amigos.
- Ayuda en las actividades de vida diaria y cuidado personal
- Dificultades para caminar.
- Alteraciones mayores del comportamiento y comunicación.
- Alteraciones del comportamiento que pueden exacerbarse y desembocar incluso hasta en agresiones.
- Cambios en las habilidades físicas, como en la capacidad de caminar, sentarse y tragar.

d. Diagnóstico

No existe una forma simple para detectar o confirmar que una persona padezca la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico requiere una valoración médica completa, realizando examen neurológico y físico, pruebas cognitivas para evaluar la memoria y el razonamiento. Las imágenes del cerebro, análisis de sangre, antecedentes familiares y la vivencia del cuidador respecto a la persona que padece la enfermedad. (4,6) Estas pruebas determinan el grado de deterioro y ayudan a establecer unos cuidados a largo plazo, una atención diaria y un tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico durante todo el proceso de la enfermedad. (7)

Aun así, puede ser difícil en qué tipo de demencia se trata. Se pueden realizar estudios en los pacientes con demencia, para descartar la presencia de enfermedades clínicas que afecten la memoria. La tomografía computada y la resonancia magnética son dos procedimientos que permiten diagnosticar lesiones que pueden afectar a los procesos cognitivos como a la memoria, el lenguaje o detectar atrofia cerebral. (4)

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se basa en los criterios clínicos establecidos por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) que quedan recogidos en el cuadro 1. (8)

e. Otras pruebas de uso menos frecuente para el diagnóstico del Alzheimer

Pruebas Genéticas: Cabe recalcar que la mutación de algún gen que nos ocasione un Alzheimer heredado por genética se da en menos del 1% de los casos por lo que es poco usada esta prueba, pero no descartada. (9)

Análisis de Líquido Cefalorraquídeo: Esta prueba está agarrando cada vez más fuerza y credibilidad en el diagnóstico de esta patología ya que los niveles de las

proteínas amiloideas que se pueden detectar en el líquido cefalorraquídeo por medio de una punción lumbar, nos ayuda a detectar la Enfermedad de Alzheimer.

(9)

Cuadro 1. (Criterios NINCDS-ADRDA para el Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer)

I. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65.
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.

II. Apoyan el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable»:

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica.
- Pruebas complementarias:
 - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar.
 - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas.
 - Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.

III. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable», tras excluir otras causas de demencia:

- Mesetas en la progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonia, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

IV. Aspectos que convierten el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable» en incierto o improbable:

- Instauración brusca o muy rápida.
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

V. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable».
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia, pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

VI. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:

- Criterios clínicos de «enfermedad de Alzheimer probable».
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Fuente: McKhann G 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. (8)

f. Fisiopatología

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza a simple vista por una afectación cortical, se observa una disminución de la transparencia y fibrosis de las leptomeninges, con grandes lagunas subaracnoideas por los espacios dejados entre los surcos cerebrales. (10)

Al retirar las meninges se muestra un cerebro pálido con disminución del peso (800g contra 1300g a 1700g en el adulto normal), con circunvoluciones atrofiadas, surcos aumentados, así como aumento del volumen de los ventrículos y cambios en la sustancia blanca subcortical, con mayor afectación fronto temporo parietal. (10)

Microscópicamente se observan cambios subcorticales de importancia tales como despoblación neuronal del núcleo basal de Meynert, los núcleos del rafe, el núcleo ceruleus y lesiones en la sustancia blanca las 2 lesiones típicas que definen la enfermedad son: (11)

- Depósitos de beta-amiloide extracelular (en las placas seniles)
- Ovillos neurofibrilares intracelulares.

El depósito de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares conduce a la pérdida de sinapsis y neuronas, lo que provoca una atrofia macroscópica de las áreas afectadas del encéfalo, por lo general desde el lóbulo temporal.

Algunas consecuencias bioquímicas de la producción y acumulación de depósitos β -amiloide son: (11)

- Aparición de placas neurofibrilares.
- Oxidación de los lípidos.
- Inflamación neuronal
- Apoptosis neuronal

Los depósitos de beta-amiloide extracelular en las placas seniles, se observan en el intersticio entre las neuronas, miden entre 20 y 100 micras y están constituidas por un núcleo cuyo principal componente es la beta amiloide (BA).

Este núcleo se encuentra rodeado de neuritas degeneradas, microglías activadas y astrocitos que le dan un aspecto de nido, otras sustancias que conforman las placas seniles son la alfa sinucleína (principal componente no amiloide), alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina, la apolipoproteína E, ubiquitina y las presenilinas. También se distinguen neuronas con degeneración neurofibrilar alrededor pero no en contacto con las placas. (12)

La evolución de la degeneración de las placas, representan los diferentes estados evolutivos que comienzan con la acumulación difusa de amiloide, luego este se organiza y define, asociándose la respuesta inmunológica y finalmente desaparecen los elementos celulares. Las placas seniles se encuentran en los cerebros de las personas sin déficit cognitivos, pero en menor proporción, las concentraciones mayores son criterios para el diagnóstico patológico de la enfermedad. (12)

Los ovillos neuro fibrilares, las neuronas presentan acumulación de inclusiones en forma de llama alargada y a veces en forma de una cesta alrededor del núcleo, sucesivamente estas inclusiones llenan el citoplasma, particularmente en el soma y la dendrita apical facilitando la neurodegeneración y muerte neuronal principalmente por mecanismos apoptóticos, quedando solo el cito esqueleto. (12)

Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares no tienen exactamente la misma distribución ni correlacionan igual con la clínica, ambas lesiones se encuentran bien distribuidas en regiones fronto-temporales y respetan las áreas sensorio motoras primarias. Sin embargo, las placas seniles también se encuentran en el neo-cortex occipital donde se hallan muy pocos ovillos neuro fibrilares, estos tienen su máxima concentración en cortex límbico donde se observan pocas placas seniles. (8)

g. Signos y Síntomas de la Enfermedad del Alzheimer

Uno de los primeros signos de que esta enfermedad está afectando a una persona es cuando olvida con facilidad eventos recientes y a medida vaya avanzando la enfermedad este problema empeora y además puede llegar a presentar, tales como cambios en la personalidad, Dificultad al caminar, dificultad para comunicarse, Bajo nivel de energía, cambios de estado de ánimo, problemas de atención y orientación. (3,13)

Son muchas las señales que nos lanzan los pacientes cuando están comenzando a presentar esta enfermedad dentro de ellas se encuentran: Repetir expresiones y preguntas una y otra vez, olvidar con facilidad conversaciones o perder el hilo de ellas, perder pertenencias u olvidar adonde las colocaron ya que suele ser un lugar no habitual, salir de casa y no recordar hacia donde se dirigían y olvidar como retornar a casa, olvidar nombres de los miembros de la familia y no encontrar manera para expresarse o no saber dar una opinión. (13)

La asociación de Alzheimer a nivel mundial, sede ubicada en Chicago, ha logrado detectar 10 principales señales de que estamos presentando la enfermedad de Alzheimer, los cuales son:

1. Cambios en la memoria generando dificultad en la realización de las actividades cotidianas
2. Se dificulta la resolución a ciertos problemas de nuestro diario vivir
3. Dificultad al momento de realizar tareas de la vida diaria
4. Se desorientan en tiempo, lugar y persona
5. Dificultad para reconocer algunos objetos y pueden llegar a desconocer el uso que le podemos dar a estos objetos
6. Dificultad para entablar una conversación y para la escritura
7. Colocan objetos en cierto lugar y luego olvidan por completo donde lo han colocado
8. Se ve afectada la toma de buenas decisiones

9. Pérdida del interés en realizar actividades sociales o de formar parte un grupo de donde ya era un miembro activo
10. Cambios de la personalidad y del humor (14)

Cuadro 2. La Diferencia entre el Alzheimer y los cambios típicos relacionados con la edad

<u>Alzheimer</u>	<u>Cambios Típicos relacionados a la edad</u>
Tomar decisiones erróneas	Tomar decisiones erróneas de vez en cuando
Tomar decisiones erróneas de vez en cuando	Olvidar realizar un pago de un recibo
Perder de la noción de la fecha o la temporada	Olvidar la fecha y luego recordarlo
Presentar dificultades para entablar una conversación	Algunas veces olvidar qué palabra utilizar adecuadamente en cada frase
Guardar cosas en ciertos lugares y olvidar donde las colocamos	De vez en cuando, perder algunas cosas

Fuente: Internet: www.alz.org, Alzheimer's Association, publicación realizada en 2018. (12)

h. Tratamiento

Los tratamientos farmacológicos pueden revertir en cierta medida el proceso de la enfermedad, pero no pueden modificar la progresión ni prevenir su comienzo. Se utilizan para controlar el comportamiento, las emociones, el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria que causa la enfermedad. El tratamiento farmacológico administrado depende de las características del paciente, así como del estadio y manifestaciones de la enfermedad. (4)

Existen varias clases de medicamentos, que pueden ayudar de forma temporal, a mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (Tabla 2), estos medicamentos funcionan aumentando los neurotransmisores en el cerebro. (3)

Según la Guía de Práctica Clínica más actual, existen 4 fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que se dividen en dos grupos:

- Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina y galantamina.
- Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA): memantina. (15)

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es difícil y a la vez gratificante, a pesar de que no se cuente con la curación o con una farmacoterapia sólida. La motivación primaria es la mejoría duradera de los problemas conductuales y neurológicos coexistentes y al mismo tiempo brindar apoyo a los familiares. (15)

Para que el tratamiento sea satisfactorio es indispensable crear un vínculo de empatía con el paciente, sus parientes y otros cuidadores. En las etapas incipientes de la enfermedad, recursos a manera de recordatorios, como libretas y señalamientos escritos todos los días pueden ser útiles. Los parientes deben insistir en actividades agradables. En otras palabras, facultades que se han deteriorado como el caso de los juegos de memoria y acertijos, ocasionarán frustración y deprimirán al individuo, sin beneficio probado. (15)

Es importante modificar la cocina, el cuarto de baño, las escaleras y las alcobas para tornarlos más seguros y al final es importante que la persona ya no conduzca vehículos. La pérdida de la independencia y los cambios en el entorno pueden empeorar la confusión, la agitación y la ira. Se necesita comunicación y ecuanimidad para transmitir constantemente tranquilidad. Es frecuente que los cuidadores terminen por "agotarse" y ello desemboque en el confinamiento del paciente en un asilo o surjan problemas médicos nuevos para el cuidador, así que proveerle vacaciones permitirá conservar un entorno terapéutico adecuado a largo plazo. Puede ser útil el uso de centros diurnos para adultos. Otros recursos útiles son los grupos de apoyo a nivel local y nacional. Los clínicos y las familias en años recientes han podido contar con las redes electrónicas para enterarse de tales recursos. (15)

En Estados Unidos los fármacos aprobados por la FDA para tratar la enfermedad son *Donepezilo* (10mg al día), *Rivastigmina* (6mg dos veces al día o un parche diario de 9.5 mg), *galantamina* (24mg al día de liberación prolongada), *memantina* (10mg dos veces al día) y *tacrina*. Esta última ya no se usa por su hepatotoxicidad. (15)

Los incrementos de dosis de cada uno de los fármacos se harán de cuatro a seis semanas para disminuir los efectos adversos. La acción farmacológica de *Donepezilo, rivastigmina, y galantamina* es inhibir las acetilcolinesterasas y con ellos hacer que aumente las concentraciones cerebrales de acetilcolina. La *memantina* es antagonista de los receptores de glutamatérgicos, NMDA (N-metil- D-aspartato). (15)

Estudios realizados con paciente que recibieron inhibidores de colinesterasa y memantina, han señalado que su uso mejora las calificaciones de función de los enfermos (señaladas por los cuidadores), con un menor índice de deterioro en las calificaciones del test de las funciones cognitivas en periodos incluso de tres años. El paciente promedio que recibe un inhibidor de la acetilcolinesterasa conserva su calificación MMSE por aproximadamente un año, en tanto que en el caso del enfermo que recibe placebo, en el mismo lapso la disminución es de 2 a 3 puntos. (15)

La *memantina*, junto con los inhibidores de colinesterasa o sola, retrasa el deterioro cognitivo y aminora la carga del cuidador en el caso de enfermos con enfermedad de Alzheimer moderada o intensa, pero su uso no ha sido probado contra los estadios poco intensos. Cada uno de los compuestos comentados tiene poca eficacia la enfermedad, es relativamente fácil administrar los inhibidores de colinesterasa y sus principales efectos adversos se localizan en el tubo digestivo (nauseas, diarrea, cólicos), trastornos del sueño, bradicardia (por lo común benigna) y calambres musculares. (15)

Cuadro 2. Actual Tratamiento Farmacológico para la Enfermedad del Alzheimer

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	TIPO DE MEDICAMENTO Y USO	EFECTOS SECUNDARIOS COMÚNES
Aricept® (donepezilo) Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve, moderado, y severo de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, calambres musculares, fatiga, pérdida de peso.
Exelon® (rivastigmina) Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro y de la butirilcolina (un compuesto químico del cerebro similar a la acetilcolina).	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer. (El parche también es para casos de grado severo).	Náusea, vómitos, diarrea, pérdida de peso, reducción de apetito, debilidad muscular.
Namenda® (memantina) Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y regula la activación del glutamato.	Antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA) recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Mareo, dolor de cabeza, diarrea, estreñimiento, confusión.
Namzaric® (memantina acción prolongada y donepezilo) Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y previene la descomposición de acetilcolina en el cerebro.	NMDA antagonista e inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Dolor de cabeza, náusea, vómitos, diarrea, mareo, reducción de apetito.
Razadyne® (galantamina) Previene la descomposición de la acetilcolina y estimula la liberación de niveles más altos de acetilcolina en el cerebro por los receptores nicotínicos.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, pérdida de peso, reducción de apetito.

Fuente: Mayo Clinic: Enfermedad de Alzheimer. Junio 2019. (3)

i. Nuevas Técnicas de manejo de Alzheimer

1. Medicina Hiperbárica

Esta técnica innovadora recién llega a Latino América a países como: Cuba, Chile, Puerto Rico, Colombia, México, Argentina, Costa Rica, y nos parece importante hacerla de su conocimiento y es que en la Universidad de TelAviv (Israel) han realizado un nuevo estudio y han aplicado oxígeno hiperbárico en pacientes con Diagnóstico de Alzheimer, los cuales respiran oxígeno puro en una habitación a una presión de aire duplicada por lo que la solubilidad de oxígeno en la sangre del paciente aumenta, llegando con mayor facilidad a todo el cuerpo, estimulando la

liberación de células madres, favoreciendo la mejora de sintomatología de esta patología mas no la cura. (12,16)

2. PRI-002 Acetato de Controlaid

Los investigadores Forschungszentrum Jülich y Heinrich Heine de la University Düsseldorf, de Alemania, desarrollaron un fármaco llamado PRI-002 Acetato de Controlaid, que actúa despolimerizando los oligómeros β - amiloides tóxicos. (4)

El equipo había demostrado en un estudio preclínico que apareció en línea en 2018 en la revista Molecular Neurobiology, que el medicamento podía reducir significativamente los signos y síntomas en ratones de mayor edad que habían sido diseñados genéticamente al insertar un gen humano mutante para desarrollar una enfermedad parecida al Alzheimer. El ensayo de fase 1 de PRI-002 completó dos etapas: el de dosis única ascendente (SAD, por sus siglas en inglés), al que suele seguirle un estudio de dosis múltiple ascendente (MAD, por sus siglas en inglés) que, como su nombre indica, implica la administración de múltiples dosis por participante. (4)

La etapa SAD, que finalizó en julio de 2018, demostró que una dosis única del medicamento era segura y bien tolerada. Los investigadores ahora han informado que la etapa MAD se completó en abril de 2019 señalan que las dosis diarias administradas por vía oral de hasta 320 miligramos de PRI-002 demostraron “excelentes perfiles de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética”. Pasar esta etapa de prueba en humanos significa que el fármaco candidato ahora puede proceder a un ensayo de fase 2 para evaluar su efectividad en pacientes con enfermedad de Alzheimer. (4)

Willbold dice que la razón probable de que otros fármacos no hayan funcionado de la manera esperada en los ensayos es que estos estudios utilizaron enzimas para reducir la formación de monómeros β -amiloides de la proteína precursora, o usaron anticuerpos para que el sistema inmunológico atacara al β -amiloide. (4)

Pero PRI-002 funciona de una manera diferente: hace que los oligómeros β -amiloides se despolimericen en sus monómeros no tóxicos constituyentes, logrando así restablecer la normalidad proteica, sin tener que involucrar al sistema inmunológico, que a veces puede generar reacciones no deseadas. (4)

Una característica de PRI-002 es que pertenece a una nueva clase de medicamento llamado D-péptido, que corresponde a imágenes especulares (un tipo de isómeros espaciales) de sus equivalentes naturales (L-péptidos, que se encuentran en los humanos), una característica que dificulta que el cuerpo los elimine, dándoles una ventaja farmacológica muy útil, pues le brinda una mejor oportunidad de ingresar al cerebro y ejercer su acción antes de que el cuerpo pueda degradarlo y eliminarlo. También significa que es lo suficientemente estable como para tomarse como un medicamento de presentación oral, ya sea en forma de tableta o cápsula, sin que el aparato digestivo lo transforme. (4)

3. Inmunización anti – amiloide

Las nuevas estrategias terapéuticas en su mayoría pretenden intervenir sobre la cascada amiloide mediante inmunización activa, pasiva o modulación de la gammasecretasa. Por el momento ningún fármaco antiamiloide ha demostrado eficacia en el tratamiento de la EA en ensayos fase II. Los ensayos clínicos con anticuerpos antiamiloide produjeron meningoencefalitis en el 6% de los pacientes que recibieron vacunación con péptido beta-amiloide (AN1792) en un ensayo fase II, Además, no hubo indicios de mejoría clínica en el estudio fase III y a pesar de la reducción de placas de amiloide en la neuropatología, no se pudo evitar la neurodegeneración. (17)

▪ Dimebon

Dimebon (latrepirdino), un antihistamínico no selectivo que mostró mejoría cognitiva en modelos murinos, y posteriormente en pacientes con EA en la escala ADAS-cog a las 26 semanas en un ensayo clínico fase III, no confirmó su beneficio en el estudio de seguimiento. (17)

4. Antibióticos

Se ha identificado *Chlamydomyces pneumoniae*, también presente en enfermedad coronaria pero cuyo papel no está claro, en cerebros con EA. Tetraciclinas y rifampicina interfieren con el acúmulo de β - amiloide in vitro. Un ensayo con doxiciclina y rifampicina mostró ligera mejoría cognitiva a los 6 meses, pero se necesitan más datos de seguridad y sobre el mecanismo de acción. (17)

5. Insulina

La insulina también parece influir sobre el metabolismo del amiloide. Niveles elevados de insulina se han asociado a menor atrofia cerebral y menor deterioro cognitivo en EA precoz y un pequeño estudio piloto con insulina intranasal en 24 pacientes con EA leve se asoció a mejoras cognitivas en algunos dominios. (17)

6. Otras Estrategias

También se están desarrollando terapias con factores neurotróficos y se está considerando actuar sobre la protección de la pérdida sináptica sobre la interacción entre glía y neuronas o sobre la inhibición de GSK-3beta. (17,18)

RESULTADOS Y ARGUMENTACIÓN

La Enfermedad de Alzheimer puede considerarse como una de las patologías neurodegenerativas que genera mayor impacto en la salud del adulto mayor presentando una incidencia del 60– 70% de los casos de demencia con una etiología desconocida afectando el Sistema Nervioso Central de manera progresiva e irreversible, se dice de esta enfermedad que afecta la memoria, el pensamiento y comportamiento humano presentándose con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años disminuyendo su calidad de vida y la de sus familiares debido a los cambios conductuales y de memoria que estos presentan.

En la actualidad se estima que, a nivel mundial, 35.6 millones de personas viven con demencia. Esta cifra se habrá casi duplicado para el año 2030 y se triplicará para el 2050. La demencia no solo afecta al individuo, también afecta y cambia la vida de los familiares, es una afección costosa a nivel social, económico y de salud. El 60% de la carga de la demencia está concentrada en países de ingresos bajos y medianos y es probable que aumente en los próximos años. El número abrumador de personas cuyas vidas son alteradas por la demencia, combinado con la impactante carga sobre las familias y las naciones, hace que la demencia sea una prioridad de salud pública.

Internacionalmente se utilizan Criterios para el Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer entre ellos podemos encontrar: Demencia diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el mini examen mental de Folstein, Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras alteraciones cognitivas, Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica, Alteraciones conductuales, Antecedentes familiares, edad de 40 a 90 años con mayor frecuencia arriba de 65 años, aumento de ondas lentas en Electroencefalograma, Atrofia cerebral en TAC Cerebral.

Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, Incoordinación en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, Demencia con ausencia de otras alteraciones

sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia. Algunos cambios conductuales por edad avanzada y estado senil son Tomar decisiones erróneas de vez en cuando, olvidar la fecha pero luego recordarlo, de vez en cuando perder algunas cosas, olvidar realizar el pago de algún recibo mientras que algunos cambios conductuales por padecimiento de la Enfermedad de Alzheimer son un poco más marcados por ejemplo perder la noción de la fecha, la hora y desorientarse en tiempo lugar y persona, guardar o esconder cosas en ciertos lugares y olvidarlo por completo.

La motivación primaria es la mejoría duradera de los problemas conductuales y neurológicos coexistentes y al mismo tiempo brindar apoyo a los familiares, para que el tratamiento sea satisfactorio es indispensable crear un vínculo de empatía con el paciente, sus parientes y otros cuidadores. En las etapas incipientes de la enfermedad, recursos a manera de recordatorios, como libretas y señalamientos escritos todos los días pueden ser útiles. Los parientes deben insistir en actividades agradables. En otras palabras, facultades que se han deteriorado como el caso de los juegos de memoria y acertijos, ocasionarán frustración y deprimirán al individuo, sin beneficio probado.

En cuanto al tratamiento es complejo, a pesar de que no se cuente con su curación o con una farmacoterapia sólida debido a que es una limitación económica para muchas personas, también es limitante el tratamiento debido a que se utilizan muchos fármacos, pero otro tanto sigue en estudio aún y están probados en ratones mas no hay efectividad comprobada en humanos como por ejemplo el acetato de Controlaid, la inmunización anti amiloide, la insulina.

Con respecto a los antibióticos cabe recalcar su uso, es debido a la identificación de *Chamydophila pneumoniae* en cerebros con Enfermedad de Alzheimer por lo que se ha comprobado la efectividad de Tetraciclinas y Rifampicina interfiriendo en el acúmulo de β – amiloide.

La memantina, junto con los inhibidores de colinesterasa o sola, retrasa el deterioro cognitivo y aminora la carga del cuidador en el caso de enfermos con enfermedad de Alzheimer moderada o intensa, pero su uso no ha sido comprobado.

De las nuevas técnicas en el manejo de la Enfermedad de Alzheimer se menciona la Medicina Hiperbárica experimentada por primera vez en Israel por una prestigiosa Universidad actualmente introducida en varios países de América Latina.

A partir de toda la información ya brindada se puede argumentar que una de las terapias que más beneficios pueden tener en la población de El Salvador es la terapia neurotrófica, la cual consiste en la protección de la pérdida sináptica inhibiendo la apoptosis proliferativa y así evitando la muerte celular. Esta terapia consiste en cambios de rutina, aprender nuevos Hobbies, realizar nuevos deportes o emprender actividades nunca practicadas, todo con el fin de realizar ejercicios mentales y mantener la sinapsis neuronal.

Esta terapia puede llevarse a cabo en grupos del adulto mayor de Unidades de Salud, Hospitales o clínicas comunales, siendo esta de muy bajo costo y muy accesible para nuestra población, y en todos los niveles de atención de salud, tanto públicos como privados. Esto significaría que para pacientes que no tengan la capacidad económica para costear sus tratamientos, podrían beneficiarse de esto por medio de campañas de promoción de la salud en su centro asistencial más cercano.

Otra terapia innovadora que se considera muy útil y beneficiosa para El Salvador es la insulino terapia, debido a que se está investigando los daños en los vasos sanguíneos cerebrales por altos niveles de glucosa en sangre, produciendo un déficit de oxigenación cerebral. De esta forma, la insulina intranasal mejora la memoria, aprendizaje y ralentiza de 1 a 2 años el deterioro cognitivo.

Es importante mencionar que el uso de terapia tradicional o de los medicamentos orales de elección y mantenimiento en El Salvador debe ser siempre parte del manejo de la enfermedad y su uso sigue siendo recomendable, ya que es la única terapia que por el momento se emplea en los centros asistenciales nacionales.

CONCLUSIONES

Posterior a la revisión documental realizada acerca de la Innovación en el Tratamiento del Alzheimer se concluye:

- Los tratamientos farmacológicos actualmente utilizados tienen la capacidad de controlar algunas manifestaciones de la enfermedad, pero no modifican la progresión ni previene el inicio de esta, únicamente buscan detener el rápido deterioro cognitivo. Sin embargo, las nuevas tendencias en medicina ofrecen intervenciones para apoyar y mejorar el estilo de vida de las personas con dicha enfermedad y la de sus familiares/cuidadores.
- Respecto a los tratamientos innovadores se consideran de mucho interés algunas prácticas extranjeras, tales como la Medicina Hiperbárica, que ha sido desarrollada y probada en Israel, y que actualmente está siendo aplicada en América Latina. Otras técnicas en estudio son los fármacos Acetato de Controlaid actualmente en pruebas fase III en la prestigiosa Universidad de Dusseldorf, Alemania.
- Una terapia innovadora en el manejo de la Enfermedad de Alzheimer sería la Insulinoterapia intranasal evitando el daño de vasos sanguíneos ocasionado por altos niveles de glucosa y mejorando el riego sanguíneo, así evitando la formación de placas seniles ocasionadas por la acumulación de beta amiloide.
- Otra estrategia fácilmente aplicable al entorno nacional sería el uso de factores neurotróficos, ya que traería beneficio a bajo costo en el país, consistiendo en juegos mentales para mejorar el aprendizaje y ejercitar la memoria, actúan sobre la protección de la pérdida sináptica de las neuronas, realizando ejercicios tales como: intentar ducharse con los ojos cerrados, cambiar itinerarios o rutinas, aprender diferentes cosas cada día, salir y conversar con nuevas personas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galvin JE, Valois L, Zweig Y. Collaborative transdisciplinary team approach for dementia care. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2014 [citado 18 de septiembre de 2019];4(6):455-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531688>
2. Demencia [Internet]. 2019 [citado 20 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Mayo clinic. Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Mayo Clinic. 2019 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
4. Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., & Loscalzo, J. (Edits.). (2012). *Harrison Principios de Medicina Interna* (18 ed., Vol. 1). Ciudad de Mexico: McGraw Hill.
5. Arehart-Treichel J. New Guidance on Alzheimer's Spells Out Three Stages. *Psychiatr News* [Internet]. 3 de junio de 2011 [citado 22 de enero de 2020]; Disponible en: https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/pn.46.11.psychnews_46_11_1_2
6. Esandi N, Canga A. Enfoque sistémico familiar: un marco para la atención profesional en la enfermedad de Alzheimer. *Gerokomos* [Internet]. marzo de 2016 [citado 22 de enero de 2020];27(1):25-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-928X2016000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Van der Flier WM, Kunneman M, Bouwman FH, Petersen RC, Smets EMA. Diagnostic dilemmas in Alzheimer's disease: Room for shared decision making. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 9 de mayo de 2017 [citado

- 22 de enero de 2020];3(3):301-4. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651445/>
8. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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* [Internet]. julio de 1984 [citado 21 de septiembre de 2019];34(7):939-44. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6610841>
 9. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* [Internet]. noviembre de 2006 [citado 8 de octubre de 2019];129(Pt 11):2856-66. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854944>
 10. Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* [Internet]. agosto de 2001 [citado 21 de noviembre de 2019];64(6):575-611. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311463>
 11. Álvarez M, Pedroso I, de la Fe A, Padrón A, Álvarez M, Álvarez A. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neuroci* [Internet]. 2008 [citado 11 de agosto de 2019];9(3):196-201. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn083f.pdf>
 12. Infosalud. La Medicina hiperbárica puede mejorar los síntomas del Alzheimer [Internet]. 2018 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.infosalus.com/mayores/noticia-medicina-hiperbarica-puede-mejorar-sintomas-alzheimer-20180103114254.html>
 13. Thomas Carazo E, Nadal Blanco MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. *Med Fam SEMERGEN* [Internet]. 1 de diciembre de 2001 [citado 22 de enero de 2020];27(11):575-86. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-abordaje-diagnostico-terapeutico-demencia-atencion-13023105>

14. Fundación Pasqual. ¿Cómo se hace el diagnóstico del Alzheimer? [Internet]. Fundación Pasqual Maragall. 2019 [citado 8 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/diagnostico-alzheimer>
15. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Arch Neurol [Internet]. agosto de 2011 [citado 10 de octubre de 2019];68(8):991-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482915>
16. Opazo P. Nuevo fármaco para Alzheimer supera la primera fase de ensayos en humanos [Internet]. Nación Farma. 2019 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: <https://nacionfarma.com/nuevo-farmaco-para-alzheimer-supera-la-primera-fase-de-ensayos-en-humanos/>
17. Neurowikia. Nuevos tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer [Internet]. El portal de contenidos de neurología. 2010 [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: http://www.neurowikia.es/content/nuevos-tratamientos-para-la-enfermedad-de-alzheimer?quicktabs_block_views_popular_block=0
18. Corporacion Alzheimer Chile. Test ayuda a reconocer el Alzheimer “Mini Mental Status Examination” [Internet]. 2018 [citado 3 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.corporacionalzheimer.cl/test-ayuda-a-reconocer-el-alzheimer/>, <https://www.corporacionalzheimer.cl/test-ayuda-a-reconocer-el-alzheimer/>