Scientific & Education Medical Journal

Scientific & Education Medical Journal / Vol. 4, N° 4, 2024

CC BY NC SA

Alzheimer y demencia Senil como enfermedades prevenibles

Alyi Alejandro Arellano Cabezas[1], Keilyn Matilde Caro Gómez[2], Juan Sebastian Cárdenas Santanilla[3], Juan Pablo Martínez Rodríguez[4], Maria Catalina Muñoz Ruiz[5], Paola Andrea Gossayn Arroyo[6], María Fernanda Gelvez Galvis[7]

1 Alyi Alejandro Arellano Cabezas*, Universidad del Magdalena, alyi260428@gmail.com
2 Keilyn Matilde Caro Gómez, Universidad Libre de Barranquilla , keilyncaro14@hotmail.es
3 Juan Sebastian Cárdenas Santanilla, Fundación Universitaria Navarra, jusecasa2014@gmail.com
4 Juan Pablo Martínez Rodríguez, Universidad Cooperativa de Colombia - Villavicencio, jpmartinez23@outlook.com
5 Maria Catalina Muñoz Ruiz, Universidad El Bosque, dracatalinamunozruiz@gmail.com
6 Paola Andrea Gossayn Arroyo, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, pgossayn@hotmail.com
7 María Fernanda Gelvez Galvis, Universidad de Santander, mfgelvez16@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido: Enero 2024
Aceptado: Septiembre 2024
Publicado: Octubre 2024

Palabras Clave: Alzheimer, demencia senil, prevención, tratamiento, factor de riesgo.

Keywords: Alzheimer's disease, Senile dementia, Prevention, Treatment, Risk factor.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia senil son las principales causas de deterioro cognitivo en la población mayor, con características y tratamientos diferenciados. La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo, donde la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos de proteína tau en el cerebro conduce a la pérdida neuronal, afectando la memoria y la capacidad de realizar actividades diarias. La demencia senil, en cambio, es un término más amplio que engloba varias formas de demencia relacionadas con la edad, siendo el Alzheimer la más común. la EA es responsable de hasta el 70% de los casos de demencia en todo el mundo, con más de 50 millones de personas afectadas, una cifra que aumenta con la edad, particularmente después de los 65 años.

En América Latina, la prevalencia de la demencia es alta y sigue en aumento debido al envejecimiento poblacional y a la presencia de factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, obesidad y sedentarismo. Los síntomas clínicos de la EA y la demencia senil comienzan con problemas de memoria, desorientación, cambios en la personalidad y dificultades para realizar tareas complejas. A medida que la enfermedad avanza, estos síntomas se agravan, lo que lleva a una mayor dependencia del paciente para realizar actividades básicas, junto con trastornos de comportamiento y demencia severa. En cuanto al tratamiento, los avances han sido limitados. El objetivo de esta revisión es describir la EA y la demencia senil como enfermedades prevenibles. Estudios recientes sugieren que hasta un tercio de los casos de demencia podrían prevenirse mediante intervenciones dirigidas a modificar los factores de riesgo.
Estas estrategias incluyen la promoción de estilos de vida saludables, el control de enfermedades crónicas, la educación, y la participación en actividades cognitivamente estimulantes. El objetivo del manuscrito es describir como hoy el Alzheimer y la Demencia Senil podrían ser considerados una enfermedad prevenible y sostenible.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) and senile dementia are the main causes of cognitive impairment in the elderly population, with distinct characteristics and treatments. AD is a progressive neurodegenerative disorder, where the accumulation of beta-amyloid plaques and tau protein tangles in the brain leads to neuronal loss, affecting memory and the ability to perform daily activities. Senile dementia, on the other hand, is a broader term that encompasses several forms of age-related dementia, Alzheimer's being the most common. AD is responsible for up to 70% of dementia cases worldwide, with more than 50 million people affected, a figure that increases with age, particularly after the age of 65.

In Latin America, the prevalence of dementia is high and continues to increase due to population aging and the presence of risk factors such as hypertension, diabetes, obesity and sedentary lifestyle. The clinical symptoms of AD and senile dementia begin with memory problems, disorientation, personality changes and difficulties in performing complex tasks. As the disease progresses, these symptoms worsen, leading to increased dependence of the patient to perform basic activities, along with behavioral disorders and severe dementia. In terms of treatment, progress has been limited. The aim of this review is to describe AD and senile dementia as a disease.

*** Autor para correspondencia:**

Alyi Alejandro Arellano Cabezas*, Universidad del Magdalena, alyi260428@gmail.com

Cómo citar:
Arellano et al. Alzheimer y demencia Senil como enfermedades prevenibles. S&EMJ. Año 2024; Vol. 4: 5-14.

Introducción

El promedio de vida actual, junto al aumento del envejecimiento de la población de diversas sociedades, ha sido y sigue siendo brusco en los tiempos que corren. Esto conlleva a que absolutamente todos se encuentren expuestos a enfermedades crónicas y degenerativas como el Alzheimer y la demencia senil. Ambos se caracterizan por déficit cognitivo y funcional provocando una pérdida del nivel de independencia del paciente, afectando no solo su calidad de vida, sino también la de sus familiares. Por esto, es por lo que esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública en gran escala. (1,3,4)

Por definición, la enfermedad de Alzheimer (EA) se define como una "enfermedad degenerativa del sistema nervioso central", que tiende a ser progresiva y se ve provocada por diferentes factores causales, aunque la edad sea uno de los principales. La EA representa formas de debilidad mental, como incapacidad progresiva, donde se presentan también retraso en el pensamiento, memoria, conductas inusuales y disminución del autocuidado. Esta enfermedad se presenta en un gran porcentaje de la población, alrededor de un 60%-80% de casos de paciente con demencia en general. (1,2)

Por otra parte, la demencia senil es un término general que describe un grupo de síndromes clínicos caracterizados por un deterioro cognitivo lo suficientemente grave como para interferir con las actividades diarias. Aunque la EA es la principal causa de demencia, existen otras causas como la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal. (4,5,6) Clínicamente, la EA se divide en dos tipos principales: de aparición temprana y de aparición tardía. La enfermedad de Alzheimer de aparición temprana afecta a personas menores de 65 años y suele estar asociada a factores genéticos como mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2. (7,8) Por el contrario, la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, que representa la mayoría de los casos, se asocia con factores genéticos y ambientales.

Hablando sobre epidemiologia, se estima que más de 55 millones de personas en todo el mundo padecen demencia y se espera que esta cifra supere los 139 millones en 2050 debido al envejecimiento de la población. (9) La incidencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad, afectando aproximadamente al 10% de las personas mayores de 65 años y al 30-50% de las personas mayores de 85 años. (10,11)Las mujeres tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, en parte porque viven más tiempo. Factores como antecedentes familiares, bajo nivel educativo, hipertensión arterial, diabetes y estilo de vida poco saludable también influyen en el riesgo de desarrollar la enfermedad. (10,11)

El diagnóstico de esta entidad se basa en un enfoque clínico que combina evaluación cognitiva, biomarcadores y pruebas de neuroimagen. Se debe resaltar que para la enfermedad de Alzheimer y la demencia, el tratamiento es multifacético y se centra en aliviar los síntomas, ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.(12) Los tratamientos farmacológicos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa (como donepezilo, rivastigmina y galantamina) y antagonistas del receptor NMDA (como memantina). Estos medicamentos brindan beneficios moderados sobre la función cognitiva y el control de los síntomas conductuales. Además, se necesitan intervenciones no farmacológicas como terapia ocupacional, programas de ejercicio, estimulación cognitiva y apoyo psicosocial para optimizar el tratamiento integral. (12,13,14)

Introduction

The current average lifespan, together with the increase in the aging of the population of various societies, has been and

continues to be abrupt in current times. This means that absolutely everyone is exposed to chronic and degenerative diseases such as Alzheimer's disease and senile dementia. Both are characterized by cognitive and functional deficits causing a loss of the patient's level of independence, affecting not only their quality of life, but also that of their families. That is why this disease has become a large-scale public health problem. (1,3,4)

The Alzheimer's disease (AD) is defined as a "degenerative disease of the central nervous system", which tends to be progressive and is caused by different causal factors, although age is one of the main ones. AD represents forms of mental weakness, such as progressive disability, where delayed thinking, memory, unusual behaviors and decreased self-care are also present. This disease occurs in a large percentage of the population, about 60%-80% of cases of dementia patients in general. (1,2)

On the other hand, senile dementia is a general term describing a group of clinical syndromes characterized by cognitive impairment severe enough to interfere with daily activities. Although AD is the leading cause of dementia, there are other causes such as vascular dementia, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia. (4,5,6) Clinically, AD is divided into two main types: early onset and late onset. Early-onset Alzheimer's disease affects people younger than 65 years of age and is usually associated with genetic factors such as mutations in the APP, PSEN1 and PSEN2 genes. (7,8) In contrast, late-onset Alzheimer's disease, which accounts for the majority of cases, is associated with genetic and environmental factors.

Speaking about epidemiology, it is estimated that more than 55 million people worldwide suffer from dementia and this number is expected to exceed 139 million by 2050 due to the aging of the population. (9) The incidence of Alzheimer's disease increases with age, affecting approximately 10% of people over 65 and 30-50% of people over 85. (10,11) Women are at a higher risk of Alzheimer's disease, partly because they are living longer. Factors such as family history, low educational level, arterial hypertension, diabetes and unhealthy lifestyle also influence the risk of developing the disease.(10,11)

The diagnosis of this entity is based on a clinical approach that combines cognitive assessment, biomarkers and neuroimaging tests. It should be emphasized that for Alzheimer's disease and dementia, treatment is multifaceted and focuses on alleviating symptoms, slowing disease progression, and improving quality of life.(12)

Pharmacological treatments include acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil, rivastigmine and galantamine) and NMDA receptor antagonists (such as memantine). These drugs provide modest benefits on cognitive function and behavioral symptom control. In addition, non-pharmacological interventions such as occupational therapy, exercise programs, cognitive stimulation and psychosocial support are needed to optimize comprehensive treatment. (12,13,14)

Objetivo

Describir la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, como enfermedades previsibles basados en la evidencia actual.

Objective

To describe Alzheimer's disease and senile dementia as predictable diseases based on current evidence.

Metodología

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, (PubMed, JAMA Networks, Cambridge Core, Springer Link, Science Direct) en donde se escogió una totalidad de 110 artículos, de los cuales se clasificaron los 29 más relevantes, entre el año 2019 hasta la fecha, que contenían información actualizada y relevante, sobre las enfermedad de Alzheimer y demencia senil en la intervención primaria o prevención durante investigaciones experimentales, ensayos clínicos y revisión sistemática. Se amplió el conocimiento desde el punto de vista etiológico, molecular, tratamiento farmacológico e intervenciones no farmacologías previamente a la progresión de la patología. (Figura 1)

Methodology

A search was conducted in different databases, (PubMed, JAMA Networks, Cambridge Core, Springer Link, Science Direct) where a total of 110 articles were chosen, from which the 29 most relevant articles were classified, between 2019 to date, containing updated and relevant information on Alzheimer's disease and senile dementia in primary intervention or prevention during experimental research, clinical trials and systematic review. Knowledge was expanded from etiological, molecular, pharmacological treatment and non-pharmacological interventions prior to the progression of the pathology. (Figure 1)

Conclusiones

La EA y la demencia senil tienen un impacto significativo en la vida de los pacientes y sus familias, el enfoque preventivo ofrece esperanza. La identificación temprana de estos trastornos como prevenibles permite la implementación de intervenciones que pueden cambiar el curso natural de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los afectados y reducir la carga global de la demencia.

Conclusions

AD and senile dementia have a significant impact on the lives of patients and their families, the preventive approach offers hope. Early identification of these disorders as preventable allows the implementation of interventions that can change the natural course of the disease, improve the quality of life of those affected and reduce the overall burden of dementia.

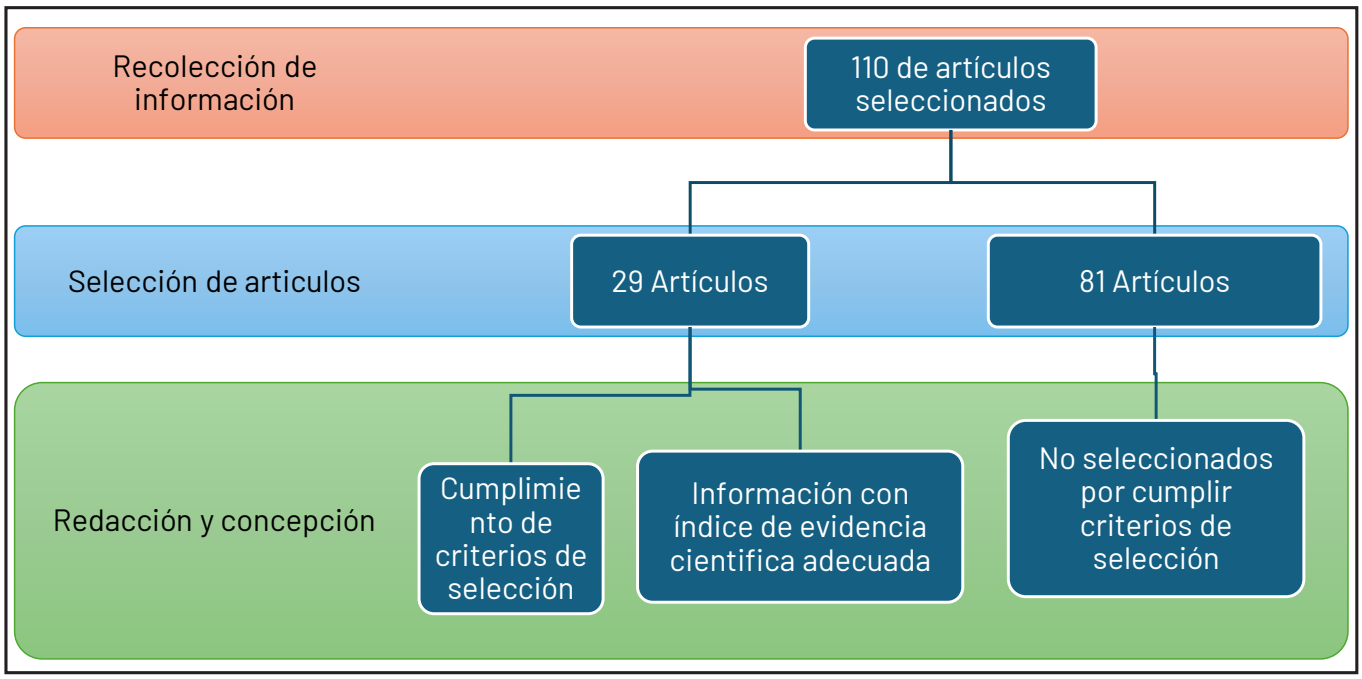
Contextualización del tema

Hoy en día, prevenir la enfermedad de Alzheimer se ha vuelto de vital importancia debido al importante impacto que tiene la enfermedad en las personas y los sistemas sanitarios. Aunque no existe cura para la enfermedad de Alzheimer, muchos estudios han identificado factores de riesgo modificables y estrategias que pueden reducir la probabilidad de desarrollar la enfermedad o retrasar la aparición de la enfermedad. (14,15,16)

Una de las principales áreas de interés es el tratamiento de enfermedades crónicas como la hipertensión, la diabetes y la obesidad, que se asocian con un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Un estilo de vida saludable, que incluya una dieta equilibrada como la dieta mediterránea, actividad física regular y control de peso, también juega un papel importante en la prevención. De manera similar, mantener la salud mental afrontando el estrés, previniendo la depresión y siendo socialmente activo es un factor protector. (17,18)

El entrenamiento cognitivo y la educación continua

Figura1. Validacion Prisma de búsqueda.



Fuente: Realizado por Autores para descripción algorítmica del manuscrito.

también se consideran herramientas importantes para potenciar las reservas cognitivas y prevenir mejor su deterioro. Una nueva investigación también está examinando los efectos preventivos del buen sueño y la desintoxicación del cerebro. (19,24) Estas estrategias integrales subrayan la importancia de un enfoque de atención médica integrada para reducir la carga global de la enfermedad de Alzheimer en las próximas décadas. (22,24)

Factores de riesgos

Una serie de factores de riesgo modificables se han identificado, tales como la inactividad física, la hipertensión, una dieta inadecuada, patrones de sueño deficientes, baja estimulación cognitiva, niveles restringidos de interacción social y un bajo nivel educativo. Asimismo, enfermedades crónicas prevenibles en gran medida, como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y las enfermedades cerebrovasculares (ECV), han mostrado estar asociadas a la enfermedad de Alzheimer (EA). (18,21)

La presencia de estos factores de riesgo modificables sugiere que el desarrollo de la EA puede ser prevenido o, al menos, mitigado. Algunos de estos factores, como el bajo nivel educativo, dependen en gran medida de condiciones socioeconómicas. (20) La limitada interacción social también presenta dificultades en su abordaje, pero se torna especialmente relevante en aquellos pacientes que presentan una evolución avanzada en el deterioro neurocognitivo. (Figura 2)

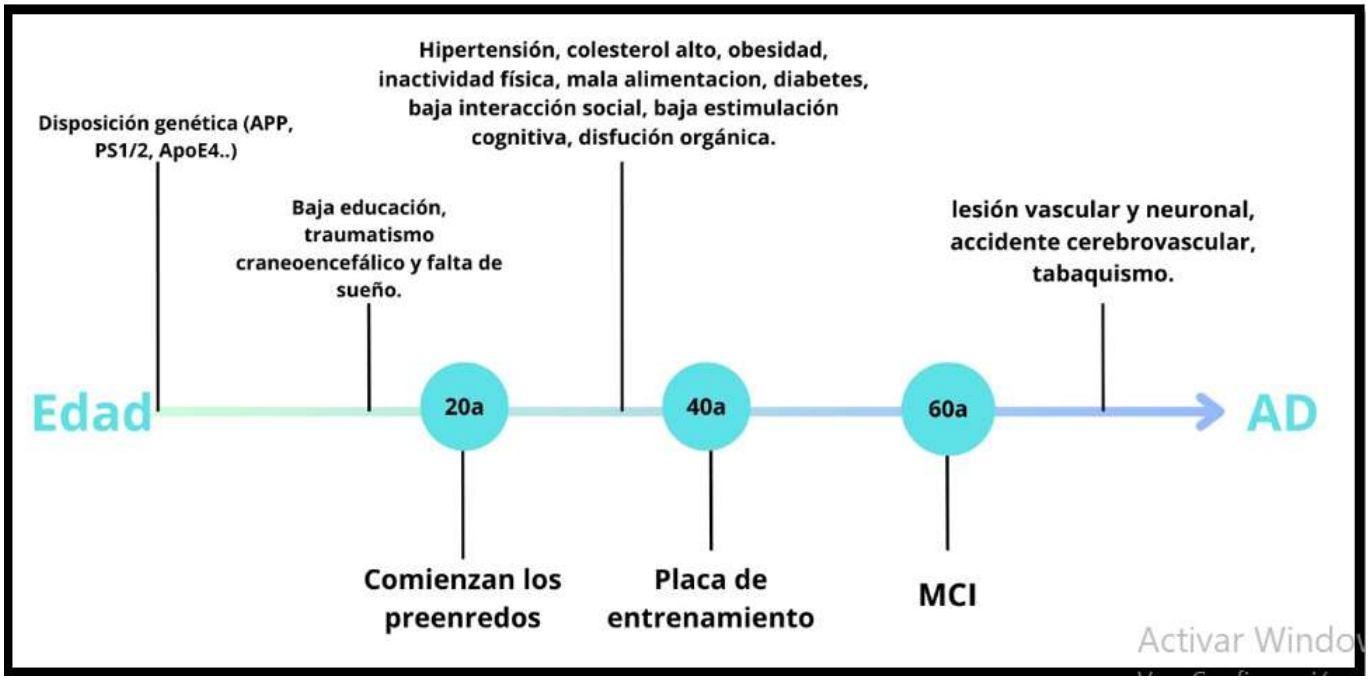
Además, es importante considerar otros factores de riesgo prevalentes, tales como las lesiones cerebrales traumáticas y la depresión. La actividad física representa un factor relativamente sencillo, pero de gran relevancia, dado que puede integrarse con facilidad en la vida de la mayoría de las personas y puede mitigar la aparición o progresión de la EA. Adicionalmente, el ejercicio desempeña un papel fundamental en la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, lo que podría disminuir aún más el riesgo de desarrollar EA. (24,26)

Se ha observado que muchos de los factores de riesgo modificables asociados a la EA están estrechamente vinculados a otras enfermedades crónicas. En particular, los factores de riesgo asociados a la ECV son de especial importancia, ya que también guardan relación con la EA, lo que representa una mayor carga de problemas durante la mediana edad, incrementando así el riesgo de demencia. (27,28)

Existen estudios que sugieren que la hipertensión, junto con sus cambios asociados a la EA, puede conducir al adelgazamiento de la corteza insular y a la disminución de los niveles plasmáticos de proteína beta-amiloide, factores que están correlacionados con un mayor riesgo de desarrollar EA. (24) Los hábitos de vida insalubres, como los bajos niveles de actividad física, pueden inducir disfunción metabólica, como la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2, elevando el riesgo de EA en más del 50%. (24,27) (Figura 3)

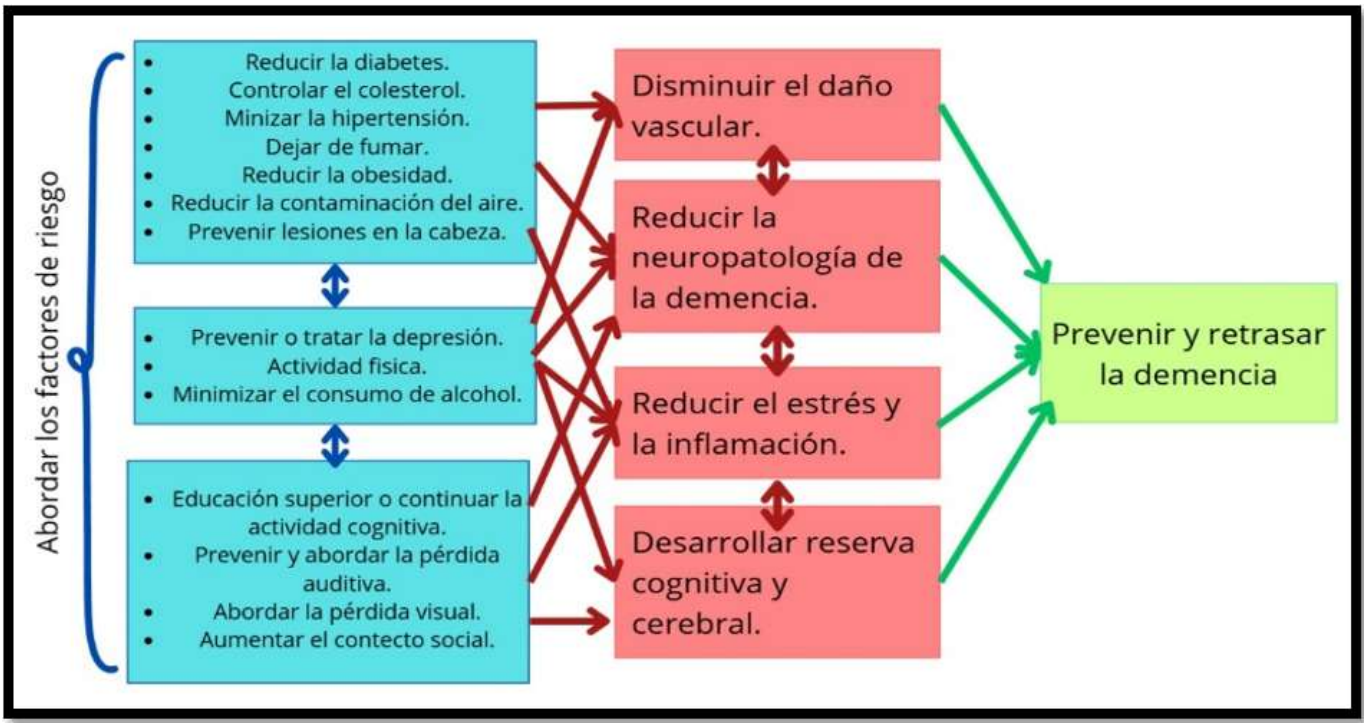
Se podría abordar algunos aspectos modificables por su impacto en la prevención de la Enfermedad de Alzheimer:

Figura 2. Evolución de los factores de riesgos en el tiempo: En la siguiente figura representa los factores de riesgos desde temprana edad como la disposición genética, la evolución del ciclo de la vida con componente de la vida diaria del ser humano y culmina con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. AD: Enfermedad de Alzheimer. MCI: Deterioro cognitivo leve.



Fuente: Traducido por los autores y tomado de: McGurran H, Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Exercise. J Alzheimers Dis. 2019;69(2):311-338. doi: 10.3233/JAD-180958. PMID: 31104021

Figura 3. Conexión de las intervenciones y abordaje de los factores de riesgos: Las intervenciones oportunas en los factores de riesgos pueden prevenir y retrasar la aparición de la demencia desde los puntos de vista cognitivo, físico, social y familiar como también factor importante en el deterioro de que produce la patología con el tiempo.



Fuente: Traducido por los Autores y Tomado de Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC. Prevención, intervención y atención de la demencia: informe de 2024 de la Comisión Permanente de Lancet. La lanceta. 10 de agosto de 2024; 404 (10452): 572-628.

Nutrición

La dieta representa un factor modificable en la evolución de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, lo que hace necesario un enfoque integral en cada etapa del ciclo de vida del individuo. (28)

Los factores dietéticos han sido identificados como moduladores críticos de la inflamación. Se ha establecido que una dieta rica en alimentos integrales, tales como frutas, verduras, cereales integrales y fuentes de proteínas magras, está asociada a niveles reducidos de marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva y la interleucina-6. (19,21,23) En contraste, una dieta que contiene un alto contenido de alimentos procesados, así como de grasas, carbohidratos refinados y carne roja, está relacionada con un aumento en la inflamación y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, que incluyen trastornos neurológicos.

Una dieta que promueve la inflamación está compuesta por alimentos que pueden inducir una respuesta inflamatoria en el organismo. Estas dietas se caracterizan por un consumo elevado de comidas procesadas, alimentos precocinados, aperitivos, refrescos azucarados y otros productos ricos en grasas y carbohidratos. La mayoría de los ingredientes de los alimentos ultraprocesados incluyen conservantes, estabilizantes, emulsionantes, agentes de carga, disolventes, aglutinantes, potenciadores del sabor, edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Desde un enfoque nutricional, estos no son alimentos que deban consumirse con frecuencia ni en grandes cantidades. (28,29)

Los altos niveles de grasas saturadas y trans, presentes en productos de origen animal, como la carne y los lácteos, así como en ciertos alimentos procesados, contribuyen a aumentar la inflamación al fomentar la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6 y TNF-alfa. Diversos estudios observacionales han evidenciado que una dieta rica en ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans puede incrementar la inflamación y se ha vinculado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Estudios adicionales han revelado una fuerte asociación entre un aumento en la ingesta total de grasas y un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, así como un deterioro en la función cognitiva. (21,23)

Por otra parte, se ha observado que los adultos sanos que siguen una dieta baja en grasas y rica en ácidos grasos omega-3 presentan una protección frente al deterioro cognitivo. La influencia del consumo de alimentos en la función neurológica humana ha sido objeto de interés para los investigadores durante varias décadas. Cada vez existen más evidencias que sugieren que ciertos componentes de la dieta tienen un efecto beneficioso en la aparición y prevención de la enfermedad de Alzheimer. (29)

El consumo de una dieta abundante en frutas y verduras se asocia con menores concentraciones de indicadores inflamatorios. En la edad adulta presenta una correlación negativa con las citocinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno, las cuales están asociadas con la inflamación y el estrés oxidativo.(29)Igualmente, existen componente herbales como valiosos complementos en diversas tradiciones culinarias, no solo por sus cualidades organolépticas, sino también por sus efectos beneficiosos sobre la salud. Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de estos ingredientes, son compuestos que pueden potenciar la actividad de enzimas, factores y proteínas antiinflamatorias, o bien intervenir en las vías del proceso inflamatorio mediante la supresión de factores inflamatorios, así como de enzimas como la COX-2 y la LOX-5, y citoquinas.(28)

El consumo tradicional de té, tanto negro como verde, y Cafeína han demostrado ofrecer un efecto protector contra la enfermedad de Alzheimer, al promover la reducción de la inflamación y proteger las células cerebrales del daño. (14)

La relación entre la demencia, consumo y abuso de alcohol ha despertado un creciente interés en la investigación científica. Con el aumento del consumo de vino a nivel global, se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar si este pudiera constituir un factor de riesgo modificable en el deterioro cognitivo. Mientras que los efectos neurotóxicos directos del consumo excesivo de vino incrementan el riesgo de demencia, se ha observado que el consumo leve o moderado de vino parece reducir este riesgo, así como el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento. (26)

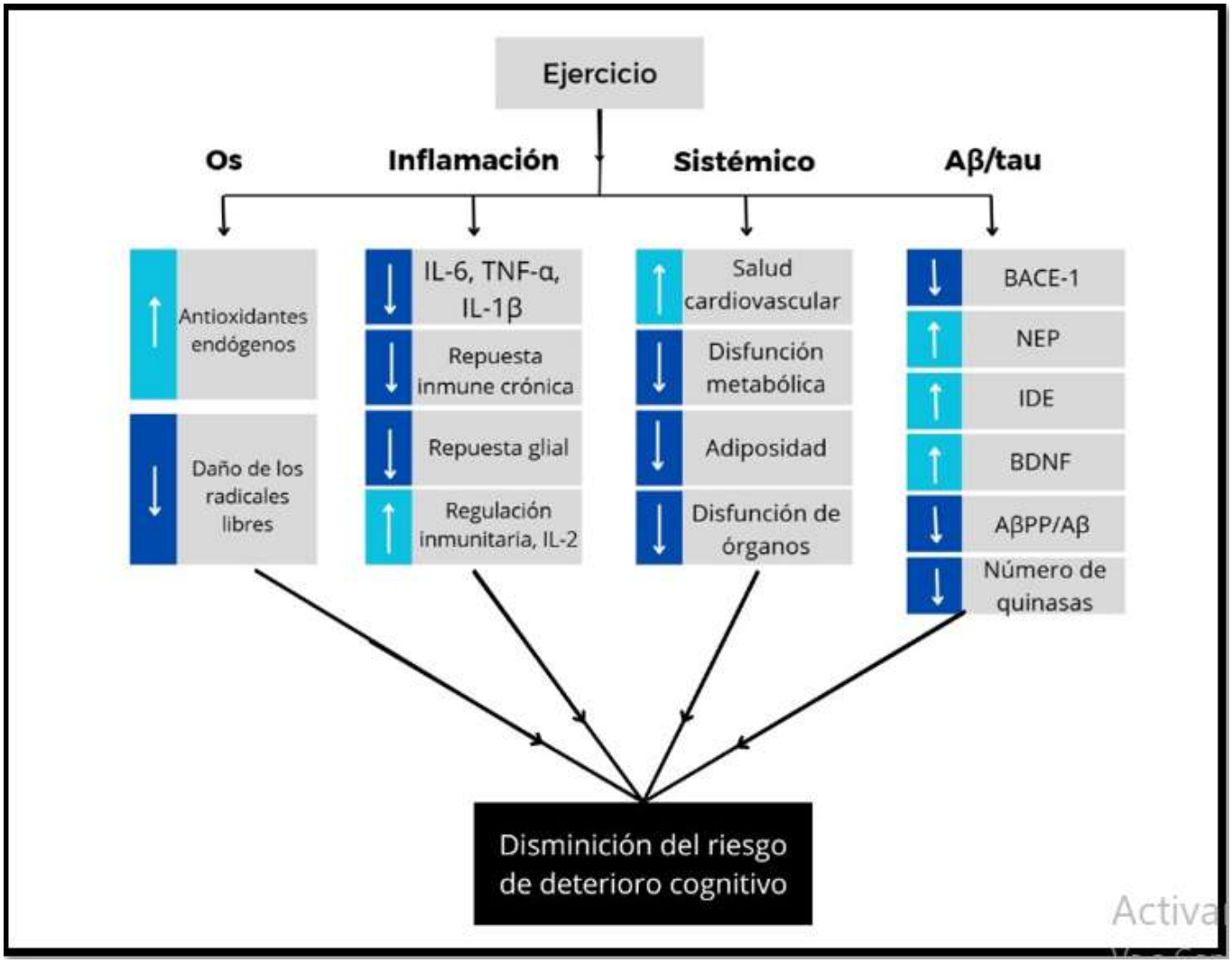
A pesar de la gran información existente, se necesitan estudios con mayor índice de evidencia para correlacionar su impacto positivos en la progresión y prevención de la EA.

Ejercicio y Medicamentos

La formación de radicales libres generalmente se encuentra en equilibrio con los mecanismos antioxidantes. No obstante, los cambios patológicos pueden afectar este equilibrio, resultando en una predominancia de radicales libres que supera la capacidad antioxidante del organismo, generando así estrés oxidativo. (8,9,10) Este fenómeno puede ser considerado como el evento biológico medible más temprano en la cascada patológica de la enfermedad de Alzheimer y puede ser responsable del desencadenamiento del desarrollo de diversas patologías neurodegenerativas. (Figura 4.)

Los radicales libres provienen de múltiples fuentes, tales como subproductos de la actividad mitocondrial, la acumulación de metales y la deposición de proteínas amiloides y tau hiperfosforilada. (9) Estos compuestos dañan lípidos, proteínas y ADN, siendo el

Figura 4. Impacto del ejercicio en las diferentes vías para la disminución del riesgo de deterioro cognitivo: Los efectos del ejercicio obtienen un buen alcance y puede influir directamente sobre la enfermedad de Alzheimer. NEP, neprilisina; IDE, enzima degradadora de insulina; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; APP, precursor de la proteína beta-amiloide; A, beta-amiloide



Fuente: Traducido por: Autores y tomado de: McGurran H, Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Exercise. J Alzheimers Dis. 2019;69(2):311-338. doi: 10.3233/JAD-180958. PMID: 31104021.

cerebro particularmente vulnerable al estrés oxidativo debido a su elevado metabolismo y a la limitada tasa de regeneración celular. El daño resultante de este mecanismo puede modificar la estructura de las proteínas y obstaculizar las funciones enzimáticas, lo que provoca excitotoxicidad neuronal.

Dado que los radicales libres son moléculas que se generan de manera natural, el organismo cuenta con mecanismos antioxidantes innatos para su neutralización. El glutatión, producido por los astrocitos, se considera el antioxidante más abundante en el cerebro. Otros antioxidantes endógenos, como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa, también contribuyen a la eliminación de radicales libres y a la reducción del estrés oxidativo. (8,10)

Este fenómeno se valida por el hecho de que los pacientes con EA muestran un incremento en el daño por estrés oxidativo en los lípidos cerebrales, el ADN y las placas de amiloide. Tanto en enfermedades crónicas como agudas, la inflamación desempeña un papel fundamental, actuando ya sea como un motor o como consecuencia del proceso patológico. Existen evidencias que sugieren que la progresión y la patología de la EA, íntimamente relacionadas con la inflamación, no son meramente un subproducto de tales desencadenantes. (19,21) De acuerdo con la hipótesis amiloide, se postula que la neuroinflamación debe seguir a la deposición amiloide; sin embargo, estudios indicativos sugieren que el sistema inmunitario se activa de manera desmedida antes de la manifestación de los síntomas en la EA.

Los efectos a largo plazo de la inflamación en la EA están respaldados por investigaciones epidemiológicas que indican que el uso crónico de antiinflamatorios no

esteroides (AINE) puede reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Sin embargo, un metaanálisis reciente no logró encontrar evidencia que apoye el uso de AINE como tratamiento efectivo en ensayos aleatorizados. (24)

La microglía, células inmunitarias residentes en el cerebro, son responsables de la liberación de citoquinas inflamatorias. La función de la microglía en la EA es objeto de intenso interés, dado que estudios genéticos recientes han confirmado que mutaciones asociadas a la microglía, como TREM2 y TYROBP, así como alteraciones en los procesos de fagocitosis, contribuyen significativamente a la patología de la enfermedad de Alzheimer. (12,15) Aunque el adecuado funcionamiento de la microglía puede ofrecer protección contra la enfermedad de Alzheimer (EA), la sobreactivación microglial, que se observa con frecuencia en el contexto de esta enfermedad, puede acarrear múltiples consecuencias negativas, tales como la pérdida sináptica y el incremento de la proteína TAU. (2,9)

El mantenimiento de la salud cardiovascular es un componente fundamental de la salud general; sin embargo, investigaciones recientes sugieren que también desempeña un papel crucial en la salud neurológica. Esta afirmación se respalda por datos que indican que los individuos que utilizan antihipertensivos para normalizar su presión arterial presentan un menor riesgo de desarrollar EA, especialmente cuando el tratamiento se inicia durante la mediana edad. (16,22)

Esta relación ha sido corroborada en estudios postmortem, donde se observa que los pacientes con enfermedades cardiovasculares exhiben un número significativamente mayor de placas de amiloide en comparación con los pacientes de control en la circunvolución parahipocampal. Además, la presencia de una salud vascular deficiente puede acelerar la progresión del deterioro cognitivo desde el deterioro cognitivo leve hasta la EA a una tasa de hasta un 15% anual, lo que representa una tasa diez veces mayor que la de la población normal. (23) Adicionalmente, la mejora en el estado cardiovascular se asocia con un incremento en la memoria, así como con una reducción de la atrofia del hipocampo y un mayor volumen de materia gris en hombres mayores.

Se subraya la relevancia de los efectos del ejercicio y los cambios en el estilo de vida en la prevención de la EA, y continuamos adquiriendo más conocimientos en este ámbito relacionado con las patologías neurocognitivas. Este conjunto de estudios presenta suficiente evidencia que permite formular recomendaciones sobre la iniciación temprana de programas de ejercicio y su impacto tanto en la enfermedad de Alzheimer como en las condiciones cardiovasculares.

Molecular-Biomarcadores

Desde el punto de vista de la biología molecular y la neuropatología, Se ha venido realizando estudios sobre la correlación del aumento de los niveles de proteína TAU plasmática en la EA frente a los paciente no diagnósticos y/o no presentan sintomatología de enfermedades neurodegenerativas. Uno de los ensayos más recientes, Gonzales et.al., Se evidenció niveles elevados de proteína TAU plasmática en pacientes con EA con un acercamiento diagnóstico del 86.4%. (23) La proteína de neurofilamentos de cadena ligera no aumentó significativamente en la población con enfermedad de EA, sin embargo, hubo cambios en los picos a niveles plasmáticos entre ambas proteínas. (23)

En estudios adicionales, se observó que las concentraciones de proteína TAU en suero eran significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con los otros grupos diagnósticos. Asimismo, se correlacionaron los niveles de proteínas TAU en el líquido cefalorraquídeo y la neuroquímica con hallazgos aumentados en pacientes con enfermedad de Alzheimer en contraste con aquellos que no padecen la enfermedad. (25,26)

En cuanto a la proporción, se encontró que la proteína de neurofilamento sérica, pero no la proteína TAU, presentaba una correlación con el grosor cortical en el grupo de pacientes sin enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo coincide con la hipótesis de que la asociación entre la proteína TAU y el grosor cortical en la enfermedad de no-Alzheimer no era esperada, dado que los niveles del biomarcador se encuentran elevados en la enfermedad de Alzheimer, pero no en la enfermedad de no-Alzheimer. No obstante, no se dispuso de datos sobre el grosor cortical que permitieran realizar un análisis similar en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer dentro de esta cohorte. (23)

Las diferentes proteínas en puentes para la prevención de la EA, sin embargo, su correlación en el tiempo para la presentación de la patología en un tema incierto. Se debe realizar estudios longitudinales con el fin de presenciar esta hallazgo e incentivar a manejos moleculares en pacientes con alto riesgo de padecerla.

Discusión

¿Existe la suficiente evidencia para realizar recomendaciones preventivas en la enfermedad de Alzheimer?

La posibilidad de realizar recomendaciones preventivas para la enfermedad de Alzheimer (EA) es un tema de investigación creciente. En los últimos años, estudios han identificado factores de riesgo modificables, pero la evidencia sobre su impacto definitivo en la prevención de la EA sigue siendo limitada.

Un informe de la Comisión Lancet (2024) destacó 12 factores de riesgo relacionados con la EA, como la hipertensión, obesidad, tabaquismo, inactividad física, diabetes y la pérdida auditiva. Intervenciones dirigidas a estos factores podrían prevenir hasta el 40% de los casos de demencia. (29) Sin embargo, estas asociaciones se basan principalmente en estudios observacionales, lo que dificulta establecer causalidad directa.

Las estrategias de estilo de vida, como el ejercicio físico regular, una dieta mediterránea, actividades cognitivas y la integración social, han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos. Por ejemplo, el estudio FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) demostró que una intervención multidominio mejora la cognición en adultos mayores con riesgo de deterioro cognitivo. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a poblaciones globales requiere más investigación. (30)

Los ensayos clínicos con terapias farmacológicas para la prevención primaria, como el uso de estatinas o aspirina, no han mostrado beneficios significativos en la incidencia de Alzheimer. Además, los estudios sobre estrategias innovadoras, como la inmunoterapia, están en etapas iniciales y no han logrado prevenir de forma efectiva la progresión de la enfermedad en fases preclínicas.(29,30)

En general, aunque hay evidencia prometedora sobre factores modificables y estrategias preventivas, esta no es suficientemente sólida ni universal para justificar recomendaciones generales o definitivas. La falta de ensayos clínicos robustos y consistentes limita la capacidad de establecer medidas preventivas como estándar.

Conclusión

La investigación actual indica que algunas acciones, como mejorar el estilo de vida y controlar riesgos, pueden ayudar a reducir el riesgo de tener EA. Pero, la evidencia actual no permite hacer recomendaciones preventivas firmes y universales. Esto es por la naturaleza complicada y multifactorial de la EA, así como las limitaciones en los estudios de observación y ensayos clínicos hoy en día. Es importante dar prioridad a estudios de buena calidad que midan el impacto a largo plazo de las acciones preventivas. También, los próximos ensayos clínicos necesitan incluir grupos diversos para asegurar que los resultados se puedan aplicar en diferentes contextos. Mientras tanto, fomentar estrategias generales de salud pública, como hacer ejercicio, llevar una dieta sana y manejar otros problemas de salud, parece ser la mejor forma de reducir el riesgo de EA en la población. Estas acciones, aunque no están solo dirigidas a la EA, traen beneficios generales para la salud cognitiva y física.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas
Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Chatterjee K, Mazumder PM, Banerjee S. Vitamin K2 protects against aluminium chloride-mediated neurodegeneration. Inflammopharmacology. 2023;31(5).
2. Schnieder M, Viehmeister B. Polypharmacy in patients with dementia. Innere Medizin (Germany). 2023.
3. Schnieder M, Viehmeister B. Polypharmazie bei Demenzerkrankten. Die Innere Medizin. 2024;65(1).
4. Prajjwal P, Inban P, Sai VP, Shiny KS, Lam JR, John J, et al. The effects of the interplay between vitamins, antibiotics, and gut microbiota on the pathogenesis and progression of dementia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, Health Science Reports. 2024.
5. Zahr N. Alcohol Use Disorder and Dementia: A Review. Alcohol Research: Current Reviews. 2024;44(1).
6. Farina FR, Regan J, Marquez M, An H, O'Loughlin P, Pavithra P, et al. Reducing fear and avoidance of memory loss improves mood and social engagement in community-based older adults: a randomized trial. BMC Geriatrics. 2023 Nov 29;23(1):786.
7. Oliveira Monteiro e Pereira de Almeida MP, Valle Pedroso R, Mantellatto Grigoli M, Vicente Silva T, Manzine PR, Cominetti MR. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review. Revue Neurologique. 2024 Jan;180(1–2):1–11.
8. Ito T, Degawa T, Okumura N. Brazilian green propolis prevent Alzheimer's disease-like cognitive impairment induced by amyloid beta in mice. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2023;23(1).
9. Imbimbo BP, Watling M. What have we learned from past failures of investigational drugs for Alzheimer's disease? Expert Opinion on Investigational Drugs. 2021 Dec 2;30(12):1175–82.
10. Yadav S, Aggarwal P, Khan F, Khodve G, Padhy DS, Yadav P, et al. β-sitosterol Protects against Aluminium Chloride-mediated Neurotoxicity. Current Alzheimer Research. 2023;20(1).

11. Ostapiuk A, Urbanska EM. Kynurenic acid in neurodegenerative disorders—unique neuroprotection or double-edged sword? Vol. 28, CNS Neuroscience and Therapeutics. 2022.
12. Lai M, Jeon YH, McKenzie H, Withall A. Journey to Diagnosis of Young-Onset Dementia: A Qualitative Study of People with Young-Onset Dementia and their Family Caregivers in Australia. Dementia. 2023;22(5).
13. Wallace L, Brayne C, Rockwood K, Fleming J, Theou O. Fragilidad y neuropatología en relación con el estado de demencia: el estudio de cohorte de mayores de 75 años de la ciudad de Cambridge. Psicogeriatria Internacional. 2021;33:1035-43.
14. Selbæk-Tungevåg S, Selbæk G, Playa B, Myrstad C, Livingston G, Lydersen S, et al. Insomnio y riesgo de demencia en un gran estudio poblacional con un seguimiento de 11 años: el estudio HUNT. Journal of Sleep Research. 2023 Jan 23;
15. Desai U, Kirson NY, Ye W, Mehta NR, Wen J, Andrews JS. Trends in health service use and potentially avoidable hospitalizations before Alzheimer's disease diagnosis: A matched, retrospective study of US Medicare beneficiaries. Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. 2019;11.
16. Iqubal A, Iqubal MK, Fazal SA, Pottoo FH, Haque SE. Nutraceuticals and their Derived Nano-Formulations for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. Current Molecular Pharmacology. 2021;15(1).
17 Zakharova N v., Bugrova AE, Indeykina MI, Fedorova YB, Kolykhalov I v., Gavrilova SI, et al. Proteomic Markers and Early Prediction of Alzheimer's Disease. Vol. 87, Biochemistry (Moscow). 2022.
18. Yang L, Wu C, Li Y, Dong Y, Wu CYC, Lee RHC, et al. Long-term exercise pre-training attenuates Alzheimer's disease–related pathology in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. GeroScience. 2022;44(3).
19. Lai F, Mhatre PG, Yang Y, Wang MC, Schupf N, Rosas HD. Sex differences in risk of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. 2020;12(1).
20. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. Correction to: A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody (Alzheimer's Research & Therapy, (2021), 13, 1, (80), 10.1186/s13195-021-00813-8). Vol. 14, Alzheimer's Research and Therapy. 2022.
21. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. Alzheimer's Research and Therapy. 2021;13(1).
22. Kurowska A, Ziemichód W, Herbet M, Piątkowska-Chmiel I. The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases. Vol. 15, Nutrients. 2023.
23. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R, et al. Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. Brain. 2023;146(3).
24. Correction: Brain-derived tau: A novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration (Brain (2023) 146 (1152-1165) DOI: 10.1093/brain/awac407). Vol. 146, Brain. 2023.
25. Paumier A, Boisseau S, Jacquier-Sarlin M, Pernet-Gallay K, Buisson A, Albrieux M. Astrocyte-neuron interplay is critical for Alzheimer's disease pathogenesis and is rescued by TRPA1 channel blockade. Brain. 2022;145(1).
26. McGurran H, Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Exercise. Vol. 69, Journal of Alzheimer's Disease. 2019.
27. Guzman-Martinez L, Calfío C, Farias GA, Vilches C, Prieto R, MacCioni RB. New Frontiers in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. Vol. 82, Journal of Alzheimer's Disease. 2021.
28. Townsend R, Fairley A, Gregory S, Ritchie C, Stevenson E, Shannon OM. Nutrición para la prevención de la demencia: una actualización de vanguardia para médicos. Age and Ageing. Mayo de 2024;53(Suplemento_2):ii30-8.https://doi.org/10.1093/ageing/afae030
29. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. The Lancet. 2024 Aug 10;404(10452):572-628.
30. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J. El estudio finlandés de intervención geriátrica para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad (FINGER): diseño del estudio y progreso. Alzheimer y demencia. 1 de noviembre de 2013; 9 (6): 657-65.