



Eficacia del manejo terapéutico del Alzheimer en adultos mayores. Revisión Bibliográfica

Efficacy of therapeutic management of Alzheimer's in older adults. Bibliographic Review

Eficácia do manejo terapêutico da doença de Alzheimer em idosos. Revisão Bibliográfica

Niurka Norelia Pogo-Ajila ^I
npogol@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0002-7352-7885>

Ricardo Andrés Medina-Correa ^{II}
rmedina2@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0006-6970-5203>

Erick Fabian Carpio-Valdiviezo ^{III}
ecarpio2@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-3961-2982>

Emily Mayerli Chamba-Chaunay ^{IV}
echamba6@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0002-8626-7728>

Karelia Vanessa Valverde-Guallo ^V
kareliavalverdeguallo2003@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-0980-6500>

Evelyn Mariana Curimilma-Jara ^{VI}
ecurimilm1@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0004-9984-0946>

Víctor Euclides Briones-Morales ^{VII}
vbriones@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

Correspondencia: npogol@utmachala.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 21 de septiembre de 2024 * **Aceptado:** 15 de octubre de 2024 * **Publicado:** 18 de noviembre de 2024

- I. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- II. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- III. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- IV. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- V. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- VI. Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- VII. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Docente Tutor, Universidad Técnica de Machala, Ecuador.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que afecta principalmente a personas mayores, caracterizada por deterioro cognitivo progresivo debido a la acumulación de β -amiloide y ovillos de tau en el cerebro, lo cual provoca degeneración neuronal. Este estudio revisa la literatura sobre estrategias terapéuticas para el tratamiento del Alzheimer, evaluando su efectividad y proponiendo un enfoque integral para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se empleó un enfoque cualitativo y una búsqueda en bases de datos como PubMed y Scopus, usando términos como “Alzheimer's disease treatment” y “pharmacological management of Alzheimer's disease”. Los resultados muestran que el manejo actual incluye inhibidores de la colinesterasa, memantina y anticuerpos monoclonales, que buscan reducir síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. También se destaca la importancia de tratamientos no farmacológicos, como la estimulación cognitiva y el apoyo a cuidadores, para mejorar la calidad de vida. En conclusión, un enfoque multidisciplinario que combine terapias farmacológicas y no farmacológicas es fundamental para el manejo efectivo del Alzheimer.

Palabras Claves: enfermedad de Alzheimer; manejo farmacológico; inhibidores de la colinesterasa; anticuerpos monoclonales.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology that mainly affects older people, characterized by progressive cognitive deterioration due to the accumulation of β -amyloid and tau tangles in the brain, which causes neuronal degeneration. This study reviews the literature on therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's, evaluating their effectiveness and proposing a comprehensive approach to improve the quality of life of patients. A qualitative approach and a search was used in databases such as PubMed and Scopus, using terms such as “Alzheimer's disease treatment” and “pharmacological management of Alzheimer's disease”. The results show that current management includes cholinesterase inhibitors, memantine and monoclonal antibodies, which seek to reduce symptoms and delay the progression of the disease. The importance of non-pharmacological treatments, such as cognitive stimulation and support for caregivers, to improve quality of life is also highlighted. In conclusion, a multidisciplinary approach combining

pharmacological and non-pharmacological therapies is essential for the effective management of Alzheimer's.

Keywords: Alzheimer's disease; pharmacological management; cholinesterase inhibitors; monoclonal antibodies.

Resumo

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que afeta principalmente pessoas idosas, caracterizada por deterioração cognitiva progressiva devido ao acúmulo de emaranhados de β -amilóide e tau no cérebro, o que causa degeneração neuronal. Este estudo revisa a literatura sobre estratégias terapêuticas para o tratamento da doença de Alzheimer, avaliando sua eficácia e propondo uma abordagem abrangente para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Utilizou-se abordagem qualitativa e busca em bases de dados como PubMed e Scopus, utilizando termos como “Alzheimer's Disease Treatment” e “pharmacological management of Alzheimer's Disease”. Os resultados mostram que o manejo atual inclui inibidores da colinesterase, memantina e anticorpos monoclonais, que buscam reduzir os sintomas e retardar a progressão da doença. Destaca-se também a importância dos tratamentos não farmacológicos, como a estimulação cognitiva e o apoio aos cuidadores, para a melhoria da qualidade de vida. Em conclusão, uma abordagem multidisciplinar que combine terapias farmacológicas e não farmacológicas é essencial para o tratamento eficaz da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; manejo farmacológico; inibidores da colinesterase; anticorpos monoclonais.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representando entre el 60% y el 80% de los casos. Este trastorno neurodegenerativo se caracteriza por la acumulación de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares de tau en el cerebro, lo que provoca una pérdida de sinapsis y una degeneración neuronal progresiva. Aunque la mayoría de los casos son de origen esporádico, un pequeño porcentaje está asociado con mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*, relacionadas con una aparición temprana de la enfermedad antes de los 65 años. Tanto en los casos de inicio temprano como en los tardíos, la EA tiene un impacto significativo en millones

de familiares y cuidadores, quienes enfrentan el declive cognitivo prolongado de sus seres queridos (Breijyeh & Karaman, 2020; Khan et al., 2020; Scheltens et al., 2021).

La frecuencia de la EA varía a nivel global, con tasas estimadas del 4,4% en personas de 65 años o más en Europa y del 6,4% en mayores de 60 años en América del Norte. A nivel mundial, el envejecimiento poblacional está impulsando un aumento de esta enfermedad, que afecta actualmente a más de 55 millones de personas. Se estima que este número podría alcanzar los 82 millones en 2030 y los 139 millones en 2050. La prevalencia de EA se duplica aproximadamente cada cinco años entre las personas mayores de 65 años, convirtiéndose en un desafío importante para los sistemas de salud globales y las economías debido a los altos costos de atención (Alzheimer & Association, 2024; Rostagno, 2023).

En los Estados Unidos, aproximadamente el 9,7% de las personas mayores de 70 años padece Alzheimer, mientras que en Europa la prevalencia entre personas mayores de 65 años es del 4,4% (5,6). Las cifras reflejan disparidades regionales en el impacto de la enfermedad, siendo más elevadas en América del Norte y Europa en comparación con África y Asia. La incidencia también varía entre géneros, ya que las mujeres presentan una prevalencia más alta que los hombres en edades avanzadas. Este aspecto, junto con factores genéticos y vasculares, sugiere una susceptibilidad diferencial por género que incrementa la carga en el ámbito familiar y social (Alzheimer's Disease International et al., 2023).

A nivel regional, la prevalencia de demencia en América Latina es de alrededor del 4,6% en personas mayores de 60 años, con cifras ligeramente superiores en Brasil y Cuba. La rápida expansión de la población anciana en los países latinoamericanos, junto con factores como la educación y el estilo de vida, influye en la carga de la enfermedad en la región (Qiu et al., 2009). En países de ingresos bajos y medios, la prevalencia de demencia es generalmente menor que en las naciones desarrolladas; Sin embargo, el crecimiento poblacional anticipa que la carga social y económica aumentará significativamente en las próximas décadas (Alzheimer's Disease International et al., 2023).

En Ecuador, la situación es alarmante debido a la prevalencia creciente entre los adultos mayores. En 2021, el Ministerio de Salud Pública (MSP) atendió a 2,632 personas con Alzheimer a nivel nacional, siendo la mayoría de los pacientes adultos mayores de 65 años y predominantemente mujeres (Ministerio de Salud Pública, 2022). En Quito, el Hospital del Adulto Mayor ofrece terapias de psicoestimulación para pacientes con demencia leve y moderada, con el fin de ralentizar

el progreso de la enfermedad mediante actividades cognitivas y físicas. Estos programas buscan mantener la autonomía de los pacientes por más tiempo y aliviar la carga sobre los familiares y cuidadores (Alzheimer & Association, 2024; Ministerio de Salud Pública, 2022). Así mismo, el MSP ofrece programas que entrenan a los familiares en el manejo adecuado de los pacientes, mejorando así su calidad de vida y reduciendo las complicaciones derivadas del avance de la enfermedad (Ministerio de Salud Pública, 2022).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre las estrategias terapéuticas para la EA, evaluando su eficacia y proponiendo alternativas para un enfoque integral de tratamiento que mejore la calidad de vida de los pacientes afectados.

Materiales y Métodos

Este artículo de revisión se desarrolló bajo el paradigma positivista, adoptando un enfoque cualitativo, con un diseño básico y no experimental. La modalidad descriptiva de la investigación permitirá analizar y resumir el panorama actual de las terapias farmacológicas y no farmacológicas empleadas en el manejo de la enfermedad de Alzheimer, ofreciendo una visión detallada de los tratamientos utilizados y su eficacia.

Para asegurar la calidad y relevancia del estudio, se empleará la modalidad DQP/CEA/EDREPA. El DQP garantizará que el trabajo se alinee con las competencias académicas esperadas en el ámbito de la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer. El CEA proporcionará criterios de evaluación y acreditación necesarios para validar el contenido, mientras que el EDREPA facilitará el acceso y desarrollo de recursos educativos relevantes para este tema.

La búsqueda de la literatura se llevará a cabo utilizando descriptores DESH y MESH, permitiendo una identificación precisa y eficiente de los estudios pertinentes. Se utilizarán bases de datos de renombre y alta calidad, tales como PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar. La estrategia de búsqueda incluirá términos como "enfermedad de Alzheimer", "manejo terapéutico", "tratamientos farmacológicos", "intervenciones no farmacológicas" y "eficacia terapéutica". La combinación de estos términos con operadores booleanos (AND, OR, NOT) optimizada facilitará una búsqueda exhaustiva de información para respaldar este artículo.

Criterios de Inclusión y Exclusión:

Se consultará un total de 50 fuentes de información en idiomas español e inglés, seleccionando la información relevante conforme a los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios originales y revisiones que aborden aspectos como la definición, etiología, epidemiología y manejo terapéutico de la enfermedad de Alzheimer.
2. Artículos actualizados (últimos 5 años) que detallen los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos utilizados en la gestión de la enfermedad de Alzheimer.
3. Estudios que proporcionen datos confiables sobre la eficacia de los diversos enfoques terapéuticos aplicados en esta patología.

Criterios de Exclusión:

De las 50 fuentes consultadas, se excluyeron 17, resultando en un total de 33 seleccionadas. Los criterios de exclusión incluyeron:

1. Fuentes no directamente relacionadas con la temática del manejo de la enfermedad de Alzheimer.
2. Estudios que presenten datos insuficientes o metodologías poco claras.
3. Revisiones con un alto grado de antigüedad o con información considerada poco confiable.

La recolección de información se llevó a cabo durante un periodo de 3 meses, tiempo en el cual se realizaron búsquedas exhaustivas. Además, se realizó un análisis de las fuentes seleccionadas que permitiera proporcionar al lector información organizada y fiable.

Resultados y discusión

El daño causado por la enfermedad de Alzheimer incluye desde regiones límbicas específicas hasta el hipocampo, la neocorteza y varios núcleos subcorticales. Este proceso se caracteriza sobre todo por la pérdida de neuronas colinérgicas lo que resulta en una deficiencia de acetilcolina, afectando de esta manera la función cognitiva, siendo la principal manifestación en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se debe considerar dos eventos patológicos de suma importancia en los pacientes con Alzheimer, el primero es el depósito extracelular de péptido β - amiloide en el parénquima cerebral dando lugar a las denominadas “placas seniles” y en los vasos sanguíneos cerebrales, el segundo es la formación de ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, estos son el resultado de agregados de la forma hiperfosforilada de la proteína tau, esta es una proteína neuronal que se asocia a microtúbulos (Lorenzo et al., 2015). El péptido AB se produce por la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP), siendo esta una proteína transmembrana abundante en las neuronas, esta puede procesarse por dos vías (Hernández-Contreras et al., 2021):

Vía amiloidogénica: En esta situación la proteína interactúa con una enzima llamada α -secretasa la cual realiza una escisión a nivel del dominio transmembranal, esto impide la formación del péptido AB y da lugar a la aparición de formas solubles de APP que se caracterizan por ser neuroprotectoras y neurotróficas (Carvajal, 2016; Hernández-Contreras et al., 2021).

Vía no amiloidogénica: A través de esta vía la escisión de la APP la realizan dos enzimas llamadas β y γ secretasa, el proceso de proteólisis da lugar a la formación del péptido AB. Este péptido es hidrofóbico y se agrega formando oligómeros que se caracterizan por su neurotoxicidad, estos se acumulan y dan origen a placas amiloideas (Carvajal, 2016; Hernández-Contreras et al., 2021).

En individuos en condiciones normales se produce una mínima cantidad de AB y se aclara mediante el transporte vascular de la barrera hematoencefálica, degradación por la microglía y drenaje linfático (Sheppard & Coleman).

Las placas seniles, compuestas mayormente por péptidos amiloides de diversa longitud que se agrupan en láminas de $A\beta$, muestran una notable resistencia a su descomposición y tienden a ubicarse junto con residuos neuronales, microglía y astrocitos activados. Inicialmente se desarrollan en los lóbulos frontal, temporal y occipital de la neocorteza, y luego se extienden por áreas neocorticales adicionales, así como por la formación del hipocampo y la región entorrinal, alcanzando eventualmente toda la corteza cerebral, el cuerpo estriado y el tálamo. Se ha observado que la presencia de patología amiloide precede a la aparición de tau, y las NFT solo se identifican en áreas donde ya existe amiloide (Sheppard & Coleman). El péptido $A\beta$ se genera a partir del procesamiento proteolítico de la proteína $A\beta$ PP, también conocida como APP, a través de la acción secuencial de las enzimas β - y γ -secretasas. La APP, una proteína integral de membrana, puede seguir dos rutas de procesamiento mutuamente excluyentes, lo que influye en la producción de $A\beta$ (Carvajal, 2016).

En cuanto al tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, se centra principalmente en tratar los síntomas, por tanto, no actúa sobre la evolución de la enfermedad. El tratamiento estándar incluye la modulación de neurotransmisores como la acetilcolina o glutamato, usando inhibidores de la colinesterasa y un antagonista parcial del N- metil-D-aspartato. Además, el nuevo eje terapéutico propone la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el amiloide (Alonso et al., 2021; Lakhan, 2024)

Los inhibidores de la colinesterasa son fármacos que han demostrado ser eficaz en la enfermedad en las fases leves y moderadas. Los medicamentos actualmente aprobados que modulan la

transmisión colinérgica incluyen tres inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa: donepezilo, rivastigmina y galantamina (Khan et al., 2020). La hipótesis colinérgica sugiere que la enfermedad de Alzheimer se relaciona con una disminución en la producción de acetilcolina (ACh). Una estrategia terapéutica para mejorar la función cognitiva y la actividad neuronal es aumentar los niveles de ACh mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) (Breijyeh & Karaman, 2020). Aunque los inhibidores de la colinesterasa tienen una eficacia limitada para frenar el avance de la enfermedad de Alzheimer, otros medicamentos dirigidos al sistema colinérgico podrían ofrecer resultados prometedores (H. Ferreira-Vieira et al., 2016).

La transmisión colinérgica depende de diversas proteínas que participan en la síntesis, almacenamiento, transporte y degradación de su neurotransmisor, la acetilcolina (ACh). La ACh se sintetiza en el citoplasma de las neuronas colinérgicas mediante la enzima colina acetiltransferasa (ChAT), que utiliza colina y acetyl-coenzima A (acetyl-CoA) como precursores. Luego, el transportador vesicular de acetilcolina (VAcHT) transfiere el neurotransmisor desde el citosol hacia las vesículas sinápticas (H. Ferreira-Vieira et al., 2016). Los inhibidores de AChEI bloquean la degradación de la acetilcolina en las sinapsis, permitiendo su acumulación y estimulando los receptores colinérgicos de manera sostenida (Breijyeh & Karaman, 2020).

El clorhidrato de donepezilo, un compuesto derivado de la piperidina, actúa como un inhibidor central de la acetilcolinesterasa, con efecto rápido y reversible (Kumar et al., 2023). Se considera el fármaco líder para el tratamiento de la EA (Breijyeh & Karaman, 2020).

El donepezilo es un fármaco aprobado por la FDA para tratar la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer en sus fases leve, moderada y avanzada (Marucci et al., 2021). Recientemente, la FDA también autorizó un sistema de administración transdérmica de donepezilo, diseñado para las mismas indicaciones y con el beneficio de una aplicación más sencilla. Esta opción es especialmente útil para pacientes con disfagia o problemas de memoria, que podrían no seguir adecuadamente una dosis diaria (Kumar et al., 2023).

En un estudio de investigación realizado en 60 hospitales distribuidos en 40 ciudades de China, se administró donepezilo a 808 pacientes con demencia durante un período de 12 semanas (67 % de ellos en etapas moderadas a graves y 56,9 % con diagnóstico de EA). Al final del tratamiento, se observaron mejoras en la función cognitiva, las actividades de la vida diaria (AVD) y los síntomas psicológicos y emocionales (Zhang & Gordon, 2018).

La rivastigmina es un inhibidor pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), que actúa al unirse a los dos sitios activos de la AChE (aniónico y esteárico), evitando así el metabolismo de la acetilcolina. La BuChE se localiza principalmente en las células gliales y representa solo el 10% de la actividad de la AChE en el cerebro sano; sin embargo, en el cerebro afectado por EA, su actividad puede aumentar hasta un 40-90%, mientras que la de la AChE disminuye, lo cual se asocia con demencia moderada a grave. La rivastigmina, que se disocia de la enzima más lentamente que la AChE, se describe como pseudoirreversible y es metabolizada en la sinapsis tanto por AChE como por BuChE. Utilizada en el tratamiento de la EA en fases leves a moderadas, la rivastigmina ayuda a mejorar la cognición y las actividades diarias. La administración oral puede causar efectos secundarios como náuseas, vómitos, dispepsia, astenia, anorexia y pérdida de peso. Estos efectos suelen ser la razón principal para interrumpir el tratamiento, aunque tienden a mejorar con el tiempo, lo que incrementa la tolerancia al medicamento (Breijyeh & Karaman, 2020).

La galantamina sintética recibió su primera aprobación para el tratamiento de la EA en Suecia en el año 2000 y, posteriormente, fue autorizada en la Unión Europea y en Estados Unidos (J. K. Kim & Park, 2017).

La galantamina es considerada un fármaco de primera línea para el tratamiento de la EA en etapas leves a moderadas (Scott & Goa, 2000). Este alcaloide isoquinolínico terciario tiene un mecanismo de acción dual, actuando como inhibidor competitivo de la AChE y uniéndose alostéricamente a la subunidad α de los receptores nicotínicos de acetilcolina para activarlos. La galantamina puede aliviar síntomas conductuales, mejorar las actividades de la vida diaria y el rendimiento cognitivo, con una eficacia y tolerabilidad comparables a otros inhibidores de la AChE (Breijyeh & Karaman, 2020).

El uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tiene como objetivo principal atacar y eliminar las placas de proteína beta-amiloide que se acumulan en el cerebro de los pacientes con esta enfermedad. La administración de anticuerpos monoclonales (mAb) contra formas específicas de $A\beta$ se realiza mediante infusiones intravenosas o inyecciones subcutáneas; en ambos casos, los anticuerpos primero se encuentran en la periferia y deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) para alcanzar el parénquima cerebral (Zampar & Wirths, 2020). Este proceso de transporte es restringido debido a la falta de un sistema activo que facilite el paso de los anticuerpos a través de la BHE, además de la presencia de receptores como

el receptor Fc neonatal, que actúan como mecanismos de depuración y eliminación de los anticuerpos en el sistema nervioso central. Como resultado, solo una pequeña fracción de los anticuerpos administrados puede detectarse en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo (Huang, 2020).

En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, algunos anticuerpos monoclonales han alcanzado fases avanzadas de investigación, mostrando potencial para reducir las placas de beta-amiloide en el cerebro, una característica distintiva de la enfermedad. Entre estos, aducanumab es uno de los más destacados, ya que se ha diseñado específicamente para unirse a las formas agregadas de beta-amiloide y facilitar su eliminación. Aunque su desarrollo ha enfrentado controversias debido a los resultados variables en ensayos clínicos, en algunas fases avanzadas de estudios se ha observado una reducción significativa de las placas amiloides en los pacientes, lo que ha impulsado su aprobación en ciertos contextos regulatorios (Dal-Ré Saavedra, 2021).

Otro anticuerpo relevante es lecanemab, que actúa uniéndose a formas solubles de beta-amiloide, y ha mostrado resultados prometedores en cuanto a ralentizar el avance de los síntomas cognitivos del Alzheimer (van Dyck et al., 2023). Asimismo, gantenerumab se encuentra en etapas avanzadas de investigación y se administra de manera subcutánea, destacándose por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y reducir los depósitos de amiloide en el cerebro. Aunque estos anticuerpos no representan una cura, su desarrollo es alentador para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa, ya que podrían ofrecer una nueva vía para retrasar la progresión de los síntomas en fases tempranas del Alzheimer (Bateman et al., 2023).

Un ensayo clínico amplio y controlado ha mostrado que el tratamiento con lecanemab reduce la tasa de deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer en fases iniciales, aunque no detiene ni revierte el deterioro. En 2023, lecanemab fue aprobado para uso en Alzheimer temprano bajo la marca Leqembi, administrándose cada dos semanas por vía intravenosa con evaluaciones regulares de seguridad y eficacia (Pérez Martínez, 2023).

Los efectos secundarios comunes de lecanemab incluyen reacciones a la infusión, dolores de cabeza, caídas y anomalías en las imágenes cerebrales relacionadas con amiloide (ARIA). En raras ocasiones, los pacientes pueden experimentar efectos adversos graves como reacciones de hipersensibilidad y ARIA graves, que pueden incluir edema o microhemorragias. En cuanto a la hepatotoxicidad, los ensayos clínicos han mostrado que la incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas es baja y se da con una frecuencia similar a la de los pacientes que recibieron placebo,

siendo generalmente leves, temporales y sin síntomas (van Dyck et al., 2023). No se han registrado eventos adversos hepáticos graves ni casos de lesión hepática evidente. Por lo tanto, hasta ahora, se considera poco probable que lecanemab cause daño hepático clínicamente relevante, y no existen evidencias que sugieran que su mecanismo de acción sobre el amiloide beta esté asociado con riesgos hepáticos significativos (Huang, 2020).

A pesar de la promesa que representan, los anticuerpos monoclonales han enfrentado críticas debido a la modesta mejoría cognitiva observada en los ensayos clínicos. Aunque estos tratamientos han demostrado ser efectivos en la reducción de la carga amiloide, la correlación entre la disminución de amiloide y la mejora clínica no ha sido contundente. Además, el uso de anticuerpos monoclonales no está exento de riesgos; efectos secundarios como edema cerebral, conocido como ARIA (anomalías en imágenes relacionadas con amiloide), han sido reportados en un número significativo de pacientes, lo que limita su aplicabilidad generalizada (Gómez-Virgilio et al., 2022)

El desarrollo de anticuerpos monoclonales continúa siendo un área de intensa investigación. La combinación de estos tratamientos con otras terapias dirigidas a diferentes aspectos de la patología del Alzheimer, como la hiperfosforilación de tau o la neuroinflamación, podría ofrecer enfoques más integrales para el manejo de la enfermedad. Además, el refinamiento de los criterios de selección de pacientes, basados en biomarcadores y características genéticas, podría mejorar la eficacia de estos tratamientos y minimizar los riesgos asociados (Huang, 2020; Pradier et al., 2018). La enfermedad de Alzheimer, en sus etapas moderada a grave, requiere un enfoque terapéutico especializado para controlar el deterioro progresivo de las funciones cognitivas. Uno de los tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA para estos casos es la memantina, un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Este medicamento se utiliza para regular el exceso de actividad del glutamato, un neurotransmisor excitatorio que juega un papel importante en el aprendizaje y la memoria, pero que en exceso puede dañar las neuronas. En pacientes con Alzheimer, el aumento anormal de glutamato provoca una sobreestimulación de los receptores NMDA, lo cual desencadena una entrada excesiva de calcio en las células y contribuye a su degeneración y muerte progresiva (Bucellato et al., 2023; Kuns et al., 2024).

La memantina actúa bloqueando los receptores NMDA y, al hacerlo, reduce la entrada de calcio, mitigando el daño neuronal causado por la excitotoxicidad. De esta manera, el tratamiento con memantina busca ralentizar el progreso de la enfermedad y proteger la función cognitiva de los

pacientes. Estudios han demostrado que el uso de este medicamento mejora la relación señal-ruido en la transmisión glutamatérgica, lo cual optimiza el proceso de comunicación neuronal y protege las neuronas del daño progresivo. Este fármaco es particularmente beneficioso en las fases moderada a grave de la enfermedad, donde la protección neuronal es crucial para mantener la calidad de vida del paciente (A. Y. Kim et al., 2024; Kuns et al., 2024).

La memantina también se utiliza de forma combinada con inhibidores de la colinesterasa, como el donepezilo. Esta combinación ha sido especialmente efectiva en mejorar la cognición y ralentizar el deterioro funcional en personas con Alzheimer moderado a grave. De hecho, la FDA aprobó en 2014 una combinación de liberación prolongada de memantina y donepezilo, bajo el nombre comercial de Namzaric, que se administra una vez al día. Esta formulación de dosis fija facilita la adherencia al tratamiento y ha mostrado resultados positivos en la calidad de vida de los pacientes. La combinación con inhibidores de la colinesterasa ha demostrado ser segura y ha permitido retrasar la institucionalización de los pacientes, ayudándoles a mantenerse más tiempo en sus entornos familiares (Kuns et al., 2024).

La investigación ha revelado que, aunque la memantina en combinación con donepezilo ofrece beneficios en la enfermedad de Alzheimer moderada a grave, esta combinación no resulta igual de eficaz en fases tempranas o leves de la enfermedad. En estudios específicos, la combinación mostró efectos significativos en la cognición de los pacientes con Alzheimer avanzado, pero no arrojó los mismos resultados en aquellos en etapas leves a moderadas (Buccellato et al., 2023; Lakhan, 2024). Estos hallazgos reflejan la necesidad de personalizar los tratamientos y ajustar las dosis de acuerdo con la fase de la enfermedad para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos (Lakhan, 2024).

Entre los efectos secundarios de la memantina se encuentran síntomas como mareos, dolor de cabeza y confusión, los cuales deben ser monitoreados para garantizar que el tratamiento no afecte negativamente el bienestar del paciente (Lakhan, 2024). Otra opción para los pacientes con Alzheimer avanzado es la rivastigmina en parches transdérmicos, aprobada por la FDA en 2013. Este tratamiento, que actúa sobre los receptores colinérgicos en lugar de los NMDA, demostró en el estudio ACTION que una dosis más alta mejoraba tanto la cognición como la funcionalidad en comparación con dosis más bajas. En conclusión, el uso de memantina, sola o en combinación con otros fármacos como los inhibidores de la colinesterasa, representa una opción terapéutica valiosa para ralentizar el deterioro cognitivo y funcional en personas con Alzheimer en etapas avanzadas,

ofreciendo un enfoque multidimensional para mejorar su calidad de vida (Khan et al., 2020; Lakhan, 2024).

El manejo de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer en su fase moderada a severa incluye el uso de tratamientos sintomáticos. Los neurolépticos, como el Haloperidol, se emplean para el control de síntomas como delirios y alucinaciones, aunque su uso se recomienda en la menor dosis posible debido a sus efectos secundarios. Otros agentes, como los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, pueden ser beneficiosos para abordar síntomas de depresión y ansiedad en esta etapa de la enfermedad. Por ejemplo, el citalopram ha mostrado ser efectivo en la estabilización del estado de ánimo y otros síntomas neuropsiquiátricos, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Las intervenciones conductuales incluyen tanto enfoques centrados en el paciente como capacitación para cuidadores, ayudando a gestionar las manifestaciones cognitivas y conductuales. Farmacológicamente, se emplean ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos y estabilizadores del ánimo según el síntoma a tratar. Sin embargo, el uso de neurolépticos es controvertido debido al riesgo de efectos adversos graves como accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo y empeoramiento de síntomas motores en algunos tipos de demencia. En general, se recomienda usarlos en dosis mínimas y con precaución en personas mayores (Buccellato et al., 2023; A. Y. Kim et al., 2024).

Para el manejo de la depresión, los antidepresivos como el citalopram han mostrado eficacia, aunque su uso está limitado por los riesgos cardíacos asociados con dosis altas. Otros antidepresivos como la sertralina y la fluoxetina no han demostrado beneficios claros, y la mirtazapina también ha tenido resultados cuestionables. En cuanto a los problemas de sueño, el uso de trazodona y melatonina ha mostrado beneficios modestos en la calidad del sueño sin afectar la cognición, mientras que los hipnóticos conocidos como “fármacos Z” (como zolpidem) se asocian con un alto riesgo de fracturas. Asimismo, los anticonvulsivos como el ácido valproico se han evaluado para conductas disruptivas, aunque estudios sugieren que no detienen el deterioro cognitivo y tienen efectos tóxicos, limitando su aplicabilidad (Dudas et al., 2019).

El tratamiento no farmacológico es un componente esencial en el manejo del Alzheimer y se enfoca en mejorar la calidad de vida de los pacientes y en brindar apoyo a sus cuidadores. Este enfoque incluye intervenciones cognitivas, como la terapia ocupacional y la estimulación cognitiva, que buscan preservar las habilidades mentales y promover la independencia funcional. Además, se promueve la participación en actividades físicas y sociales, ya que contribuyen a fortalecer la

conexión emocional y reducen el aislamiento y la depresión. El soporte emocional y educativo para familiares y cuidadores es también fundamental, junto con estrategias para el manejo del estrés y la creación de ambientes seguros en el hogar y en centros de cuidado. Esta estrategia integral se adapta a las necesidades individuales de cada paciente, con el objetivo de maximizar su bienestar y preservar su calidad de vida durante la progresión de la enfermedad (Alonso et al., 2021)

Aunque no existe una dieta específica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), algunos enfoques alimenticios han mostrado posibles beneficios. Un ejemplo es el caprilideno (Axona), un producto médico que se convierte en cuerpos cetónicos, los cuales el cerebro puede usar como fuente de energía alternativa cuando la capacidad de procesar glucosa está disminuida, algo común en personas con EA. En un estudio, los pacientes con EA leve a moderada que tomaron caprilideno mantuvieron su función cognitiva, mientras que aquellos que tomaron un placebo presentaron un mayor deterioro, especialmente en aquellos sin el genotipo APOE E4 (Lakhan, 2024).

La actividad física regular puede influir en la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) y podría proteger la salud cerebral. Se ha observado que los pacientes con EA leve que tienen buena aptitud cardiorrespiratoria muestran volúmenes más altos en el hipocampo, lo cual podría atenuar la atrofia cerebral típica de la enfermedad. Es fundamental adaptar las actividades físicas a cada paciente, garantizando un entorno seguro y familiar, ya que demasiada actividad puede generar agitación, mientras que la falta de estímulo podría llevar al retraimiento o depresión (Agüera Sánchez et al., 2020).

El manejo de la enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío significativo debido a su naturaleza neurodegenerativa y multifactorial. Este análisis resalta la importancia de combinar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Entre los tratamientos farmacológicos, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo, rivastigmina y galantamina han demostrado mejorar modestamente la función cognitiva y las actividades diarias en etapas leves a moderadas de la enfermedad, aunque su impacto en la modificación del curso de la enfermedad es limitado (Breijyeh & Karaman, 2020; Kumar et al., 2023). En etapas moderadas a graves, la memantina, un antagonista del receptor NMDA, ha mostrado beneficios al reducir la excitotoxicidad causada por el glutamato, lo que protege las neuronas de la degeneración progresiva. La combinación de memantina con inhibidores

de la colinesterasa ha demostrado ser efectiva para mejorar la cognición y ralentizar el deterioro funcional (Kuns et al., 2024).

Recientemente, los anticuerpos monoclonales como aducanumab y lecanemab han emergido como innovaciones prometedoras, dirigidas a reducir las placas de β -amiloide en el cerebro. Aunque estos tratamientos muestran una reducción significativa en la carga amiloide, la relación directa con mejoras clínicas sigue siendo tema de debate, y los efectos secundarios, como las anomalías en imágenes relacionadas con amiloide (ARIA), limitan su uso generalizado (Dal-Ré Saavedra, 2021; Pérez Martínez, 2023).

Por otro lado, los tratamientos no farmacológicos desempeñan un papel crucial en la gestión de la EA. La estimulación cognitiva, junto con la actividad física regular, contribuye a preservar la funcionalidad y mejorar el bienestar emocional de los pacientes. Estas intervenciones también ayudan a mantener la independencia y reducir el aislamiento social y la depresión. Además, el apoyo a los cuidadores es esencial, ya que los programas que ofrecen entrenamiento y soporte emocional mejoran tanto su calidad de vida como la de los pacientes (Agüera Sánchez et al., 2020; Dudas et al., 2019)

Un enfoque multidisciplinario que integre tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos es fundamental para el manejo efectivo de la enfermedad de Alzheimer. Mientras que los tratamientos actuales ofrecen mejoras sintomáticas, la necesidad de terapias que modifiquen la progresión de la enfermedad sigue siendo un área crucial de investigación. La combinación de avances terapéuticos con un soporte integral puede optimizar el cuidado y mejorar los resultados para los pacientes con EA y sus familias.

Referencias

1. Agüera Sánchez, M. Á., Barbancho Ma, M. Á., & García-Casares, N. (2020). [Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A systematic review]. *Atencion Primaria*, 52(5), 307–318. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.010>
2. Alonso, Villa Hermosilla, M., Fraguas Sánchez, A., Fernández Carballido, A., & Barcia Hernández, E. (2021). Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Ciencias Farmacéutica*, 2(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8084282>

3. Alzheimer, & Association. (2024). Alzheimer's Association 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures.
4. Alzheimer's Disease International, Long, S., Benoist, C., & Weidner, W. (2023). Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023.
5. Bateman, R. J., Smith, J., Donohue, M. C., Delmar, P., Abbas, R., Salloway, S., Wojtowicz, J., Blennow, K., Bittner, T., Black, S. E., Klein, G., Boada, M., Grimmer, T., Tamaoka, A., Perry, R. J., Turner, R. S., Watson, D., Woodward, M., Thanasopoulou, A., ... Doody, R. S. (2023). Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 389(20), 1862–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304430>
6. Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>
7. Buccellato, F. R., D'Anca, M., Tartaglia, G. M., Del Fabbro, M., Scarpini, E., & Galimberti, D. (2023). Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms241813900>
8. Carvajal, C. (2016). BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Medicina Legal de Costa Rica*, 33(2). https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200104&lng=en.
9. Dal-Ré Saavedra, R. (2021). Aprobación del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos: la claudicación de la ciencia. *Revista de Neurología*, 73(08), 296. <https://doi.org/10.33588/rn.7308.2021378>
10. Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J., & Dening, T. (2019). Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.pub2>
11. Gómez-Virgilio, L., Reyes-Gutiérrez, G. S., Silva-Lucero, M. del C., López-Toledo, G., & Cárdenas-Aguayo, M. del C. (2022). Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gaceta Médica de México*, 158(4). <https://doi.org/10.24875/GMM.22000023>

12. H. Ferreira-Vieira, T., M. Guimaraes, I., R. Silva, F., & M. Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Pubmed*, 14(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>
13. Hernández-Contreras, K. A., Martínez-Díaz, J. A., Hernández-Aguilar, M. E., Herrera-Covarrubias, D., Rojas-Durán, F., & Aranda Abreu, G. E. (2021). Mecanismos de asociación entre Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus: La paradoja de la insulina. *Archivos de Neurociencias*, 25(4). <https://doi.org/10.31157/archneurosciencesmex.v25i4.212>
14. Huang, X. (Ed.). (2020). *Alzheimer's Disease: Drug Discovery*. Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020>
15. Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 18(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>
16. Kim, A. Y., Al Jerdi, S., MacDonald, R., & Triggle, C. R. (2024). Alzheimer's disease and its treatment—yesterday, today, and tomorrow. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1399121>
17. Kim, J. K., & Park, S. U. (2017). Pharmacological aspects of galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. *EXCLI Journal*, 16, 35–39. <https://doi.org/10.17179/excli2016-820>
18. Kumar, A., Gupta, V., & Sharma, S. (2023, August 17). Donepezil. *National Library of Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
19. Kuns, B., Rosani, A., Preeti, ;, Doña, P. ;, & Afiliaciones, V. (2024). Memantina Autores Actividad de Educación Continua. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/?report=printable>
20. Lakhan, S. (2024, June 29). Tratamiento y manejo de la enfermedad de Alzheimer. *Medscape*.
21. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M., & Portolés, A. (2015). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (Editorial MÉdica Panamericana S.A, Ed.; 18a, 4a Reimpresión).
22. Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>

23. Ministerio de Salud Pública. (2022). Terapias para controlar el Alzheimer se realizan en Hospital del Adulto Mayor. <https://www.salud.gob.ec/terapias-para-controlar-el-alzheimer-se-realizan-en-hospital-del-adulto-mayor/>
24. Pérez Martínez, D. A. (2023). Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Revista de Neurología*, 76(06), 185. <https://doi.org/10.33588/rn.7606.2023055>
25. Pradier, L., Blanchard-Brégeon, V., Bohme, A., Debeir, T., Menager, J., Benoit, P., Barneoud, P., Taupin, V., Bertrand, P., Dugay, P., Cameron, B., Shi, Y., Naimi, S., Duchesne, M., Gagnaire, M., Weeden, T., Travaline, T., Reczek, D., Khiroug, L., ... Cohen, C. (2018). SAR228810: an antibody for protofibrillar amyloid β peptide designed to reduce the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0447-y>
26. Qiu, C., Kivipelto, M., & Von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. In *Dialogues Clin Neurosci* (Vol. 11). www.dialogues-cns.org
27. Rostagno, A. A. (2023). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
28. Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10284, pp. 1577–1590). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
29. Scott, L. J., & Goa, K. L. (2000). Galantamine. *Drugs*, 60(5), 1095–1122. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060050-00008>
30. Sheppard, O., & Coleman, M. (n.d.). Enfermedad de Alzheimer: Etiología, neuropatología y patogenia. National Library of Medicine . Retrieved November 2, 2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/#Ch1-sec1>
31. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>

32. Zampar, S., & Wirths, O. (2020). Immunotherapy Targeting Amyloid- β Peptides in Alzheimer's Disease. In *Alzheimer's Disease: Drug Discovery* (pp. 23–49). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020.ch2>
33. Zhang, N., & Gordon, M. L. (2018). Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients. *Pubmed*, Volume 13, 1963–1970. <https://doi.org/10.2147/CIA.S159920>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).