

THE LANCET

Neurology

Edición Argentina • Número 1 • Año 2020

www.thelancet.com/neurology



Artículo

Antihipertensivos y riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico: metaanálisis de datos individuales en estudios prospectivos

Ver página 14

Artículo

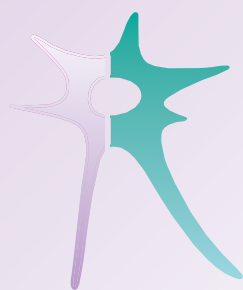
Estudio transversal sobre el transportador de dopamina en portadores de mutaciones del GBA y del LRRK2 sin manifestaciones

Ver página 26

Series

La demencia en China: epidemiología, tratamiento clínico y adelantos en la investigación

Ver página 37



Racetam

Levetiracetam

Levetiracetam de calidad internacional
a un precio accesible



Presentaciones

Racetam 500:

Envases por 30 y 60
comprimidos recubiertos

Racetam 1000:

Envases por 30 y 60
comprimidos recubiertos

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.



Línea
Neurociencias

Bagó

www.bago.com.ar

The Lancet Neurology
125 London Wall,
London EC2Y 5AS, UK
T +44 (0) 20 7424 4272
F +44 (0) 18 6585 3014
e.becker-barroso@lancet.com

The Lancet—New York
230 Park Avenue, Suite 800, New York,
NY 10169, USA
T +1 212 633 3810
F +1 212 633 3853

The Lancet—Beijing
Unit 1-6, 7F, Tower W1, Oriental Plaza,
Beijing 100738, China
T + 86 10 85208872
F + 86 10 85189297
www.thelancet.com/neurology

Editor
Elena Becker-Barroso

Editor Secundario
Caitlin Aspinall
Laura Hart

Editores Sénior
Helen Brooks
Heather Brown
Melanie Wulff

Jefes de Redacción
Lucy Banham
Hannah Jones

Subjefes de Redacción Sénior
Olaya Astudillo
Tim Dehnell
Helen Penny
Laura Pryce

Subjefes de Redacción
Emilia Harding
Kayleigh Hook

Editores Asistentes Séniores
Bianca Brandon, Ashley Cooper,
Márcia Costa, Elena Dalla Vecchia,
Jessica Dwyer, Mariam Faruqi,
Harsimran Flora, Kitty Graham,
Phoebe Hall, Rachel Hellier,
Rhiannon Howe, Anna Johnson,
Charlotte Leigh, Clara Llorente Lemm,
Kate McIntosh, Gabriella Merry,
Anyá Sharman, Ashley Steeper,
Joana Vindeirinho, Giulia Vivaldi,
Sophie Woolven, Chris Wortley

Editores Asistentes
Jonathan Blott, Benjamin Burwood,
Elizabeth Francis, Danielle Gash,
Victoria Higgs, Eleftheria Kyriacou,
Aine O'Connor, Maria Marais, Tina Pawar,
Katy Sheen, Ludmila Sheytanova,
Owen Stretton, Jack Williamson

Editor Ejecutivo para Norteamérica
Rebecca Cooney (New York)

Editor para Asia
Helena Hui Wang (Beijing)

Editor/Director Editorial
Richard Horton

Edición
ROW

Impreso en Argentina
2020 CONSULTOPHARMA S.R.L.

ID 102179565 © Ded Mityay
Dreamstime.com



Prueba de la tomografía del cráneo de la cabeza humana de la neurología de la exploración o de la radiografía de cerebro de MRI, c
concepto de diagnóstico de las enfermedades del cerebro
de la investigación de la enfermedad, foto selectiva

Comentarios

- 4  Prevención de la demencia progresiva mediante el control efectivo de la presión arterial

Ruth Peters, Craig S Anderson

- 5  Dopamina estriatal elevada en portadores de mutaciones del gen GBA: ¿compensación o epifenómeno?

Nicolaas I Bohnen, Roger L Albin

Correspondencia

- 8 Enfermedad de Alzheimer preclínica: un concepto válido

Clifford R Jack Jr

- 9  Neuromielitis óptica en pacientes con concentraciones elevadas de interferón alfa

Jac Williams, Sarah McGlasson, Sarosh Irani, Darragh Duffy, Yanick Crow, David Hunt

Artículos

- 14  Antihipertensivos y riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico: metaanálisis de datos de participantes individuales en estudios de cohorte prospectivos

Jie Ding, Kendra L Davis-Plourde, Sanaz Sedaghat, Phillip J Tully, Wanmei Wang, Caroline Phillips, Matthew P Pase, Jayandra J Himali, B Gwen Windham, Michael Griswold, Rebecca Gottesman, Thomas H Mosley, Lon White, Vilundur Gudnason, Stéphanie Debette, Alexa S Beiser, Sudha Seshadri, M Arfan Ikram, Osorio Meirelles, Christophe Tzourio, Lenore J Launer

Elsevier y Consult Pharma no asumen responsabilidad alguna por lesiones y/o daños causados a personas o bienes por cuestiones de responsabilidad por productos, negligencia o por cualquier otro motivo, ni por el uso o aplicación de métodos, productos, indicaciones o ideas contenidas en el presente material. Debido al rápido avance de las ciencias médicas, se deberá realizar, en particular, una verificación independiente de los diagnósticos y las dosificaciones de los fármacos. Aunque es de esperarse que todo el material publicitario concuerde con las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval de la calidad o el valor de dicho producto ni de las afirmaciones que su fabricante haga respecto del mismo.

Consult Pharma S.R.L. ha asumido responsabilidad por la traducción. Elsevier no asume responsabilidad alguna por lesiones y/o daños causados a personas o bienes por cuestiones de responsabilidad por productos, negligencia o por cualquier otro motivo, ni por el uso o aplicación de métodos, productos, indicaciones o ideas contenidas en el presente material. Debido al rápido avance de las ciencias médicas, se deberá realizar, en particular, una verificación independiente de los diagnósticos y las dosificaciones de los medicamentos. [Aunque es de esperarse que todo el material publicitario concuerde con las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval de la calidad o el valor de dicho producto ni de las afirmaciones que su fabricante haga respecto del mismo].

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales por lo que se deslinda a las empresas e instituciones auspiciantes de toda responsabilidad al respecto.

The Lancet is a trade mark of Elsevier Limited.

The Lancet es una marca registrada de Elsevier Ltd.

Artículos

- 26  Características clínicas y de imagen del transportador de dopamina en portadores de mutaciones del GBA y del LRRK2 sin manifestaciones en la Iniciativa sobre los Marcadores en la Progresión del Parkinson (PPMI): un estudio transversal

Tanya Simuni, Liz Uribe, Hyunkeun Ryan Cho, Chelsea Caspell-Garcia, Christopher S Coffey, Andrew Siderowf, John Q Trojanowski, Leslie M Shaw, John Seibyl, Andrew Singleton, Arthur W Toga, Doug Galasko, Tatiana Foroud, Duygu Tosun, Kathleen Poston, Daniel Weintraub, Brit Mollenhauer, Caroline M Tanner, Karl Kieburtz, Lana M Chahine, Alyssa Reimer, Samantha J Hutten, Susan Bressman, Kenneth Marek, en representación de los Investigadores de la iniciativa PPMI

Series

- 37  Enfermedades neurológicas en China 3 La demencia en China: epidemiología, tratamiento clínico y adelantos en la investigación

Longfei Jia, Meina Quan, Yue Fu, Tan Zhao, Yan Li, Cuibai Wei, Yi Tang, Qi Qin, Fen Wang, Yuchen Qiao, Shengliang Shi, Yan-Jiang Wang, Yifeng Du, Jiewen Zhang, Junjian Zhang, Benyan Luo, Qiumin Qu, Chunkui Zhou, Serge Gauthier, Jianping Jia, para el Grupo del Proyecto sobre la Situación de la Demencia en China*

CONSULTOPHARMA S.R.L.

Av.Libertador 1219. Piso 9, oficina 4.Vicente López. Buenos Aires. Argentina.

Editor Local

Dr. Gustavo Sevlever
Director Docencia e Investigación
Jefe, Departamento de
Neuropatología
FLENI
Montañeses 2325 (C1428 AOK).
CABA. Bs.As. Argentina

 Revisada por pares y acelerada para su publicación en 4 a 8 semanas

 Publicado previamente en línea

 Véase material complementario en www.thelancet.com

 Véase podcast en www.thelancet.com

 Versión verificada por CrossMark

 Artículo de acceso libre

Consejo Editorial

Sam Berkovic (Australia)
Carol Brayne (RU)
Marie-Germaine Bousser (Francia)
Paolo Calabresi (Italy)
Jeffrey Cohen (EE.UU.)
Ariel Deutsch (EE.UU.)
Hans-Christoph Diener (Germany)
David Dodick (EE.UU.)
Massimo Filippi (Italia)
Nick Fox (RU)
Jacqueline French (EE.UU.)
Giovanni Frisoni (Italy)
Philip Gorelick (EE.UU.)
Francesc Graus (España)
Vladimir Hachinski (Canada)
Ming Liu (China)
Andrew Maas (Bélgica)
Charles Newton (Kenya/RU)
Emilio Perucca (Italia)

Olivier Rascol (Francia)
Jonathan Rosand (EE.UU.)
Peter Rothwell (RU)
Ley Sander (RU)
Julie Schneider (EE.UU.)
Lon Schneider (EE.UU.)
James Sejar (EE.UU.)
Andrew Singleton (EE.UU.)
Jon Stoessl (Canada)
Alan Thompson (RU)
Marie Vidailhet (Francia)
Steven Warach (EE.UU.)
Joanna Wardlaw (RU)
Max Wiznitzer (EE.UU.)
John Wokke (Países Bajos)

Consultores Editoriales

Justo García de Yébenes (España)
Graeme Hankey (Australia)
Peter Rudge (RU)

Información para Autores

Ver www.thelancet.com/authors/neurology/
authorinfo para directrices para autores.

Defensor

Malcom Molyneux (c/o The Lancet
or ombudsman@lancet.com)



Prevención de la demencia progresiva mediante el control efectivo de la presión arterial

Publicado en línea
6 de noviembre de 2019
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30407-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30407-7)

Ver **Artículos** página 14

Los hallazgos basados en ensayos clínicos sobre la asociación entre los tratamientos para disminuir la presión arterial y la prevención de la demencia no han sido consistentes. Por lo tanto, algunos estudios recientes se han enfocado en definir la relación entre los casos de fármacos antihipertensivos y la demencia vascular, multiinfarto o causada por incidentes. Estos estudios han tratado de entender los efectos pleiotrópicos de los fármacos en el cerebro mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis.¹⁻⁴ Sin embargo, estos análisis de datos agregados tienen un potencial limitado para explicar la variación en los métodos y las poblaciones y para ajustar por factores de confusión.

En *The Lancet Neurology*, Jie Ding y colaboradores brindan clarificación adicional sobre el papel que tiene la disminución de la presión arterial en la prevención de la demencia según el metaanálisis en dos etapas de los datos de individuos que participaron en seis grandes estudios longitudinales con participación de la comunidad. Se realizó un seguimiento de varios años en adultos mayores libres de demencia (n=31 090) que tomaron solo tipos especiales de fármacos antihipertensivos y también fármacos combinados.⁵ Los investigadores compararon los resultados de quienes no usaron los fármacos antihipertensivos y de quienes sí lo hicieron, en ambos casos con estratos de presión sanguínea alta (presión sanguínea sistólica de ≥ 140 mm Hg o presión sanguínea diastólica de ≥ 90 mm Hg) y con presión sanguínea normal (< 140 mm Hg y < 90 mm Hg). Se usó la correspondencia de puntuación de propensión para explicar los factores que inciden en la probabilidad de recibir cierto fármaco en particular. Los análisis permitieron ajustes por riesgo diferencial entre los participantes con y sin tratamiento de línea de base y por influencia potencial de prescripciones concomitantes de diferentes clases de fármacos antihipertensivos.

No se hallaron patrones de asociación entre la clase de fármacos antihipertensivos de línea de base, la demencia vascular o multiinfarto ni la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, hubo una reducción evidente del riesgo de demencia para los individuos que usaron diuréticos y bloqueadores beta en comparación con aquellos que no estaban tomando ninguna medicación antihipertensiva en los estratos de presión sanguínea elevada. Este hallazgo pudiera deberse simplemente a una casualidad debido a las múltiples pruebas efectuadas. Presumiblemente, el hallazgo más importante fue la asociación benéfica de cualquier tratamiento para disminuir la presión sanguínea en los participantes que al principio del estudio sufrían de presión sanguínea alta, con

una reducción tanto de la demencia vascular o multiinfarto (cociente de riesgo [HR] 0,88, 95% CI 0,79–0,98) como de la enfermedad de Alzheimer (0,84, 0,73–0,97). Si bien los portadores de mutaciones de alto riesgo del gen ApoE4 que reciben medicación antihipertensiva también tienen un riesgo de demencia vascular o multiinfarto significativamente menor (HR 0,77, 0,64–0,93), los resultados fueron neutrales (1,03, 0,92–1,15) en aquellos individuos cuya presión sanguínea estaba bien controlada. Esto sugiere que el tratamiento hipertensivo puede atenuar el riesgo de demencia al nivel bajo que se observa en la población más amplia de la misma edad sin hipertensión.

Aunque Ding y colaboradores no pudieron explicar la duración del tratamiento antihipertensivo, otro estudio paralelo⁶ apoya sus hallazgos. Nuestro estudio también incluyó un metaanálisis en dos fases de datos de pacientes individuales, incluyendo 27 estudios longitudinales (n=56 866) con el requisito de una exposición mínima de 12 meses al tipo de fármaco. Se comprobó un efecto neutral similar para tipos específicos de fármacos tanto para la demencia como para el deterioro cognitivo. Consistió en un subgrupo de análisis en el que se excluyó a los individuos con pocos años de seguimiento para minimizar la causalidad inversa.⁶ En algunos de los análisis también se observó un efecto protector similar de la disminución de la presión sanguínea por el uso de diuréticos.

Tomando en consideración estos dos metaanálisis abarcativos^{5,6} junto con los resultados del estudio “Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and cognition IN Decreased hypertension” (SPRINT-MIND, por sus siglas en inglés) y la consistencia en la dirección del efecto del tratamiento en los estudios,⁷ ahora existe evidencia persuasiva del efecto benéfico que tiene la disminución de la presión sanguínea en las funciones cognitivas en los tratamientos iniciados en la mediana edad. Estos datos también complementan las directivas de la OMS para la reducción de riesgos de desarrollar demencia⁸ e indican que la disminución de la presión sanguínea es el conductor primario de la protección del cerebro antes que cierto agente hipertensivo en particular.

Quedan varias preguntas sin responder en relación con el tratamiento para la disminución de la presión sanguínea y la salud del cerebro. Es necesario un mejor entendimiento de los mecanismos subyacentes a los efectos benéficos de la disminución de la presión sanguínea, independientemente de la clara reducción de los riesgos de ocurrencia de accidentes

cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Se necesitan datos adicionales para subclases específicas (por ejemplo, los diuréticos ahorradores de potasio) en subgrupos de alto riesgo (por ejemplo, aquellos con un accidente cerebrovascular previo o con un accidente isquémico transitorio), y en relación con la penetración cerebral y la interacción con biomarcadores de imagen, sanguíneos o genéticos específicos que puedan surgir de los chequeos. Además, dado que el control deficiente de la presión sanguínea sigue siendo un problema de salud grave a nivel mundial⁹, se requieren esfuerzos considerables para determinar las mejores estrategias a fin de mejorar la respuesta y la adherencia a la medicación antihipertensiva, especialmente en los casos en que parece necesario comenzar el tratamiento en la mediana edad y en aquellos que de otro modo no tendrían una indicación clara basada en la hipertensión o el riesgo cardiovascular absoluto. Las estrategias pueden incluir el respaldo a las decisiones del médico, la difusión del mensaje de pruebas personales y una baja dosis de combinación de fármacos antihipertensivos.¹⁰

Ruth Peters, *Craig S Anderson

NeuRA, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia (RP); Imperial College London, Londres, Reino Unido (RP); The George Institute for Global Health, Faculty of Medicine, The University of New South Wales, Sydney, NSW 2050, Australia (CSA); y The George Institute for Global Health China at Peking University Health Sciences Center, Beijing, China (CSA)

canderson@georgeinstitute.org.au

CSA ha recibido subsidios del Consejo Nacional de Investigación Médica y Sanitaria de Australia. Takeda China pagó a esta institución honorarios por actividades del consejo asesor para Boehringer Ingelheim y Amgen, y honorarios para los oradores de Takeda y Amgen. RP recibió subsidios del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia pagados a su institución.

- 1 Levi Marpillat N, MacquinMavier I, Tropeano AI, BachoudLevi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network metaanalysis. *J Hypertens* 2013; 31: 1073-82.



Biblioteca de Fotos Científicas

- 2 Peters R, Booth A, Peters J. A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. *J Hypertens* 2014;32: 1945-57, discussion 1957-58.
- 3 Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, metaanalysis and metaregression of prospective studies. *J Hypertens* 2016; 34: 1027-35.
- 4 Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the HonoluluAsia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888-95.
- 5 Ding J, DavisPlourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2019; published online Nov 6. [https://doi.org/10.1016/S14744422\(19\)30393X](https://doi.org/10.1016/S14744422(19)30393X).
- 6 Peters R, Yasar S, Anderson C, et al. An investigation of antihypertensive class, dementia and cognitive decline: a metaanalysis. *Neurology* (in press).
- 7 Peters R, Warwick J, Anstey KJ, Anderson CS. Blood pressure and dementia: What the SPRINTMIND trial adds and what we still need to know. *Neurology* 2019; 92: 1017-18.
- 8 WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia WHO Guidelines 2019. https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/ (accessed Oct 6, 2019).
- 9 Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high, middle, and low-income countries. *Neurology* 2013; 310: 959-68.
- 10 Salam A, Atkins ER, Hsu B, Webster R, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of triple versus dual combination blood pressurelowering drug therapy: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertension* 2019, 37: 1567-73.

Dopamina estriatal elevada en portadores de mutaciones del gen GBA: ¿compensación o epifenómeno?

Las mutaciones en los genes LRRK2 y GBA son causas comunes de la enfermedad de Parkinson genética. Estudios realizados en portadores asintomáticos de estas mutaciones brindan la oportunidad de investigar los cambios prodrómicos que podrían ser importantes para entender la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Los estudios longitudinales en pacientes con trastorno conductual del sueño con movimiento ocular rápido (REM), con alto riesgo de enfermedad de Parkinson y otras patologías de la alfa-sinucleína revelan una evolución de las manifestaciones prodrómicas

que es similar a la que predicen los modelos de etapas patológicas, con intervalos prodrómicos deducidos de hasta 20 años.¹ Los estudios de imágenes de transportadores de dopamina estriatal en pacientes con trastorno conductual del sueño REM han mostrado fenotipo conversión de la EP en un período de 3 años en pacientes con déficit grave de uniones de transportadores de dopamina estriatal.² Un estudio previo de imágenes de terminales nigroestriales con escáner PET multitracero mostró pruebas de pérdida de terminales en portadores asintomáticos de mutaciones del gen LRRK2.³ Estos



Publicado en línea
30 de octubre de 2019
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30355-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30355-2)

Ver Artículos página 26



NoBeastSoFierce/SPL

pacientes pudieran haber conservado una función motora saludable debido a mecanismos compensatorios: el aumento de la actividad de la dopadescarboxilasa y la disminución de transportadores de dopamina plasmalema, manteniendo así concentraciones normales de la dopamina sináptica.

En *The Lancet Neurology*, Tanya Simuni y colaboradores⁴ informan los resultados clínicos de línea de base de imágenes de transportadores de dopamina de una amplia cohorte de portadores asintomáticos de la mutación del gen LRRK2 (194 [93 %] de 208 tenían la mutación G2019S) y de GBA (177 [96 %] de 184 tenían la mutación N370S). Los portadores asintomáticos tuvieron disminuciones leves pero significativamente más numerosas de las funciones cognitivas, autónomas y motoras comparadas con controles sanos.

Un total de 286 (73 %) de los portadores asintomáticos tuvieron resultados de imágenes de transportadores de dopamina. Un hallazgo sorprendente fue que los portadores asintomáticos de las mutaciones del gen GBA mostraron más uniones estriatales de transportadores de dopamina en comparación con los portadores de la mutación del gen LRRK2 y los controles sanos. Los autores sugieren que la media elevada de uniones de transportadores de dopamina estriatal en los portadores asintomáticos de las mutaciones del gen GBA es una manifestación de un mecanismo compensatorio.

Dados los rasgos motores moderados de los portadores asintomáticos de las mutaciones del gen GBA, la existencia de un proceso compensatorio es una suposición lógica. Sin embargo, la mayor cantidad de uniones de transportadores de dopamina estriatal contradice las ideas convencionales de que los mecanismos compensatorios mantienen las concentraciones de dopamina sináptica. La disminución de la expresión de transportadores de dopamina plasmalema sería la respuesta esperada para disminuir la dopamina sináptica. La disminución de los transportadores de dopamina presináptica causaría menor captación de dopamina en un intento de preservar los niveles de dopamina sináptica. Simuni y colaboradores⁴ consideran algunas explicaciones alternativas.

Una posibilidad es que las concentraciones de dopamina sináptica disminuyan en los portadores asintomáticos de mutaciones del gen GBA, dejando así más transportadores de dopamina disponibles para las uniones a trazadores. Esta explicación alternativa parece incompatible con la función motora parcialmente preservada en estos portadores asintomáticos de las mutaciones del gen GBA. Otra alternativa es la existencia de algunas formas de proliferaciones compensatorias de terminales nigroestriadas para mantener la innervación dopaminérgica a pesar de que la función de estos terminales esté fallando. Fenómenos regenerativos como este pudieran ocurrir en neuronas estriatales degeneradas en la enfermedad de Huntington.⁵ Otra posibilidad es que la expresión aumentada de transportadores de dopamina sea un componente secundario del proceso compensatorio total. Las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales no funcionales podrían denotar una síntesis aumentada de la dopamina, concentraciones de dopamina de la vesícula sináptica y la liberación fraccional de vesículas sinápticas con cada evento de despolarización. El resultado sería un ciclo metabólico aumentado de la dopamina sináptica que tal vez requiera una expresión más elevada de transportadores de dopamina como parte del proceso compensatorio general. El aumento del ciclo metabólico de la dopamina puede suceder en algunos modelos de α -sinucleína o de virus adenoasociados de la EP.⁶ Una manera potencial de evaluar esta posibilidad sería medir las concentraciones de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico, en líquido cefalorraquídeo. El cociente elevado de ácido homovanílico presente en dopamina sería consistente con un aumento del flujo sináptico de la dopamina y, si se correlaciona con las uniones de transportadores de dopamina estriatal, sería una prueba de la existencia de este modelo de compensación.

Otra posible explicación para el aumento aparente de la expresión de transportadores de la dopamina plasmalema es que la mayor cantidad de uniones de transportadores de la dopamina estriatal sea un producto de los procesos patógenos primarios en la EP con mutación del gen GBA, sin relación con las funciones de los transportadores de dopamina. Un mecanismo sugerido de la neurodegeneración provocada por la mutación del gen GBA es la acumulación de α -sinucleína y un agregado secundario a la función lisosómica dañada.⁷ La α -sinucleína se observa en cantidad abundante en los terminales sinápticos e interactúa con componentes importantes de los mecanismos de reciclado y liberación de las vesículas sinápticas. La acumulación de α -sinucleína en el terminal nigroestriatal es una causa probable de alternaciones en el tráfico de transportadores de dopamina.

El análisis es transversal y limita cualquier interferencia de las correspondencias funcionales de cambios en las características clínicas frente a los cambios en los terminales nervio-

sos nigroestriales. No hubo biomarcadores de proteinopatía o de función neurotransmisora de fluido cerebroespinal disponibles para análisis. Tendría consecuencias importantes poder diferenciar si el aumento observado en las uniones de transportadores de dopamina estriatal en portadores no sintomáticos de mutaciones del gen GBA es una consecuencia de la compensación o un epifenómeno de la patogénesis primaria. Si la causa del aumento es la primera explicación indicada, comprender los mecanismos de compensación resultaría en terapias sintomáticas mejoradas. Si la causa del aumento es la segunda explicación citada, el epifenómeno brindaría información importante para explorar mecanismos patógenos alternativos.

Este estudio suscita muchas preguntas. Concordamos con los investigadores en que los datos longitudinales podrían brindar respuestas importantes. Las marcadas diferencias entre los biomarcadores dopaminérgicos y otros biomarcadores en los portadores asintomáticos de mutaciones de los genes GBA y LRRK2 y posiblemente entre los portadores asintomáticos de mutaciones del gen GBA y en pacientes con trastorno conductual del sueño REM, podrían indicar características singulares de la fisiopatología de la mutación del gen GBA. Estos hallazgos son un importante recordatorio de que la enfermedad de Parkinson no es una enfermedad sino un síndrome con múltiples causas y probablemente con múltiples mecanismos patógenos.

**Nicolaas I Bohnen, Roger L Albin*

Department of Radiology (NIB), y Department of Neurology, University of Michigan, University of Michigan Udall Center, y VA Ann Arbor Healthcare System (NIB, RLA), Ann Arbor, MI 48109, Estados Unidos de América / nbohnen@umich.edu

El Departamento de Radiología (NIB) informó que recibió subsidios de los Institutos Nacionales de Salud (P50 Ns091856), de la Fundación Michael J Fox, del Departamento de Veteranos de Guerra y de Eisai, más allá del trabajo remitido. Roger L Albin declara que no existen conflictos de intereses.

- 1 Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain* 2019; 142: 2051-67.
- 2 Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eyemovement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 797-805.
- 3 Adams JR, van Netten H, Schulzer M, et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777-85.
- 4 Simuni T, Uribe L, Cho HR, et al. Clinical and DAT imaging characteristics of nonmanifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative: a cross sectional study. *Lancet Neurology* 2019; published online Oct 30. [https://doi.org/10.1016/S14744422\(19\)303199](https://doi.org/10.1016/S14744422(19)303199)
- 5 Graveland GA, Williams RS, DiFiglia M. Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science* 1985; 227: 770-73.
- 6 Koprich JB, Johnston TH, Huot P, Reyes MG, Espinosa M, Brotchie JM. Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alphasynuclein. *PLoS One* 2011; 6: e17698.
- 7 Ryan E, Seehra G, Sharma P, Sidransky E. GBA1-associated parkinsonism: new insights and therapeutic opportunities. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 589-96.



Saikel

Rufinamida

**TERAPIA ADYUVANTE EFECTIVA Y BIEN TOLERADA
EN EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT.¹**



PRESENTACIONES

Saikel 200 mg.:
Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Saikel 400 mg.:
Envases por 30 comprimidos recubiertos.

Saikel Suspensión oral 40 mg/ml:
Envases por 460 ml.
Facilita la administración y la adherencia.²

1. Glauser T, Kluger T, Sachdeo R, et al. Rufinamide for Generalized Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome. *Neurology*, 70 (21), 1950-8, 2008 May 20 2. Prospecto autorizado del producto. Laboratorios Bagó 2016.

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.

Enfermedad de Alzheimer preclínica: un concepto válido.

En *The Lancet Neurology*, Frisoni y colaboradores¹ presentaron una percepción seria de carácter tópico, pero no estoy de acuerdo con sus recomendaciones. Ellos señalan que, aunque el marco de investigación² del National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) recomienda definir la enfermedad según criterios biológicos (por la presencia de biomarcadores anormales que indican la existencia de depósitos de proteínas tau y amiloide) independientemente de la presencia de síntomas, la mayoría del público en general entiende que el término "enfermedad de Alzheimer" se refiere a una discapacidad cognitiva progresiva que lleva a la demencia. Esta disparidad crea una desconexión conceptual entre el público en general y las comunidades científicas. La solución que Frisoni y colaboradores² recomiendan es que el término "enfermedad de Alzheimer" se reserve para los individuos que presentan síntomas.

Si bien Frisoni y colaboradores¹ hacen un recuento preciso de muchos aspectos del marco de investigación del NIA-AA,² su percepción incluye una interpretación errónea que es común pero importante: "evitar el uso de la denominación 'enfermedad de Alzheimer' para los individuos con funciones cognitivas intactas que presenten marcadores amiloide anormales (CSF o PET) pero, a la vez, tengan marcadores de proteína tau normales o desconocidos". Suponer que el marco de investigación define la enfermedad de Alzheimer como una amiloidosis aislada sin evidencia de patologías tau es un error. El hecho es que el marco de investigación del NIA-AA no aplica la denominación "enfermedad de Alzheimer" a dichos individuos. La denominación "enfermedad de Alzheimer" se reserva exclusivamente para individuos con biomarcadores anormales

tanto de proteínas amiloide como de proteínas tau. Esta designación alinea la definición de enfermedad de Alzheimer basada en biomarcadores *in vivo* con la definición neuropatológica.

Frisoni y colaboradores¹ también proponen que los biomarcadores anormales en individuos asintomáticos deberían calificarse como factores de riesgo de la enfermedad más bien que como una prueba de la enfermedad. Está bien establecido que los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer se vuelven anormales años antes de que aparezcan los síntomas manifiestos.⁴ Uno no puede tener una enfermedad y a la vez estar en riesgo de padecer esa enfermedad; por lo tanto, el argumento se centra en cuándo es apropiado calificar el proceso patogénico como una enfermedad. Yo alego que, si bien las mutaciones en el gen ApoE4 constituyen un factor de riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer porque un portador puede tener o no la patología de Alzheimer, la evidencia de los biomarcadores de que se han formado depósitos de proteínas tanto amiloide como tau indica que el proceso de la enfermedad está activo y, por lo tanto, presente.

La principal objeción que presentan Frisoni y colaboradores¹ contra el concepto de enfermedad de Alzheimer preclínica parece ser esta: muchos individuos mueren y presentan depósitos de proteínas amiloide y tau en su cerebro sin haber experimentado síntomas en vida. Sin embargo, el concepto de enfermedad preclínica es universal en Medicina. Aplicar el argumento: "los síntomas definen la enfermedad" a otras áreas de la Medicina significaría que la diabetes no es una enfermedad hasta que un individuo infectado se queda ciego o necesita diálisis. El cáncer de colon o la infección HIV que se descubren en un examen de salud no serían enfermedades hasta que el individuo desarrolla los síntomas. Cuando la fase preclínica es larga y el comienzo de la enfermedad ocurre, comúnmente, en la vejez, las

probabilidades de morir de otras causas sin haber experimentado síntomas de esa enfermedad son elevadas. Pocas enfermedades en medicina cumplen más ajustadamente que la enfermedad de Alzheimer la definición de "inicio tardío" con un largo período preclínico. El hecho de que la enfermedad de Alzheimer preclínica sea común no debería sorprendernos.

En síntesis, la desconexión entre la comunidad científica y el público en general que señalan Frisoni y colaboradores es una situación indeseable. Sin embargo, sostengo que la solución no es retraerse del concepto científicamente válido de la enfermedad de Alzheimer preclínica sino, más bien, que la comunidad científica realice un esfuerzo educativo para comunicar el pensamiento actual al público en general de manera clara, precisa y sin parcialidad. El público en general es capaz de entender el concepto de que una enfermedad existe aún antes de que se presenten los síntomas, y de que un individuo asintomático que presente tanto amiloidosis como tauopatía no está en riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, pero que a la vez tiene la enfermedad y está en riesgo de desarrollar los síntomas de la enfermedad.

Trabajé como consultor para Eli Lilly y también en un consejo de monitoreo de datos independiente para Roche. Trabajé como vocero para Eisai, pero no recibí retribución personal de ninguna entidad comercial. Recibo apoyo para la investigación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, de la Asociación para el Alzheimer y de la Cátedra de Investigación de la enfermedad de Alzheimer de la Familia Alexander en la Clínica Mayo.

Clifford R Jack Jr

jack.clifford@mayo.edu

Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, Estados Unidos de América

1 Frisoni GB, Ritchie C, Carrera E, et al. Re-aligning scientific and lay narratives of

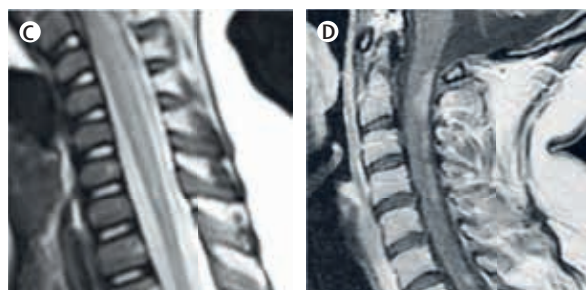
Niveles de interferón alfa elevados



Paciente 1

Paciente 2

Increased endogenous IFNα



Paciente 3

Paciente 4

Figura: IRM columna vertebral en pacientes con NMOSD asociado con IFNα elevado. Los pacientes 1 (A) y paciente 2 (B) desarrollaron NMOSD y anticuerpos para aquaporin-4 tras recibir un tratamiento con interferón alfa para una enfermedad hematológica o infecciosa. Se muestran los escaneos IRM ponderados de la columna vertebral T-2, con lesiones hiperintensas de T2 en la médula espinal torácica que se extienden a múltiples segmentos. Se observa NMOSD en un niño (C) con interferonopatía genética y una mutación activante del gen IFIH1 (paciente 3; escaneo de la columna vertebral T2 ponderado) y en un paciente (D) con lupus eritematoso sistémico (paciente 4; IRM realizado con gadolinio - columna cervical). ELISA de molécula única confirmó el aumento de los niveles de IFNα sérico endógeno en los pacientes 3 y 4. IFNα=interferon α (endógeno). NMOSD=trastorno del espectro de neuromielitis óptica.

- Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2019; 18: 918-19.
- Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535-62.
- Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 1-13.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
- Jack Jr CR, Thorneau TM, Weigand SD, et al. Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association research framework. *JAMA Neurol* 2019; published online July 24. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.1971.

Neuromielitis óptica en pacientes con concentraciones elevadas de interferón alfa

Se usa interferón alfa recombinante para tratar varias enfermedades inmunológicas, oncológicas e infecciosas.¹ Su uso terapéutico ha generado varios efectos secundarios graves. Queremos llamar la atención al desarrollo del trastorno del espectro de la neuro-

mielitis óptica (NMOSD, por sus siglas en inglés), una enfermedad neuroinflamatoria ópticoespinal rara asociada con autoanticuerpos contra el canal aquaporin-4 de agua glial tras haberse administrado clínicamente terapias de interferón alfa recombinante, y en otras instancias en que las concentraciones de interferón α (IFNα) son elevadas.

Una mujer de 65 años de edad (paciente 1; figura; tabla), nuestro caso índice, fue remitida a nuestra clínica especializada en NMOSD (Clínica Anne Rowling, Edimburgo, Reino Unido) tras desarrollar mielitis transversal torácica durante un tratamiento con interferón alfa recombinante para combatir una mastocitosis sistémica. Tenía anticuerpos séricos contra aquaporin-4 y experimentaba inflamación ópticoespinal recidivante; requería tratamiento con rituximab.

Después de este caso, revisamos los registros de 14 individuos con NMOSD que habían sido remitidos a nuestra clínica consecutivamente. Resultaron positivos para anticuerpos aquaporin-4. Identificamos a un segundo paciente: un hombre de 59 años de edad que desarrolló NMOSD recidivante con anticuerpos contra aquaporin-4 luego de haber recibido tratamiento con interferón alfa recombinante por una infección de Hepatitis C (paciente 2; figura; tabla). También hallamos dos casos más de NMOSD con anticuerpos aquaporin-4 asociados con estados de interferonopatía. Normalmente no se encuentran niveles elevados de IFNα endógeno en individuos sanos, pero se pueden producir constitutivamente en enfermedades raras de activación del IFN en niños, como también en adultos con lupus eritematoso sistémico. Identificamos a una niña de 3 años de edad con una interferonopatía genética debida a una mutación activante en el gen IFIH1 (paciente 3; figura; tabla); y a una mujer de 40 años de edad con lupus eritematoso sistémico (paciente 4; figura; tabla). Ambas pacientes desarrollaron

	Terapia con interferón alfa recombinante		IFNα endógeno elevado	
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Enfermedad subyacente	Mastocitosis sistémica	Hepatitis C	Interferonopatía monogénica	Lupus eritematoso sistémico
Exposición al interferón	Interferón alfa (10 años)	Interferón alfa (1 año)	872 fg/mL (normal 0-8 fg/mL)	815 fg/mL (normal 0-8 fg/mL)
Presentación clínica	Debilidad y adormecimiento bilateral piernas	Debilidad y adormecimiento bilateral piernas	Debilidad unilateral brazo	Debilidad y adormecimiento bilateral brazo y pierna
Hallazgos IRM	MTEL torácica	MTEL torácica	MTEL cervical alta	MTEL cervical alta
Anticuerpo aquaporin-4 por ensayo basado en células	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Criterios para el diagnóstico de NMOSD	Sí	Sí	Sí	Sí
Tratamiento	Corticoesteroides, azatioprina y rituximab	Corticoesteroides y azatioprina	Corticoesteroides y ruxolitinib	Corticoesteroides, azatioprina y rituximab
Progreso clínico	Mielitis transversal recidivante	Mielitis transversal recidivante	MTEL única	MTEL única

Paciente 1: mujer de 65 años. Paciente 2: hombre de 59 años. Paciente 3: niña de 3 años de edad. Paciente 4: mujer de 40 años de edad. Todas las mediciones de ELISA de molécula única para IFNα se realizaron usando un Analizador Simoa HD-1 Analyzer, como se indicó anteriormente.² Todos los pacientes reúnen los criterios internacionales para NMOSD.³ IFNα=interferón α (endógeno). MTEL=mielitis transversal extensiva longitudinal. NMOSD=trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

Tabla: características de los pacientes.

lesiones inflamatorias que afectaron la médula espinal cervical, asociadas con los anticuerpos aquaporin-4. Confirmamos el aumento del IFN α sérico en ambos pacientes utilizando una selección de una molécula única (Simoa), ensayo ELISA (Quanterix, Billerica, Massachusetts, Estados Unidos de América). Se registraron concentraciones 100 veces más elevadas que el límite superior a lo normal (tabla).

No se reconoce formalmente que NMOSD sea un efecto secundario de la terapia con interferón alfa recombinante. Por lo tanto, elevamos solicitudes de datos sobre efectos adversos a sistemas de notificaciones espontáneas (la agencia Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's Yellow Card Scheme de Reino Unido, la VigiBase y la base de datos mundial de la OMS de informes de seguridad de casos individuales), y revisamos los informes publicados de seguridad de fármacos. Esta búsqueda identificó 10 casos adicionales de NMOSD asociados con la terapia de interferón alfa recombinante (Apéndice). Proponemos que estos casos representen una señal de seguridad distintiva.

El vínculo que proponemos entre la terapia de interferón alfa recombinante y la NMOSD seropositiva es biológicamente posible. Previamente hemos identificado un vínculo dependiente de la dosis entre las concentraciones de IFN α sérico y la formación de autoanticuerpos. Estudios experimentales muestran que el IFN α puede promover el desarrollo de células-B autoreactivas⁴, y esas células productoras de anticuerpos generadas en centros germinales son vitales para la patogenia de NMOSD.⁵ Estudios de observación brindan evidencia adicional de esta asociación, ya que muestran concentraciones muy altas de IFN α en un subconjunto de pacientes con NMOSD comparado con pacientes con esclerosis múltiple, con observaciones similares realizadas al utilizar ensayos de la actividad del IFN α sérico.

La familia de proteínas tipo I IFN abarca múltiples subtipos IFN α y un único subtipo IFN β , todo lo cual ejerce su efecto biológico primario a través de un tipo de receptor I IFN común. La terapia con interferón beta se usa ampliamente y es moderadamente efectiva para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Pero su uso en individuos con NMOSD se asocia con el empeoramiento de la enfermedad⁸ y con niveles aumentados de títulos de anticuerpos aquaporin-4. Por lo tanto, nuestros hallazgos son consistentes con un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la activación de una vía de tipo I IFN provoca respuestas terapéuticas opuestas en individuos con NMOSD y con esclerosis múltiple. Esta observación no sólo brinda perspectivas mecanicistas potenciales para estas enfermedades, sino que hacen surgir consideraciones clínicas importantes. Por ejemplo: se reconoce en forma creciente que algunos individuos con NMOSD pueden presentar características clínicas que se asemejan a la esclerosis múltiple, tales como lesiones cortas de la médula espinal.¹⁰ A estos pacientes muchas veces se les diagnostica erróneamente esclerosis múltiple y reciben terapia con interferón beta, lo que agrava la enfermedad.¹¹ Estos efectos secundarios resaltan la necesidad de realizar diagnósticos tempranos y precisos que ayuden a elegir la terapia inmunológica correcta.

En síntesis: nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento con interferón alfa recombinante puede promover el desarrollo de NMOSD. Es esencial reconocer con prontitud y precisión la patología NMOSD asociada con la terapia de interferón alfa recombinante, ya que el momento del diagnóstico es importante para determinar los resultados clínicos. La falta de concientización sobre estos graves efectos adversos puede demorar el diagnóstico y provocar consecuencias graves. Dado el potencial que esto tiene para mitigar riesgos, animamos a los médicos que prescriban te-

rapias con interferón alfa recombinante a estar atentos a las manifestaciones tempranas de NMOSD y a sugerir que dichas terapias conlleven una advertencia específica de este efecto secundario raro pero devastador.

Declaramos que no existen conflictos de intereses.

David Hunt tiene el apoyo del Wellcome Trust (215621/Z/19/Z) y de la Medical Research Foundation. YC recibe el apoyo de un subsidio avanzado del Concilio Europeo de Investigación (European Research Council)(786142-E-T11FNs). Yanick Crow y David Hunt tienen el apoyo de Connect Immune research (Multiple Sclerosis Society, de la Juvenile Diabetes Research Foundation, y de Versus Arthritis). AJ tiene el apoyo del Medical Research Council del Reino Unido. SRI recibe subsidios de apoyo del Wellcome Trust (104079/Z/14/Z), de la British Medical Association's Vera Down (2013) y Margaret Temple (2017), y de Epilepsy Research del Reino Unido (P1201). Esta investigación fue solventada por el Instituto Nacional de Investigación para la Salud (NIHR, por sus siglas en inglés) Oxford Biomedical Research Centre. Las opiniones que se expresan aquí son de los autores y no necesariamente reflejan las opiniones del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés), del NIHR, o el Departamento de Salud del Reino Unido. Queremos expresar nuestro agradecimiento al centro Uppsala Monitoring Centre (Uppsala, Suecia) y a la agencia Medicines and Healthcare products Regulatory Agency del Reino Unido por brindar datos de notificaciones espontáneas. Agradecemos a nuestros pacientes por su buena disposición y su consentimiento para informar estos casos. Los pacientes 1, 3 y 4 se inscribieron en estudios clínicos aprobados por: Leeds (East) Research Ethics Committee (10/H1307/132; paciente 3) y el South-East Scotland Research Ethics Committee 01 (14/SS/0003; pacientes 1 y 4). La clínica Scottish Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Clinic es parte del servicio especializado de NHS NMO del Reino Unido.

Jac Williams, Sarah McGlasson, Sarosh Irani, Darragh Duffy, Yanick Crow, *David Hunt, en nombre del grupo de estudio† Scottish NMOSD

david.hunt@igmm.ed.ac.uk

†El listado de miembros figura en el Apéndice.

Anne Rowling Clinic (JW, DH), Medical Research Council Institute of Genetics and Molecular Medicine (SMC, DH, YC) y UK Dementia Research Institute (DH), University of Edinburgh, Edinburgh EH16 4SB, Reino Unido; Oxford Autoimmune Neurology Group, University of Oxford, Oxford, Reino Unido (SI); y Laboratory of Dendritic Cell Immunobiology, Institut Pasteur, París, Francia (DD).

- 1 Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Nat Rev Immunol 2005; 5: 375-86.
- 2 Rodero MP, Decalf J, Bondet V, et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. J Exp Med 2017; 214: 1547-55.

- 3 Hacohen Y, Zuberi S, Vincent A, Crow YJ, Cordeiro N. Neuromyelitis optica in a child with Aicardi-Goutieres syndrome. *Neurology* 2015; 85: 381-83.
- 4 Domeier PP, Chodisetti SB, Schell SL, et al. B-cell-intrinsic type I interferon signaling is crucial for loss of tolerance and the development of autoreactive B cells. *Cell Rep* 2018; 24: 406-18.
- 5 Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, et al. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain* 2018; 141: 1063-74.
- 6 Asgari N, Voss A, Steenstrup T, Kyvik KO, Stenager E, Lillevang ST. Interferon alpha association with neuromyelitis optica. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 713519.
- 7 Feng X, Reder NP, Yanamandala M, et al. Type I interferon signature is high in lupus and neuromyelitis optica but low in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 313: 48-53.
- 8 Kim SH, Kim W, Li XF, Jung JJ, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012; 18: 1480-83.
- 9 Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010; 67: 1016-17.
- 10 Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, et al. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol* 2019; 18: 185-97.
- 11 Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol* 2015; 72: 81-87.
- 12 Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e504.
- 13 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.

**Cápsulas de liberación prolongada con Sistema
Entérico Multiparticulado (SEM)^{1,2}**
Innovación Tecnológica Bagó.

**EFICACIA Y SEGURIDAD COMPROBADA EN PACIENTES CON DEMENCIA
POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MODERADA A SEVERA.³**



Presentaciones

Lucidex 10: Envases por 30 y 60 comprimidos

Lucidex 20: Envases por 30 comprimidos

Lucidex XR 28: Envases por 28 cápsulas
de liberación prolongada

1. Data on file. Laboratorios Bagó.

2. Prospecto autorizado de producto Lucidex XR. Laboratorios Bagó 2015.

3. World Health Organization. Cholinesterase inhibitors and memantine for treatment of dementia. [Updated 2015]
https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/Dementia_q1.pdf?ua=1 acceso on line el 20/01/2020.

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.



Antihipertensivos y riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico: metaanálisis de datos de participantes individuales en estudios de cohorte prospectivos

Jie Ding, Kendra L Davis-Plourde, Sanaz Sedaghat, Phillip J Tully, Wanmei Wang, Caroline Phillips, Matthew P Pase, Jayandra J Himali, B Gwen Windham, Michael Griswold, Rebecca Gottesman, Thomas H Mosley, Lon White, Vilmondur Guðnason, Stéphanie Debette, Alexa S Beiser, Sudha Seshadri, M Arfan Ikram, Osorio Meirelles, Christophe Tzourio, Lenore J Launer

Lancet Neurol 2020; 19: 61–70

Publicado en línea el miércoles,
6 de noviembre de 2019

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30393-X)

Véase **Comentario** página 4

Intramural Research Program, Laboratory of Epidemiology and Population Sciences, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, EE. UU. (J Ding PhD, C Phillips MSc, O Meirelles PhD, L J Launer PhD); Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, MA, EE. UU. (K L Davis-Plourde MA, J J Himali PhD, Prof A S Beiser PhD); The Framingham Heart Study, Framingham, MA, EE. UU. (K L Davis-Plourde, M P Pase PhD, J J Himali, Prof A S Beiser, Prof S Seshadri MD); Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands (S Sedaghat PhD, Prof M A Ikram PhD); Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, EE. UU. (S Sedaghat); Université Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, CHU Bordeaux, Bordeaux, Francia (P J Tully PhD, Prof S Debette MD, Prof C Tzourio MD); University of Mississippi Medical Center, The MIND Center, Jackson, MS, EE. UU. (W Wang MS, B Gwen Windham MD, M Griswold PhD, Prof T H Mosley PhD); Melbourne Dementia Research Centre, The Florey Institute for Neuroscience

Resumen

Antecedentes La demencia es una preocupación sanitaria importante para la cual las estrategias de prevención y tratamiento no han podido dilucidarse. Disminuir la hipertensión arterial con medicamentos antihipertensivos específicos (AHM) podría reducir la carga de la enfermedad. Investigamos si clases específicas de AHM reducían el riesgo de demencia.

Métodos Realizamos un metaanálisis de los datos de participantes individuales de estudios observacionales elegibles publicados entre el 1 de enero de 1980 y el 1 de enero de 2019. Las cohortes eran elegibles para su inclusión si reclutaban de forma prospectiva a adultos que vivían en la comunidad; incluían más de 2000 participantes; recolectaban datos sobre eventos de demencia durante al menos 5 años; habían medido la presión arterial y verificado el consumo de AHM; incluían exámenes en persona, se complementaban con datos adicionales, para capturar los eventos de demencia; y habían hecho un seguimiento de los casos para determinar la mortalidad. Evaluamos la asociación de la demencia de nuevo diagnóstico y de la enfermedad de Alzheimer clínica con el uso de cinco clases de AHM, dentro del estrato de presión arterial inicial alta (presión arterial sistólica [PAS] ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica [PAD] ≥ 90 mm Hg) y presión arterial normal (PAS < 140 mm Hg y DBP < 90 mm Hg). Usamos un puntaje de propensión para controlar los factores de confusión relacionados con la probabilidad de recibir AHM. Las estimaciones del efecto específico del estudio se agruparon usando metaanálisis de efectos aleatorios.

Resultados. Seis estudios prospectivos de base comunitaria ($n=31.090$ adultos sin demencia bien fenotipados mayores de 55 años) con seguimientos medianos entres cohortes de 7–22 años fueron elegibles para el análisis. Hubo 3728 casos de demencia de nuevo diagnóstico y 1741 casos de enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico. En el estrato de hipertensión arterial ($n=15.537$), quienes consumían algún AHM tenían una reducción del riesgo de demencia (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,88, IC del 95 % 0,79–0,98; $p=0,019$) y de enfermedad de Alzheimer (HR 0,84, 0,73–0,97; $p=0,021$) en comparación con los que no consumían AHM. No encontramos ninguna diferencia significativa en el riesgo de demencia entre una clase de medicamento en comparación con las otras. En el estrato de presión arterial normal ($n=15.553$), no hubo una asociación entre el consumo de AHM y la demencia o la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico.

Interpretación. Durante un largo periodo de observación, no se encontró evidencia de que una clase específica de AHM fuera más eficaz que las otras en la disminución del riesgo de demencia. Entre las personas con niveles hipertensos de presión arterial, el consumo de cualquier AHM que fuera eficaz para disminuir la presión arterial podría reducir el riesgo de demencia. Esos hallazgos sugieren que los lineamientos clínicos futuros para el manejo de la hipertensión también deberían considerar el efecto benéfico de los AHM en el riesgo de demencia.

Financiación. Alzheimer's Drug Discovery Foundation y National Institute on Aging Intramural Research Program.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Como algunos medicamentos antihipertensivos (AHM) pueden tener efectos directos sobre la fisiología del cerebro, su utilización para un nuevo fin podría ser un medio eficaz para reducir la carga de la demencia y de la enfermedad de Alzheimer. Realizamos búsquedas en PubMed de artículos publicados en inglés entre el 1 de enero de 1980 y el 1 de enero de 2019, utilizando los términos "agentes antihipertensivos", "bloqueadores de los canales de calcio", "diuréticos", "bloqueantes β ", "antagonistas de los receptores de angiotensina II", "inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina", "hipertensión", "presión arterial", "demencia", "enfermedad de Alzheimer", "disfunción cognitiva", "deterioro cognitivo" y "deficiencia cognitiva", que se incluyeron en la cadena de búsqueda (apéndice, pág. 4). Encontramos evidencia epidemiológica mixta de estudios observacionales que indica que el control de la presión arterial podría reducir el riesgo de demencia, y hallazgos incongruentes que sugieren que clases específicas de medicamentos antihipertensivos podrían reducir eficazmente el riesgo de demencia. Sin embargo, estos estudios difieren en las poblaciones de origen, en la prevalencia de factores de confusión, en el diseño del estudio y en los métodos analíticos, lo que dificulta la comparación o la inferencia de los resultados. Los estudios de cohortes individuales informan diferentes clases de medicamentos como el candidato más importante para la prevención. En la mayoría de los ensayos clínicos en los que se analiza la eficacia de un medicamento específico respecto de los resultados cerebrales relacionados con las funciones intelectuales, este análisis es un objetivo secundario o terciario, por lo que generalmente no estuvieron diseñados de manera óptima para detectar diferencias en los criterios de valoración cognitivos y asociados con la demencia. En 2019,

el ensayo SPRINT MIND mostró que reducir la presión arterial a menos de 120 mm Hg en comparación con menos de 140 mm Hg redujo significativamente el riesgo de un deterioro cognitivo leve combinado y un resultado de demencia, sin embargo, el ensayo no estaba diseñado para analizar medicamentos específicos.

Valor agregado de este estudio

Para abordar esta interpretación problemática de los datos de observación existentes, realizamos un metaanálisis de datos a nivel individual de seis grandes cohortes de base comunitaria. Las cohortes tuvieron seguimientos prolongados de un gran número de participantes bien caracterizados utilizando métodos armonizados y abordajes analíticos. Nuestros metaanálisis también extienden los hallazgos de los ensayos, ya que el seguimiento es más largo, las pruebas de eficacia específica de los medicamentos pudieron examinarse en personas con presión arterial normal y los participantes tenían varias afecciones relacionadas con la edad, similar a lo que se observa en los pacientes en la práctica general.

Implicancias de toda la evidencia disponible.

Hemos proporcionado alguna evidencia de que el consumo de cualquier AHM en personas de 55 años de edad y mayores con hipertensión arterial redujo el riesgo de desarrollar demencia sin diferencias significativas con el uso de una clase específica de medicamentos. El riesgo de demencia en individuos con presión arterial de rango normal pareció ser el mismo en los que consumieron AHM, en comparación con quienes no consumieron AHM. Este hallazgo sugiere que el tratamiento de la hipertensión arterial podría ser una estrategia primaria inmediatamente accesible para reducir la incidencia de la demencia, y el consumo de AHM específicos debería seguir las pautas actuales.

and Mental Health, The University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia (M P Pase); Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne University of Technology, Melbourne, VIC, Australia (M P Pase); Johns Hopkins Medical Institutes, Baltimore, MD, EE. UU. (R Gottesman MD); Pacific Health Research and Education Institute, Honolulu, HI, EE. UU. (L White MD); Icelandic Heart Association, Kopavogur, Islandia (Prof V Guðnason PhD); University of Iceland, Reykjavik, Islandia (Prof V Guðnason); Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, EE. UU. (Prof S Seshadri); y Glenn Biggs Institute for Alzheimer's and Neurodegenerative Diseases, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX, EE. UU. (Prof S Seshadri)

La correspondencia debe enviarse a: Dr Lenore J Launer, Intramural Research Program, Laboratory of Epidemiology and Population Sciences, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224, USA. launerl@nia.nih.gov

Introducción

Los beneficios de disminuir la presión arterial para la prevención de enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares se han establecido firmemente.¹ En cambio, el debate persiste en torno a una importante cuestión pública y sanitaria: determinar si tratar la hipertensión arterial, o tomar un medicamento antihipertensivo específico, podría reducir el riesgo de demencia.²

Los estudios observacionales sugieren que la asociación entre la hipertensión arterial y la demencia en la vejez es más pronunciada cuando la hipertensión se identifica en la mediana edad. Ha habido hallazgos mixtos de estudios observacionales sobre el beneficio de disminuir la presión arterial en la vejez para reducir el riesgo de demencia.² Sin embargo, en 2019, el ensayo SPRINT MIND, que se centró en los niveles de presión arterial en personas con riesgo cardiovascular elevado de 50 años y mayores, mostró que reducir la presión arterial a menos de 120 mm Hg en comparación con menos de 140 mm Hg redujo significativamente el riesgo de desenlace compuesto secundario de deterioro cognitivo leve y demencia.³

En función de los datos experimentales que sugieren que varios antihipertensivos (AHM) de uso frecuente podrían tener propiedades neuroprotectoras,⁴ se ha estudiado el efecto de AHM específicos en el riesgo de demencia obteniéndose resultados mixtos. Los estudios observacionales de cohorte única existentes informaron diferentes clases de medicamentos como candidato principal para la prevención.^{5,6} Sin embargo, estos estudios difieren en las poblaciones de origen, en la prevalencia de factores de confusión, en el diseño del estudio y en los métodos analíticos, lo que dificulta la comparación de los resultados. En la mayoría de los ensayos clínicos en los que se analiza la eficacia de un medicamento específico respecto de los resultados cerebrales relacionados con las funciones intelectuales, este análisis es un objetivo secundario o terciario, por lo que generalmente no fueron diseñados de manera óptima para detectar diferencias en los criterios de valoración cognitivos y asociados con la demencia.²

La evidencia de cohortes basadas en la comunidad, con un seguimiento prolongado de un gran número de per-

Para consultar el apéndice,
solicitar a
info@consultpharma.com.ar

sonas bien caracterizadas, que utilizan métodos armonizados y abordajes analíticos, puede contribuir a abordar las limitaciones de las investigaciones previas. Hicimos un metaanálisis colaborativo de cohortes de base comunitaria de personas de 55 años o más para examinar las asociaciones entre el consumo de cualquier AHM y la demencia de nuevo diagnóstico y la enfermedad de Alzheimer clínica, y para investigar si una clase de medicamentos AHM fue superior a otras a la hora de reducir los riesgos de estos resultados. También investigamos si la asociación de los AHM con el riesgo de demencia difería por edad y según el estado del alelo APOE ε4.

Métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Para este metaanálisis de los datos de participantes individuales, realizamos una búsqueda en PubMed de estudios observacionales publicados entre el 1 de enero de 1980 y el 1 de enero de 2019, usando los siguientes términos: “antihipertensivos” (p. ej., “agentes antihipertensivos”[tw] o “agentes antihipertensivos”[tiab] o “medicamento antihipertensivo”*[tiab] o “medicación antihipertensiva”*[tiab]), “bloqueantes de los canales de calcio”, “diuréticos”, “bloqueantes β”, “antagonista del receptor de la angiotensina II”, “inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina”, “hipertensión”, “presión arterial”, “demencia”, “enfermedad de Alzheimer”, “disfunción cognitiva”, “disminución cognitiva” y “deterioro cognitivo” (apéndice pág. 4). Revisamos (JD, LJL, CT, SS, MAI, TM) listas de referencia y resúmenes de reuniones científicas e intercambiamos correspondencia con expertos para identificar estudios adicionales publicados y no publicados.

Las cohortes eran elegibles para su inclusión si reclutaban de forma prospectiva a adultos participantes que vivían en la comunidad; incluían más de 2000 participantes; recolectaban datos sobre eventos de demencia durante al menos 5 años de seguimiento; habían medido la presión arterial y verificado el consumo de AHM; incluían exámenes en persona, estaban complementados con datos adicionales, para capturar los eventos de demencia; y habían hecho un seguimiento de los participantes para determinar la mortalidad. Los criterios de inclusión secundarios incluyeron la disponibilidad de un conjunto bien descrito de variables que podrían causar confusión en la asociación del consumo de AHM con la demencia.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes del estudio y todos los estudios debían contar con la aprobación de la junta de revisión institucional local durante varios ciclos de examen.

Análisis de datos

Para investigar si existían diferencias en los efectos de medicamentos específicos, estratificamos a los participantes en función de los valores iniciales de presión arterial. Conforme al Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 19 participantes se agruparon como hipertensos (presión arterial sistólica [PAS] ≥140 mm Hg o presión arterial diastólica [PAD] ≥90 mm Hg) o como normales o con prehipertensión (en adelante denominados globalmente normales) (PAS <140 mm Hg y PAD <90 mm Hg), independientemente del AHM. Por lo tanto, el grupo normal incluía tanto a aquellos con presión arterial normal o prehipertensión y sin uso de AHM, como a aquellos que tenían presión arterial normal o prehipertensión y usaron AHM. Este último grupo probablemente incluya a personas con hipertensión bien controlada. Cualquier estratificación adicional por presión arterial, a pesar del tamaño total de la muestra, daría como resultado tamaños de muestra muy pequeños para las clases de medicamentos que se usan con menos frecuencia, por lo que no se hizo.

Examinamos las siguientes cinco clases principales de medicamentos AHM: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA), bloqueantes β, bloqueantes de los canales de calcio (CCB; incluidas preparaciones de acción prolongada y de corta acción) y diuréticos. No se incluyeron otras clases de medicamentos individuales que no encuadran en estas cinco categorías de medicamentos (p. ej., vasodilatadores, bloqueantes de la aldosterona, bloqueantes α y antiadrenérgicos de acción periférica) en las estimaciones del efecto del medicamento antihipertensivo. La exposición a AHM se definió de la siguiente manera: los participantes se clasificaron como usuarios si tomaban medicamentos en una preparación o combinación única, con o sin otros AHM. Quienes tomaron el medicamento como monoterapia se clasificaron como usuarios de “medicamento identificado” solamente. La ausencia de consumo se definió como ningún registro inicial de consumo de AHM.

La muestra analítica incluyó a todos los miembros de la cohorte (el estudio sobre el riesgo de aterosclerosis en las comunidades solo incluyó a la submuestra de individuos blancos), excepto a aquellos que carecían de datos para las mediciones de la presión arterial o el uso de AHM; a las personas con demencia prevalente en el momento del inicio del estudio; a aquellos de menos de 55 años al iniciarse el estudio; o a aquellos con demencia de nuevo diagnóstico antes de los 60 años de edad, dado que es probable que estos casos estén más determinados

genéticamente, los números suelen ser bajos y no hay estudios que sugieran una asociación entre la intervención de los AHM y una reducción de casos de comienzo temprano.

Todos los estudios aplicaron una definición estandarizada de cohorte de nuevo diagnóstico para incluir a todas las personas con riesgo de demencia, lo que significa que los casos de deterioro cognitivo leve se incluyeron en la cohorte. Debido a que el deterioro cognitivo leve se definió de manera diferencial entre las cohortes, excluirlos hubiera creado cohortes con diferentes distribuciones de cognición inicial. Seguimos un método analítico de dos etapas. En la primera etapa, un analista designado en cada sitio de estudio realizó por separado los análisis de datos a nivel del participante individual, de acuerdo con un plan analítico común. Específicamente, en el nivel de estudios individuales, se armonizaron las definiciones de muestras y variables, y se calcularon los puntajes de propensión específica de los estratos de presión arterial. Los cocientes de riesgos instantáneos (HR) y los IC del 95 % para la asociación del consumo de AHM con el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer se estimaron con la regresión de riesgos proporcionales de Cox específicos de los estratos de presión arterial con la edad como escala de tiempo. A cada participante se le hizo un seguimiento desde la fecha de la evaluación de la exposición a AHM hasta el primer registro de diagnóstico de demencia, muerte, pérdida de contacto durante el seguimiento o la fecha de censura administrativa. Para garantizar una distribución equilibrada de las variables de confusión en las comparaciones de AHM, dentro y entre los estudios, los puntajes de propensión se clasificaron en decilos (excepto en el estudio Framingham Heart, en el que los puntajes de propensión se agruparon en terciles porque algunos subgrupos de AHM no tenían casos de demencia), y se ingresaron en los modelos de Cox (modelo 1); el modelo 2 totalmente ajustado también incluyó la portación de APOE $\epsilon 4$.

Para tener en cuenta la confusión por indicación y evitar el sobreajuste de los modelos estadísticos, se utilizó un modelo de regresión logística para calcular el puntaje de propensión para la probabilidad condicional de consumir cualquier AHM.^{20,21} Elegimos covariables de referencia *a priori* asociadas con el consumo con prescripción de AHM y el riesgo de demencia, y, por lo tanto, podría contribuir a la confusión por indicación. Estos incluyeron la PAD y la PAS medidas; la educación; el estado de fumador; la sintomatología depresiva; la tasa de filtración glomerular estimada; el índice de masa corporal; la diabetes de tipo 2 prevalente; los antecedentes de enfermedad coronaria, de accidente cerebrovascular,

o de fibrilación auricular; y la cantidad de medicamentos utilizados que no fueran AHM. Los detalles de la codificación se encuentran en el apéndice (pág. 4). No incluimos una variable para la actividad física porque la definición varió entre los estudios. Debido a que el genotipo APOE $\epsilon 4$ es el factor de riesgo genético más fuerte para la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía y puede interactuar con el efecto del aumento de la presión arterial en la aparición de demencia, también incluimos como covariable la presencia del alelo $\epsilon 4$ frente a la ausencia de alelo $\epsilon 4$.¹⁵

El puntaje de propensión incluyó la edad, el sexo y todas las variables de confusión mencionadas anteriormente, incluidas la PAS y la DBP iniciales. Cuando faltaban datos para una variable (en todos los estudios, el 4–19 % de los participantes tenían al menos una variable con datos faltantes), los valores se imputaron usando el método de especificación totalmente condicional que imputa variable por variable y no supone la normalidad o linealidad de los datos.²²

En la segunda etapa, los HR específicos de los estratos de presión arterial de los estudios se agruparon en el centro coordinador (National Institute on Aging, Baltimore, MD, EE. UU.) y se analizaron con un metaanálisis de efectos aleatorios ponderados por varianza inversa.²³ Las pruebas de asociación se realizaron con la estadística de Wald χ^2 . El grado de heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el índice estadístico I^2 .²⁴

Se realizaron tres conjuntos de análisis por estrato de presión arterial inicial: cualquier uso de AHM frente a ningún uso, para evaluar el efecto sobre los resultados de nuevos diagnósticos de cualquier AHM; de una clase específica de AHM frente a ningún uso; y entre los usuarios de AHM, de una clase de medicamentos frente a todas las otras clases para evaluar si había alguna diferencia entre los medicamentos en sus asociaciones con la demencia.

Hicimos análisis de subgrupos preespecificados por el estado de portador de APOE $\epsilon 4$ basado en estudios previos que mostraban los efectos diferenciales de un factor de riesgo por portación¹⁵. También estratificamos el análisis *a priori* por edad en el periodo inicial (<75 años frente a ≥ 75 años), dentro de los estratos de presión arterial ya que, a edades más avanzadas, el efecto de los valores de la presión arterial sobre el riesgo de demencia puede verse sobrepasado por otras comorbilidades. Como un análisis de sensibilidad *a priori* para tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte y la censura por intervalos (es decir, la muerte como un evento competitivo y la probabilidad de desarrollar demencia entre la última visita sin demencia y la muerte o el último infor-

	Edad gen/Entorno Susceptibilidad-Estudio Reykjavik	Riesgo de ateroesclerosis en comunidades	Estudio Framingham Heart	Estudio Honolulu Asia Aging	Estudio Rotterdam	Estudio Three- City
Tamaño de la muestra, n	4163	5603	2379	2646	7240	8236
Sexo						
Mujeres	2467 (59,3%)	2762 (49,3%)	1275 (53,6%)	0	4166 (57,5%)	5052 (61,3%)
Hombres	1696 (40,7%)	2841 (50,7%)	1104 (46,4%)	2646 (100,0%)	3074 (42,5%)	3184 (38,7%)
Raza						
Blanco	4163	5603	1961 (99,7%)	0	7240 (99,7%)	NA
Negro	0	0	6 (0,3%)	0	25 (0,3%)	NA
Estadounidense de origen japonés	0	0	0	2646	0	NA
Educación						
Primaria	866 (21,7%)	1283 (22,9%)	132 (5,7%)	1330 (50,2%)	849 (11,9%)	2046 (24,8%)
Secundaria	2005 (50,3%)	2437 (43,5%)	1445 (62,6%)	769 (29,1%)	3100 (43,3%)	2959 (35,9%)
Terciaria	649 (16,3%)	1460 (26,1%)	731 (31,7%)	278 (10,5%)	2047 (28,6%)	1655 (20,1%)
Universitaria	469 (11,8%)	419 (7,5%)	NA	269 (10,2%)	1165 (16,3%)	1576 (19,1%)
Edad media, años	76,2 (5,5)	59,4 (2,9)	65,8 (7,1)	76,9 (4,1)	68,9 (8,7)	74,0 (5,4)
Grupo etario, años,						
55-64 NA		5531 (98,7%)	1173 (49,3%)	NA	2790 (38,5%)	NA
65-74	1780 (42,8%)	72 (1,3%)	914 (38,4%)	905 (34,2%)	2565 (35,4%)	4724 (57,4%)
75-84	2076 (49,9%)	NA	283 (11,9%)	1572 (59,4%)	1593 (22,0%)	3123 (37,9%)
≥85	307 (7,4%)	NA	9 (0,4%)	169 (6,4%)	292 (4,0%)	389 (4,7%)
Síntomas de depresión	273 (6,9%)	NA	198 (8,5%)	231 (8,7%)	661 (9,5%)	1077 (13,1%)
PAS media, mm Hg	142,2 (20,4)	122,6 (17,7)	130,2 (19,1)	149,5 (22,0)	145,6 (21,8)	146,5 (21,7)
PAD media, mm Hg	73,9 (9,6)	71,5 (10,1)	73,5 (9,9)	80,6 (10,7)	80,7 (11,1)	82,3 (11,3)
Grupo de presión arterial						
Presión arterial normal	2026 (48,7%)	4648 (83,0%)	1686 (70,9%)	898 (33,9%)	2870 (39,6%)	3125 (37,9)
Hipertensión arterial	2137 (51,3%)	955 (17,0%)	693 (29,1%)	1748 (66,1%)	4370 (60,4%)	5111 (62,1%)
Consumo de medicamentos antihipertensivos	2585 (62,1%)	1821 (32,5%)	958 (40,3%)	1092 (41,3%)	3061 (42,3%)	4138 (50,2%)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina*	531 (12,8%)	212 (3,8%)	388 (16,3%)	227 (8,6%)	2638 (20,1%)	1136 (13,8%)
Bloqueadores de los receptores II de la angiotensina*	504 (14,5%)	NA	77 (3,2%)	NA	NA	987 (12,0%)
Bloqueantes β*	1426 (34,3%)	774 (13,8%)	411 (17,3%)	306 (11,6%)	1638 (22,6%)	1387 (16,8%)
Bloqueadores de los canales de calcio*	658 (15,8%)	252 (4,5%)	292 (12,3%)	498 (18,8%)	697 (9,6%)	1090 (13,2%)
Diuréticos*	1554 (37,3%)	1011 (18,0%)	349 (14,7%)	368 (13,9%)	1036 (14,3%)	506 (6,1%)
Uso de ≥2 medicamentos antihipertensivos	1504 (36,1%)	505 (9,0%)	469 (19,7%)	364 (13,8%)	1353 (18,7%)	1502 (18,2%)
APOE ε4	1158 (27,9%)	1491 (28,0%)	524 (22,5%)	462 (17,6%)	1857 (27,4%)	1577 (19,1%)
Media IMC, kg/m ²	27,1 (4,3)	27,1 (4,7)	28,2 (5,2)	23,7 (3,0)	27,7 (4,2)	25,7 (4,0)
Diabetes	487 (11,7%)	651 (11,6%)	343 (15,4%)	592 (22,4%)	874 (12,1%)	638 (7,7%)
eGFR media, mL por min	69,0 (16,9)	94,9 (12,4)	79,5 (15,8)	NA	78,4 (14,6)	117,2 (41,3)
Estado de fumador						
Nunca fumó	1853 (45,3%)	2171 (38,7%)	807 (33,9%)	899 (35,2%)	2117 (29,6%)	5070 (61,6%)
Ex fumador	1782 (43,4%)	2158 (38,5%)	1312 (55,2%)	1495 (58,5%)	3762 (52,0%)	2721 (33,0%)
Fumador actual	456 (11,2%)	1272 (22,7%)	260 (10,9%)	161 (6,3%)	1278 (17,7%)	445 (5,4%)
Enfermedad cardiovascular	854 (20,7%)	428 (7,7%)	391 (16,4%)	454 (17,2%)	609 (8,4%)	518 (6,3%)
Accidente cerebrovascular	200 (4,8%)	NA	57 (2,4%)	84 (3,2%)	226 (3,1%)	179 (2,2%)
Fibrilación auricular	353 (8,6%)	22 (0,4%)	114 (4,8%)	73 (2,8%)	382 (5,7%)	162 (2,0%)
Año de recolección de datos iniciales	2002-06	1987-89	1998-2001	1991-94	2002-08	1999-2001
Año del último seguimiento de la demencia	2015	2013	2016	1999-2000	2015	2010
Los datos se expresan en n (%) o en media (SD) a menos que se indique lo contrario. NA=no aplicable. eGFR=tasa de filtración glomerular estimada. PAS=presión arterial sistólica. PAD=presión arterial diastólica. *Con o sin otros.						
Tabla: Características iniciales de los participantes en los estudios de cohorte prospectivos elegibles						

me de estado vital), utilizamos el modelo semiparamétrico de enfermedad-muerte de estados múltiples.²⁵ En

resumen, el modelo incorpora la vía de tres estados de transición: desde el estado inicial sin demencia (perio-

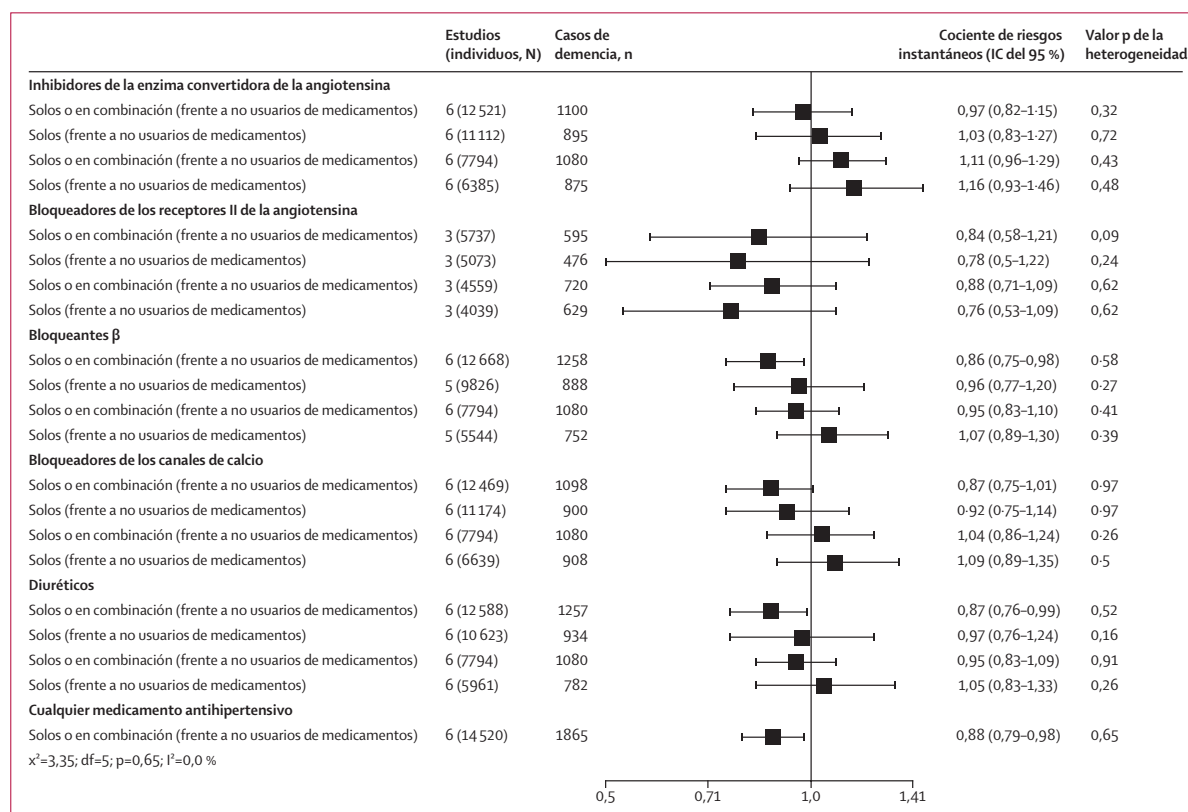


Figura 1: Asociaciones del consumo de medicamentos antihipertensivos con la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico en el estrato de hipertensión arterial

do inicial) hasta la muerte, desde el estado inicial sin demencia (periodo inicial) hasta la demencia como un estado intermedio y desde estado de demencia hasta la muerte. Al incorporar las tres intensidades de transición, los HR para la demencia de nuevo diagnóstico en usuarios de cualquier AHM explican las asociaciones con la muerte en personas sin demencia y en aquellos que padecen demencia. Se proporcionan más detalles sobre los modelos estadísticos en el apéndice (pág. 6).

Se utilizó SAS versión 9.3 o 9.4 para analizar datos específicos del estudio, STATA SE 12, para calcular el metaanálisis en la segunda etapa y el paquete R (SmoothHazard) para construir el modelo de enfermedad-muerte.

Rol de la fuente de financiación

El patrocinador del estudio no tuvo ningún rol en el diseño del estudio, en la recolección de datos, en el análisis de datos, en la interpretación de datos ni en la redacción del informe. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para su publicación.

Resultados

Seis estudios fueron elegibles para incluirse en nuestro metaanálisis: el Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study,⁷ el Atherosclerosis Risk in Communities Study,⁸ el Framingham Heart Study,⁹ el Honolulu Asia Aging Study,¹⁰ el Rotterdam Study¹¹ y el Three-City Study.¹² Los datos iniciales de estos estudios se recolectaron entre 1987 y 2008 en Francia, Islandia, los Países Bajos y EE. UU. Todos los estudios participantes habían trabajado previamente en colaboración para abordar cuestiones relacionadas con la armonización de fenotipos, la selección de covariables y la implementación de planes analíticos estándar para análisis en cada estudio y agrupados^{13,14}. En cada estudio, la exposición a los medicamentos se evaluó a través de la presentación de los envases de los medicamentos a un entrevistador en una visita clínica o durante una entrevista en el domicilio, o mediante una auditoría de los registros de recetas médicas o de farmacia. Los estudios clasificaron los medicamentos individuales de acuerdo con el sistema de Clasificación de Terapia Anatómica de la OMS, a excepción del estudio Honolulu Asia Aging,¹⁰ en el que un médico del estudio clasificó los medicamentos según el mecanis-

Para el sistema de Clasificación del Tratamiento Anatómico de la OMS véase https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/

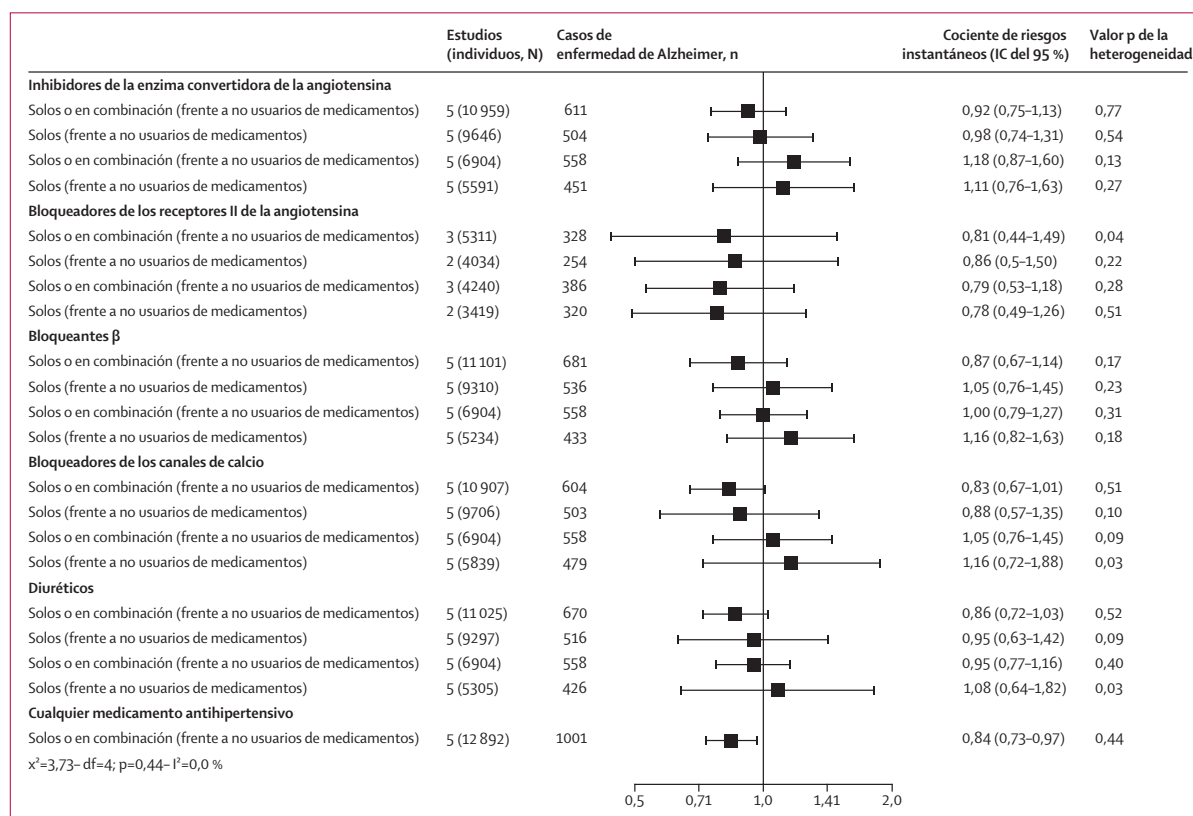


Figura 2: Asociaciones del consumo de medicamentos antihipertensivos con la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico en el estrato de hipertensión arterial

mo de acción. Los estudios contribuyentes identificaron casos de demencia sobre la base de mediciones cognitivas y funcionales obtenidas de varias fuentes, incluidas las pruebas directas de los participantes, una evaluación clínica y una entrevista con el informante. En todos los estudios, la adjudicación de la demencia estuvo a cargo de un panel de expertos que aplicaba criterios internacionalmente aceptados en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, tercera, cuarta o quinta edición. Cinco cohortes aplicaron los criterios de la National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y de la Alzheimer Disease and Related Disorders Association para identificar casos clínicos de enfermedad de Alzheimer.¹⁶ Tres estudios^{9,11,17} identificaron casos por medio de exámenes en persona y mediante monitoreos y revisiones médicas continuos y registros de mortalidad; dos cohortes evaluaron la demencia en los exámenes realizados cada 2 a 3 años;^{10,12} una adjudicó la demencia y el inicio estimado de la demencia sobre la base de exámenes en persona, la revisión de los datos cognitivos y del estado de salud recopilados durante los 25 años anteriores al examen inicial de la demencia y de la vigilancia a través de registros administrativos.⁸

Las seis cohortes participantes comprendían poblaciones predominantemente blancas, excepto en el estudio Honolulu-Asia Aging (estadounidenses de origen japonés). La edad media (SD) de los participantes entre los estudios osciló de 59,4 (2,9) a 76,9 (4,1) años. Hubo 31.090 participantes sin demencia prevalente, incluidos 15.553 participantes en el estrato de presión arterial normal y 15.537 en el estrato de hipertensión arterial. Entre los estudios la PAS media inicial (SD) osciló de 122,63 (SD 17,68) mm Hg a 149,5 (22,0) mm Hg y la PAD osciló de 71,49 (10,13) mm Hg a 82,3 (11,3) mm Hg. La proporción de participantes que consumían AHM varió del 32,5 % (1821/5603) al 62,1 % (2585/4163), lo cual probablemente refleje el amplio rango de edades observado entre los estudios. De los usuarios de AHM de cada estudio, la proporción de participantes que tomaban varios medicamentos (≥ 2) osciló del 27,8 % (505/1821) al 58,2 % (1504/2585); entre todos los usuarios de AHM ($n=13.655$), el consumo de la clase de medicamentos bloqueantes β solos o en combinación con otros medicamentos fue lo más frecuente (43,5 %, $n=5942$), seguido por los IECA (37,6 %, $n=5132$), los diuréticos (35,3 %, $n=4824$), los BCC (25,5 %, $n=3487$) y los BRA (11,5 %, $n=1487$).

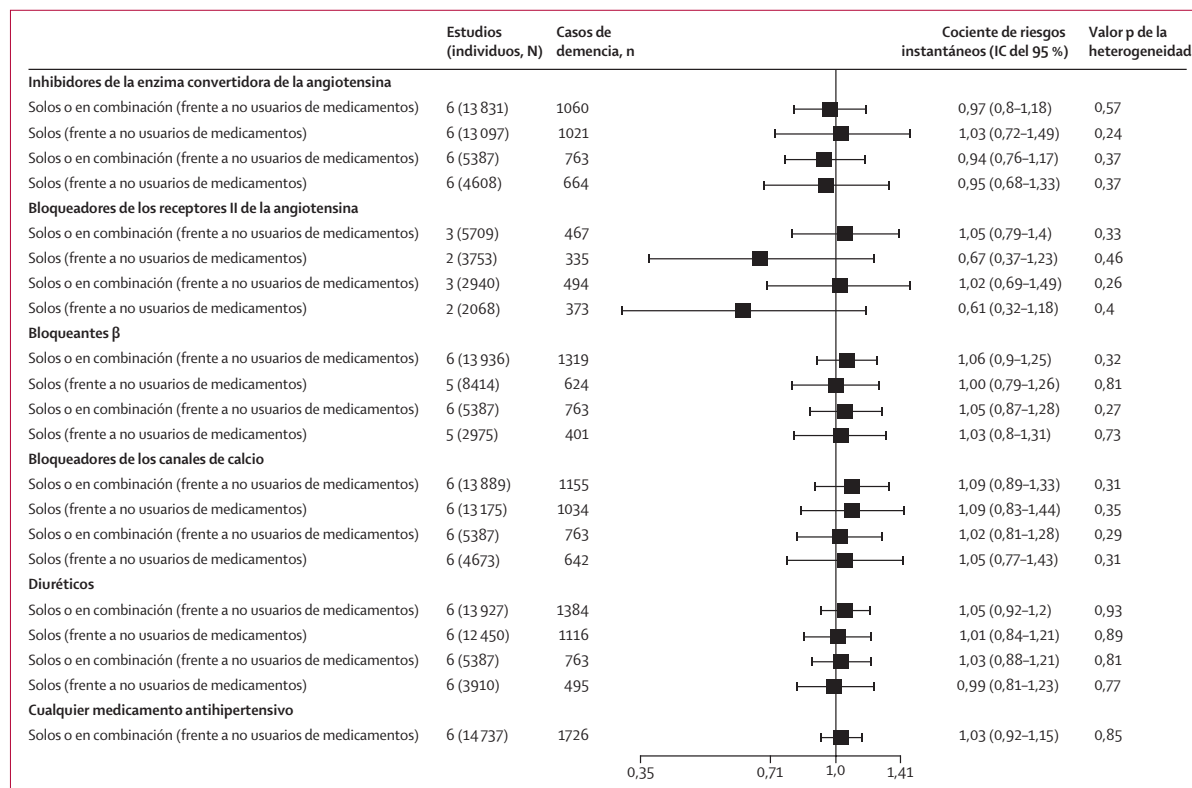


Figura 3: Asociaciones del consumo de medicamentos antihipertensivos con la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico en el estrato de presión arterial normal

n=1568) en regímenes de monoterapia o de combinación (tabla).

La duración mediana del seguimiento entre los estudios varió de 7 a 22 años, y tres (50 %) de los estudios tuvieron más de 10 años de seguimiento. En general, 3728 participantes tenían demencia de inicio reciente, incluidos 1741 casos clínicos de enfermedad de Alzheimer, que ocurrieron durante 302 490 años-persona de seguimiento. La incidencia de la demencia y de la enfermedad de Alzheimer varió en función de la edad media en cada estudio (apéndice pág. 7).

En los modelos totalmente ajustados en el estrato de hipertensión arterial, en comparación con aquellos que no consumían AHM, hubo evidencia que muestra que quienes consumieron AHM tenían una disminución del riesgo de desarrollar demencia (HR 0,88, IC del 95 % 0,79–0,98; figura 1 modelo completo, apéndice pág. 8) y enfermedad de Alzheimer (0,84; 0,73–0,97; figura 2 modelo completo, apéndice pág. 8). Tanto para la demencia como para la enfermedad de Alzheimer, los recursos humanos fueron de tamaño de efecto variable. Los bloqueantes β y los diuréticos mostraron un efecto potencialmente protector para la demencia en comparación con la ausencia de consumo de medicamentos. No hubo

otra evidencia de asociaciones en las comparaciones de cada clase de medicamentos frente a todos los demás usuarios de la clase de medicamentos. No hubo evidencia de heterogeneidad en los RH específicos del estudio para ningún consumo de AHM.

En el estrato de presión arterial normal, los riesgos de demencia (figura 3, apéndice pág. 9) y de enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico (figura 4, apéndice pág. 9) fueron similares en quienes consumieron AHM en comparación con quienes no consumieron AHM. No hubo evidencia que sugiriera que una sola clase de medicamentos difiriera en su asociación con los resultados. Las pruebas estadísticas sugirieron que no hubo una heterogeneidad significativa de los resultados entre los estudios, a excepción de algunas comparaciones con IC amplios.

Entre quienes estaban en el estrato de hipertensión arterial, en comparación con los no usuarios, los portadores APOE ε4 que consumieron cualquier AHM parecían tener un menor riesgo de demencia de nuevo diagnóstico (HR 0,77, IC del 95 % 0,64–0,93; apéndice pág. 10). Hubo un riesgo no significativo, pero menor de enfermedad de Alzheimer (0,82; 0,51–1,06; apéndice pág. 10). Este hallazgo nuevamente reflejó las asocia-

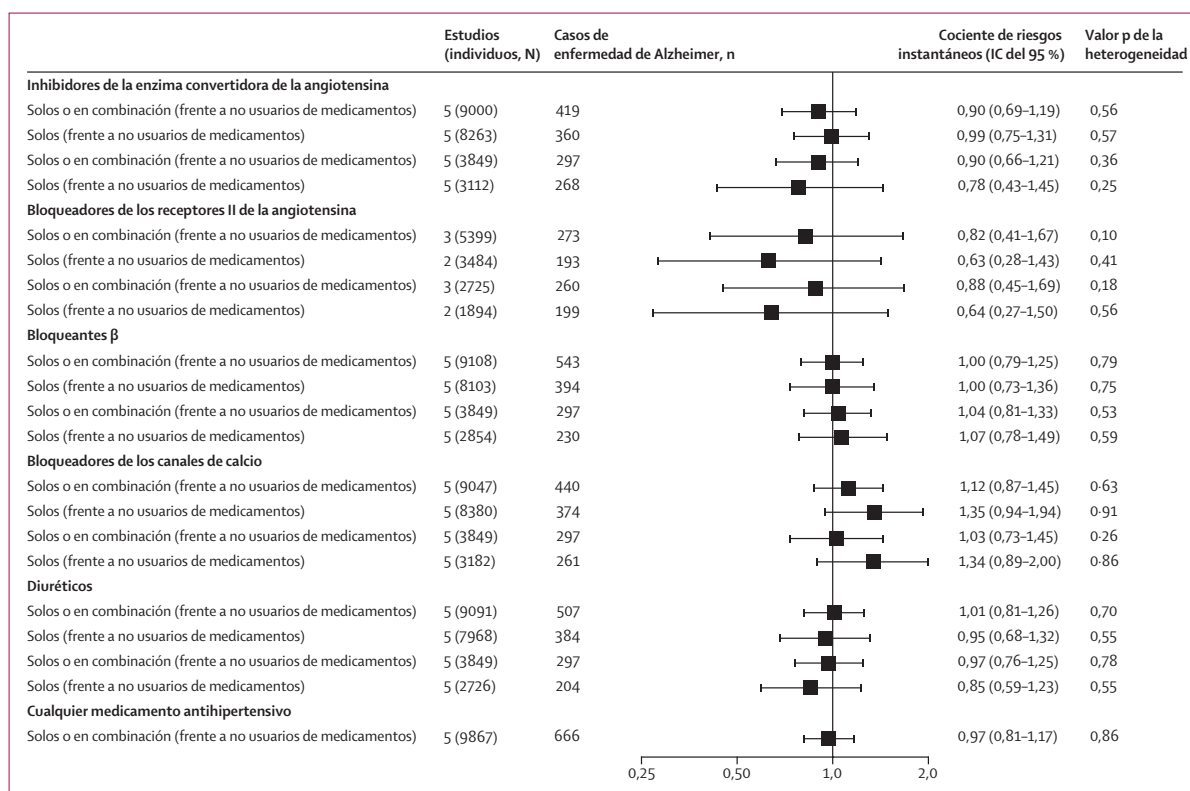


Figura 4: Asociaciones del consumo de medicamentos antihipertensivos con la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico en el estrato de presión arterial normal

ciones similares con las cinco clases de medicamentos consumidos solos o combinados, en comparación con los no usuarios de AHM. Por ejemplo, los riesgos de la incidencia de demencia de nuevo diagnóstico fueron los siguientes (apéndice pág. 10): IECA (HR 0,75, IC del 95 % 0,57–0,98), BRA (0,68, 0,40–1,14), bloqueantes β (0,74; 0,53–1,02), BCCB (0,80; 0,61–1,04) y diuréticos (0,75; 0,60–0,95). No hubo evidencia de diferencias en las asociaciones con los AHM entre los no portadores de APOE ε4 en el estrato de hipertensión arterial (demencia y enfermedad de Alzheimer, apéndice pág. 11). Entre quienes estaban en el estrato de presión arterial normal, generalmente no hubo diferencias según el estado del portador de APOE ε4 en las asociaciones de los AHM con la demencia o con la enfermedad de Alzheimer (apéndice págs. 12–13).

En los participantes del estrato de hipertensión arterial, los riesgos asociados con el consumo de AHM y la demencia (apéndice pág. 14) y la enfermedad de Alzheimer (apéndice pág. 15) parecían ser menores en los participantes más jóvenes que en los mayores. Por ejemplo, los menores de 75 años tuvieron un HR para la demencia de 0,79 (IC del 95 % 0,62–1,00) y los de 75 años y mayores tuvieron un HR de 0,91 (0,77–1,06). En los participantes

en el estrato de presión arterial normal, los HR para la demencia (apéndice pág. 16) y la enfermedad de Alzheimer (apéndice pág. 17) fueron generalmente similares en los grupos de menor y mayor edad, aunque las diferencias entre los participantes menores y mayores fueron más grandes para la enfermedad de Alzheimer (apéndice pág. 17). El efecto de cualquier consumo de AHM sobre la muerte fue pequeño y similar en los individuos que no padecían demencia (1,07, IC del 95 % 1,00–1,16) y en los individuos con demencia (0,98; 0,87–1,10). En el modelo de enfermedad-muerte, el HR de la demencia de nuevo diagnóstico en el estrato de hipertensión arterial (0,91; 0,81–1,02) fue similar al modelo completamente ajustado de riesgo de los AHM relacionado con el no consumo de medicamentos (apéndice pág. 18).

Análisis

Nuestros resultados muestran que, en el estrato de hipertensión arterial, quienes consumieron algún AHM parecieron tener un riesgo aproximadamente 12 % (IC del 95%; 2–21) menor de demencia y 16 % (3–27) menor de enfermedad de Alzheimer en comparación con quienes no consumieron ningún AHM. Estos efectos fueron similares en las clases específicas de AHM, cuando cada

clase se comparó por separado con los no usuarios o con los usuarios de otros AHM. Cabe destacar que, entre quienes estaban en el estrato de presión arterial normal, independientemente de si estaban o no tomando AHM, no hubo evidencia de una asociación del consumo de AHM con la demencia o la enfermedad de Alzheimer de nuevo diagnóstico. Además, ninguna clase de medicamentos se asoció de manera diferencial con los resultados, lo que respalda la importancia de la presión arterial para moderar el efecto del consumo de AHM en el riesgo de demencia. Nuestros datos también proporcionan evidencia, que necesita confirmación adicional, que sugiere que el tratamiento con AHM podría ser más beneficioso para los participantes más jóvenes o para los portadores de APOE $\epsilon 4$.

En SPRINT MIND3, se encontró un efecto de disminución de la presión arterial en las funciones intelectuales, pero no se examinó la eficacia de las clases individuales de medicamentos. Hasta la fecha, los resultados de estudios observacionales previos publicados, basados en cohortes individuales muestran hallazgos contradictorios sobre qué clase de medicamento está más altamente asociada con una menor ocurrencia de demencia.^{5,6} Nuestro resultado agrupado, que indica que ninguna clase única de AHM es superior para reducir el riesgo de demencia, refleja esta incongruencia y aborda problemas metodológicos que podrían haber causado confusión en las comparaciones.

En este análisis, agrupamos grandes cohortes comunitarias bien caracterizadas en cuatro países; utilizamos datos armonizados a nivel de participantes individuales que se analizaron de manera uniforme, lo que permitió un abordaje coherente para el ajuste por confusión por indicación; y evaluamos y controlamos para determinar el riesgo competitivo de mortalidad. Pudimos estudiar los efectos de clases específicas de medicamentos en un grupo de personas que no tenían hipertensión arterial, lo que no se ha investigado en ensayos clínicos previos según nuestro conocimiento. La estratificación según la presión arterial inicial sirvió para varios propósitos: no solo nos permitió examinar la asociación de los AHM con la demencia en un subgrupo con presión arterial normal, en el cual la señal para un efecto específico del medicamento podría ser más fuerte, sino que también nos permitió comparar el efecto de los AHM con un grupo que necesitaba AHM después de la evidencia¹⁸ de que el efecto del tratamiento podría solo estar presente en personas con la afección a tratar. Pudimos reducir la confusión que pueden introducir los valores de presión arterial muy diferentes. Estudios anteriores sobre la relación de los AHM con el riesgo de demencia han comparado a los usuarios

de AHM con los no usuarios. Este método hace que sea difícil separar el efecto sobre el riesgo de demencia del medicamento del efecto del nivel de presión arterial. La importancia del nivel de presión arterial se oscurece porque el estrato de usuarios de AHM incluye a personas con presión arterial normal, alcanzada con medicamentos, y a personas con hipertensión arterial. En cambio, los que no son usuarios de AHM también incluyen personas con un rango de presiones sanguíneas de baja a alta. Además, teníamos datos de seguimiento a largo plazo para los participantes, que, dado el tiempo que lleva desarrollar demencia clínica, es esencial para comprender la prevención de la afección. Esto no es posible en un ensayo. Por último, los individuos en estas cohortes tenían varias comorbilidades y sus características reflejan mejor a la persona típica que se observa en las prácticas médicas generales.

Sin embargo, a pesar de tener una gran muestra, algunos subgrupos eran pequeños o contenían pocos casos, como los usuarios de BRA en el estrato de hipertensión arterial, lo que dificulta la estimación de asociaciones confiables. Además, teníamos poca potencia para investigar medicamentos específicos dentro de una clase, que podrían diferir en propiedades como las relacionadas con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, no pudimos estudiar el efecto del cambio (es decir, la disminución) en los valores de la presión arterial y en el riesgo de demencia. De hecho, nuestros análisis sugieren que incluso una disminución relativa dentro de un rango hipertensivo de presión arterial puede beneficiar a las personas con hipertensión arterial. Esta hipótesis requiere más investigación.

La supervivencia diferencial entre los usuarios y los no usuarios de AHM también puede afectar nuestros resultados. Pero nuestro análisis de sensibilidad sugirió que estos grupos no diferían sustancialmente en el riesgo de muerte, después de considerar los factores de confusión. Sin embargo, tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte atenuó los HR para la demencia de nuevo diagnóstico y el consumo de AHM en el estrato de hipertensión arterial. También es posible que haya una clasificación errónea de los casos en los estudios. Esto probablemente ocurriría en el área gris entre el deterioro cognitivo leve y la demencia leve, en la que las personas podrían clasificarse como pacientes con o sin demencia. En general, la falta de heterogeneidad entre los estudios en las estimaciones del efecto sugiere que esta clasificación errónea no afectó de manera diferencial a ninguna cohorte. Encontramos tamaños de efectos similares entre los resultados de la demencia total y la demencia de la enfermedad de Alzheimer. La distinción entre subtipos de demencia debido a una enfermedad específica es compleja clínicamente. Varios estudios

de autopsia de base comunitaria han demostrado que las personas fallecidas tienen varias lesiones, y que es muy común la combinación de enfermedades vasculares y de otro tipo²⁶. En los estudios basados en la población, tener enfermedad cardiovascular subclínica y clínica no descarta el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer cuando los síntomas clínicos son los que se describen en las guías de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Por último, no podemos descartar la confusión residual. Aunque utilizamos una gran cantidad de variables detalladas para construir el puntaje que predice la propensión a recibir AHM, puede haber factores no medidos que influyan en la exposición a AHM y el riesgo de demencia, como el cumplimiento con el tratamiento de la presión arterial,²⁷ las diferencias fisiológicas en la respuesta a un AHM, o el grado en que las asociaciones que informamos están relacionadas con factores de estilo de vida, como la cantidad de actividad física. En conjunto, la dirección de la confusión es mixta. Para algunas variables, como la actividad física, la confusión residual podría llevar a una sobreestimación del efecto, y para otras, como el incumplimiento con el protocolo de los medicamentos, podría llevar a una subestimación del efecto.

Muchas vías moleculares, tisulares, de órganos y de sistemas se ven afectadas por la presión arterial y a su vez afectan la presión arterial^{2,4,28}, pero las vías específicas relacionadas con la vasculatura cerebral, la salud neuronal y la conectividad intracerebral aún no se han dilucidado.

No pudimos investigar otros aspectos de la exposición a medicamentos, como la duración de la hipertensión y la exposición a un medicamento en particular; los cambios que varían con el tiempo en el inicio o el cese del consumo de los medicamentos, como los cambios en el tipo, en la dosis o en el cumplimiento; o los efectos de un nuevo evento de enfermedad que podría conducir a un cambio en los medicamentos y en el comportamiento.²⁷ La investigación sobre estos eventos relacionados con el tiempo podría investigarse mejor en estudios basados en registros médicos electrónicos que tengan registros más detallados de las decisiones de tratamiento y de sus consecuencias.²⁹ Se necesitarán estudios en muestras más diversas y actualizaciones periódicas de este análisis para permitir cambios en la práctica médica y en los formularios de medicamentos; por ejemplo, el consumo de BRA fue bajo en estas cohortes. En circunstancias óptimas, es deseable un ensayo aleatorio de una comparación directa de diferentes clases de medicamentos, pero, como mínimo, esto requeriría una gran muestra de personas elegibles para asignar aleatoriamente a cualquiera de las cinco clases de medicamentos, y un seguimiento razonablemente largo para capturar eventos de demencia. En ausencia de un

ensayo, se necesitan diferentes métodos científicos, como este metaanálisis, para triangular los medicamentos o los efectos específicos de la vía sobre el riesgo de demencia.

Tomados junto con los datos del ensayo SPRINT MIND 3, estos datos sugieren que los AHM podrían ser beneficiosos para reducir el riesgo de demencia. Sin embargo, dadas las tendencias actuales en el envejecimiento demográfico y el alto porcentaje de hipertensión no tratada o tratada pero mal controlada, se debe priorizar la optimización de las estrategias de manejo de la presión arterial para reducir la demencia.

Contribuidores

Con respecto al concepto y diseño del estudio de cohortes, LJL y JD fueron responsables del metaanálisis; LJL y VG fueron responsables del Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study; THM y RG fueron responsables del Atherosclerosis Risk in the Community Study; SS, ASB, RS, y MAI fueron responsables del Framingham Heart Study; LW fue responsable del Honolulu Asia Aging Study; y SD y CT fueron responsables del Three-City Study. JD, KLD-P, SS, PJT, WW, CLP, MP, JJH, BGW y MEG fueron responsables del análisis de los datos. Todos los autores contribuyeron en la misma medida con la redacción del trabajo o con la revisión crítica del contenido intelectual importante. Todos los autores dieron su aprobación final.

Declaración de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Reconocimientos

La financiación del metaanálisis provino de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation, "Centrarse en los adultos mayores para las intervenciones relacionadas con la presión arterial" con el número de subvención 20150703, y, en parte, del National Institute on Aging Intramural Research Program. Estamos agradecidos por el uso de datos de los seis estudios de cohortes. Para obtener información sobre la financiación, consulte el apéndice de págs. 19–20.

Referencias bibliográficas

1. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
2. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67–94.
3. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 553–61.
4. Hernandorena I, Duron E, Vidal JS, Hanon O. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 989–1000.
5. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
6. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686–92.
7. Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, et al. Age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study: multidisciplinary applied phenomics. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1076–87.
8. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1246–54.
9. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* 1997; 49: 1498–504.
10. White L, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1996; 276: 955–60.
11. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 807–50.

12. Group CS. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 316–25.
13. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010; 303: 1832–40.
14. Bis JC, Sitlani C, Irvin R, et al. Drug-gene interactions of antihypertensive medications and risk of incident cardiovascular disease: a pharmacogenomics study from the CHARGE consortium. *PLoS One* 2015; 10: e0140496.
15. Rajan KB, Barnes LL, Wilson RS, Weuve J, McAninch EA, Evans DA. Blood pressure and risk of incident Alzheimer's disease dementia by antihypertensive medications and APOE ϵ 4 allele. *Ann Neurol* 2018; 83: 935–44.
16. 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* 1984; 34: 939–44.
17. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology* 2010; 75: 2221–28.
18. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
20. Qu Y, Lipkovich I. Propensity score estimation with missing values using a multiple imputation missingness pattern (MIMP) approach. *Stat Med* 2009; 28: 1402–14.
21. Elze MC, Gregson J, Baber U, et al. Comparison of propensity score methods and covariate adjustment: evaluation in 4 cardiovascular studies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 345–57.
22. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007; 16: 219–42.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–88.
24. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539–58.
25. Leffondré K, Touraine C, Helmer C, Joly P. Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1177–86.
26. Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, et al. Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Ann Neurol* 2019; 85: 114–24.
27. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *JAMA* 2016; 316: 1818–19.
28. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet* 2017; 49: 403–15.
29. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, et al. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 2016; 47: 1429–35.
30. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension* 2015; 65: 54–61.



Características clínicas y de imagen del transportador de dopamina en portadores de mutaciones del GBA y del LRRK2 sin manifestaciones en la Iniciativa sobre los Marcadores en la Progresión del Parkinson (PPMI): un estudio transversal

Tanya Simuni, Liz Uribe, Hyunkeun Ryan Cho, Chelsea Caspell-Garcia, Christopher S Coffey, Andrew Siderowf, John Q Trojanowski, Leslie M Shaw, John Seibyl, Andrew Singleton, Arthur W Toga, Doug Galasko, Tatiana Foroud, Duygu Tosun, Kathleen Poston, Daniel Weintraub, Brit Mollenhauer, Caroline M Tanner, Karl Kiebertz, Lana M Chahine, Alyssa Reimer, Samantha J Hutten, Susan Bressman, Kenneth Marek, en representación de los Investigadores de la iniciativa PPMI

Lancet Neurol. 2020; 19: 71-80

Publicado en línea el 30 de octubre de 2019 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30319-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30319-9)

Véase Comentario página 5

*Al final del artículo se presenta una lista completa de los investigadores

Departamento de Neurología, Escuela de Medicina Feinberg de la Universidad del Noroeste, Chicago, IL, EE.UU. (Prof. T Simuni MD); Departamento de Bioestadística, Colegio de Salud Pública, Universidad de Iowa, Iowa City, IA, EE.UU. (L Uribe MS, H R Cho PhD, C Caspell-Garcia MS, Prof. C S Coffey PhD); Departamentos de Neurología (Prof. A Siderowf MD, Prof. D Weintraub MD), Departamentos de Patología y Medicina de Laboratorio (Prof. J Q Trojanowski MD, Prof. L M Shaw PhD), Departamentos de Psiquiatría (Prof. D Weintraub), Escuela de Medicina Perelman, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE.UU.; Instituto de Trastornos Neurodegenerativos, New Haven, CT, EE.UU. (J Seibyl MD); Laboratorio de Neurogenética, Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, NIH, Bethesda, MD, EE.UU. (A Singleton PhD); Laboratorio de Neuroimágenes (LONI), Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE.UU. (Prof. A W Toga PhD); Departamento de

Resumen

Antecedentes La Iniciativa sobre los Marcadores en la Progresión del Parkinson (PPMI) es un estudio en curso de cohorte longitudinal y observacional de participantes con Parkinson, controles sanos y portadores de las mutaciones genéticas más comunes relacionadas con la enfermedad cuyo objetivo es definir los biomarcadores de diagnóstico y progresión de la enfermedad de Parkinson. Todos los participantes son evaluados anualmente con una serie de escalas motoras y no motoras, imágenes del transportador de dopamina (DAT) con ioflupano I-123 y variables biológicas. Nos propusimos estudiar si los portadores de mutaciones de LRRK2 y GBA sin manifestaciones presentan prodromos de la enfermedad de Parkinson que se correlacionen con una disminución de la fijación del transportador DAT.

Métodos. Este examen transversal se basa en la evaluación realizada al momento de la inscripción en el subconjunto de portadores de mutaciones de LRRK2 y GBA incluidos en el estudio PPMI de 33 localidades participantes a nivel mundial. El objetivo principal fue examinar las características clínicas y de imagen iniciales del DAT en portadores de mutaciones de GBA y LRRK2 sin manifestaciones comparadas con controles sanos. El déficit de DAT se definió como menos de 65 % del índice de fijación al putamen del estriado esperado para la edad del paciente. Utilizamos pruebas t, pruebas χ^2 y pruebas exactas de Fisher para comparar los datos demográficos iniciales de los grupos. Un método de ponderación de probabilidad inversa se aplicó para controlar factores de confusión potenciales como la edad y el sexo. Para representar comparaciones múltiples, aplicamos una tasa de error por familia a cada conjunto de análisis. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01141023.

Hallazgos. Entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2019, se inscribieron en el estudio 208 portadores de LRRK2 (93 % G2019S) y 184 portadores de GBA (96 % N370S) sin manifestaciones. Ambos grupos eran similares respecto a la edad media y alrededor del 60 % eran mujeres. De los 286 (73 %) portadores sin manifestaciones que tuvieron resultados de imágenes del DAT, 18 (11 %) portadores asintomáticos de LRRK2 y 4 (3 %) de GBA tenían un déficit del DAT. En comparación con los controles sanos, los portadores de LRRK2 y de GBA sin síntomas tuvieron un aumento significativo de los puntajes medios en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (puntaje total 4,6 [DE 4,4] en controles sanos vs. 8,4 [7,3] en LRRK2 vs. 9,5 [9,2] en GBA, $p<0,0001$ para ambas comparaciones) y en la Escala de Valoración para la EP – función autonómica (5,8 [3,7] vs. 8,1 [5,9] y 8,4 [6,0], $p<0,0001$ para ambas comparaciones). No hubo diferencia en los puntajes de trastornos de comportamiento de somnolencia diurna, ansiedad, depresión, trastornos impulsivos compulsivos, presión arterial, urato y movimiento rápido de ojos (REM). La hiposmia fue significativamente más común solo en los portadores de LRRK2 sin manifestaciones (69 [36 %] de 194 controles sanos vs. 114 [55 %] de 208 portadores asintomáticos de LRRK2; $p=0,0003$). Finalmente, los portadores de GBA sin síntomas, a diferencia de los de LRRK2, mostraron índices de fijación estratial del DAT aumentados en comparación con los controles sanos en el caudado (controles sanos 2,98 [DE 0,63] vs. GBA 3,26 [0,63]; $p<0,0001$), putamen (2,15 [0,56] vs. 2,48 [0,52]; $p<0,0001$) y cuerpo estriado (2,56 [0,57] vs. 2,87 [0,55]; $p<0,0001$).

Interpretación. Nuestros datos muestran evidencia de signos motores y no motores sutiles de la enfermedad de Parkinson en portadores sin manifestaciones comparados con los controles sanos que pueden anteceder al déficit

de DAT. Los datos longitudinales serán esenciales para confirmar estos hallazgos y definir la trayectoria y los predictores del desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

Financiación. Fundación Michael J. Fox para la Investigación de la Enfermedad de Parkinson.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Investigación en contexto

Evidencia previa al estudio

Buscamos en PubMed los términos en inglés de “enfermedad de Parkinson”, “prodrómico”, “portadores sin manifestaciones”, “GBA”, “LRRK2” en artículos publicados en inglés el 25 de mayo de 2019 o antes, en cualquier campo. Identificamos un pequeño número de estudios (menos de cinco) que describían las características clínicas de los portadores de mutación en LRRK2 sin manifestaciones en comparación con controles sanos y en participantes con un diagnóstico reciente de la enfermedad de Parkinson en comparación con aquellos con enfermedad esporádica; y aún menos estudios en portadores de mutación en GBA sin manifestaciones. Los datos publicados indicaban la presencia de características motoras sutiles de parkinsonismo en las cohortes de portadores de mutación en LRRK2 asintomáticos comparados con los controles sanos y ninguna diferencia en las pruebas de evaluación cognitiva. Los datos de las pequeñas cohortes de portadores con mutaciones en GBA sin manifestaciones mostraron, en comparación con controles sanos, aumentos en las características motoras del parkinsonismo, peores desempeños en las pruebas cognitivas y de identificación de olores y ninguna diferencia en el trastorno del comportamiento del sueño REM. No hubo publicaciones que compararan cohortes de gran tamaño de portadores de GBA y LRRK2 sin manifestaciones dentro del mismo estudio y evaluados con los mismos métodos clínicos y de imagen.

Valor agregado de este estudio

Hasta donde sabemos, este es el primer informe de comparación de datos de una cohorte grande de portadores de mutaciones en LRRK2 y en GBA sin síntomas frente a controles sanos. Identificamos una diferencia significativa en un número de variables motoras, no motoras y funciones cognitivas en ambas cohortes de portadores sin manifestaciones en comparación con los controles sanos que estaban presentes a pesar de la falta de déficit de DAT en las exploraciones de DAT. Sorpresivamente, los puntajes olfativos fueron menores en los portadores de LRRK2 sin manifestaciones pero no en los de GBA en comparación con los controles sanos ya que la hiposmia prevalece más en la enfermedad de Parkinson relacionada con el GBA. Además, hubo una mayor captación del DAT en los portadores de GBA sin síntomas que en los controles sanos. Un hallazgo novedoso es que las características clínicas pueden preceder a anomalías del DAT.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Estos resultados respaldan la hipótesis de que es posible predecir quiénes están en riesgo de desarrollar parkinsonismo motor durante el estado prodrómico. Los datos longitudinales (en curso) serán esenciales para confirmar nuestros datos y establecer los factores de riesgo y la trayectoria en el desarrollo del parkinsonismo motor. Esta información será importante para el desarrollo futuro de nuevas terapéuticas dirigidas a la población con riesgo de enfermedad de Parkinson.

Introducción

El retraso de la progresión de la enfermedad de Parkinson sigue siendo un importante objetivo terapéutico sin alcanzar. El fracaso de los estudios previos en mostrar un ralentización de la discapacidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson se podría deber a una intervención tardía en relación con la progresión del proceso neuropatológico. El diagnóstico actual se basa en el conjunto de características motoras clínicas que definen a la enfermedad de Parkinson; sin embargo, estas características se notan luego de haberse perdido el 50–70 % de la función de la dopamina en la vía nigroestriada.^{1,2} Por lo tanto, la intervención en la fase prodrómica de la enfermedad proporciona una ventana de oportunidad. Los portadores de genes sin manifestaciones ofrecen una población única para una potencial modificación de la futura enfermedad y, en última instancia, intervenciones neuroprotectoras. Las mutaciones de Cinasa 2 rica en leucina (LRRK2) y las mutaciones heterocigotas en

beta-glucosilceramidasa (GBA) son los dos factores de riesgo genético más comunes para la enfermedad de Parkinson, responsables de hasta el 10 % de los casos esporádicos mundiales y de hasta el 30 % en algunos subgrupos étnicos y casos de enfermedad familiar.³ Los portadores sin manifestaciones representan una población ideal para las intervenciones con el fin de modificar a la enfermedad haciendo foco, específicamente, en la biología dependiente del gen subyacente. El desafío es que ambas mutaciones genéticas tienen una penetrancia de por vida, dependiente de la edad y la genética, baja y variable (2–30 %). Definir las características de riesgo clínicas prodrómicas y biológicas, y establecer la trayectoria de cambio de estos marcadores durante el período prodrómico y su contribución al riesgo de fenotipo al parkinsonismo motor son pasos esenciales para permitir el ingreso de la terapéutica a la población que aún no presenta manifestaciones. El número de estudios que examinan las características motoras, no motoras y de

Neurología, Universidad de California, San Diego, CA, EE.UU. (Prof. D Galasko MD); Departamento de Medicina y Genética Molecular, Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE.UU. (Prof. T Foroud PhD); Departamento de Neurología, Universidad de California, San Francisco, San Francisco, CA, EE.UU. (D Tosun PhD, Prof. C MTanner MD); Departamento de Neurología y Ciencias Neurológicas, Universidad Stanford, Stanford, CA, EE.UU. (K Poston MD); Departamento de Neurología, Centro Médico Universidad de Goettingen, Goettingen, Alemania; Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel, Alemania (B Mollenhauer MD); Departamento de Neurología, Universidad del Centro Médico Rochester, Rochester, NY, EE.UU. (Prof. K Kiebert MD); Departamento de Neurología, Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EE.UU. (L M Chahine MD); Fundación Michael J. Fox para la Investigación de la Enfermedad de Parkinson, Nueva York, NY, EE.UU. (A Reimer BS, S J Hutten PhD); Escuela de Medicina Icahn, Mount Sinai, Nueva York, NY, EE.UU. (Prof. S Bressman MD) e Instituto para los Trastornos Neurodegenerativos, New Haven, CT, EE.UU. (K Marek MD).

Correspondencia a: Prof Tanya Simuni, Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA
tsimuni@nmff.org

	Grupo				Valores p		
	Pacientes con enfermedad de Parkinson (n=423)	Controles Sanos (n=194)	Portadores LRRK2 (n=208)	Portadores GBA (n=184)	Controles sanos vs. portadores LRRK2	Controles sanos vs. portadores GBA	Portadores LRRK2 vs. portadores GBA
Sexo							
Femenino	146 (35%)	69 (36%)	121 (58%)	114 (62%)	<0,0001	<0,0001	0,4455
Edad							
Media (DE)	61,7 (9,7)	60,8 (11,3)	61,6 (7,6)	61,8 (6,9)	0,3804	0,3134	0,8502
Rango	33-85	31-84	46-82	45-84	..	..	..
Educación							
<13 años	75 (18%)	29 (15%)	36 (17%)	5 (3%)	0,0218	<0,0001	<0,0001
Etnia							
Hispano o Latinoamericano	9 (2%)	3 (2%)	26 (13%)	1 (1%)	<0,0001	0,3436	<0,0001
No hispano/Latino	414 (98%)	191 (98%)	181 (87%)	182 (99%)	..	..	..
Faltante	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	..	..	..
Raza							
Blanca	391 (92%)	180 (93%)	193 (93%)	179 (97%)	0,7182	0,0454	0,0913
Antecedentes familiares							
Familiar de primer grado con enfermedad de Parkinson	55 (13%)	0 (0%)	178 (86%)	140 (76%)	<0,0001	<0,0001	0,0308
Déficit de DAT *							
Déficit de DAT	404/419 (96%)	12/191 (6%)	18/162 (11%)	4/124 (3%)	<0,0001	<0,0001	0,0032
Exploración de DAT faltante	4	3	46	60	..	..	..
Tipo de mutación							
G2019S	..	..	194 (93%)	0 (0%)	..	..	..
R1441G	..	..	14 (7%)	0 (0%)	..	..	..
N370S (c. 1226A>G)	..	..	0 (0%)	177 (96%)	..	..	..
L483P o L444P (c.1448T>C)	..	..	0 (0%)	3 (2%)	..	..	..
84GG (c.84_85insG)	..	..	0 (0%)	3 (2%)	..	..	..

Los datos están en (%) a menos que se indique otra cosa. DAT=transportador de dopamina. *Los porcentajes se calcularán en base al número de participantes que tuvieron resultados de DAT.

Tabla 1: Características demográficas

imágenes de portadores con mutaciones LRRK2 y GBA sin manifestaciones está en aumento. Sin embargo, hay escasez de datos de estudios prospectivos controlados de gran tamaño que comparen a portadores sin síntomas con controles sanos y participantes con un diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson esporádica, o que permitan comparar entre las cohortes de portadores de GBA y LRRK2 sin manifestaciones.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar, sistemáticamente, las características iniciales clínicas y del transportador de dopamina (DAT) en portadores con mutaciones en GBA y LRRK2 asintomáticos en comparación con controles sanos inscriptos en el estudio Iniciativa sobre los Marcadores en la Progresión del Parkinson (PPMI). Nuestra hipótesis fue que los portadores sin manifestaciones presentarían varias características prodrómicas de la enfermedad de Parkinson que se correla-

cionarían con una disminución de la fijación del DAT. El objetivo secundario fue evaluar estas características en portadores asintomáticos de mutaciones en el LRRK2 en comparación con el GBA.

Métodos

Diseño del estudio

Los datos usados en la preparación de este estudio se obtuvieron de la base de datos de la PPMI. La iniciativa PPMI es un estudio de cohorte multicéntrico internacional observacional en curso cuya meta es identificar los marcadores biológicos sanguíneos, genéticos, del fluido espinal y de imágenes de la progresión de la enfermedad de Parkinson, con un seguimiento longitudinal en una cohorte de gran tamaño. Los objetivos y metodología del estudio se han publicado en otro sitio.^{4,5} El protocolo de estudio y los manuales están disponibles en línea.

Por la base de datos de PPMI, consultar <http://www.ppmi-info.org/data>

Por el protocolo del estudio, consultar <http://www.ppmi-info.org/study-design>

	Grupo				Valores p		
	Pacientes con enfermedad de Parkinson (n=423)	Controles Sanos (n=194)	Portadores LRRK2 (n=208)	Portadores GBA (n=184)	Controles sanos vs. portadores LRRK2	Controles sanos vs. portadores GBA	Portadores LRRK2 vs. portadores GBA
Puntaje total y subpuntos MDS UPDRS							
Puntaje total MDS-UPDRS	32,4 (13,1)	4,6 (4,4)	8,4 (7,3)	9,5 (9,2)	<0,0001	<0,0001	0,2075
Parte I MDS-UPDRS	5,6 (4,1)	2,9 (3,0)	4,5 (3,8)	5,8 (5,1)	<0,0001	<0,0001	0,0097
Parte II MDS-UPDRS	5,9 (4,2)	0,4 (1,0)	1,0 (2,1)	1,2 (2,6)	0,0009	0,0001	0,3956
Parte III de MDS-UPDRS	20,9 (8,9)	1,2 (2,2)	2,8 (3,8)	2,5 (3,7)	<0,0001	<0,0001	0,329
Puntaje AVD Modificada de Schwab y England							
Media (DE)	93,1 (5,9)	NA	99,7 (1,7)	99,5 (2,4)	..	..	0,4469
Puntaje total MOCA							
Media (DE; rango)	27,1 (2,3; 17–30)	28,2 (1,1; 26–30)	26,8 (2,4; 18–30)	26,8 (2,4; 16–30)	<0,0001	<0,0001	0,9571
Puntaje total EDG							
Media (DE)	2,3 (2,4)	1,3 (2,1)	1,8 (2,4)	1,9 (2,4)	0,0784	0,0424	0,6042
Puntaje total SCOPA-AUT							
Media (DE)	9,5 (6,2)	5,8 (3,7)	8,1 (5,9)	8,4 (6,0)	<0,0001	<0,0001	0,7663
Faltantes	8	2	5	1	..	..	..
Caída presión arterial ortoestática							
Presión sanguínea sistólica	4,6 (12,7)	2,2 (12,3)	–0,7 (11,0)	0,9 (11,1)	0,0061	0,2093	0,1624
Presión sanguínea diastólica	–1,8 (8,4)	–3,5 (8,2)	–3,8 (7,5)	–3,3 (6,9)	0,6711	0,7734	0,6055
Puntaje Ansiedad Estado Rasgo							
Media (DE)	65,3 (18,3)	57,1 (14,2)	61,6 (17,5)	60,9 (17,6)	0,0222	0,0992	0,6737
QUIP							
Media (DE)	0,3 (0,6)	0,3 (0,7)	0,3 (0,7)	0,4 (0,6)	0,2706	0,08	0,3227
URATO							
Media (DE)	5,8 (3,5)	5,6 (3,4)	5,3 (3,4)	5,2 (3,4)	0,0697	0,0577	0,8704
Puntaje bruto UPSIT							
Media (DE; rango)	22,4 (8,2; 1–40)	34,0 (4,9; 11–40)	32,8 (4,3; 14–40)	34,1 (4,7; 13–40)	0,0041	0,9566	0,0071
Categorías UPSIT							
Hiposmia	237 (56%)	69 (36%)	114 (55%)	67 (36%)	0,0003	0,8354	0,0004
Anosmia	147 (35%)	5 (3%)	3 (1%)	4 (2%)	..	..	..
Escala de somnolencia de Epworth							
Somnoliento (>9)	66 (16%)	23 (12%)	22 (11%)	18 (10%)	0,7365	0,9581	0,8079
Cuestionario RBD							
Positivo (>4)	158 (37%)	39 (20%)	42 (20%)	38 (21%)	0,7241	0,9038	0,9453

Los datos son medias (DE; rango [si está disponible]) o n (%). Menos de cinco participantes de cada grupo estuvieron ausentes en alguna evaluación. El nivel de significancia de las comparaciones es p<0,001 (luego de la corrección de Bonferroni).

MDS-UPDRS=Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento. AVD=Actividades de la Vida Diaria. MOCA=Evaluación Cognitiva de Montreal. EDG=Escala de Depresión Geriátrica. SCOPA-AUT=Escala de Valoración para la EP. QUIP=Cuestionario para Trastornos Impulsivos Compulsivos UPSIT=Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania. RBD=Trastorno de Comportamiento de Movimiento Ocular Rápido.

Tabla 2: Características clínicas

La PPMI inscribió pacientes con enfermedad de Parkinson temprana, sin tratar (de novo), y controles sanos de edad y sexo similar entre el 7 de junio de 2010 y el 27 de mayo de 2013. El estudio se amplió en 2014 para incluir a las cohortes genéticas con enfermedad de Parkinson y a

los portadores de mutaciones en los genes SNCA, LRRK2 y GBA sin manifestaciones. Para este estudio, usamos el conjunto de datos iniciales de los portadores de mutaciones en LRRK2 y GBA asintomáticos inscriptos entre el 23 de septiembre de 2013 y el 25 de marzo de 2019, en

	Grupo				Valores p		
	Pacientes con enfermedad de Parkinson (n=419)	Controles Sanos (n=191)	Portadores LRRK2 (n=162)	Portadores GBA (n=124)	Controles sanos vs. portadores LRRK2	Controles sanos vs. portadores GBA	Portadores LRRK2 vs. portadores GBA
Caudado							
Media (DE)	2,00 (0,56)	2,98 (0,63)	2,93 (0,59)	3,26 (0,63)	0,178	<0,0001	<0,0001
Rango	0,39–3,71	1,32–5,20	1,38–4,51	1,10–4,89	..	..	..
Putamen							
Media (DE)	0,83 (0,30)	2,15 (0,56)	2,07 (0,51)	2,48 (0,52)	0,0918	<0,0001	<0,0001
Rango	0,24–2,17	0,64–3,89	0,96–3,70	0,80–3,84	..	..	..
Estriado							
Media (DE)	1,41 (0,40)	2,56 (0,57)	2,50 (0,53)	2,87 (0,55)	0,1176	<0,0001	<0,0001
Rango	0,31–2,64	0,98–4,24	1,17–4,00	0,95–4,37	..	..	..

Faltaron los resultados de las imágenes del DAT en cuatro pacientes con enfermedad de Parkinson, tres controles sanos, 46 portadores LRRK2 y 60 portadores GBA. El nivel de significancia de las comparaciones es $p < 0,005$ (luego de la corrección de Bonferroni).

Tabla 3: Comparación de índices de unión estriatal del DAT

33 centros de tratamiento ambulatorio de pacientes con enfermedad de Parkinson de todo el mundo.

Participantes

Los pacientes con un diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson, sin tratamiento, y los controles sanos se inscribieron en la iniciativa PPMI según los criterios de inclusión y exclusión previamente publicados.⁵ La cohorte de portadores asintomáticos con mutaciones en el LRRK2 y el GBA incluyeron a hombres y mujeres de 45 años o mayores al inicio del estudio con una mutación de LRRK2 o GBA confirmada en la base genética. Los participantes con un diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson basado en los criterios de diagnóstico establecidos¹ o afecciones que impedían la realización de una punción lumbar segura fueron excluidos. También fueron excluidos de este análisis los participantes que fueron derivados a los centros como portadores sin manifestaciones pero en los que el investigador del centro determinó, en la visita de evaluación, que tenían la enfermedad de Parkinson. El reclutamiento de la cohorte de portadores sin manifestaciones se realizó a través de los centros participantes (bases de datos existentes) y una iniciativa de reclutamiento centralizado, descrita previamente, dirigida específicamente a los parientes de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson de ascendencia judía ashkenazi.⁶ El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional en cada centro y los participantes proporcionaron consentimientos informados por escrito. Los datos se descargaron el 1 de abril de 2019.

Las pruebas genéticas se realizaron en la base de evaluación genética centralizada de la PPMI. Todos los

portadores asintomáticos recibieron asesoramiento genético telefónico, antes y después de la evaluación, por parte de asesores genéticos certificados de la Universidad de Indiana o del personal capacitado del centro. La serie de pruebas genéticas del gen LRRK2 incluye a las mutaciones G2019S y R1441G. Las pruebas genéticas del gen GBA incluyen a las mutaciones N370S (para todos) y L483P, L444P, IVS2+1 y 84GG (para un subconjunto de participantes). Los portadores de dobles mutaciones (en LRRK2 y GBA) se excluyeron de este análisis ($n=12$). Luego, todos los participantes de la PPMI tuvieron una secuenciación completa del exoma o genoma. Se halló que dos participantes reclutados para la cohorte de controles sanos tenían mutación de GBA o LRRK2 y se excluyeron del análisis.

Criterios de valoración

Todos los participantes inscritos en la PPMI se sometieron a la serie de pruebas estándar de la iniciativa que se describió con detalle previamente.^{7,8} Además del tipo de mutación, se recolectaron otras variables demográficas como sexo, edad, educación, etnia, raza y antecedentes familiares. La serie de pruebas clínicas relevantes para este análisis incluye a la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS), Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) para la evaluación de las capacidades cognitivas generales, la Escala de 15 Preguntas de Depresión Geriátrica, la Escala de Valoración para la EP – función autonómica (SCOPA-AUT), la Escala de Ansiedad Estado y Rasgo, la Escala Modificada de Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England, el Cuestionario para Trastornos

Impulsivos Compulsivos en la enfermedad de Parkinson, la Escala de Somnolencia de Epworth, el Cuestionario para el Trastorno de Comportamiento de Movimiento Ocular Rápido (RBD) y la prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT). Todos los participantes debieron someterse a una exploración para evaluar la unión del DAT, analizada según el manual de operaciones técnicas de imágenes de la PPMI.⁸ Los pacientes se inscribieron en las cohortes de enfermedad de Parkinson y controles sanos en base a la evaluación visual acorde a la lectura del DAT con aprobación regulatoria (normal vs. anormal). Todos los participantes se sometieron a un análisis cuantitativo usando métodos descriptos previamente para determinar el índice mínimo de unión al putamen estriado (SBR). Para este análisis, se usó un índice de unión al putamen estriado menor al 65 % del esperado para la edad como valor umbral de déficit del DAT.⁵ Este umbral se usó también para el análisis cuantitativo del déficit del DAT en ambas cohortes.⁷ Dado que se utilizaron datos cuantitativos del DAT para este análisis, algunos participantes podrían tener una lectura normal en el análisis visual de la exploración del DAT y mostrar signos de déficit el análisis cuantitativo. La PPMI también recolecta una serie de marcadores biológicos del LCR, pero estas mediciones solo están disponibles para un pequeño subconjunto de participantes de la cohorte genética (porque se los procesa en lotes) y, por lo tanto, no se incluyeron en este informe. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01141023, y ya no se reclutan más participantes.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron usando SAS 14.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Realizamos pruebas t, pruebas χ^2 y pruebas exactas de Fisher para comparar los valores demográficos iniciales de los grupos con un nivel de significancia de 0,05. Un método de ponderación de probabilidad inversa se aplicó mediante el procedimiento CAUSALTRT, un método de estimación diseñado principalmente para usarlo con datos observacionales con el fin de controlar factores de confusión potenciales, como la edad y el sexo, que podrían afectar los resultados. Para representar las múltiples comparaciones informadas, aplicamos un índice de error familiar a cada conjunto de análisis. Se realizó una corrección de Bonferroni para ajustar el número de comparaciones de características clínicas e índices de unión estriatal. El nivel de significancia corregida es 0,05 dividido por el número total de comparaciones proporcionadas por esa tabla; ej.: $0,05/49=0,001$ para comparaciones de características clínicas y $0,05/9=0,005$ para índices de unión estriatal.

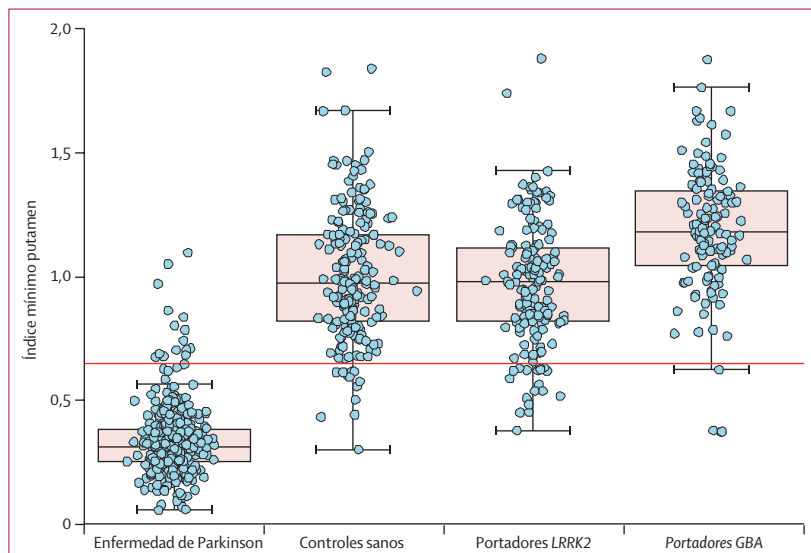


Figura: Índices de unión estriatal para pacientes con enfermedad de Parkinson, controles sanos y portadores de LRRK2 y GBA sin manifestaciones.

El índice mínimo de unión al putamen estriado difirió significativamente entre los portadores de GBA y los controles sanos ($p<0,0001$) pero no difirió entre los portadores de LRRK2 y los controles sanos ($p=0,257$). La línea de referencia indica el umbral del 65 % del índice de unión al putamen del estriado esperado para la edad, usado para definir el déficit del DAT. DAT=transportador de dopamina.

Rol de la fuente de financiamiento

Los investigadores (AR y SH) de la institución de financiamiento participaron del diseño del estudio, la interpretación de los resultados, la supervisión y revisión de este manuscrito y la decisión de presentarlo para su publicación. El autor para la correspondencia tuvo acceso libre a todos los datos del estudio y se responsabiliza por la integridad y la precisión del análisis de los datos. El autor para la correspondencia tuvo la decisión final sobre el envío para la publicación.

Resultados

De 586 participantes, se incluyeron 208 portadores de mutaciones en LRRK2 sin manifestaciones, 184 portadores de mutaciones en GBA sin manifestaciones y 194 controles sanos. Fueron excluidos de este análisis ocho participantes derivados a los centros como portadores sin manifestaciones pero en los que el investigador del centro determinó que tenían la enfermedad de Parkinson en la visita de evaluación. Los participantes con enfermedad de Parkinson ($n=423$) se incluyen en tablas como una cohorte de referencia pero no se sometieron a análisis comparativos ya que se esperaban diferencias significativas en todas las medidas de valoración. En la tabla 1 se presentan los datos demográficos iniciales, los antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson, la presencia de déficit del DAT y el tipo de mutación genética (para

Para consultar el apéndice, solicitar a info@consultpharma.com.ar

las cohortes genéticas). No se observaron diferencias en la edad entre los portadores asintomáticos de mutaciones en LRRK2 o GBA y los controles sanos. Más del 50 % de los participantes eran mujeres en ambas cohortes de portadores sin manifestaciones en comparación con la predominancia de varones (65 %) informada de manera consistente en todos los estudios de cohorte esporádicos de la enfermedad de Parkinson.³⁰ Como se esperaba los portadores de mutaciones en LRRK2 y GBA sin síntomas tenían una alta proporción de familiares de primer grado con enfermedad de Parkinson (178 [86 %] de 208 y 140 [76 %] de 184, respectivamente). Dado que se focalizó en el reclutamiento de participantes de la comunidad judía ashkenazi, la mayoría de las mutaciones en LRRK2 fueron G2019S y las mutaciones en GBA fueron N370S. Al inicio, se sometieron a una exploración del DAT 195 (94 %) de los 208 portadores asintomáticos con LRRK2 y 179 (97 %) de los 184 con GBA. Sin embargo, hubo un retraso entre el momento de exploración y en el que los valores SBR estuvieron disponibles para el análisis en la base de datos del estudio principal. Debido a esto, 162 (78 %) de 208 portadores asintomáticos de LRRK2 y 124 (67 %) de 184 de GBA tuvieron los valores de SBR de la exploración del DAT disponibles para ser analizados cuando se produjo el congelamiento de datos.

El porcentaje de participantes con déficit de DAT aumentó en aquellos con mutaciones en LRRK2, pero disminuyó en aquellos con mutaciones en GBA en comparación con los controles sanos (18 [11 %] de 162 participantes estudiados vs. 4 [3 %] de 124 vs. 12 [6 %] de 191). No hubo diferencias demográficas entre los portadores asintomáticos que tuvieron datos del índice SBR del DAT en comparación con aquellos que no los tuvieron (anexo).

Las características clínicas en los portadores de mutaciones en LRRK2 y en GBA sin manifestaciones se compararon con los controles sanos y entre sí (tabla 2). Muchas variables de la enfermedad de Parkinson difirieron significativamente entre los controles sanos y los portadores asintomáticos. Los portadores de mutaciones en LRRK2 y GBA sin síntomas tuvieron valores superiores en los puntajes totales y los subpuntajes de la escala MDS-UPDRS, y valores más bajos en la evaluación MOCA que los controles sanos. Ambas cohortes de portadores sin manifestaciones tuvieron signos de disfunción autonómica, como lo muestran los puntajes más altos en la SCOPA-AUT, pero las presiones arteriales de pie se mantuvieron iguales. Aún más, los dominios conocidos como características premotoras de la enfermedad de Parkinson, específicamente el olfato, el ánimo, la ansiedad, la somnolencia y las características RBD también se compararon con los controles sanos. Ninguna de estas características fueron

distintas en las cohortes de portadores asintomáticos en comparación con controles sanos, aparte de la hiposmia que se presentó en portadores de la mutación en LRRK2 sin síntomas pero no en los de mutaciones en GBA, en comparación con controles sanos.

La comparación entre la cohorte de GBA frente a la de LRRK2 mostró solo diferencias significativas en el puntaje UPSIT (peor en el grupo LRRK2; $p=0,0071$). No hubo diferencias en los puntajes RBD entre los portadores de mutaciones en LRRK2 y en GBA sin manifestaciones.

Los portadores asintomáticos con mutaciones en LRRK2 no tuvieron diferencias en los valores de SBR en comparación con los controles sanos (tabla 3, figura). Los portadores de mutaciones en GBA asintomáticos tuvieron valores de SBR significativamente superiores (mejor) en todas las regiones que los controles sanos y los portadores de mutaciones en LRRK2 asintomáticos. Los pacientes fueron inscritos en las cohortes de enfermedad de Parkinson o de control sano en base a la evaluación visual, consistente con la lectura del DAT con aprobación regulatoria. Como lo indica la tabla 1, los participantes de ambas cohortes tuvieron un DAT cuantitativo que no era consistente con su evaluación visual. De los 12 participantes del grupo de control sano que tenían déficit de DAT, lo que podría ser un indicio potencial de degeneración dopaminérgica temprana, ninguno progresó hacia un parkinsonismo motor hasta la fecha del congelamiento de datos para este análisis.

Discusión

Detallamos las características clínicas y de imagen del DAT de portadores sin manifestaciones con las dos mutaciones genéticas más comunes de la enfermedad de Parkinson, LRRK2 y GBA, en comparación con los controles sanos. Estos datos proporcionaron muchas observaciones novedosas y generaron hipótesis que requieren de estudios de seguimiento longitudinal adicionales. La observación más importante en el estudio es la mayor prevalencia de funciones motoras y no motoras de la enfermedad de Parkinson en portadores de mutaciones en GBA y LRRK2 sin manifestaciones que las vistas en controles sanos. Si bien muchos estudios describieron características clínicas y biológicas de la enfermedad de Parkinson manifestadas en cohortes genéticas, hay pocos informes disponibles en portadores asintomáticos. Nuestros datos están alineados con los resultados publicados previamente en cohortes de portadores de mutaciones en LRRK2 sin manifestaciones.⁸⁻¹³ Solo Pont-Sunyer y colegas⁹ tuvieron un tamaño de muestra similar y, como nuestros datos, informaron puntajes motores mayores en la escala MDS-UPDRS en portadores sin síntomas que en controles sanos. Sin em-

bargo, no identificaron una diferencia en los puntajes de la MOCA o en la hiposmia. Arzi y colegas¹¹ informaron datos de imágenes cuantitativas de portadores sin manifestaciones en comparación con los controles sanos e identificaron una captación menor ($p=0,05$) en el estriado dorsal derecho de portadores sin manifestaciones pero no vieron diferencias en las características clínicas, aunque los tamaños de ambas cohortes fueron pequeños ($n=31$).

Se cuenta con pocos datos publicados de la caracterización de las cohortes prodrómicas en el GBA.¹⁴⁻¹⁶ Beavan y colegas¹⁵ informaron datos longitudinales de dos años de caracterizaciones de portadores heterocigotos con mutaciones en GBA sin manifestaciones ($n=28$) en comparación con controles sanos ($n=26$) y, similar a nuestros hallazgos, identificaron una diferencia en los puntajes de la MOCA y de la parte 3 de la escala UPDRS (motora), pero no en RBD, aunque también informaron una mayor prevalencia de hiposmia que no se vio en nuestra cohorte.

Nuestro estudio incluyó imágenes del DAT para la mayoría de los participantes (73 %). Como se esperaba, solo una minoría de portadores sin síntomas tuvieron déficit de DAT (11 % de portadores LRRK2 sin manifestaciones vs. 3 % de GBA). Considerando que el número de participantes con déficit de DAT era pequeño, no analizamos por separado los subconjuntos de grupos que tenían déficit de DAT en comparación a los que no lo tenían, pero nos proponemos hacerlo en análisis longitudinales futuros a medida que el número de participantes con déficit de DAT aumente. Los puntajes motores de la escala MDS-UPDRS aumentaron en ambos grupos de portadores sin manifestaciones en comparación con los controles sanos a pesar de los bajos porcentajes de participantes con déficit de DAT, lo cual sugiere que podrían manifestarse cambios tempranos en los puntajes de la MDS-UPDRS aún antes de la disminución en el índice SBR del transportador DAT. Una explicación alternativa podría ser que los aumentos en los puntajes de la escala MDS-UPDRS y otras escalas clínicas en los portadores sin manifestaciones estén determinados por los sesgos de los examinadores y los participantes. Si bien el protocolo estipulaba que una pequeña proporción de no portadores se incluiría en la cohorte de portadores sin síntomas para mantener el enmascaramiento, los investigadores estaban al tanto del estado positivo de la mutación de la cohorte en la mayoría de los casos pero no del estado del DAT. Sin embargo, la magnitud del cambio de los puntajes en la escala MDS-UPDRS en portadores sin síntomas comparado con los controles sanos es pequeña, y variable, y es difícil que pueda predecir quien podría progresar hacia la enfermedad de Parkinson motora.

No identificamos una reducción en los valores del SBR en los portadores de la mutación de LRRK2 asintomática

en comparación con los controles sanos como se informó en otros grupos.^{9,12,17,18} Esta discrepancia en los hallazgos se podría atribuir a la diferencia en las características demográficas de las cohortes, la predominancia de los portadores con la mutación G2019 u otros factores a ser determinados por un seguimiento longitudinal. El tamaño de nuestra cohorte fue sustancialmente más grande que otros informados con anterioridad. Inesperadamente, los portadores de la mutación en GBA sin manifestaciones tuvieron valores más altos del SBR en todas las regiones estriales en comparación con los controles sanos y los portadores de la mutación LRRK2 sin síntomas; este aumento no se observó en la cohorte LRRK2. Este hallazgo podría representar una regulación hacia arriba compensatoria de la captación del trazador en los primeros estadios del proceso degenerativo. Esta hipótesis está respaldada por datos en primates no humanos que muestran un aumento en la unión del DAT en monos tratados con α -sinucleína administrada vía virus adeno-asociados (AAV; Kordower, J, Rush Centro Médico Universitario, IL, EE.UU.) y roedores tratados con AAV que muestran depósitos de sinucleína antes de la aparición de pérdida neuronal.¹⁹ Aún resta determinar los factores biológicos que generan una potencial regulación hacia arriba de la unión del DAT en portadores de GBA sin manifestaciones y no en mutaciones de LRRK2. Un hallazgo similar de fijación estriatal aumentada significativamente se informó en portadores asintomáticos de la mutación en 22q11.2 relacionada con un mayor riesgo de la enfermedad de Parkinson asociado con la edad.²⁰ Este estudio usó un radiotrazador dirigido al radio-ligando del transportador vesicular de monoaminas e informó solo datos transversales. Alternativamente, la regulación hacia arriba podría resultar de la interrupción de la liberación de dopamina antes de la pérdida de terminales dopaminérgicas. La reducción de la dopamina sináptica podría llevar a una disminución de la ocupación de los transportadores de dopamina, contribuyendo a una falsa estimación de la unión del DAT. La liberación anormal de dopamina se ha mostrado en modelos de ratones transgénicos con GBA.²¹ El seguimiento longitudinal de nuestra y otras cohortes de portadores sin síntomas es importante para dilucidar la progresión del déficit de DAT en estos grupos.

Otra fortaleza de estos datos es la determinación paralela de portadores de mutaciones en GBA y LRRK2 sin manifestaciones con el mismo campo de actividades (todos tuvieron las mismas evaluaciones bajo el mismo protocolo). Hay escasez de datos que comparen a los portadores de mutaciones en LRRK2 y GBA sin síntomas.²²⁻²⁵ Hasta donde conocemos, solo un estudio previo evaluó la presencia de características premotoras en la enferme-

dad de Parkinson en cohortes con mutaciones en GBA y LRRK2 y no identificó una mayor prevalencia de síntomas prodrómicos que en la enfermedad de Parkinson esporádica, si bien fue un análisis retrospectivo y no incluyó grupos de control sanos.²⁴ Otros estudios anteriores se han enfocado mucho en las características de imágenes de los portadores sin manifestaciones.^{10,11,18,25}

Se ha informado que los portadores de mutación en GBA con enfermedad de Parkinson tienen mayor incidencia de disfunción cognitiva, hiposmia y RBD, lo cual sugiere una progresión potencialmente rápida y una patología generalizada.^{15,26,27} Sin embargo, la línea temporal sigue sin ser clara. Basado en los puntajes MOCA, aunque la prevalencia de la disfunción cognitiva fue superior en los portadores de mutaciones en GBA sin manifestaciones que en los controles sanos de nuestro estudio, no identificamos una mayor prevalencia de hiposmia, RBD o somnolencia en esa cohorte, lo cual sugiere que esos cambios ocurren más adelante en la progresión de la patología de la enfermedad de Parkinson y podría proporcionar una ventana de oportunidad para una intervención temprana. Adicionalmente, la cohorte de GBA tuvo predominancia de la mutación N370S, que es una mutación más leve de GBA (ej.: tiene manifestaciones de la enfermedad de Parkinson menos severas que otras mutaciones en GBA) y podría no producir una progresión más rápida que la progresión de la enfermedad de Parkinson idiopática. Las cohortes G2019S (LRRK2) suelen presentar informes con menos discapacidad y una progresión de la enfermedad más lenta que la enfermedad de Parkinson esporádica. Nuestro análisis identificó a la hiposmia como la única característica clínica diferente entre las cohortes de portadores de mutaciones de GBA y LRRK2 sin síntomas, con una inesperada mayor prevalencia de la hiposmia en la cohorte de LRRK2 en comparación con la GBA. Existe una evidencia creciente de la prevalencia de la mutación en GBA en pacientes con RBD.^{14,16} Los puntajes de RBD se mantuvieron iguales en los portadores con mutaciones en GBA sin síntomas en comparación con los controles sanos, y en portadores de GBA sin síntomas comparados con los que poseen mutaciones en LRRK2. Lo mismo informaron Beavan y colegas¹⁵ respecto a los datos iniciales en portadores de mutaciones en GBA sin manifestaciones; sin embargo, el RBD aumentó significativamente en un seguimiento de dos años. El seguimiento longitudinal de la cohorte y de los participantes que desarrollan la enfermedad de Parkinson será esencial para evaluar si la hiposmia y el RBD ocurren a medida que los participantes se acercan a la fenotipo conversión.

La exploración del DAT anormal se ha usado para enriquecer a las cohortes hiposmías y mostró una predicción

exitosa de la fenotipo conversión a enfermedad de Parkinson en 4 años.^{7,28} Aún falta determinar si el subconjunto de portadores sin manifestaciones con déficit de DAT tendrán un curso longitudinal distinto. Estos datos se están recolectando.

Ambas cohortes de portadores sin síntomas carecen de la predominancia masculina vista en cohortes de enfermedad de Parkinson esporádica. Esto es consistente con los datos informados previamente en pacientes con mutaciones en LRRK2 y GBA en comparación con la enfermedad de Parkinson esporádica.^{24,29} Considerando que nuestros participantes son portadores sin síntomas, aún falta determinar si esta distribución según sexo persistirá en el subconjunto de participantes que desarrollan enfermedad de Parkinson. La biología acerca de la predominancia masculina de la enfermedad de Parkinson no se ha establecido bien pero tal carencia podría señalar que el efecto genético precede al sexo.

Este análisis tiene varias limitaciones. La cohorte de portadores asintomáticos se inscribió mediante diferentes métodos para el grupo de LRRK2 (inscripción en el centro local focalizando principalmente en los miembros de la familia de pacientes de la comunidad judía ashkenazi con enfermedad de Parkinson conocida por el centro e inscripción centralizada) y el grupo de GBA (inscripción centralizada principalmente). Este cambio en los métodos podría ser el responsable de la diferencia en el porcentaje de exploraciones con déficit de DAT. Los portadores de mutaciones de LRRK2 (predominantemente G2019S) y GBA (predominantemente N370S) asintomáticos representan las mutaciones seleccionadas de ambos genes, lo cual aumenta nuestra capacidad para entender el efecto de estas mutaciones, pero limita las conclusiones generales de ambas mutaciones.

Un porcentaje sustancial de portadores de mutaciones en LRRK2 y en GBA no tuvieron valores SBR de exploración del DAT (22 % y 33 %, respectivamente) al momento del congelamiento de datos, lo cual podría afectar al análisis y las conclusiones aunque no se observó ninguna diferencia en los valores demográficos iniciales entre los subconjuntos con valores de SBR del transportador DAT en comparación a los que no los poseen. A pesar de los datos faltantes, hasta donde sabemos, este estudio continúa siendo el de la cohorte más grande de portadores sin manifestaciones que se haya informado con resultados de imágenes del DAT. A medida que se consigan datos, los futuros análisis longitudinales incluirán un conjunto completo de datos de SBR del transportador DAT.

Como se analizó, los mayores puntajes en la escala MDS-UPDRS en ambas cohortes de portadores sin síntomas podrían deberse al sesgo de los investigadores quie-

nes, en la mayoría de los casos, estaban al tanto del estado genético de los participantes. Lo mismo podría suceder respecto de los resultados informados por los pacientes. Sin embargo, la consistencia de los hallazgos en múltiples dominios sugiere un resultado determinado biológicamente más que un sesgo de evaluación. Este análisis no incluye datos del fluido espinal o marcadores biológicos sanguíneos ya que los análisis de estos datos no estaban totalmente disponibles al momento de la elaboración de este documento y serán informados en publicaciones futuras.

Finalmente, reconocemos que estos datos solo informan observaciones iniciales y que el seguimiento longitudinal es muy importante para confirmar estos hallazgos y evaluar la hipótesis de que es posible predecir a aquellos que están en riesgo de desarrollar síntomas motores de la enfermedad de Parkinson durante el estado prodrómico. El estudio PPMI se compromete a realizar un extenso seguimiento longitudinal de estos individuos y a informar estos datos cuando estén disponibles.

Informamos las características clínicas y de imagen iniciales de portadores sin manifestaciones con las dos mutaciones genéticas más comunes de la enfermedad de Parkinson, en LRRK2 y GBA. Ambas cohortes muestran diferencias significativas en distintas variables clínicas en comparación con controles sanos pese a una pequeña proporción de portadores sin manifestaciones con déficit de DAT. Es de interés comentar que los portadores de mutaciones en GBA sin síntomas muestran un aumento en el SBR del transportador DAT, lo cual sugiere que algún aumento compensatorio en el DAT podría ocurrir en la etapa prodrómica temprana. Estos resultados proporcionan otra justificación para hacer foco en los portadores sin manifestaciones como potenciales cohortes para futuras intervenciones de modificación de la enfermedad.

Los datos longitudinales en la evolución de las características clínicas y biológicas de ambas cohortes de portadores asintomáticos serán esenciales para definir las características tempranas que predicen la fenotipo final de la enfermedad de Parkinson.

Colaboradores

TS, LU, HR, CSC, ASid, JQT, ASin, DG, TF, KP, DW, BM, CMT, KK, LMC y KM realizaron el borrador y revisaron el manuscrito (incluida la redacción médica). TS, CSC, ASid, JS, ASin, DW, BM, CMT, KM, LMC y KM idearon y diseñaron el estudio. TF, DW, BM y CMT supervisaron y coordinaron el estudio. LU, CSC, JS, AWT y DT consiguieron los datos. JS y AWT manejaron los datos. TS, LU, HR, CC-G, CSC, ASid, JQT, LMS, DG, DW, BM, CMT, KK, LMC, AR, SJH, SB y KM analizaron o interpretaron los datos. CSC, LU, HR y CC-G realizaron los análisis estadísticos y LU, HR y CC-G realizaron las figuras.

Declaración de interés

CSC informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio; subvenciones del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y

la Sangre; y honorarios personales de la Fundación Michael J. Fox, independientes del trabajo en cuestión. KK informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio; subvenciones del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares y el Centro Nacional de Ciencias Traslacionales Avanzadas; y honorarios personales de Clintrex y Hoover Brown, independientes del trabajo en cuestión. KM informa propiedad parcial de Invicro, honorarios personales de la Fundación Michael J. Fox, Roche, Proclara, GEHC, Deanli, Prevail, Lysosomal Therapeutics, Takeda, Lundbeck, UCB, Invicro, Inhibikase y Cerapir, independientes del trabajo en cuestión. BM informa honorarios personales de la Fundación Michael J. Fox y ser miembro del comité eSC del estudio de la Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson, durante la conducción del estudio. WP informa honorarios personales de AbbVie, Affris, Allergan, AstraZeneca, BIAL, Biogen, Boston Scientific, Britannia, Intec, Ipsen, Lundbeck, Merz, Neuroderma, Novartis, Orion, Pharma, Roche, Prexton, Teva, Takeda, UCBm y Zambon. KP informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio; subvenciones de AztraZeneca y Sanofi; y honorarios personales de Allergan y Curasen, independientes del trabajo en cuestión. JS informa propiedad parcial y trabajo de consultoría de iNVICRO; y trabajo de consultoría de Biogen, Roche y Life Molecular Imaging, independientes del trabajo en cuestión. LS informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio. CT informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio; subvenciones de la Fundación Parkinson, Gateway LLC, Roche/Genentech, Parkinson Study Group; subvenciones y honorarios personales de Biogen Idec, honorarios personales de Acorda, Adamas Therapeutics, Voyager Therapeutics, Intec Pharma, Grey Matter, 23andme, Neurocrine Biosciences y CNS ratings, independientes del trabajo en cuestión. AT informa subvenciones de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio. DW informa un respaldo salarial por su desempeño en el Comité de Dirección de la Fundación Michael J. Fox, durante la conducción del estudio.

Investigadores de la PPMI

Comité de Dirección: Vanessa Arnedo, Adrienne Clark, Mark Fraiser, Catherine Kopil, Sohini Chowdhury y Todd Sherer (Fundación Michael J. Fox para la Investigación de la Enfermedad de Parkinson, Nueva York, NY, EE.UU.).

Centros principales del estudio: Nichole Daegele, Christina Salerno (Instituto de Trastornos Neurodegenerativos, New Haven, CT, EE.UU.); Cynthia Casaceli, Ray Dorsey, Renee Wilson y Sugi Mahes (Centro de Coordinación de Ensayos Clínicos, Universidad de Rochester, Rochester, NY, EE.UU.); Karen Crawford (Laboratorio de Neuroimágenes (LONI), Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE.UU.); Paola Casalin, Giulia Malferrari (BioRep, Milán, Italia); Mali GaniWeisz, Avi Orr-Urtreger (Centro Médico Tel Aviv, Tel Aviv, Israel); Thomas Montine (Universidad de Stanford, Stanford, CA, EE.UU.); y Chris Baglieri, y Amanda Christini (Blackfynn, Filadelfia, PA, EE.UU.).

Investigadores de los centros: David Russell (Instituto de Trastornos Neurodegenerativos, New Haven, CT, EE.UU.); Nabila Dahodwala (Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE.UU.); Nir Giladi (Centro Médico Tel Aviv, Tel Aviv, Israel); Stewart Factor (Universidad de Medicina Emory, Atlanta, GA, EE.UU.); Penelope Hogarth (Universidad de Ciencia y Salud de Oregón, Portland, OR, EE.UU.); David Standeert (Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE.UU.); Robert Hauser (Universidad del Sur de Florida, Tampa, FL, EE.UU.); Joseph Jankovic (Escuela de Medicina Baylor, Houston, TX, EE.UU.); Marie Saint-Hilaire (Universidad de Boston, Boston, MA, EE.UU.); Irene Richard (Universidad de Rochester, Rochester, NY, EE.UU.); David Shprecher (Instituto de Investigación Banner, Sun City, AZ, EE.UU.); Hubert Fernandez (Clínica Cleveland, Cleveland, OH, EE.UU.); Katrina Brockmann (Universidad de Tuebingen, Tuebingen, Alemania); Liana Rosenthal (Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE.UU.); Paolo Barone (Universidad de Salerno, Salerno, Italia); Alberto Espay (Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE.UU.); Dominic Rowe (Universidad Macquarie, Sydney, Australia); Karen Marder (Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EE.UU.); Anthony Santiago (Instituto de Parkinson, Sunnyvale, CA, EE.UU.); Shu-Ching Hu (Universidad de Washington, Seattle WA, EE.UU.); Stuart Isaacson (Centro de Trastornos de Movimientos y Enfermedad de Parkinson de Boca Ratón, Boca Ratón, FL, EE.UU.); Jean-Christophe Corvol (Hospital Pitié-Salpêtrière, París, Francia); Javier Ruiz Martínez (Hospital Donostia, San Sebastián, España); Eduardo Tolosa (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España); Yen Tai (Colegio Imperial de Londres, Londres, RU) y Marios Politis (Colegio del Rey de Londres, Londres, RU).

Coordinadores: Debra Smejd, Linda Rees (Instituto de Trastornos Neurodegenerativos, New Haven, CT, EE.UU.); Karen Williams (Universidad de Iowa, Iowa City, IA, EE.UU.); Farah Kausar (Universidad de California, San Francisco, CA, EE.UU.); Karen Williams (Universidad del Noroeste, Chicago, IL, EE.UU.); Whitney Richardson (Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE.UU.); Diana Willeke (Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Alemania); Shawnees Peacock (Universidad de California, San Diego, CA, EE.UU.); Barbara Sommerfeld (Universidad de Medicina Emory, Atlanta, GA,

EE.UU.); Alison Freed (Universidad de Ciencia y Salud de Oregon, Portland, OR, EE.UU.); Katrina Wakeman (Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE.UU.); Courtney Blair (Universidad del Sur de Florida, Tampa, FL, EE.UU.); Stephanie Guthrie (Colegio de Medicina Baylor, Houston, TX, EE.UU.); Leigh Harrell (Universidad del Sur de Florida, Tampa, FL, EE.UU.); Christine Hunter (Colegio de Medicina Baylor, Houston, TX, EE.UU.); Cathi-Ann Thomas, Raymond James (Universidad de Boston, Boston, MA, EE.UU.); Grace Zimmerman (Universidad de Rochester, Rochester, NY, EE.UU.); Victoria Brown (Instituto de Investigación Banner, Sun City, AZ, EE.UU.); Jennifer Mule (Clínica Cleveland, Cleveland, OH, EE.UU.); Ella Hilt (Universidad de Tuebingen, Tuebingen, Alemania); Kori Ribb (Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE.UU.); Susan Ainscough (Universidad de Salerno, Salerno, Italia); Misty Wethington (Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE.UU.); Madelaine Ranola (Universidad Macquarie, Sydney, Australia); Helen Mejia Santana (Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EE.UU.); Juliana Moreno (Universidad de Washington, Seattle WA, EE.UU.); Deborah Raymond (Centro Médico Beth Israel, Nueva York, NY, EE.UU.); Krista Speketer (Universidad de Washington, Seattle, WA, EE.UU.); Lisbeth Carvajal (Centro de Trastornos de Movimiento y Enfermedad de Parkinson de Boca Ratón, Boca Ratón, FL, EE.UU.); Stephanie Carvalo (Hospital Pitie-Salpetriere, París, Francia); Ioana Croitoru (Hospital Donostia, San Sebastián, España); Alicia Garrido (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España); Laura Marie Payne (Colegio Imperial de Londres, Londres, RU). Comité de Asesoría Científica e industrial: Veena Viswanth, Lawrence Severt (Allergan, Dublin, Irlanda); Maurizio Facheris, Holly Soares (Abbvie, North Chicago, IL, EE.UU.); Mark A Mintun (Avid Radiopharmaceuticals, Inc., Filadelfia, PA, EE.UU.); Jesse Cedarbaum (Biogen Idec, Cambridge, MA, EE.UU.); Peggy Taylor (BioLegend, Dedham, MA); Kevin Biglan (Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN, EE.UU.); Emily Vandenbroucke, Zulfiqar Haider Sheikh (GE Healthcare, Princeton, NJ, EE.UU.); Baris Bingol (Genentech, San Francisco, CA, EE.UU.); Tanya Fischer, Pablo Sardi, Remi Forrat (Genzyme Sanofi, Cambridge MA, EE.UU.); Alastair Reith (GlaxoSmithKline, Brentford, RU); Jan Egebjerg, Gabrielle Ahlberg Hillert (H Lundbeck A/S, Copenhagen, Dinamarca); Barbara Saba (Institut de Recherches Internationales Servier, Neuilly-sur-Seine, Francia); Chris Min (Merck and Co, Kenilworth, NJ, EE.UU.); Robert Umek (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD, EE.UU.); Joe Mather (Pfizer Inc, Cambridge, MA, EE.UU.); Susan De Santi (Piramal Group, Mumbai, India); Anke Post, Frank Boess, Kirsten Taylor (F Hoffmann-La Roche Limited, Basel, Suiza); Igor Grachev (Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel); Andreja Avbersek, Pierandrea Muglia (UCB Pharma, Bruselas, Bélgica) Kaplana Merchant (TransThera Consulting, Portland, OR, EE.UU.); Johannes Tauscher (Takeda, Osaka, Japón).

Reconocimientos

La Iniciativa sobre los Marcadores en la Progresión del Parkinson (una colaboración público-privada) está financiada por la Fundación Michael J. Fox para la Investigación de la Enfermedad de Parkinson y socios fundadores, incluidos AbbVie, Allergan, Avid Radiopharmaceuticals, Biogen, BioLegend, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Denali, GE Healthcare, Genentech, GlaxoSmithKline, Lilly, Lundbeck, Merck, Meso Scale Discovery, Pfizer, Piramal, Prevail Therapeutics, Roche, Sanofi Genzyme, Servier, Takeda, Teva, UCB, Verily, Voyager Therapeutics y Golub Capital. Los datos usados para la preparación de este artículo se obtuvieron de la base de datos de la Iniciativa sobre los Marcadores para la Progresión del Parkinson (PPMI) (www.ppmi-info.org/ data). Para obtener información actualizada del estudio, visitar www.ppmi-info.org.

Referencias bibliográficas

- Berg D, Adler CH, Bloem BR, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33: 1643-46.
- Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419-31.
- Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease—state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (suppl 1): S23-28.
- Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* 2011; 95: 629-35.
- Marek K, Chowdhury S, Siderowf A, et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI)—establishing a PD biomarker cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5: 1460-77.
- Foroud T, Smith D, Jackson J, et al. Novel recruitment strategy to enrich for LRRK2 mutation carriers. *Mol Genet Genomic Med* 2015; 3: 404-12.
- Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology* 2014; 83: 1739-46.

- Mirelman A, Alcalay RN, Saunders-Pullman R, et al. Nonmotor symptoms in healthy Ashkenazi Jewish carriers of the G2019S mutation in the LRRK2 gene. *Mov Disord* 2015; 30: 981-86.
- Pont-Sunyer C, Tolosa E, Caspell-García C, et al. The prodromal phase of leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson disease: clinical and imaging studies. *Mov Disord* 2017; 32: 726-38.
- Sierra M, Martínez-Rodríguez I, Sánchez-Juan P, et al. Prospective clinical and DaT-SPECT imaging in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89: 439-44.
- Artzi M, Even-Sapir E, Lerman Shacham H, et al. DaT-SPECT assessment depicts dopamine depletion among asymptomatic G2019S LRRK2 mutation carriers. *PLoS One* 2017; 12: e0175424.
- Bergareche A, Rodríguez-Oroz MC, Estanga A, et al. DAT imaging and clinical biomarkers in relatives at genetic risk for LRRK2 R1441G Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 335-43.
- Mirelman A, Saunders-Pullman R, Alcalay RN, et al. Application of the Movement Disorder Society prodromal criteria in healthy G2019S-LRRK2 carriers. *Mov Disord* 2018; 33: 966-73.
- Barber TR, Lawton M, Rolinski M, et al. Prodromal Parkinsonism and neurodegenerative risk stratification in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2017; published online May. DOI:10.1093/sleep/zsx071.
- Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a GBA mutation-positive cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 201-08.
- Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, et al. GBA mutations are associated with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 941-45.
- Vilas D, Ispierto L, Alvarez R, et al. Clinical and imaging markers in premotor LRRK2 G2019S mutation carriers. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1170-76.
- Wile DJ, Agarwal PA, Schulzer M, et al. Serotonin and dopamine transporter PET changes in the premotor phase of LRRK2 parkinsonism: cross-sectional studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 351-59.
- Koprach JB, Johnston TH, Huot P, Reyes MG, Espinosa M, Brotchie JM. Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alpha-synuclein. *PLoS One* 2011; 6: e17698.
- Butcher NJ, Marras C, Pondal M, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain* 2017; 140: 1371-83.
- Ginns EI, Mak SK, Ko N, et al. Neuroinflammation and alpha-synuclein accumulation in response to glucocerebrosidase deficiency are accompanied by synaptic dysfunction. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 152-62.
- Bregman N, Thaler A, Mirelman A, et al. A cognitive fMRI study in non-manifesting LRRK2 and GBA carriers. *Brain Struct Funct* 2017; 222: 1207-18.
- Chahine LM, Urbe L, Caspell-García C, et al. Cognition among individuals along a spectrum of increased risk for Parkinson's disease. *PLoS One* 2018; 13: e0201964.
- Liu SY, Zheng Z, Gu ZQ, et al. Prevalence of pre-diagnostic symptoms did not differ between LRRK2-related, GBA-related and idiopathic patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 57: 72-76.
- Thaler A, Kliper E, Maidan I, et al. Cerebral imaging markers of GBA and LRRK2 related Parkinson's disease and their first-degree unaffected relatives. *Brain Topogr* 2018; 31: 1029-36.
- Lerche S, Schulte C, Srijles K, et al. Cognitive impairment in Glucocerebrosidase (GBA)-associated PD: not primarily associated with cerebrospinal fluid Abeta and Tau profiles. *Mov Disord* 2017; 32: 1780-83.
- Yahalom G, Greenbaum L, Israeli-Korn S, et al. Carriers of both GBA and LRRK2 mutations, compared to carriers of either, in Parkinson's disease: risk estimates and genotype-phenotype correlations. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 62: 179-184.
- Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Conversion to Parkinson disease in the PARS hypoxic and dopamine transporter-deficit prodromal cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 933-40.
- Gan-Or Z, Leblond CS, Mallett V, Orr-Urtreger A, Dion PA, Rouleau GA. LRRK2 mutations in Parkinson disease: a sex effect or lack thereof? A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 778-82.
- Pavon JM, Whitton HE, Okun MS. Parkinson's disease in women: a call for improved clinical studies and for comparative effectiveness research. *Maturitas* 2010; 65: 352-58.

Enfermedades neurológicas en China 3



La demencia en China: epidemiología, tratamiento clínico y adelantos en la investigación

Longfei Jia, Meina Quan, Yue Fu, Tan Zhao, Yan Li, Cuibai Wei, Yi Tang, Qi Qin, Fen Wang, Yuchen Qiao, Shengliang Shi, Yan-Jiang Wang, Yifeng Du, Jiewen Zhang, Junjian Zhang, Benyan Luo, Qiumin Qu, Chunkui Zhou, Serge Gauthier, Jianping Jia, para el Grupo del Proyecto sobre la Situación de la Demencia en China*

China tiene la mayor población de pacientes con demencia del mundo, lo cual impone una pesada carga sobre el público y los sistemas sanitarios. En China se han llevado a cabo más de 100 estudios epidemiológicos sobre la demencia, pero las estimaciones de la prevalencia y la incidencia no son uniformes por el uso de distintos métodos de muestreo. Pese a la mejora en el acceso a los servicios de salud, aún es habitual el diagnóstico y tratamiento insuficiente, sobre todo en las zonas rurales. El gobierno chino lanzó una nueva política para aumentar los centros asistenciales para ciudadanos mayores de 65 años, pero la mayoría de los pacientes con demencia aún reciben atención en el domicilio. En China se usan mucho los medicamentos occidentales para los síntomas de la demencia, pero muchas personas eligen medicamentos chinos aunque hay pocos datos que respaldan su eficacia. La cantidad de ensayos clínicos sobre medicamentos chinos y occidentales ha aumentado en forma considerable por el avance en la investigación de nuevos fármacos contra la demencia, pero son escasos los estudios internacionales multicéntricos. Es necesario trabajar con miras a instaurar un sistema nacional de capacitación destinado a profesionales de la salud para mejorar la atención de la demencia y a forjar relaciones globales de colaboración para prevenir y curar esta enfermedad.

Introducción

La demencia es una causa principal de discapacidad en mayores de 65 años en todo el mundo, incluida China¹⁻³. La cantidad de pacientes con demencia en China representa aproximadamente el 25% de la población total mundial con demencia⁴, lo cual plantea un enorme desafío para los responsables de formular políticas, los profesionales de la salud y los familiares. Como respuesta, durante los últimos 10 años, el gobierno chino y las organizaciones dedicadas a la demencia han puesto en práctica una serie de planes, que culminan en el 13° Plan Quinquenal para tratar esta enfermedad, cuyas versiones anteriores han mejorado el acceso de pacientes con demencia a los servicios de salud. En particular, el programa nacional de capacitación de médicos especialistas en demencia, la aplicación de nuevas guías sobre demencia^{5,6} y la mayor disponibilidad de tecnologías de neuroimágenes, entre ellas IRM y TEP⁷, han permitido un diagnóstico más precoz y preciso de pacientes a quienes antes podría haberse diagnosticado mal o pasado por alto. Sin embargo, el éxito de estos adelantos difiere entre las zonas urbanas y rurales de China. En las zonas rurales, a los pacientes por lo general les cuesta acceder a servicios de salud (por ejemplo, especialistas en demencia, clínicas de la memoria y estudios por imágenes) a diferencia de los pacientes

de zonas urbanas⁸. Además, los adelantos en tecnología y métodos diagnósticos han provocado cambios en los criterios diagnósticos⁹⁻¹¹, lo cual puede afectar la precisión de los estudios epidemiológicos y los resultados de ensayos clínicos realizados antes de los cambios en los criterios diagnósticos. Desde la década de 1990 se hicieron más de 100 estudios epidemiológicos en China que representaron un gran aporte a los conocimientos en materia de prevalencia e incidencia de la demencia¹²⁻¹⁴. No obstante, otros aspectos de la enfermedad siguen sin quedar claros y podrían limitar cuánto se comprende de la enfermedad desde una perspectiva nacional.

En este Análisis ponemos de relieve la epidemiología, la carga económica, el sistema de servicios de salud y los ensayos clínicos respecto de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en China. También analizamos si los medicamentos chinos tienen eficacia potencial contra la demencia y, a partir del avance y los problemas que hay hasta la fecha, proponemos prioridades futuras con respecto a la atención de pacientes con demencia para los encargados de formular políticas, médicos e investigadores de China y de todo el mundo. Este Análisis no incluirá otros tipos de demencia, como la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia por enfermedad de Parkinson, porque en general no se contaba con los datos.

Lancet Neurol 2020; 19: 81-92

Publicado Online
el 4 de septiembre de 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30290-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30290-X)

Este es el tercero de una *Serie* de cuatro artículos sobre enfermedades neurológicas en China

*Los integrantes del grupo de estudio se enumeran al final del artículo

Centro de Innovación sobre Trastornos Neurológicos, Departamento de Neurología, Hospital Xuanwu, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing, China (Prof. J Jia MD, L Jia MD, M Quan MD, Y Fu MD, T Zhao MD, Y Li MS, C Wei MD, Y Tang MD, Q Qin MD, F Wang MD, Y Qiao BS); Laboratorio Principal de Trastornos Cognitivos Geriátricos de Beijing, Beijing, China (Prof. J Jia); Centro Clínico para la Enfermedad Neurodegenerativa y la Disminución de la Memoria, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing, China (Prof. J Jia); Centro de la Enfermedad de Alzheimer, Instituto de Trastornos Cerebrales de Beijing, Beijing, China (Prof. J Jia); Departamento de Neurología, Segundo Hospital Afiliado a la Universidad de Medicina de Guangxi, Nanning, China (Prof. S Shi MD); Departamento de Neurología y Centro de Neurociencia Clínica, Hospital Daping, Tercera Universidad Médica Militar, Chongqing, China (Prof. Y J Wang MD); Departamento de Neurología, Hospital Provincial de Shandong Afiliado a la Universidad de Shandong, Jinan, China (Prof. Y Du MD); Departamento de Neurología, Hospital Popular Provincial de Henan, Hospital Popular Universitario de Zhengzhou, Zhengzhou, China (Prof. Ji Zhang MD); Departamento de Neurología, Hospital Zhongnan, Universidad de Wuhan, Wuhan, China (Prof.

Ju Zhang MD); Departamento de Neurología, Primer Hospital Afiliado, Universidad de Zhejiang, Hangzhou, China (Prof. B Luo MD); Departamento de Neurología, Primer Hospital Afiliado a la Universidad de Xi'an Jiaotong, Xi'an, China (Prof. Q Qu MD); Departamento de Neurología, Primer Hospital Escuela de la Universidad de Jilin, Changchun, China (Prof. C Zhou MD); y Departamentos de Neurología y Neurocirugía, y Departamento de Psiquiatría, Centro McGill para Estudios en Envejecimiento, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá (Prof. S Gauthier MD)

Correspondencia a: Prof. Jianping Jia, Innovation Center for Neurological Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
jip@cmmu.edu.cn

Véase más sobre el 13° Plan Quinquenal en <http://www.cncaprc.gov.cn/contents/2/179240.html>

Para consultar el apéndice, solicitar a info@consultpharma.com.ar

Epidemiología Prevalencia

Durante la última década, muchos estudios se centraron en la prevalencia de la demencia en China (apéndice, págs. 3–8). Una investigación realizada en 1990 indicó que la prevalencia de la demencia era del 4,60% y la de la enfermedad de Alzheimer del 2,99% en mayores de 65 años¹⁵. En 2005 se registró que la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer era del 3,5% a partir de una investigación poblacional con una muestra grande en cuatro regiones (con zonas rurales y urbanas)¹⁶. Desde entonces se llevaron a cabo muchos estudios, pero los resultados demostraron un amplio espectro de prevalencia de la demencia, del 5,0% al 7,7% en el caso de mayores de 60 años y del 2,0% al 13,0% en mayores de 65 años^{17–24}. Sin embargo, muchos de esos estudios se realizaron en una sola región con muestras pequeñas y podrían no reflejar la verdadera epidemiología. Se realizaron dos estudios multirregionales con muestras de gran tamaño, el primero en 2014²⁵ y el segundo en 2019²⁶. Los estudios demostraron que la prevalencia de la demencia era del 5,14% (IC 95%, 4,71–5,57) en 2014²⁵ y del 5,60% (3,50–7,60) en 2019²⁶ en personas mayores de 65 años. Un metanálisis de 96 estudios observacionales, publicado en 2018, arrojó que la prevalencia ge-

neral de la demencia en los chinos mayores de 60 años era del 5,30% (4,30–6,30)¹³. La prevalencia de la demencia y la enfermedad de Alzheimer resultó considerablemente superior en las poblaciones rurales que en las urbanas (6,05% vs. 4,40% en el caso de la demencia y 4,25% vs. 2,44% en el de la enfermedad de Alzheimer), probablemente por el inferior nivel de educación en las regiones rurales²⁵. La edad y el sexo también afectan la prevalencia de la demencia^{12,25,27}. Una revisión sistemática de 75 estudios observacionales, publicada en 2013, reveló que la prevalencia de la demencia se había duplicado a intervalos de 5 años (desde la edad de 55 a la de 99 años) y era mayor en las mujeres que en los varones (la relación entre mujeres y varones era de 1,65)¹². La diferencia de sexo en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer era incluso superior (la relación entre mujeres y varones era de 2,37)¹², lo cual puede deberse a diferencias hormonales y a factores de desarrollo cerebral^{28,29}. La cantidad de pacientes con demencia también varía entre distintas zonas geográficas: la prevalencia de la demencia es del 5,5% en el norte de China, del 5,2% en el centro de China, del 4,8% en el sur de China y del 7,2% en el oeste de China, tras ajustar por la variación metodológica, según un metanálisis publicado en 2018 (figura 1)¹³. Más aún, el Informe Mundial sobre la Enfermedad de Alzheimer (2015)³⁰ indicó que la prevalencia de la demencia en China (estimada en 6,19%) es similar a la de la mayor parte del mundo (5,50–7,00%), pero es mayor que la prevalencia en África subsahariana (5,47%) y en Europa central (5,18%), y menor que la registrada en América Latina (8,41%) y el sudeste asiático (7,64%) en pacientes mayores de 60 años³⁰. Las diferencias en la prevalencia mundial pueden explicarse por la diferencia de años de vida en casos de demencia, factores de riesgo ambientales y factores genéticos, y la mortalidad antes de la aparición de la demencia³¹. Es más, la heterogeneidad en cuanto a métodos de investigación, entre ellos el uso de distintos criterios diagnósticos, puede afectar los resultados en relación con la prevalencia de la demencia^{32,33}. Así, se necesita seguir investigando con un método uniforme de diagnóstico de la demencia para confirmar la prevalencia de la enfermedad.

En China se han hecho pocos estudios multicéntricos de gran escala sobre la prevalencia del deterioro cognitivo leve durante los últimos 10 años (apéndice, págs. 3–8). Entre 2009 y 2015, seis estudios que utilizaron distintos criterios diagnósticos demostraron una prevalencia del deterioro cognitivo leve que osciló del 9,70% al 23,30% en chinos^{20,34–38}. Estos estudios se practicaron en una sola región y no representaron la



Figura 1: Prevalencia de la demencia en mayores de 60 años en China¹³

En el estudio no se incluyeron datos de Jilin, Mongolia Interior, Tibet, Qinghai ni Yunnan¹³. La línea roja marca la frontera entre las distintas regiones de China. No había datos de prevalencia en Hong Kong y Taiwán para este grupo de edad (≥60 años).

prevalencia del deterioro cognitivo leve a escala nacional. Posteriormente, un estudio en múltiples regiones, que incluyó tanto zonas urbanas como rurales, registró que la prevalencia del deterioro cognitivo leve era del 17,9% en zonas urbanas, del 25,1% en zonas rurales y del 20,8% en mayores de 65 años de todas las regiones³⁹. Los subtipos de deterioro cognitivo leve de origen vascular fueron los más frecuentes (42%), seguidos de deterioro cognitivo leve provocado por enfermedad de Alzheimer prodrómica (29,5%). La fortaleza de este informe radicó en la clasificación de pacientes con deterioro cognitivo leve según la causa de la enfermedad, lo cual puso de relieve que las intervenciones con respecto a los factores de riesgo vascular son de vital importancia para prevenir el deterioro cognitivo. La prevalencia del deterioro cognitivo leve fue del 12,7% en mayores de 60 años⁴⁰ y de 14,5% en mayores de 55 años en dos metanálisis⁴¹. La prevalencia del deterioro cognitivo leve aumentó en forma progresiva a menor nivel de educación, fue mayor en mujeres que en varones y superior en zonas rurales que en zonas urbanas³⁹⁻⁴¹.

Incidencia

Pocos estudios investigaron la incidencia de la demencia y el deterioro cognitivo leve en China (apéndice, págs. 3-8). La incidencia de la demencia en personas mayores de 65 años fue de entre 17,7⁴² y 24,0⁴³ por cada 1000 años-persona empleando el mismo criterio que el del Grupo de Investigación sobre la Demencia 10/66 en dos estudios. En 2013, una revisión sistemática de 13 estudios de incidencia reveló que la incidencia de la demencia era de 9,87 por cada 1000 años-persona, la incidencia de la enfermedad de Alzheimer era de 6,25 por cada 1000 años-persona y la incidencia de la demencia vascular era de 2,42 por cada 1000 años-persona en el caso de mayores de 60 años¹². En un estudio multi-regional realizado en 2016 (aplicando los criterios del DSMIV para el diagnóstico de la demencia, los criterios de NINCDSADRDA sobre la enfermedad de Alzheimer y los criterios de NINDSAIREN sobre la demencia vascular), la incidencia de la demencia fue de 12,14 por cada 1000 años-persona, de 8,15 por cada 1000 años-persona en el caso de la enfermedad de Alzheimer y de 3,13 por cada 1000 años-persona en el caso de la demencia vascular en mayores de 65 años¹⁴. Varios estudios demostraron que la incidencia de la demencia aumentaba a partir de los 65 años por edades y que es mayor en mujeres que en varones (apéndice, pág. 9)^{14,43,44}. Además, un informe publicado en 2016 comprobó que la incidencia de la demencia era mayor en zonas rurales que en zonas urbanas y superior en el norte que en el

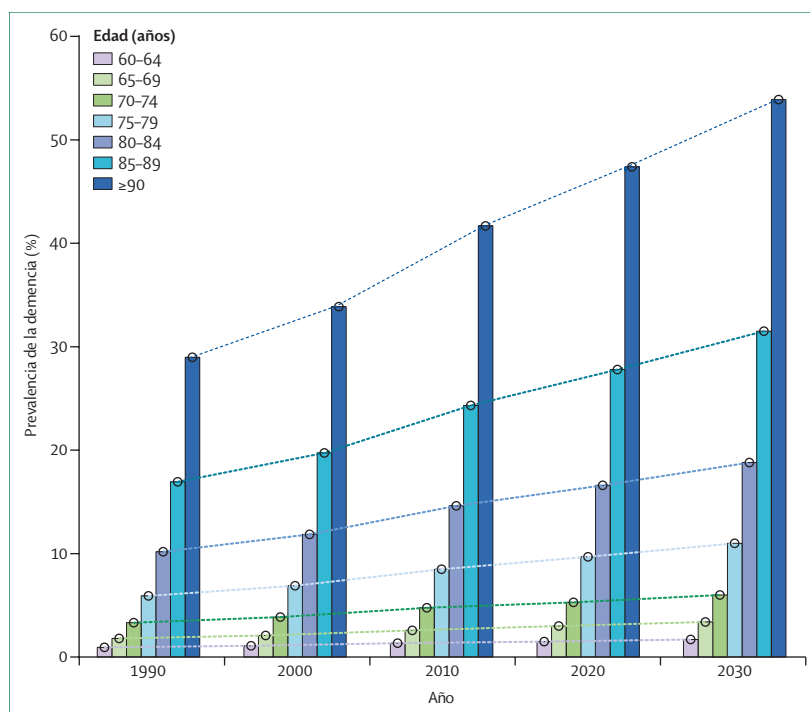


Figura 2: Prevalencia estimada por edades de la demencia entre 1990 y 2030 en China

La prevalencia por edades de la demencia en China se presenta con los datos de 1990 a 2010 estimados por una revisión sistemática¹² y las predicciones de 2020 a 2030 de Xu et al.⁴⁸

sur de China¹⁴. Sin embargo, son escasos los estudios sobre la incidencia del deterioro cognitivo leve. Un estudio observó que la incidencia del deterioro cognitivo leve en chinos mayores de 65 años era de 21,7 por cada 1000 años-persona conforme a los criterios del Grupo de Investigación sobre la Demencia 10/66⁴⁵. En general, estas investigaciones sobre la incidencia de la demencia y el deterioro cognitivo leve se llevaron a cabo antes de 2010, y la incidencia de la enfermedad podría ser mayor como consecuencia del envejecimiento de la sociedad china; por lo tanto, se necesitan más estudios.

Rara vez se han investigado las tendencias a largo plazo en la prevalencia de la demencia en China. Se realizó un estudio en personas que vivían en forma independiente para calcular la prevalencia de la demencia en Beijing a partir de resultados del minexamen del estado mental (MMSE, por su sigla en inglés) y se registró un pequeño aumento en la prevalencia del 1,7% en 1986 al 2,5% en 1997⁴⁶. Según un informe de Hong Kong⁴⁷, la prevalencia de la demencia clínicamente diagnosticada aumentó del 0,6% en 2000 al 1,1% en 2004-08 en mayores de 60 años y del 4,5% en 1995 al 9,3% en 2005-06 en mayores de 70 años. Estos informes presentan resultados regionales y pueden no representar la situación nacional, pero las tendencias se extrapolaron mediante

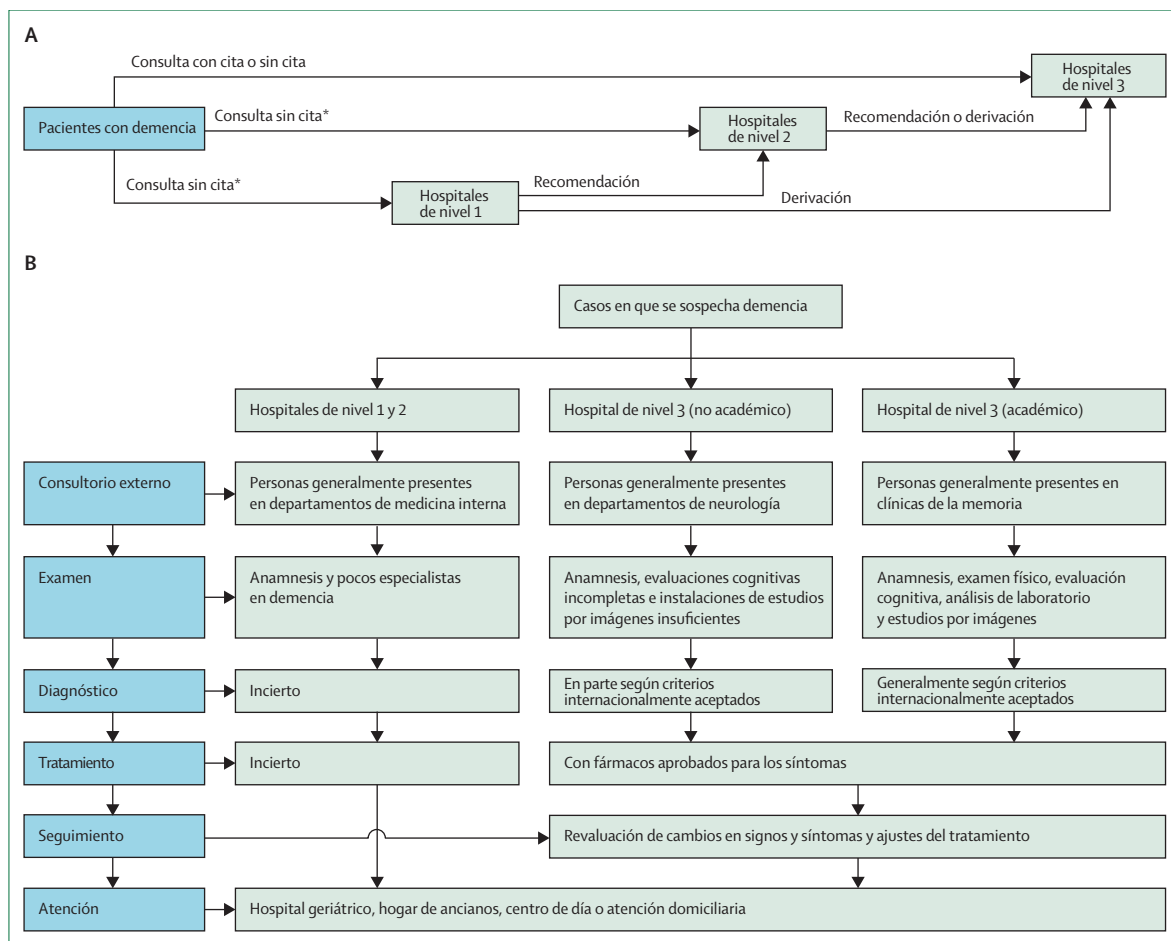


Figura 3: Circuito de atención médica habitual (A) y vías de diagnóstico, tratamiento y seguimiento (B) de pacientes con demencia en el sistema sanitario chino

*No se necesita cita para acceder a estos centros asistenciales. A muestra las vías existentes para consultar a un médico, poniendo de relieve la relación entre los tres niveles de hospital. B presenta las vías de tratamiento a que acceden los pacientes con demencia, haciendo hincapié en las tres modalidades distintas de diagnóstico y tratamiento. Conforme los define la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China, los hospitales de nivel 3 [terciarios] actúan en varios distritos, provincias y ciudades, y el término académico indica si un hospital está afiliado a una facultad o universidad de medicina; los hospitales de nivel 2 [secundarios] son hospitales regionales o de distrito, que operan en distintas comunidades; y los hospitales de nivel 1 [primarios] son hospitales comunitarios.

revisiones sistémicas y metanálisis. En 2013, una revisión sistemática de 75 estudios de prevalencia analizó la prevalencia por edades de la demencia y demostró un aumento entre 1990 y 2000 de al menos un 16%, y un aumento del 43% para 2010 respecto de cada estrato de edad¹². A partir de estas estimaciones, otro estudio de 2017 predijo la prevalencia por edades de la demencia hasta 2030, arrojando un aumento potencial de la cantidad de pacientes desde 2010 (figura 2)^{12,48}. Según un metanálisis publicado en 2018, que ajustaba en función de factores metodológicos (entre ellos, criterios diagnósticos, intervalo de edad del estudio total, método de muestreo, tamaño de la población y zonas geográficas), la creciente prevalencia de la demencia en China desde antes de 1990 (1,90%) hasta 2010–15 (6,4%) se redujo considerablemente (del 2,8% antes de 1990 al 4,9% en

2010–15)¹³. El estudio sobre la Carga Mundial de Morbilidad de 2016 demostró que la prevalencia de la demencia normalizada según la edad aumentó un 5,6% en China entre 1990 y 2016, mientras que la prevalencia mundial aumentó un 1,7%⁴. La creciente prevalencia podría deberse en parte a la mayor duración de la vida y a mejores criterios diagnósticos, lo cual ha dado como resultado un mayor número de personas mayores de 65 años y una mayor cantidad de diagnósticos de demencia. En general, la mayoría de los estudios respaldan el aumento esperado en la prevalencia de la demencia en China. En particular, la heterogeneidad de los métodos de investigación podría sesgar los resultados y explicar la escala de la tendencia creciente^{32,33,49}. Es preciso diseñar un estudio epidemiológico nacional con métodos de detección y criterios diagnósticos estandarizados

para determinar la tendencia a largo plazo de la prevalencia de la demencia en China.

Economía sanitaria

La demencia supone una gran carga sobre los pacientes y sus familias. En 2006, un estudio de 67 enfermos de Alzheimer de Shanghái comprobó que el costo de esta enfermedad por año-persona era de US\$2384⁵⁰. No obstante, es posible que el estudio haya subestimado los costos indirectos incluyendo en el análisis únicamente el tiempo de cuidado pero omitiendo la pérdida de productividad y de ingresos de los cuidadores no profesionales. Otro estudio de 146 pacientes con demencia de Shandong calculó que el costo de la demencia fue de aproximadamente \$5900 por año-persona en 2010⁴⁸. Este estudio también indicó que el costo nacional anual de la demencia (incluidos los costos médicos directos [por ej., bienes y servicios para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad], los costos directos no médicos [por ej., viáticos] y los costos indirectos [por ej., pérdida de productividad]) fue de \$47.200 millones solo en China en 2010, de acuerdo con un enfoque ascendente basado en la prevalencia. En especial, los costos nacionales anuales se calcularon sobre la base de muestras pequeñas de estudios en una sola provincia; así, las estimaciones podrían no representar la carga general de la demencia en China⁴⁸. En 2015, una investigación multicéntrica en 3098 pacientes con demencia reveló que el costo total de la atención era de \$19.144 por año-persona⁵¹. El costo nacional anual de la enfermedad de Alzheimer era de \$167.740 millones, y los costos médicos directos (por ejemplo los gastos ambulatorios) representaban el 32,5% del total, los costos directos no médicos (como el equipamiento sanitario) representaban el 15,6% del total y los costos indirectos (como la pérdida monetaria por la imposibilidad de trabajar del paciente y de los cuidadores informales) representaban el 51,9% del total. Además, este estudio demostró que los costos por la enfermedad de Alzheimer en China representaban el 1,47% del producto interno bruto (PIB), mientras que los costos mundiales por la enfermedad de Alzheimer representaban el 1,09% del PIB mundial, lo cual indica que la carga de la enfermedad de Alzheimer, en términos de costos socioeconómicos, era mayor en China que el promedio mundial⁵¹. Sobre la base de este estudio, los costos totales anuales relacionados con la demencia serán de \$248.710 millones en 2020, \$507.490 millones en 2030, \$1 billón en 2040, y \$1,89 billones en 2050 en China (apéndice, pág. 2); a escala global, estos costos serán de \$1,33 billones en 2020, \$2,54 billones en 2030, \$4,83 billones en 2040 y \$9,12 billones en 2050⁵¹.

Recuadro 1: Estudio de caso: Diferencias en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer entre hospitales rurales y urbanos

La Sra. A, de 66 años de edad y 8 años de educación, es un ama de casa que vive con su marido en un pueblo de la provincia de Shanxi, en China. Ya en el verano de 2015, a la Sra. A (entonces de 63 años) le costaba recordar hechos, siempre olvidaba llevarse las llaves al salir de casa y al cocinar siempre olvidaba echar sal a la comida. Su marido pensaba que estaba envejeciendo y que sus olvidos se debían al envejecimiento normal, por lo cual no la llevó al médico. Dos años más tarde, en 2017, su marido observó que ella hablaba menos y que le costaba encontrar las palabras adecuadas, que se enojaba y agitaba con frecuencia y sin motivo y que le costaba dormirse.

Evaluación en el hospital de condado local

En agosto de 2017, el marido de la Sra. A la llevó a un hospital de condado local, donde la vio un médico clínico. Tras hablar con la Sra. A y su marido, el médico le tomó la presión arterial y le ordenó una TAC cerebral; la presión arterial era de 140/100 mm Hg y la TAC cerebral no reveló ninguna anomalía. El médico clínico le diagnosticó neurosis e hipertensión arterial y le prescribió besilato de amlodipino, γ -orizanol y vitamina B1. Pese a tomar estos medicamentos durante 3 meses, la salud de la Sra. A siguió empeorando. A veces olvidaba lo que había dicho o hecho, le hacía a su marido las mismas preguntas una y otra vez, y cuando iba al mercado solía olvidarse de artículos que tenía en la lista.

Evaluación en un hospital académico de Beijing, China

La Sra. A tenía una hija que vivía y trabajaba en Beijing, quien le pidió a su padre que llevara a la Sra. A a Beijing. El 13 de diciembre de 2017, la Sra. A fue con su hija y su marido a la clínica de la memoria de un hospital académico. Un especialista en demencia evaluó a la Sra. A, conversó con ella y su familia, revisó las historias clínicas provenientes del hospital de condado y ordenó tomarle la presión arterial. El especialista también ordenó pruebas neuropsicológicas, entre ellas un miniexamen del estado mental (MMSE), la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), la escala de actividades de la vida diaria (ADL), la escala de la Clasificación Clínica de la Demencia (CDR), el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y la Escala Isquémica de Hachinski (HIS). Se hicieron exámenes de laboratorio, entre ellos análisis de las hormonas tiroideas, ácido fólico, vitamina B12 y anticuerpos contra *Treponema pallidum*, así como también IRM. La presión arterial de la paciente era de 140/90 mm Hg, su puntaje de MMSE fue 19, el de MoCA 18, el puntaje de ADL fue 30, el de CDR fue 1, el de NPI fue 18 y el de HIS fue 1, y sus resultados de laboratorio estaban dentro del rango normal. Una IRM reveló atrofia hipocámpica bilateral leve. El especialista solicitó que la internaran con uso continuo de comprimidos de besilato de amlodipino. Se realizaron TEP, que mostraron un depósito generalizado de β -amiloide, y el especialista le diagnosticó a la Sra. A enfermedad de Alzheimer leve y le recetó donepezilo. Además, el especialista inscribió a la Sra. A en un programa de entrenamiento cognitivo por computadora. La Sra. A estuvo internada 7 días antes de recibir el alta. El especialista aconsejó a la familia de la Sra. A controlar que tomara la medicación, le dio instrucciones sobre la ejercitación de la memoria en casa y le pidió a la paciente volver en 6 meses para una consulta de seguimiento.

Consulta de seguimiento

El 10 de junio de 2018, la Sra. A volvió a ver al especialista en el hospital académico con su marido y su hija. El marido le dijo al especialista que el humor de la Sra. A había mejorado y que no olvidaba comprar artículos en el mercado ni salar la comida tan seguido como antes. El especialista le pidió a la Sra. A que realizara los exámenes MMSE, MoCA y CDR, y que se hiciera una IRM; su puntaje de MMSE fue 20, el de MoCA fue 19 y el de CDR fue 1, mientras que la IRM reveló atrofia hipocámpica bilateral leve. El especialista mantuvo el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer leve, le recetó la misma medicación y le dijo que continuara ejercitando la memoria en casa. A partir de esa consulta, el estado de salud de la Sra. A se mantuvo estable. Su hija va de vez en cuando al hospital académico a comprar donepezilo y se lo envía por correo a la Sra. A, porque no se consigue en los hospitales locales.

Diagnóstico

En China, los pacientes con demencia visitan más al neurólogo que al psiquiatra por la preocupación que les genera el estigma negativo⁵². Así, el departamento de neurología es el principal entorno en el que suele diagnosticarse a los pacientes. Un diagrama de flujo del sistema sanitario resalta las diferencias entre los hospitales de nivel 1, 2 y 3 (conforme los define la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China, los hospitales de nivel 3 [terciarios] actúan en varios distritos, provincias y ciudades, y el término académico indica si un hospital está afiliado a una facultad o universidad de medicina; los hospitales de nivel 2 [secundarios] son hospitales regionales o de distrito, que operan en distintas comunidades; y los hospitales de nivel 1 [primarios] son hospitales comunitarios; figura 3); las diferencias entre el diagnóstico y tratamiento de la demencia en zonas rurales y urbanas se ejemplifican en estudios de casos (recuadro 1). En general, el diagnóstico de la demencia difiere entre los distintos niveles de hospitales⁵³. En primer lugar, en los hospitales académicos de las universidades de medicina, los médicos especializados en demencia que trabajan en clínicas de la memoria efectúan el diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición), el DSM-IV o DSM-5, y las guías sobre demencia chinas^{5,6,11}. Así, el diagnóstico se determina en función de procedimientos estándares. En segundo lugar, en entornos de hospitales de nivel 3 no académicos de ciudades medianas y grandes (poblaciones >500.000), los médicos que diagnostican pacientes con trastornos cognitivos suelen ser neurólogos sin especialización en demencia. Así, el diagnóstico se determina en función de procedimientos estándares y la experiencia personal. En tercer lugar, en hospitales de condado que no cuentan con clínicas de la memoria ni especialistas en demencia, por lo general los diagnósticos provienen de médicos clínicos con poca experiencia en demencia, lo que trae aparejadas altas proporciones de omisión y de equivocación de diagnósticos. Por último, la cantidad de diagnósticos varía mucho entre hospitales que tienen y que no tienen clínicas de la memoria⁵³. A solo el 0,10% de los pacientes ambulatorios de neurología se le diagnostica demencia en hospitales sin clínicas de la memoria, mientras que al 0,41% se le diagnostica demencia en hospitales con clínicas de la memoria. Además de la escasez de especialistas en demencia, las otras barreras para el diagnóstico de esta enfermedad son el estigma asociado con la demencia⁵²; la creencia de que un paciente muestra un proceso de envejecimiento normal⁵⁴; versiones o puntajes límite incongruentes entre

Véase más sobre el Comité sobre Trastornos Cognitivos de la Rama de Neurología de la Asociación Médica China en <http://www.cmancn.org.cn/>

Véase más sobre el Comité sobre Trastornos Cognitivos de la Rama de Neurología de la Asociación de Médicos de China en <http://www.cmda.net/>

Véase más sobre la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer de China en <http://www.caad.org.cn/>

Véase más sobre Alzheimer's Disease International en <https://www.alz.co.uk/>

Recuadro 2: Organizaciones dedicadas a la demencia

En China, las principales organizaciones que se ocupan de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades cognitivas afines son, entre otras:

- El Comité sobre Trastornos Cognitivos de la Rama de Neurología de la Asociación Médica China, dirigido por la Asociación de Ciencia y Tecnología de China y la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China: la principal función del Comité es organizar conferencias y comunicaciones académicas
- El Comité sobre Trastornos Cognitivos de la Rama de Neurología de la Asociación de Médicos de China, dirigido por el Ministerio de Asuntos Civiles de la República Popular China y la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China: la Asociación es responsable de capacitar a médicos en demencia y de formular normas y guías
- La Asociación de la Enfermedad de Alzheimer de China, fundada en 2015 y dirigida por el Ministerio de Asuntos Civiles: la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer de China es responsable principalmente de la divulgación científica, la difusión y la educación sobre la demencia
- Alzheimer's Disease China fue aprobada en 2002 por Alzheimer's Disease International: Alzheimer's Disease China es la única rama de Alzheimer's Disease International en China, y sus principales funciones tienen que ver con la educación de los pacientes

Admitimos que la lista no da cuenta de manera cabal de todas las organizaciones relacionadas con la demencia en China.

pruebas neuropsicológicas, como el MMSE, en distintas regiones de China^{4,55}; los costos de ciertas técnicas avanzadas para ayudar en el diagnóstico, como la TEP, que no cubre totalmente el seguro médico; y el rechazo de exámenes diagnósticos invasivos, como la punción lumbar y los exámenes patológicos del cerebro, por parte de pacientes y sus familias⁵⁶.

Atención y tratamiento clínico

La cantidad de pacientes con demencia en China se calcula en 10–11 millones de personas mayores de 60 años o 9–10 millones de personas mayores de 65 años^{13,26,57}; más del 60% de los pacientes con demencia son enfermos de Alzheimer, de los cuales alrededor del 70–80% no han sido tratados^{12,25,53}. No recibir tratamiento es un problema sustancial que se suscita por las dificultades económicas y la poca conciencia que tienen de esta enfermedad los pacientes y sus familias⁵³. Si bien los pacientes con demencia vascular constituyen la segunda mayor población de personas con demencia en China (2,49 millones de personas mayores de 65 años)^{25,57}, no hay datos sobre el tratamiento de esta población. En China hay aproximadamente 11,8 millones de pacien-

	Tipo de fármaco	Fase del ensayo	Enfermedad	Participantes		Duración de la intervención (semanas)	Seguimiento (semanas)	Criterios diagnósticos	Fecha estimada de conclusión
				Cantidad de pacientes	Edad de los pacientes (años)				
Medicamentos chinos									
Comprimido de TMBCZG; NCT03230071	Polivalente	II	Demencia vascular	160	55-80	24	4	NINDS-AIREN	Junio de 2020
Cápsula de SaiLuoTong; NCT03789760	Polivalente	III	Demencia vascular	500	40-75	52	ND	DSM-5 y NINDS-AIREN	Abril de 2022
Comprimido dispersable de Ginkgo biloba; NCT03090516	Polivalente	II/III	Enfermedad de Alzheimer	240	50-85	12	ND	NIA-AA	Marzo de 2018
Compuestos innovadores chinos*									
AD-35; NCT03790982	Polivalente	II	Enfermedad de Alzheimer	480 para asegurar que se incluyan 240 pacientes tras los abandonos	50-75	52	ND	NINCDS-ADRDA	30 de julio de 2021
Cápsula blanda de butilftalida; NCT02993367	Polivalente	II/III	Deterioro cognitivo vascular sin demencia	200	40-65	24	ND	MMSE ≥24 y actividades de la vida diaria normales o levemente disminuidas	Julio de 2019
Cápsula blanda de butilftalida; NCT03804229	Polivalente	III	Demencia vascular	700	50-80	52	ND	DSM-5, DSM-IV y NINDS-AIREN	1 de febrero de 2022
Comprimido de succinato de octahidroaminoacridina; NCT03283059	Inhibidor de la colinesterasa	III	Enfermedad de Alzheimer	600	50-85	54	ND	NIA-AA	16 de febrero de 2020
Huperzina A; NCT02931136	Inhibidor de la colinesterasa	IV	Deterioro cognitivo leve	300	55-85	52	ND	Actividades de la vida diaria	Diciembre de 2025
Compuestos internacionales novedosos									
Gantenerumab y solanezumab; NCT01760005	Anticuerpos monoclonales al β-amiloide	II/III	Enfermedad de Alzheimer	490	18-80	208	ND	Presentar una mutación causante de enfermedad de Alzheimer o un antecedente familiar de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante; y CDR 0–1 (inclusive)	Marzo de 2021
Elenbecestat; NCT03036280	Inhibidor de la β-secretasa	III	Enfermedad de Alzheimer	950	50-85	96	12	Deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer leve, MSM ≥24, CDR 0,5, y una clasificación clínica de la demencia “Caja de Memoria” ≥0,5	21 de noviembre de 2023
Crenezumab; NCT03114657	Anticuerpo monoclonal al β-amiloide	III	Enfermedad de Alzheimer	750	50-85	100	52	NIA-AA	31 de mayo de 2019
Gantenerumab; NCT03444870	Anticuerpo monoclonal al β-amiloide	III	Enfermedad de Alzheimer	760	50-90	104	50	NIA-AA	2 de marzo de 2023
Ensayos clínicos en curso con más de 150 pacientes. Todos los estudios mencionados incluyeron varones y mujeres. TMBCZG=TianMaBianChunZhiGanPian. NINDS-AIREN=National Institute of Neurological Disorders and Stroke y Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences. ND=no disponible. DSM-5=Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5° edición. NIA-AA=Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación de la Enfermedad de Alzheimer. NINCDS-ADRDA=Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación y Accidente Cerebrovascular y Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines. MMSE=miniexamen del estado mental. DSM-IV=DSM, 4° edición. CDR=clasificación clínica de la demencia. *Los compuestos innovadores chinos son compuestos inicialmente descubiertos o sintetizados por científicos chinos.									
Cuadro: Ensayos clínicos aleatorizados y controlados en curso sobre medicamentos chinos, compuestos innovadores chinos y compuestos internacionales novedosos para el tratamiento de la demencia en China									

Recuadro 3: Prioridades en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Los problemas que afectan el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias en China incluyen la creciente prevalencia de la demencia, la pesada carga económica de la enfermedad, la falta de uniformidad del servicio de salud, el sistema de atención médica poco desarrollado y el lento avance en la elaboración de fármacos. Aquí destacamos estrategias eficaces que podrían mejorar esta situación.

Sistema nacional de vigilancia

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la demencia en China en las últimas décadas se realizaron en una sola región, con muestras pequeñas y criterios diagnósticos no uniformes, que no reflejan la situación de todo el país. Se necesita de manera urgente que el gobierno chino instaure un sistema nacional de vigilancia para controlar la epidemiología de la enfermedad en mayores de 65 años en todo el país. Este sistema debe controlar la incidencia y la prevalencia, los costos económicos y los factores de riesgo y protección de la demencia. A partir de estos datos pueden formularse estrategias de prevención primaria y secundaria.

Especialistas en demencia y clínicas de la memoria

Una alta proporción de pacientes con demencia no tiene acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuado por la poca cantidad de especialistas en demencia y clínicas de la memoria, así como la escasa conciencia que se tiene de la demencia en la población general. Es imperioso un proyecto nacional para capacitar médicos en los centros de demencia de los hospitales académicos nacionales, para construir más clínicas de la memoria en hospitales de nivel 3 y para sensibilizar al público para que recurra a servicios médicos relacionados con la demencia. Debería iniciarse un estudio nacional de cohortes hospitalarias para perfeccionar los criterios diagnósticos y los procedimientos de los estudios y ensayos clínicos.

Atención de la demencia

En China aún no se cuenta con sistemas de atención a largo plazo de pacientes con demencia⁶⁶. En consecuencia, es necesario implementar estrategias específicas para mejorar esta situación, por ejemplo la capacitación de cuidadores informales en el entorno domiciliario, el aumento de la inversión y un mayor acceso a servicios de atención institucionales y comunitarios. Se necesita y debe fomentarse el apoyo profesional y psicosocial de los pacientes con demencia y los cuidadores integrantes de la familia. Deberían elaborarse guías para la atención domiciliar y profesional de los pacientes con demencia. Es esencial la investigación sobre cómo mejorar el sistema de atención de la demencia.

Medicina china

La medicina china se funda en una filosofía de equilibrio entre el yin y el yang⁹³. Por lo tanto, la medicina china apunta a restablecer el equilibrio dinámico de las funciones corporales. Los compuestos medicinales chinos para la demencia pueden dar buenos resultados porque podrían tener muchos componentes contra la demencia. No obstante, es necesario comprobar y confirmar su inocuidad y eficacia mediante ensayos clínicos nacionales e internacionales.

Plataforma de ensayos clínicos

Desde hace 10 años cada vez se llevan a cabo más ensayos clínicos en China, pero solo algunos representan una colaboración internacional, dada la incapacidad de cumplir criterios fijados por las normas internacionales. Deberían adoptarse medidas más enérgicas para establecer más plataformas y centros internacionales de ensayos clínicos en China administrados por un comité integrado por expertos chinos e internacionales, y supervisados por una organización independiente. La inclusión de pacientes con demencia debería cumplir criterios congruentes con las normas internacionalmente aceptadas. En particular, debe hacerse hincapié en el control de la calidad en todos los procedimientos para velar por la precisión de los resultados. En el caso de los ensayos clínicos internacionales, deben formarse canales de mayor eficiencia y fluidez para alentar la participación de empresas internacionales.

tes que sufrieron un accidente cerebrovascular (ACV), 9,5 millones de los cuales presentaron luego trastornos cognitivos^{58,59}. Sin embargo, los síntomas de la demencia pueden confundirse a los fines del diagnóstico con síntomas del propio ACV y, en consecuencia, los pacientes a quienes se diagnostica demencia vascular tras un ACV podrían no recibir un tratamiento específico. En general, se estima que China tiene aproximadamente 31 millones de personas que padecen deterioro cognitivo leve, y más de 9 millones presentan deterioro cognitivo leve provocado por la enfermedad de Alzheimer^{39,57}. Poco a poco se reconoce cada vez más también la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento de personas en estadio de predemencia (en el cual el paciente presenta síntomas o deterioro cognitivo subjetivo, pero no cumple los criterios del diagnóstico de demencia), pero la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo leve no están diagnosticados ni tratados. Tomados en conjunto, China tiene aproximadamente 50 millones de pacientes con demencia y deterioro cognitivo leve, y esta población de pacientes tiene un gran efecto en la sociedad.

Las clínicas de la memoria y los profesionales sanitarios

En China, las clínicas de la memoria representan un modelo de tratamiento novedoso y específico para la enfermedad que integra recursos médicos, como técnicas de diagnóstico clínicas, neuropsicológicas, por imágenes y biológicas, con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para trastornos cognitivos⁶. El personal de las clínicas de la memoria abarca especialistas en demencia, evaluadores neuropsicológicos y enfermeros. Estos servicios comprenden consultorios (salas de diagnóstico independientes), salas de evaluación neuropsicológica, instalaciones de estudios por imágenes (como departamentos de radiología), laboratorios para análisis de sangre y LCR y salas de punción lumbar. Alrededor del 10% de los hospitales de nivel 3 cuentan con clínicas de la memoria y centros dedicados a la demencia. De acuerdo con la Rama de Neurología de la Asociación China de Médicos, China tiene 2340 hospitales de nivel 3 con 96.000 neurólogos y alrededor de 2000 especialistas en demencia activos en distintas organizaciones afines (recuadro 2). En China, un especialista en demencia se define como un profesional con categoría de jefe médico adjunto o superior, experiencia de práctica clínica en el tratamiento de trastornos cognitivos durante los últimos 5 años, más de 1 año de experiencia de aprendizaje en el centro de demencia de un importante hospital académico nacional y la capacidad de diagnosticar demencia de manera independien-

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

En este Análisis, buscamos los términos “demencia”, “enfermedad de Alzheimer”, “demencia vascular”, “deterioro cognitivo leve”, “epidemiología”, “prevalencia”, “incidencia”, “carga”, “diagnóstico”, “atención de la demencia”, “tratamiento”, “medicación”, “medicina tradicional china” o “medicina china”, “prevención”, “ensayo clínico”, “China” y “chino” en las bases de datos PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) y WanFang respecto de bibliografía publicada entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de mayo de 2019, excepto por ciertas referencias clave publicadas antes de ese período. Únicamente tuvimos en cuenta bibliografía publicada en inglés y en chino. Obtuvimos más de 700 estudios en total, y la búsqueda incluyó artículos originales, metanálisis y revisiones sistemáticas, así como también memorias anuales y sitios web de la Oficina Nacional de Estadística de China y la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China. Seleccionamos las publicaciones a partir de los siguientes criterios: inclusión de pacientes chinos, criterios diagnósticos de demencia internacionalmente aceptados, y más de 1000 pacientes para los estudios (salvo ensayos clínicos), y metanálisis o revisiones sistemáticas que abarcaran más de 20 estudios. En el caso de los ensayos clínicos, buscamos estudios que incluyeran al menos 150 pacientes en China en el sitio web ClinicalTrials.gov y extrajimos los datos de estos ensayos (por ej., fármaco, número NCT, fase, diseño del estudio, población y criterios diagnósticos). La lista final de referencias bibliográficas se generó en función de la pertinencia a estos temas, además de los criterios de inclusión mencionados.

te⁶. Los médicos que no cumplen estos criterios pero llevan a cabo tratamientos de demencia se consideran médicos dedicados a la demencia que no cuentan con formación profesional. Un problema importante es la poca cantidad de clínicas de la memoria y de médicos dedicados a la demencia en los departamentos de neurología, psiquiatría o geriatría y en los hospitales. En 2018, el gobierno aprobó planes para que el Comité sobre Trastornos Cognitivos de la Rama de Neurología de la Asociación China de Médicos instaurara un programa para formar especialistas en demencia en los centros de demencia de los hospitales académicos nacionales y para mitigar la escasez de médicos dedicados a la demencia en China.

Tratamiento

La atención representa más de la mitad del costo del tratamiento de la demencia en China⁵¹. El problema principal relacionado con el tratamiento de los pacientes con demencia de China es un sistema asistencial poco desarrollado, el cual se ve además afectado por los bajos niveles de conciencia pública sobre la demencia, el conocimiento insuficiente, la poca educación de los cuidadores y el elevado costo⁶⁰. La mayoría de los pa-

cientes con demencia reciben atención informal en el hogar, mientras que la atención formal solo está al alcance de pacientes con síntomas leves que provienen de familias de ingreso alto⁶¹. En China, la provisión de cuidados proviene de instituciones gubernamentales y privadas en el caso de atención a largo plazo, atención a nivel de la comunidad (como los centros de día y los hogares de ancianos) y servicios domiciliarios específicos para casos de demencia brindados por un cuidador profesional, todos los cuales se encuentran aún en las primeras fases de desarrollo^{54,61-63}. En una investigación nacional de 1355 pacientes con demencia, solo 27 (2,0%) recibían atención formal en hospitales u hogares de ancianos, y los 1328 pacientes restantes eran atendidos por familiares y otros cuidadores no profesionales en su domicilio⁵³. La mayoría de los cuidadores integrantes de la familia y cuidadores pagos no cuentan con los conocimientos y las habilidades que se requieren para cuidar bien a alguien con demencia⁵⁴. Por la insuficiencia del sistema asistencial y la escasez de tratamientos eficaces, recae una carga excesiva sobre los cuidadores, que se ha ignorado durante las últimas décadas⁴. La carga y los estresores que aquejan a los cuidadores chinos son graves y multidimensionales, en especial en cuanto a la culpa y al esfuerzo personal, como se desprende del Cuestionario sobre la Carga de Zarit, que consta de 22 ítems⁶⁴. Los estresores podrían estar directamente relacionados con las demandas del cuidado (es decir, la carga debida a las funciones físicas, cognitivas o conductuales de un paciente), o bien con tensiones por el rol, conflictos familiares y presión del entorno social⁵². En especial, la carga de los cuidadores puede no solo afectar la salud física y mental de un cuidador, sino también dificultar la atención óptima del paciente⁶⁵. Así, resulta esencial organizar un sistema de atención satisfactorio. Desde la integración de la Comisión de Trabajo Nacional sobre el Envejecimiento al área de incumbencia de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China en 2018, se han desarrollado más iniciativas y estrategias, por ejemplo la creación del sistema de atención a largo plazo de tres niveles para facilitar la atención prolongada de todos los que la necesitan⁶⁶. Este sistema incluye atención domiciliaria, atención comunitaria y atención institucional, y beneficiará a los pacientes con demencia.

La medicación para la demencia en China incluye fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y medicamentos chinos. La medicación primaria para la demencia incluye inhibidores de la colinesterasa, como donepezilo y rivastigmina, y la memantina, antagonista de los re-

ceptores NMDA. No obstante, un informe basado en un estudio multicéntrico nacional que se llevó a cabo entre 2009 y 2010 mostró que solo el 23,6% de los pacientes con demencia reciben tratamiento farmacológico. Además, los inhibidores de la colinesterasa se prescriben al 19,7% y la memantina al 4,1% de los enfermos de Alzheimer⁵³. Otros medicamentos que se recetan a pacientes con demencia incluyen diversos aditivos, principalmente aniracetam y nicergolina (12,4%) y medicamentos chinos tradicionales (5,3%)⁵³. Como la prescripción de inhibidores de la colinesterasa, memantina, aditivos y medicamentos chinos depende de los síntomas y los efectos son modestos, desde hace 10 años cada vez se presta mayor atención a los medicamentos tradicionales chinos. Los medicamentos chinos pueden clasificarse como preparados farmacéuticos chinos o bien como decocciones de hierbas medicinales. Los preparados farmacéuticos chinos, que incluyen píldoras, granulados y cápsulas, se elaboran con ciertas proporciones de ingredientes conforme a la monografía de la Farmacopea China⁶⁷. La píldora Yizhi Kangnao, la cápsula Congrong Yizhi y el granulado Tianzhi se venden sin receta en las farmacias⁶⁸⁻⁷⁰. Las decocciones de hierbas medicinales, que contienen varias hierbas medicinales, por lo general están elaborados por curanderos chinos a partir de la evaluación del paciente, y suelen tomarse por vía oral tras la decocción en agua; hay medicamentos muy conocidos que incluyen las decocciones Qifuyin y Ditan⁷¹. Sin embargo, la eficacia de la mayoría de los preparados farmacéuticos chinos y decocciones de hierbas medicinales no se ha comprobado en ensayos controlados y aleatorizados internacionales, lo cual requerirá nuevas iniciativas en el futuro.

Ensayos clínicos

Durante los últimos 10 años ha aumentado la cantidad de ensayos clínicos hechos en China para investigar los tratamientos contra la demencia. Se han realizado o están en curso 28 ensayos clínicos (que en total abarcan ≥ 150 pacientes), cuatro ensayos de fase IV, 14 ensayos de fase III, cuatro ensayos de fase II/III y seis ensayos de fase II (cuadro; apéndice, págs. 10-12). En general, puede clasificarse a estos ensayos en cuatro categorías: primero, fármacos clásicos, como el parche de rivastigmina y cilostazol; segundo, medicamentos tradicionales chinos, como la cápsula SaiLuoTong y los comprimidos dispersables de Ginkgo biloba; tercero, compuestos innovadores chinos (compuestos descubiertos o sintetizados por primera vez por científicos chinos), como las cápsulas blandas de butilftalida y huperzina A; y, por último, compuestos internacionales novedosos, como

LY450139 y lanabecestat. En particular, se está introduciendo un número cada vez mayor de compuestos internacionales en los ensayos clínicos chinos en desarrollo, como el elenbecestat. Además, China se sumó a los ensayos de intervención en múltiples ámbitos y realiza el estudio de intervenciones multimodales para retrasar la demencia y la discapacidad en la China rural⁹⁴, que se propone investigar el efecto de las intervenciones multimodales en pacientes cognitivos de 60-79 años de edad. No obstante, este tipo de ensayos son escasos en China. Se necesitan más ensayos de intervención en múltiples ámbitos y colaboraciones internacionales.

Desde 2003 no se lanzan fármacos aprobados por la FDA de EE. UU. que detengan o retrasen el avance de la enfermedad de Alzheimer^{72,73}. El motivo más probable son los mecanismos de un solo objetivo de estos fármacos y el hecho de que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad compleja que comprende diversos cambios fisiopatológicos^{74,75}. Los medicamentos chinos podrían tener el potencial de superar este problema por la incorporación de múltiples componentes anti-enfermedad de Alzheimer que tienen numerosos objetivos fisiológicos⁷⁶. Se ha comprobado que hay compuestos activos, como baicaleína, tanshinona IIA, curcumina, ginsenosido Rb1 y ginkgolídeos B, que tienen acciones anti-enfermedad de Alzheimer tanto *in vitro* como *in vivo* mediante la reducción de la concentración de β -amiloide y la fosforilación de tau⁷⁷⁻⁷⁹, función antioxidante y acciones antiinflamatorias^{80,81}. Una revisión sistemática de 16 ensayos⁸² indicó que los medicamentos chinos son candidatos potenciales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero su eficacia debe validarse en ensayos controlados y aleatorizados.

Varios estudios han investigado la capacidad de los medicamentos chinos para tratar el deterioro cognitivo de origen vascular. En animales, medicamentos chinos como el extracto de Ginkgo biloba, el *ginseng* y la croceta demostraron efectos neuroprotectores y mejora del aprendizaje y la memoria en modelos animales de demencia vascular⁸³⁻⁸⁸. En un ensayo clínico de fase II aleatorizado, doblemente ciego y controlado por placebo que incluyó 281 pacientes, se comprobó que un compuesto medicinal chino moderno, DL3nbutilftalida, es inocuo y eficaz para mejorar el funcionamiento cognitivo y general (medido con la escala de evaluación para la enfermedad de Alzheimer de 12 ítems subescala cognitiva [ADAScog], la impresión clínica de cambio obtenida por el médico en la anamnesis más información del cuidador [CIBICplus] y el minexamen del estado mental [MMSE]) en personas que padecen deterioro cognitivo vascular subcortical sin demencia⁸⁹. En un ensayo

clínico de fase II aleatorizado, controlado y doblemente ciego (340 participantes), se demostró que SaiLuoTong mejora la memoria, la orientación, el lenguaje, las funciones ejecutivas y las actividades cotidianas (medidos con la Escala de Evaluación de la Demencia Vascular–subescala cognitiva [VaDAScog] y el Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer–Impresión Clínica Global de Cambio [ADCSCGIC]) en el caso de pacientes con demencia vascular^{90,91}. En conjunto, estos estudios comprueban que los medicamentos chinos podrían resultar eficaces para tratar el deterioro cognitivo vascular y podrían inspirar nuevos ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Conclusiones y perspectivas futuras

La prevalencia de la demencia se ha incrementado en China desde 1990^{4,13}, pero se necesitan más estudios con muestras más amplias y cobertura nacional para confirmar este resultado. Tanto el costo anual por persona como el porcentaje del PIB nacional que representa la demencia exceden los promedios mundiales^{51,92}, imponiendo una pesada carga económica sobre China, lo cual afecta al resto del mundo. El servicio de salud se ha mejorado (a través de la capacitación profesional y con nueva tecnología de diagnóstico), pero las mejoras no son iguales entre zonas urbanas y rurales⁸. Se está desarrollando un sistema de atención a largo plazo de tres niveles, que aún dista de satisfacer las necesidades de las personas con demencia⁶⁶. Son pocos los ensayos clínicos multicéntricos internacionales en curso actualmente, y solo una pequeña parte de la investigación clínica se ha dedicado a investigar los medicamentos chinos. Por lo tanto, deben adoptarse medidas enérgicas para enfrentar a tiempo los retos que se describen en este Análisis.

A partir de talleres temáticos, revisión bibliográfica y consultas con diversos médicos e investigadores, proponemos las siguientes medidas y prioridades futuras de la atención de la demencia en China (recuadro 3): primero, debería establecerse un sistema nacional de vigilancia para controlar la incidencia y la prevalencia así como los factores de riesgo y de protección de la demencia para sostener la infraestructura de las estrategias de prevención primaria y secundaria; segundo, es necesario dar inicio con urgencia a un proyecto nacional para formar especialistas en demencia, crear más clínicas de la memoria y aumentar la conciencia pública; tercero, debe fomentarse la creación de más centros asistenciales, la formación de cuidadores profesionales y el alivio de la carga física y mental de los cuidadores; cuarto, se necesita evaluar y confirmar la inocuidad y la

eficacia de la medicina china para la demencia mediante ensayos aleatorizados y controlados; y, por último, deberían fundarse centros de ensayos clínicos abiertos y transparentes para realizar ensayos nacionales e internacionales, empleando criterios uniformes de diagnóstico y un riguroso control de calidad.

Colaboradores

JJ, LJ y SG idearon y diseñaron el Análisis. MQ, YF, TZ, YL y QQi buscaron y seleccionaron publicaciones y extrajeron los datos. JJ, LJ, MQ, YF, TZ, CW, YT, FW y QQi participaron en la redacción del primer borrador del manuscrito. JJ, SG, LJ, MQ, YF, TZ, YL y QQi interpretaron los datos. FW, QQu, SS, YJW, YD, JiZ, JuZ, BL y CZ supervisaron el control de calidad de los datos. JJ, LJ, MQ, YF, TZ, YL, QQi, JuZ, CW, YT, CZ, FW, YQ, SS, YJW, YD, JiZ, BL y QQu revisaron el primer manuscrito. LJ, MQ, YF y TZ colaboraron con la creación de las figuras. LJ y MQ generaron los cuadros. JJ, SG, LJ, MQ, YF, TZ y YL colaboraron con la redacción de la versión revisada y final del manuscrito. Todos los autores de este proyecto leyeron el manuscrito y aprobaron el borrador final.

Otros miembros del Grupo del Proyecto sobre la Situación de la Demencia en China (GPDSC)

China Aihong Zhou, Xiumei Zuo, Changbiao Chu, Yueyi Yu, Hong Chang, Dan Li, Dongmei Guo, Yi Xing, Xiaobo Huang, Qiongqiong Qiu, Hui Xu, Xin Yan, Shuoqi Chen, Jianwei Yang (Centro de Innovación sobre Trastornos Neurológicos, Departamento de Neurología, Hospital Xuanwu, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing); Jihui Lyu (Centro de Trastornos Cognitivos, Hospital Geriátrico de Beijing, Beijing); Zhirong Jia (Departamento de Neurología, Primer Hospital de la Universidad de Pekín, Beijing); Yonghua Huang (Departamento de Neurología, Hospital General del Ejército Popular de Liberación [EPL], Beijing); Jianjun Jia (Departamento de Neurología Geriátrica, Hospital General del EPL de China, Beijing); Dantao Peng (Departamento de Neurología, Hospital de la Amistad China-Japón, Beijing); Yong Ji (Departamento de Neurología, Hospital Tian Tan de Beijing, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing); Qihao Guo (Departamento de Gerontología, Sexto Hospital Popular Afiliado a la Universidad Jiao Tong de Shanghai, Shanghai); Yunpeng Cao (Departamento de Neurología, Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Medicina de China, Shenyang); Li Sun (Departamento de Neurología, Primer Hospital de la Universidad de Jilin, Changchun); Yang Li (Departamento de Neurología, Primer Hospital de la Universidad de Medicina de Shanxi, Taiyuan); Peiyuan Lyu (Departamento de Neurología, Hospital General de Hebei, Shijiazhuang); Baozhi Gang (Departamento de Neurología, Primer Hospital Afiliado a la Universidad de Medicina de Harbin, Harbin); Nan Zhang (Departamento de Neurología, Hospital General de la Universidad de Medicina de Tianjin, Tianjin); Lan Tan (Departamento de Neurología, Hospital Municipal de Qingdao, Facultad de Medicina, Universidad de Qingdao, Qingdao); Huidong Tang (Departamento de Neurología e Instituto de Neurología, Hospital Ruijin Afiliado a la Universidad Jiao Tong de Shanghai, Shanghai); Honglei Li (Departamento de Neurología y Centro de Investigación en Neurología del Segundo Hospital Afiliado, y Laboratorio Principal de Neurobiología Médica de la Provincia de Zhejiang, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou); Zhengluan Liao (Departamento de Psiquiatría, Hospital Popular Provincial de Zhejiang, Hospital Popular de la Escuela de Medicina de Hangzhou, Hangzhou); Jun Liu (Departamento de Neurología, Hospital en Memoria de Sun YatSen, Universidad Sun YatSen, Guangzhou); Yang Lü (Departamento de Geriátrica, Primer Hospital Afiliado a la Universidad de Medicina de Chongqing, Chongqing); Jiangtao Xu (Departamento de Neurología, Hospital General del EPL de Xinjiang, Ürümqi); Kunnan Zhang (Instituto de Neurología, Hospital Popular de la Provincia de Jiangxi, Nanchang); Xiangqun Shi (Departamento de Neurología, Hospital General de la Región Militar de Lanzhou, Lanzhou); Xuelian Ji (Departamento de Neurología, Hospital Popular de Mongolia Interior, Hohhot); Xiaofeng Li (Departamento de Neurología, Segundo Hospital Afiliado a la Universidad de Medicina de Chongqing, Chongqing); Yanjun Guo (Departamento de Neurología, Hospital de la Amistad de Beijing, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing); Jianzhong Bi (Departamento de Neuromedicina, Segundo Hospital de la Universidad de Shandong, Jinan); Vincent CT Mok (Departamento de Medicina y Terapéutica, Universidad China de Hong Kong, Región Administrativa Especial de Hong Kong); Minchen Kan (Departamento de Neurología, Hospital Central de Handan, Handan); Fang Li (Departamento de Geriátrica, Hospital Fuxing, Universidad de Medicina de la Capital, Beijing); Weidong Zhou (Departamen-

to de Neurología, Hospital General Meitan de China, Beijing); Lan Chu (Departamento de Neurología, Hospital Afiliado a la Universidad de Medicina de Guizhou, Guiyang); Shanshan Yang (Departamento de Neurología, Hospital General del Yacimiento Petrolífero de Daqing, Daqing); Hanyun Yang (Departamento de Neurología, Primer Hospital de Kunming, Kunming); Yong You (Departamento de Neurología, Primer Hospital Afiliado a la Universidad del Sur de China, Guangzhou).

Declaración de intereses

JJ recibió subsidios de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China para el Proyecto Principal (81530036), el Proyecto Principal Nacional de Desarrollo de Instrumentos y Equipos Científicos (31627803), la Administración Municipal de Hospitales de Beijing para el Programa "Mission" (SML20150801), la Dirección Municipal de Recursos Humanos y Seguridad Social de Beijing para el Programa de Académicos de Beijing, la Comisión Municipal de Beijing para la Ciencia y la Tecnología para el proyecto "Brain Initiative" de Beijing (Z161100000216137), la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China y los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria para la Iniciativa Conjunta CHINACANADÁ sobre la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines (81261120571), la Comisión Municipal de Salud y Planificación Familiar de Beijing (PXM2018_026283_000002) y el Proyecto de Médicos Destacados con Aptitud Combinada en Medicina Occidental y China; declara haber participado en ensayos clínicos (clorhidrato de donepezilo, SaiLuoTong, AD35, cápsula blanda de butilftalida, lanabecestat y CNP520) patrocinados por las empresas farmacéuticas Eisai, Shineway, Zhejiang Hisun, CSPC-NBP, Eli Lilly, AstraZeneca y Novartis; cobró honorarios personales por ponencias y consultoría de las empresas farmacéuticas Eisai, Shineway, Zhejiang Hisun, CSPC-NBP, Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis y Lundbeck. CW intervino en ensayos clínicos (clorhidrato de donepezilo, SaiLuoTong, y DL3-nbutilftalida) patrocinados por las empresas farmacéuticas Eisai, Shineway y CSPC-NBP; cobró honorarios personales como conferencista de las empresas farmacéuticas Eisai, Shineway, CSPC-NBP, Lundbeck y Novartis. YT participó en ensayos clínicos (clorhidrato de donepezilo y SaiLuoTong) patrocinados por las empresas farmacéuticas Eisai y Shineway; y cobró honorarios personales como conferencista de las empresas farmacéuticas Eisai, Shineway, Lundbeck y Novartis. FW participó en el ensayo clínico de SaiLuoTong patrocinado por la empresa farmacéutica Shineway; y cobró honorarios personales como conferencista de las empresas farmacéuticas Shineway, Eisai, Lundbeck y Novartis. LJ participó en ensayos clínicos (clorhidrato de donepezilo y SaiLuoTong) patrocinados por las empresas farmacéuticas Eisai y Shineway; y cobró honorarios personales como conferencista de las empresas farmacéuticas Eisai y Shineway. JuZ participó en el ensayo clínico de DL3-nbutilftalida patrocinado por la empresa farmacéutica CSPC-NBP; y cobró honorarios personales como conferencista de las empresas farmacéuticas CSPC-NBP, Eisai, Lundbeck y Novartis. YJW, BL y QQu cobraron honorarios personales como conferencistas de las empresas farmacéuticas Eisai, Lundbeck y Novartis. JiZ y YD cobraron honorarios personales como conferencistas de las empresas farmacéuticas Eisai y Lundbeck. SG es miembro del comité científico asesor de TauRx, del consejo editorial del Instituto Lundbeck y del Comité de Supervisión de Datos y Seguridad de Eisai; declaró haber participado en el ensayo clínico de SaiLuoTong patrocinado por la empresa farmacéutica Shineway; y cobró honorarios personales de TauRx, el Instituto Lundbeck y Eisai, y declaró haber recibido subsidios de las empresas farmacéuticas Lilly y Roche. Todos los demás autores declararon no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a otros participantes que no eran miembros del GPDSC por su colaboración con este trabajo. Agradecemos a Min Zhu y a Chaojun Kong por su ayuda en la búsqueda de bibliografía, por generar los cuadros y organizar las referencias. En particular, quisieramos agradecer a Yan Wang por su interpretación de los datos epidemiológicos y la revisión de la sección "Incidencia" de este Análisis.

Referencias bibliográficas

- Li N, Zhang L, Du W, et al. Prevalence of dementia-associated disability among Chinese older adults: results from a national sample survey. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 320-25.
- Charlson FJ, Baxter AJ, Cheng HG, Shidhaye R, Whiteford HA. The burden of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis of community representative epidemiological studies. *Lancet* 2016; 388: 376-89.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 459–80.

- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 88–106.
- Jia J. Chinese guideline for diagnosis and treatment of dementia and cognitive disorders (2018): diagnostic criteria of dementia and its subtypes. *Natl Med J China* 2018; 98: 965–70 (in Chinese).
- Jia J. Chinese guideline for dementia and cognitive disorders. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016 (in Chinese).
- He Y. Advances on Alzheimer's disease with neuroimaging. *Prog Biochem Biophys* 2012; 39: 811–15 (in Chinese).
- Gu H, Ma C, Ji L. Urban-rural gap and injustice on medical field: take outpatients as an example. *Journal of Nanjing Agricultural University* 2015; 15: 53–61 (in Chinese).
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–29.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging/Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–69.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 381: 2016–23.
- Wu YT, Ali GC, Guerschel M, et al. Prevalence of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 409–19.
- Yuan J, Zhang Z, Wen H, et al. Incidence of dementia and subtypes: a cohort study in four regions in China. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 262–71.
- Zhang MY, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol* 1990; 27: 428–37.
- Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol* 2005; 62: 447–53.
- Chen R, Ma Y, Wilson K, et al. A multicentre community-based study of dementia cases and subcases in older people in China—the GMSAGECAT prevalence and socioeconomic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 692–702.
- Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet* 2008; 372: 464–74.
- Yan F, Li S, Huang Y, et al. Longitudinal study on dementia in an urban community of Beijing city in two decades. *Zhongguo Xinliwesheng Zazhi* 2008; 122: 110–13 (in Chinese).
- Sun Y, Lee HJ, Yang SC, et al. A nationwide survey of mild cognitive impairment and dementia, including very mild dementia, in Taiwan. *PLoS One* 2014; 9: e100303.
- Ding D, Zhao Q, Guo Q, et al. The Shanghai aging study: study design, baseline characteristics, and prevalence of dementia. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 114–22.
- Cheng Q, Sun HX, Ye FL, et al. Dementia among elderly in Shanghai suburb: a rural community survey. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 883–89.
- Ji Y, Shi Z, Zhang Y, et al. Prevalence of dementia and main subtypes in rural northern China. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 294–302.
- Yang L, Jin X, Yan J, et al. Prevalence of dementia, cognitive status and associated risk factors among elderly of Zhejiang province, China in 2014. *Age Ageing* 2016; 45: 708–12.
- Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 1–9.
- Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 211–24.
- Zhang Y, Xu Y, Nie H, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations: a metaanalysis of dementia prevalence surveys, 1980–2010. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 1333–37.

28. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 385-403.
29. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18: 437-46.
30. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y, Prina AM. World Alzheimer report 2015: the global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
31. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63-75 e2.
32. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1667-74.
33. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time—current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 327-39.
34. Fei M, Qu Y, Wang T, Yin J, Bai J, Ding Q. Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of sociodemographic characteristics: the communitybased crosssectional study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 130-38.
35. Li X, Ma C, Zhang J, et al. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in communitydwelling residents of Beijing. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 2111-19.
36. Xu S, Xie B, Song M, et al. High prevalence of mild cognitive impairment in the elderly: a communitybased study in four cities of the Hebei province, China. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 123-30.
37. Zhang Y, Shi Z, Liu M, et al. Prevalence of cognitive impairment no dementia in a rural area of Northern China. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 197-203.
38. Ding D, Zhao Q, Guo Q, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: a crosssectional analysis of the Shanghai aging study. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 300-09.e2.
39. Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 439-47.
40. Nie H, Xu Y, Liu B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 558-63.
41. Nie X, Lyu X, Zhuo L, Cheng Y, Wang H, Zhan S. Prevalence of mild cognitive impairment in China: a metaanalysis of studies in 2001-2015. *Chin J Psychiatry* 2016; 49: 298-306 (in Chinese).
42. Liu Z, Huang Y, Wang Y, et al. A followup study of the incidence and risk factors of dementia in two communities in Beijing. *Chin J Psychiatry* 2013; 46: 356-60 (in Chinese).
43. Prince M, Acosta D, Ferri CP, et al. Dementia incidence and mortality in middleincome countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group populationbased cohort study. *Lancet* 2012; 380: 50-58.
44. Chen R, Hu Z, Wei L, Ma Y, Liu Z, Copeland JR. Incident dementia in a defined older Chinese population. *PLoS One* 2011; 6: e24817.
45. Zhuo C, Huang Y, Liu Z, et al. A fiveyear followup study of mild cognitive impairment incidence in two urban and rural communities in Beijing. *Zhongguo Xinliweisheng Zazhi* 2012; 26: 754-60 (in Chinese).
46. Li S, Yan F, Li G, et al. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 73-79.
47. Yu R, Chau PH, McGhee SM, et al. Trends in prevalence and mortality of dementia in elderly Hong Kong population: projections, disease burden, and implications for longterm care. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 406852.
48. Xu J, Wang J, Wimo A, Fratiglioni L, Qiu C. The economic burden of dementia in China, 1990-2030: implications for health policy. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 18-26.
49. Grasset L, Brayne C, Joly P, et al. Trends in dementia incidence: evolution over a 10year period in France. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 272-80.
50. Wang G, Cheng Q, Zhang S, et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of Alzheimerstyp dementia in Shanghai, China. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 109-15.
51. Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 483-91.
52. Sun F. Caregiving stress and coping: a thematic analysis of Chinese family caregivers of persons with dementia. *Dementia (London)* 2014; 13: 803-18.
53. Jia J, Zuo X, Jia XF, et al. Diagnosis and treatment of dementia in neurology outpatient departments of general hospitals in China. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 446-53.
54. Wu C, Gao L, Chen S, Dong H. Care services for elderly people with dementia in rural China: a case study. *Bull World Health Organ* 2016; 94: 167-73.
55. Li H, Jia J, Yang Z. Minimental state examination in elderly Chinese: a populationbased normative study. *J Alzheimers Dis* 2016; 53: 487-96.
56. Liu J, Wang LN, Tan JP. Dementia in China: current status. *Neurology* 2013; 81: 1077-78.
57. National Bureau Statistics. Statistical bulletin on national economic and social development 2018. 2018. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201902/t20190228_1651265.html (accessed March 1, 2019).
58. Li Q, Wu H, Yue W, et al. Prevalence of stroke and vascular risk factors in China: a nationwide communitybased study. *Sci Rep* 2017; 7: 6402.
59. Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of poststroke cognitive impairment in China: a communitybased, crosssectional study. *PLoS One* 2015; 10: e0122864.
60. Chen Z, Yang X, Song Y, et al. Challenges of dementia care in China. *Geriatrics* 2017; 2: 7 (in Chinese).
61. Yu X, Chen S, Chen X, et al. Clinical management and associated costs for moderate and severe Alzheimer's disease in urban China: a Delphi panel study. *Transl Neurodegener* 2015; 4: 15.
62. Wu S, Dong B, Ding G, Chen J, Pang W. Status quo of reception and care for patients with senile dementia in pension agencies in Chengdu. *Mod Prev Med* 2011; 38: 482-84 (in Chinese).
63. Dolores GT, Tzuang M, Au A, et al. Families dealing with dementia: insights from mainland China, Hong Kong, and Taiwan. Stanford, CA: The Walter H. Shorenstein AsiaPacific Research Center. 2010.
64. Li D, Hu N, Yu Y, Zhou A, Li F, Jia J. Trajectories of multidimensional caregiver burden in Chinese informal caregivers for dementia: evidence from exploratory and confirmatory factor analysis of the Zarit Burden interview. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 1317-25.
65. Chiao CY, Wu HS, Hsiao CY. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: a systematic review. *Int Nurs Rev* 2015; 62: 340-50.
66. Wang S, Cheung DSK, Leung AYM. Overview of dementia care under the threeter longterm care system of China. *Public Health Nurs* 2019; 36: 199-206.
67. PRC SPCot. Pharmacopoeia of The People's Republic of China. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
68. Wu X, Mao L. Effect of yizhi kangnao pills on ethology and the expression of Bcl2 and Bax in cerebral tissue of AD rats. *China Pharm* 2010; 21: 3673-75 (in Chinese).
69. Su R, Han Z, Fan J. Effect of fufang conrong yizhi capsule on myristoylated alaninerich Ckinase substrate (MARCKS) mRNA level in hippocampus of old dementia rats. *China J Trad Chin Med Pharm* 2010; 25: 620-22 (in Chinese).
70. Du G, Zhu X, Zhao J, et al. Clinical study of effect of tianzhi granule on senile vascular demetia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2003; 28: 73-77 (in Chinese).
71. Wu M, Wang X. Chinese internal medicine. 9th edition. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2018 (in Chinese).
72. Hardy J, Bogdanovic N, Winblad B, et al. Pathways to Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2014; 275: 296-303.
73. Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement (NY)* 2018; 4: 195-214.
74. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011; 3: 77sr1.
75. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388: 505-17.
76. Wang ZY, Liu JG, Li H, Yang HM. Pharmacological effects of active components of Chinese herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Am J Chin Med* 2016; 44: 1525-41.
77. Zhang SQ, Obregon D, Ehrhart J, et al. Baicalein reduces betaamyloid and promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Neurosci Res* 2013; 91: 1239-46.
78. Du Y, Fu M, Wang YT, Dong Z. Neuroprotective effects of ginsenoside rf on amyloidbetainduced neurotoxicity in vitro and in vivo. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 309-22.
79. Patil SP, Tran N, Geekiyanage H, Liu L, Chan C. Curcumininduced upregulation of the antitau cochaperone BAG2 in primary rat cortical neurons. *Neurosci Lett* 2013; 554: 121-25.

80. Liu T, Jin H, Sun QR, Xu JH, Hu HT. The neuroprotective effects of tanshinone IIA on betaamyloidinduced toxicity in rat cortical neurons. *Neuropharmacology* 2010; 59: 595-604.
81. Liu X, Hao W, Qin Y, et al. Longterm treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2015; 46: 121-31.
82. Man SC, Durairajan SS, Kum WF, et al. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 209-23.
83. Li WZ, Wu WY, Huang H, Wu YY, Yin YY. Protective effect of bilobalide on learning and memory impairment in rats with vascular dementia. *Mol Med Rep* 2013; 8: 935-41.
84. Koh PO. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents cerebral ischemia-induced p70S6 kinase and S6 phosphorylation. *Am J Chin Med* 2010; 38: 727-34.
85. Saleem S, Zhuang H, Biswal S, Christen Y, Dore S. Ginkgo biloba extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1 in ischemic reperfusion brain injury. *Stroke* 2008; 39: 3389-96.
86. Zhu JD, Wang JJ, Zhang XH, Yu Y, Kang ZS. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Neural Regen Res* 2018; 13: 664-72.
87. Zhang G, Liu A, Zhou Y, San X, Jin T, Jin Y. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via antiapoptosis in a rat model with vascular dementia. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 441-48.
88. TashakoriSabzevar F, Hosseinzadeh H, Motamedshariaty VS, Movassaghi AR, Mohajeri SA. Crocetin attenuates spatial learning dysfunction and hippocampal injury in a model of vascular dementia. *Curr Neurovasc Res* 2013; 10: 325-34.
89. Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL3nbutylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 89-99.
90. Jia J, Wei C, Chen S, et al. Efficacy and safety of the compound Chinese medicine SailuoTong in vascular dementia: a randomized clinical trial. *Alzheimers Dement* 2018; 4: 108-17.
91. Li T, Liu H, Lu Y, et al. A phase I tolerance and safety study of Sailuotong capsule. *Chin J New Drugs* 2012; 1: 016 (in Chinese).
92. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 1-7.
93. Wang D. A brief introduction to the relationship between the property and odor of chinese herbal medicine and balance of yin and yang. *Chin Med Mod Distance Educ China* 2014; 12: 98-99 (in Chinese).
94. Alzheimer's Association. World wide FINGERS. <https://alz.org/wwfingers/overview.asp#projects> (accessed July 19, 2019).

© 2019 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.



Fleni

**Neurología
Neurocirugía
Rehabilitación**

Sede Belgrano: Montañeses 2325, (C1428 AOK) CABA. Buenos Aires. Argentina. Tel.: 4777-3200

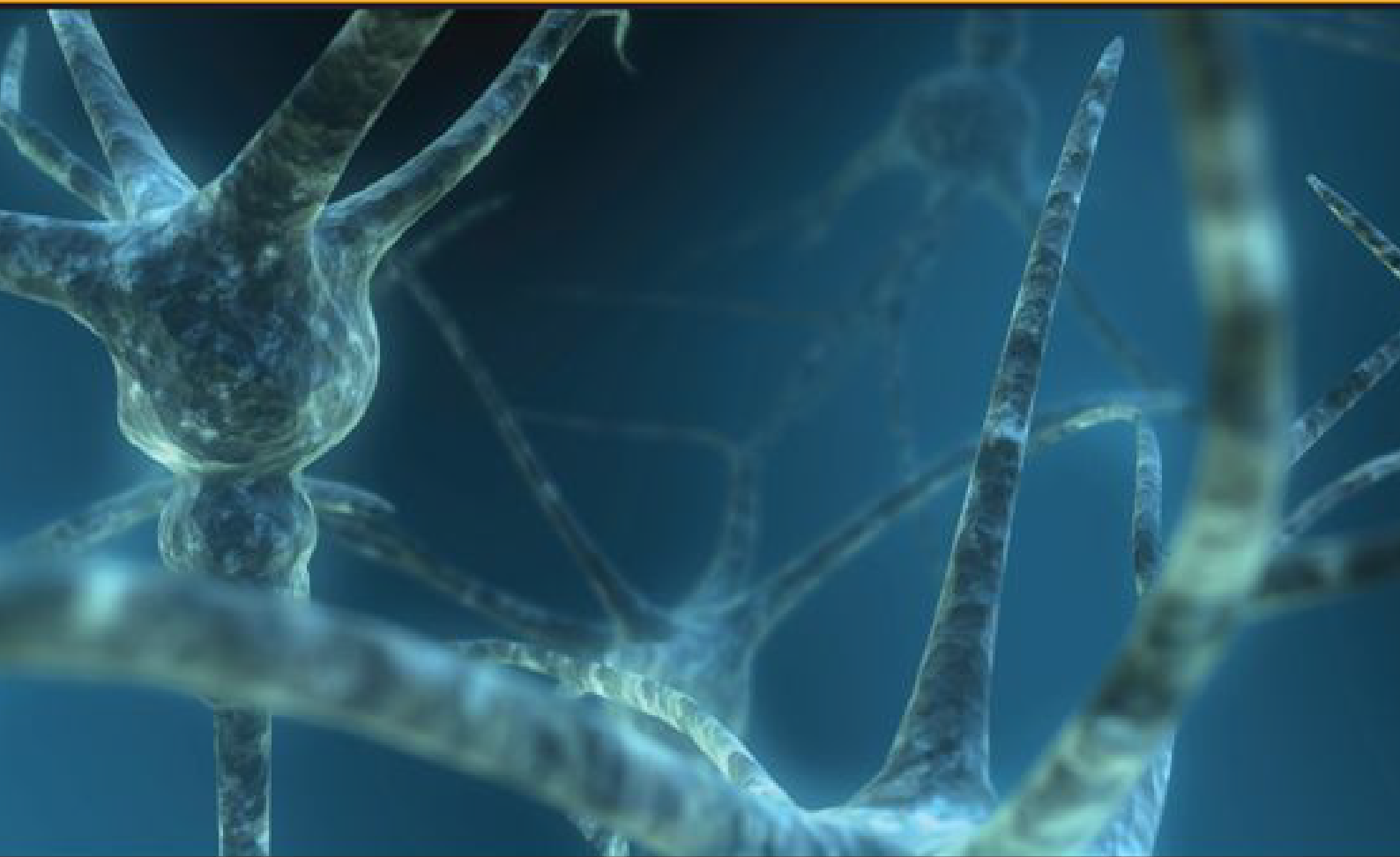
Sede Escobar: Ruta Panamericana, Ramal Escobar, Colectora Este km 52,5 Tel.: 0348-4410000

www.fleni.org.ar



Sociedad Neurológica Argentina

Filial de la Federación Mundial de Neurología



www.sna.org.ar

La página Web da evidencia de la constante actualización de las herramientas empleadas para el mejor cumplimiento de los objetivos: hace posible la realización de Cursos a Distancia y los pone al alcance de los Neurólogos más apartados de los Centros académicos. En esta plataforma, se provee información de las actualizaciones de los Grupos de Trabajo y información de interés para la comunidad.

Filial de la WFN

Desde el año 2003 la Sociedad Neurológica Argentina brinda a sus asociados, de manera ininterrumpida, el acceso en forma libre y gratuita al Continuum Medical Education de la American Academy of Neurology.

A través de la cuenta de Twitter y del Canal de YouTube, el Comité de Prensa de la Sociedad Neurológica Argentina pretende difundir información de interés general sobre enfermedades neurológicas, avances en neurología y actividad de la Institución.



@SNeurologicaArg



Sociedad Neurológica Argentina Comité de Prensa