**Demencia y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe**

La demencia es un síndrome caracterizado por una declinación progresiva de la memoria, de las funciones ejecutivas, lenguaje y de otras áreas cognitivas que repercuten en el desenvolvimiento del individuo en su medio familiar y social. Entre las demencias primarias se encuentran el Alzheimer, las demencias vasculares, la demencia por enfermedad de cuerpos de Lewy y la degeneración frontotemporal.

En el 2013 se estimaron millones de personas con demencia en el mundo con un incremento anual de 7.6 millones de casos. Las demencias, son el mayor contribuyente de discapacidad, dependencia y mortalidad, en los ancianos.

PREVALENCIA DE DEMENCIA EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE
La prevalencia de demencia en América latina y el Caribe es entre 6.0 y 6.5% en adultos de 60 años y más con un estimado de crecimiento entre 2001 y el 2040 del 77% en Argentina y Chile y de 134% a 146% de incremento en el resto de Latino América, repasará al de cualquier otra región del mundo. De 3,4 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe en la actualidad, la cifra se incrementará a 4,1 millones para el 2020 y a 9,1 millones en el 2040.

IMPACTO DE LA DEMENCIA
La demencia, el ictus y la depresión, enfermedades que afectan el cerebro, la salud mental y la artritis son el principal contribuyente de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores.

En las personas de 60 años o más, la demencia es el mayor contribuyente al indicador de años vividos con discapacidad con 11,2 %, en una proporción mayor que la enfermedad cerebrovascular, músculo esqueléticas, cardiovascular y el cáncer, es responsable de un costo económico de 612 billones de USD en todo el mundo. Los costos se relacionan con los cuidados informales, los costos directos derivados de los cuidados sociales y el tratamiento y cuidados médicos de las demencias y la comorbilidad asociada en los diferentes niveles de atención médica.

Estos costos que producen las demencias y el reto que representa el incremento del número de adultos mayores producirán un cambio en los sistemas de cuidado en todo el mundo. Como el número de personas con demencia en América Latina y el Caribe alcanzará los 18,7 millones de personas enfermas en el 2050 aumentará el costo. Las familias y los cuidadores sufren las mayores consecuencias psicológicas, físicas, sociales y financieras adversas de las demencias.

FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES DE DEMENCIA
Es aceptado que la demencia y la enfermedad de Alzheimer se asocian con factores genéticos y ambientales. Existe un interés en la investigación científica en profundizar en aquellos factores que son modificables. La prevención en demencias, debe estar dirigida a disminuir factores ambientales y con ello demorar la aparición de los síntomas.

El envejecimiento, es el factor de riesgo más aceptado en la enfermedad de Alzheimer, pues su prevalencia se duplica cada 5 años, diversos estudios epidemiológicos sugieren otros factores de riesgo, después de los 65 años. Evidencias epidemiológicas, biológicas y sociales apoyan la hipótesis de que los factores de riesgo operan durante toda la vida y actúan de forma independiente, acumulativa e interactiva para causar la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA EN LA EDAD TEMPRANA
La malnutrición fetal, el bajo peso al nacer y la no lactancia materna incrementan la susceptibilidad a diversas enfermedades crónicas en la edad media de la vida son factores de riesgo de demencia tanto como la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo. Las malas condiciones socioeconómicas están asociadas a otras desventajas y por tanto en el desempeño cognitivo.

Existen múltiples explicaciones acerca de la asociación entre el bajo nivel intelectual y la demencia: 1) las personas con mayor educación pueden mostrar mejores rendimientos en las pruebas cognitivas; 2) la educación se relaciona con el nivel socioeconómico, nutrición, coeficiente de inteligencia, ocupación, salud y mejores estilos de vida, y 3) la educación incrementa la reserva cognitiva y ofrece una potenciación a largo plazo e induce neuroprotección.

FACTORES DE RIESGO EN LA EDAD MEDIA Y TARDÍA
los factores de riesgo de enfermedades vasculares, entre estos hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensión arterial en la edad media de la vida, hipercolesterolemia, enfermedad cardiaca isquémica, síndrome metabólico, predisponen tanto a la enfermedad de Alzheimer como a las demencias vasculares.

La obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes y el síndrome metabólico en la edad media de la vida, contribuyen a una proporción de los casos de demencia y enfermedad del Alzheimer (EA). En las formas de comienzo temprano de la demencia se ha descrito mutaciones en genes que causan una transmisión autosómica dominante de la enfermedad.

IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN LAS DEMENCIAS
Las estrategias de prevención, persiguen diferentes objetivos: erradicar la enfermedad, posponer su comienzo y comunicarse con las personas en riesgo o con la población en su conjunto a través de diversas maneras, entre otras. Existe una fuerte evidencia basada en estudios poblacionales que apoyan los beneficios potenciales de una disminución del riesgo con una mejor salud cardiovascular mayor educación y niveles de actividad física.

Cinco estudios recientes notaron una disminución en las tasas de incidencia de demencia en personas nacidas en las primera mitad del siglo xx, y los factores fueron la mejoría en los niveles de educación y estilos de vida; la reducción, mejor control y tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, incluido el ictus, y en las condiciones de vida de las personas.

Se espera que nuevos fármacos para la EA proporcionen un beneficio clínico amplio y medible a través de los múltiples dominios.

(Llibre Rodríguez & Gutiérrez Herrera, 2014)

**La melatonina como un factor promotor de la diferenciación neuronal: implicaciones en el tratamiento de las demencias**

Los pacientes con EA presentan alteraciones en la cognición, en el ciclo sueño-vigilia y en la habilidad para realizar actividades cotidianas, entre otros síntomas. En el Sistema Nervioso Central se observan alteraciones anatómico-estructurales, celulares y subcelulares.

Las alteraciones en las regiones cerebrales están relacionadas con las deficiencias cognitivas que se presentan, tales como las afasias, que están causadas por el daño del área de Broca y/o de Wernicke en el hemisferio izquierdo y el fascículo arqueado que conecta ambas áreas; las apraxias, que están causadas por lesiones en el área de Broca y del cuerpo calloso, así como de las áreas de asociación parietal-frontal, la corteza motora y otras áreas asociadas al movimiento, según el tipo de apraxia.

Una característica patológica que se presenta en las demencias es la disminución del volumen del hipocampo. Ésta se ha asociado con la pérdida neuronal en el hilus y en la región del cornus amonis CA1, entre otra. ''' También se ha relacionado con la pérdida de axones y la disminución en el número de dendritas en la región CA1.

BIOMARCADORES DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER
Se han descrito varios marcadores biológicos de rasgo en el cerebro de pacientes con el diagnóstico de EA. Entre éstos se encuentra el estrés oxidativo y se ha demostrado que los pacientes con EA tienen niveles elevados de radicales libres en la corteza frontal. Se ha descrito que el estrés oxidativo desempeña un papel crucial en la EA ya que produce una disminución en las densidades sinápticas, y causa el colapso del citoesqueleto neuronal que en su conjunto causa la atrofia cerebral generalizada.

En los últimos años se ha propuesto que la inflamación sistémica juega un papel importante en la patogénesis de las demencias y se ha encontrado asociación entre los niveles elevados de marcadores inflamatorios periféricos como la proteína C-reactiva y la IL-6 séricas y un riesgo moderado de padecer demencia. Las estrategias terapéuticas que se han desarrollado en este ámbito, principalmente la administración de anti-inflamatorios no esteroideos, han tenido resultados parciales en términos de prevención y de retraso en la progresión de la enfermedad.

MODELOS EXPERIMENTALES UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LAS DEMENCIAS
Los estudios para entender la fisiopatología de la EA se han realizado en diversos modelos animales y en cultivos celulares y organotípicos. Los estudios en roedores permifieron establecer que las lesiones en el hipocampo producidas por agentes químicos o mecánicos se asocian con deficiencias en la memoria espacial, en tanto que el modelo de cultivos organotípicos de esta estructura cerebral ha permitido definir las conexiones nerviosas y los núcleos neuronales involucrados en la memoria y la cognición así como abordar el estudio de fármacos neuroprotectores y neuroregeneradores potencialmente útiles para el tratamiento de la EA. Además de estos modelos experimentales se empezó a utilizar el neuroepitelio olfatorio (NEO) para estudiar posibles marcadores moleculares de la EA. Este epitelio contiene las neuronas más externas del organismo, por estar colocadas en una región periférica en contacto con el medio ambiente y por lo tanto accesibles para su obtención y aislamiento.

LA MELATONINA COMO UNA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS
En los últimos años se ha propuesto que la MEL (5-metoxyN-acetiltriptamina) puede ser útil en el tratamiento de la EA. La administración de esta indolamina a sujetos que padecen EA causa una mejoría en los trastornos de los ritmos circadianos, así como una reducción en la disfunción cognitiva. La MEL actúa como un captador de radicales libres y por lo tanto reduce el estrés oxidativo y la apoptosis. Ésta en concentraciones semejantes a las que circulan en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo bloquea, previene y revierte el incremento en la lipoperoxidación y la apoptosis inducidas por el AO en las células NlE-115, así como el colapso del citoesqueleto, el que permanece organizado en el citoplasma y en las neuritas en presencia del AO y MEL. La reducción de los niveles circulantes de MEL producida por la remoción quirúrgica de la glándula pineal (pinealectomía) se ha asociado con altos índices de estrés oxidativo, disminución de la memoria y desorganización del citoesqueleto en el hipocampo de la rata.

LA MELATONINA REDUCE LOS NIVELES DE TAU FOSFORILADA
Otro de los cambios moleculares que bloquea la MEL es la hiperfosforilación de la proteína tau, que se presenta asociada al estrés oxidativo. En modelos animales de EA, como los ratones 3xTg-AD, también se ha demostrado que la MEL disminuye los niveles de tau hiperfosforilada así como los síntomas conductuales similares a los de la demencia tales como la ansiedad y la pérdida de la conducta exploratoria. De manera análoga se ha descrito que en animales pinealectomizados hay un incremento en los niveles de tau hiperfosforilada asociados con un detrimento de la cognición.

LA MELATONINA ESTIMULA LA NEURITOGÉNESIS TEMPRANA Y LA DENDRITOGÉNESIS
Además del efecto antioxidante, la MEL actúa como un modulador de la organización del citoesqueleto y, en consecuencia, del desarrollo de la polaridad morfofuncional en las neuronas. Este proceso implica la diferenciación de dos compartimentos celulares: el dominio axonal y el somatodendrítico. En cultivo, este proceso se Inicia después de desprender a las neuronas del sustrato y de la resiembra. Las células redondas desarrollan una o múltiples neuritas que presentan conos de crecimiento en su extremo más distal. Posteriormente, una de las neuritas se alarga y se diferencia en el axón. Las neuritas cortas restantes se diferencian en dendritas y finalmente se lleva a cabo la polarización funcional y la formación de las sinapsis. Las STOPs participan en el desarrollo y la diferenciación neuronal. Son proteínas que interaccionan con la CaM y se requieren en la formación de las neuritas. También estabilizan a los microtúbulos y se concentran en los dominios estables al frío y resistentes a fármacos en los axones maduros. Recientemente demostramos, en cultivos organotípicos de hipocampo, que la MEL incrementa la formación de dendritas así como su alargamiento y su complejidad, con un tiempo óptimo de seis horas en cultivo, en las neuronas e inteneuronas de la zona del hilus que forma parte del circuito trisináptico del hipocampo y que tiene un papel clave en la integración de la memoria espacial.

(Benítez-King et al., 2013)

Benítez-King, G., Valdés-Tovar, M., Maya-Ampudia, V., Jiménez-Rubio, G., Domínguez-Alonso, A., Riquelme, A., . . . Carlos, B. (2013). La melatonína como un factor promotor

de la diferenciación neuronal: implicaciones

en el tratamiento de las demencias. *Salud Mental 2013*, 193-199.

Llibre Rodríguez, J., & Gutiérrez Herrera, R. F. (2014). Demencias y enfermedad de Alzheimer en América

Latina y el Caribe *Revista Cubana de Salud Pública. 2014*, 378-387