



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 108

Enfermedad de Alzheimer

Septiembre 2016

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

SUMARIO

- Introducción
- ¿Qué es la demencia?
- Clasificación
- Epidemiología de la demencia
- Impacto económico y social
- Aspectos clínicos de la enfermedad de Alzheimer
- Etiopatogenia
- Diagnóstico y biomarcadores
- Pronóstico
- Tratamiento
 - o Objetivos
 - o Prevención y tratamiento no farmacológico
 - Terapia no farmacológica estructurada
 - Intervenciones sobre el entorno
 - Atención al cuidador
 - o Tratamiento farmacológico
 - Aspectos generales
 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)
 - Antagonistas de NMDA
 - Selección del tratamiento
 - Psicofármacos
 - Tratamientos experimentales
- La atención del paciente (y del cuidador) y el papel del farmacéutico
 - o Aspectos generales
 - o Detección precoz
 - o Asesoramiento farmacéutico al cuidador
 - o Aspectos asistenciales farmacéuticos
- Bibliografía
 - o Bibliografía específica
 - o Webs de interés

INTRODUCCIÓN

El 25 de noviembre de 1901 una mujer de 51 años fue admitida en el *Hospital de enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt* (Alemania). Se llamaba **Auguste Deter** y presentaba dificultades de comprensión y de memoria, así como afasia, desorientación, paranoias, un comportamiento impredecible y problemas psicosociales. Aquella paciente fue atendida inicialmente por el Dr. Nitsche, quien comentó los peculiares síntomas del caso con el **Dr. Alois Alzheimer**, el cual se hizo cargo del mismo, atendiendo a su relativa experiencia en casos psiquiátricos de personas mayores.

El Dr. Alzheimer inició su historial clínico mencionando que a principios del año 1901 la mujer, que no tenía antecedentes patológicos propios ni familiares relevantes, y que estaba felizmente casada y era madre de una hija sana, comenzó a experimentar obsesiones (creía que su marido la engañaba con una vecina) y a padecer dificultades con la memoria, olvidando con frecuencia sucesos recientes; al poco, comenzó a cometer errores al cocinar y realizaba grandes paseos por su casa, sin motivo aparente. Apenas unos meses después, acabó por volverse indiferente a todo y **perder el sentido del valor del dinero.**

Alzheimer anotó en el historial clínico de la paciente la existencia de un **trastorno amnésico de la escritura, recogiendo** distintas muestras con intentos de escribir su nombre y el de la ciudad en la que vivía. Alzheimer también le pidió a la paciente que reconociese objetos por el tacto, con los ojos cerrados, lo que hizo rápida y correctamente; sin embargo, cuando le pidió que leyese, repitió la misma línea tres veces y, aunque fue capaz de identificar correctamente las letras, no pareció entender lo que leía. Tras un proceso degenerativo, con diversas complicaciones orgánicas, la paciente Auguste Deter murió el 8 de abril de 1906, encontrándose en la autopsia signos evidentes de **atrofia cerebral, arterioesclerosis** de los vasos cerebrales pequeños, **hidrocefalia, neumonía y nefritis**. Alzheimer se hizo cargo del cerebro de la fallecida y lo sometió a un intenso estudio microscópico, a través del cual detectó la presencia de numerosas **placas seniles** y unas **estructuras neuropatológicas hasta entonces no descritas, consistentes en** fascículos de neurofibrillas u *ovillos neurofibrilares*.

El 4 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer dio una conferencia sobre este caso titulada "*Acerca de una nueva enfermedad grave peculiar de la corteza cerebral*" (*Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde*) en la 37ª Conferencia de Psiquiatras del Sudoeste de Alemania, celebrada en Tübingen, aunque la conferencia no suscitó apenas interés. No obstante, en 1910, Emil Kraepelin, mentor y amigo de Alzheimer, llamó a ese nuevo tipo de demencia **enfermedad de Alzheimer** en la 8ª edición de su *Manual de Psiquiatría*. Alois Alzheimer falleció el 19 de diciembre de 1915 y en las numerosas necrológicas publicadas muy pocos de sus colegas hicieron referencia a la enfermedad por él descubierta, centrándose sobre todo en su capacidad de trabajo y sus conocimientos de clínica y de histopatología (Alonso, 2015).

El día 21 de septiembre, la *Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias* (CEAFA), las Federaciones y Asociaciones miembros, y las 200.000 familias a las que representan, celebran el **Día Mundial del Alzheimer**, evento instituido en 1994 por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y auspiciado por *Alzheimer's Disease International* (ADI). En el ámbito de España, la CEAFA ha decidido promocionar este día en 2016 con el lema "**El valor del cuidador**" (CEAFA, 2016).

¿QUÉ ES LA DEMENCIA?

La enfermedad de Alzheimer se incluye dentro de un conjunto de patologías denominadas genéricamente como **demencias**, un término que hace alusión a un

síndrome¹ que cursa con la pérdida de las funciones intelectuales superiores (cognitivas), de manera que afecta o impide el desarrollo de las actividades de la vida diaria de la persona afectada. Puesto que hay una pérdida de funciones cognitivas, se asume que el sujeto disponía previamente de tales capacidades; por lo tanto, se trata de un proceso **adquirido**, lo que diferencia las demencias del retraso mental.

La demencia implica un deterioro **persistente y progresivo** de las funciones cerebrales superiores de tipo **cognitivo**, variable según el tipo de demencia pero con especial afectación de la memoria, de la capacidad de expresarse y comunicarse adecuadamente, de la orientación, de la capacidad de cálculo y de la percepción espacial. Dicho deterioro conlleva una **merma significativa de la autonomía del enfermo**, de su capacidad para organizar su vida cotidiana y de llevar una vida familiar, laboral y social autónoma, haciéndose cada vez más dependiente de los demás, así como un detrimento de la actividad social, laboral y de ocio del paciente y sus cuidadores.

Todo ello conduce inevitablemente a un estado de dependencia total y finalmente, a la muerte, debido a la aparición de múltiples complicaciones orgánicas. No obstante, en especial durante las primeras fases de la enfermedad, el paciente **suele tener intacto su nivel de conciencia** y la capacidad de atención, un aspecto que les diferencia de aquellos que presentan estados agudos de confusión, estados comatosos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos.

CLASIFICACIÓN

Las demencias suelen ser clasificadas en dos grandes grupos, según su origen. En primer lugar, las **formas degenerativas primarias**, de carácter progresivo e irreversible, divididas en:

- *Corticales*: enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal.
- *Subcorticales*: demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson, a la corea de Huntington, a la degeneración espinocerebelar, etc.
- *Otras*: demencias asociadas a la esclerosis múltiple, a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), etc.

Por su parte, las **formas secundarias**, algunas potencialmente reversibles, pueden ser:

- *Vasculares*: demencia multiinfarto, estado lacunar, enfermedad de Biswanger.
- *Hidrocefálicas*.
- *Traumáticas*.

¹ Un síndrome es un conjunto definido de signos y síntomas cuyo origen puede ser único o múltiple.

- *Infecciosas*: sífilis (fase de neurosífilis), complejo demencia-SIDA, encefalitis viral, enfermedad de Creutzfeld-Jakob², etc.
- *Neoplásicas*: demencias asociadas a tumores cerebrales primarios o secundarios, síndromes paraneoplásicos.
- *Tóxicas*: demencias asociadas a:
 - o Alcoholismo crónico
 - o Toxicidad crónica de fármacos, tales como antiepilépticos, anticolinérgicos, AINE, corticosteroides, etc.
 - o Intoxicación crónica por:
 - Metales pesados, como plomo, mercurio, bismuto, etc.
 - Productos industriales, tales como disolventes orgánicos (tolueno o percloroetileno), monóxido de carbono, pesticidas, insecticidas, etc.
- *Endocrino/metabólicas*: demencias ligadas a:
 - o Estados de anoxia/hipoxia: insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar, etc.
 - o Insuficiencia renal: encefalopatía urémica, demencia por diálisis, etc.
 - o Insuficiencia hepática: encefalopatía portosistémica, etc.
 - o Endocrinopatías: hiper/hipotiroidismo, hiper/hipoparatiroidismo, síndromes de Cushing y Addison, deficiencias vitamínicas B₁, B₆ o B₁₂, porfirias, etc.
- *Trastornos inflamatorios crónicos*: lupus eritematoso sistémico, etc.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

Las estadísticas demuestran que las distintas formas de demencia constituyen la principal causa de discapacidad y dependencia en el anciano, y conllevan una morbilidad y mortalidad muy importantes, lo que supone un coste económico, social y sanitario de primera magnitud, que principalmente recae en los familiares.

La demencia afecta actualmente a más de 47 millones de personas en todo el mundo, un 60% de las cuales viven en países de ingresos bajos y medianos. Se espera que esta cifra, debido al envejecimiento de la población, se triplique para 2050. La demencia y la disfunción cognitiva son ya actualmente las principales enfermedades crónicas que contribuyen a la discapacidad y la dependencia en las personas mayores de todo el mundo (OMS, 2015).

² En realidad, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob no está producida por ningún virus, bacteria, hongo o parásito, sino por *priones*, proteínas anómalas con capacidad de alterar irreversiblemente la conformación de otras proteínas normales, dando lugar a una reacción en cadena. Sin embargo, su comportamiento epidemiológico recuerda al de las verdaderas infecciones e infestaciones.

En España, a pesar de que las quejas de memoria son el principal motivo de consulta en neurología, en personas mayores de 65 años la demencia parece estar claramente infradiagnosticada, sobre todo en sus estadios iniciales. Por otro lado, las infraestructuras sanitarias y sociales de atención a este tipo de pacientes son todavía insuficientes, aunque tal deficiencia es parcialmente suplida por la formidable labor de asociaciones de familiares y cuidadores de estos pacientes, y de otras organizaciones no gubernamentales.

La **incidencia**³ anual estimada de demencia en España es de 10,6 nuevos casos por 1000 pacientes-año, correspondiendo 7,4 a enfermedad de Alzheimer, 1,4 a demencia de origen vascular y el resto a otras formas de demencia. Es decir, aproximadamente el 70% de los nuevos casos de demencia diagnosticados se trata de cuadros de enfermedad de Alzheimer. Por edad, los valores reportados en diferentes estudios epidemiológicos muestran una clara tendencia creciente con la edad: 5,4-9,3 en el tramo de 65 a 69 años, 9,7-17,6 (70-74), 13,5-33,3 (75-79), 38-59,9 (80-84) 58,6-104,1 (85-90) y 89,4-179,8 (90-94). A escala mundial el número de nuevos casos de demencia que aparecen cada año de unos 7,7 millones, de los que 1,5 millones se producen en la Unión Europea, 850.000 en Norteamérica y cerca de 400.000 en Latinoamérica.

Por su parte, la **prevalencia**⁴ es del 0,5% de la población mundial, lo que implica que hay algo más de 47 millones de personas afectadas actualmente, con unos 11-13 millones en la Unión Europea, 4-5 en Norteamérica y 3,0-3,5 millones en Latinoamérica. En términos porcentuales relativos a la *población mayor de 60 años*, la prevalencia es del 0,6-0,8% es escala mundial, del 0,7-0,8% en la Unión Europea, 0,8-1,0% en Norteamérica y del 0,6-0,7% en Latinoamérica.

Los datos de prevalencia de las demencias en España presentan importantes discrepancias, como de hecho ocurre en el resto del mundo. Según un informe publicado por CEAFA (*Urrutia Aulestia, 2013*) en España habría 1,5 millones de personas afectadas, con una prevalencia de un 7% para los mayores de 65 años, incrementándose hasta el 50% para los mayores de 80 años. Por su parte, la consultora *PriceWaterhouse Cooper (PWC, 2012)* establece una cifra de entre 500.000 y 800.000 enfermos en nuestro país, con un 10% de prevalencia entre los mayores de 65, un 25% entre los mayores de 85 años y un 50% en mayores de 90 años, con una incidencia de 150.000 nuevos casos anuales. Por su parte, un meta-análisis (*Prieto, 2011*) refleja para España cifras de prevalencia entre 5,2% al 16,3%, alcanzando el 22% para varones de más de 85 años y un 30% en mujeres de ese mismo rango de edad. Diversas revisiones sistemáticas a nivel nacional constatan cifras que oscilan entre el 5% y el 15% para mayores de 65 años y entre el 7% y el 19% para mayores de 70 años (*MSSI, 2012*), mostrando – además – una disparidad muy amplia según la zona geográfica del estudio.

³ La **incidencia** mide la tasa de **nuevos casos** registrados en un determinado periodo de tiempo (de forma anual, generalmente), con relación a la población total contemplada.

⁴ La **prevalencia** se refiere al número y porcentaje de **casos totales** (nuevos y antiguos) registrados en un momento determinado.

Por último, según la *Fundación del Cerebro* (2016), la prevalencia de la demencia en España es del 4,2% para la población entre 65 y 74 años, del 12,5 % entre 75 a 84 años y 27,7 % para aquellos de más de 85 años.

Sea como fuere, la enfermedad de Alzheimer es, con diferencia, la causa más frecuente de demencia en España (como en la mayoría del resto de los países), representando entre el 60 y el 80% del total de casos; en segundo lugar aparece la demencia por patología mixta, vascular y Alzheimer, seguida de la demencia vascular, que supone el 20-30% del total. A pesar de ser una etiología menos frecuente, cabe destacar que la prevalencia acumulada de demencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson de más de 10 años de evolución es del 75%; es decir, 3 de cada 4 de los enfermos de Parkinson previsiblemente desarrollarán demencia a lo largo de su enfermedad. Por otro lado, si se tienen en cuenta únicamente los casos de demencia en pacientes jóvenes (≤ 65 años), la demencia fronto-temporal adquiere un papel más relevante (12-15% frente a un 25-35% de casos de enfermedad de Alzheimer entre los 45 y 65 años).

Una amplia revisión sistemática de estudios epidemiológicos a escala mundial y su correspondiente metanálisis (*Fiest*, 2016) ha estimado que la prevalencia global de la enfermedad de Alzheimer en individuos mayores de 60 es de 40,2 por cada 1000 personas (IC₉₅: 29,1 a 55,6), siendo la tasa de incidencia de 15,8 por 1.000 personas-año (IC₉₅% 12,9 a 19,4); no obstante, las estimaciones variaron significativamente entre los diversos estudios según la estratificación de los datos en función la edad, de los criterios diagnósticos empleados y la ubicación geográfica a nivel continental.

En resumen, podríamos indicar que existen entre 600.000 y 1.500.000 pacientes con demencia en España – entre los cuales entre 500.000 y 800.000 tendrían enfermedad de Alzheimer – siendo 1,5 veces mayor la prevalencia entre las mujeres que entre los varones.

Se estima que en el año 2030 la población mundial afectada alcanzará los 65 millones, llegando a 115 millones en 2050. Las previsiones correspondientes a la Unión Europea cifran en 14 millones los pacientes en 2030 y 19 millones en 2050. En España, uno de cada tres habitantes tendrá más de 65 años en el año 2050, por lo que si no se modifica la prevalencia porcentual de demencia en este grupo de edad, el panorama es preocupante. En América del Norte se estima que en 2050 la cifra de pacientes, solo de enfermedad de Alzheimer, llegue hasta los 11 millones.

IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL

En 2010, el costo mundial de la demencia ascendía a 604.000 millones de dólares (\$), debido principalmente a las necesidades de atención social (*WHO*, 2015). Además de las propias manifestaciones de la demencia, el impacto de ésta sobre el paciente – y también sobre la familia, sus cuidadores y el conjunto de la sociedad – se ve

drásticamente agravada por el hecho de que la demencia aumenta notablemente la carga de comorbilidad de las personas afectadas.

Por lo que respecta a España, un informe realizado en 2011 por la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* establecía una media de 2,4 enfermedades crónicas más en estos pacientes con relación a otros ancianos, destacando la prevalencia de factores de riesgo vascular – hipertensión arterial en el 20,7% de los pacientes, diabetes mellitus en el 7,1% - y los problemas derivados, tanto a nivel cerebral como cardiaco y periférico. La prevalencia de comorbilidad cardiovascular en la demencia es del 3,1% para claudicación intermitente, 11,5% angina, 6,4% infarto agudo de miocardio, 13,8% accidente isquémico transitorio (AIT) y 18,5% ictus.

El propio deterioro cognitivo y funcional es una fuente amplia de complicaciones, como el riesgo de caídas – un 18% de los pacientes sufre alguna fractura –, la susceptibilidad a infecciones – un 14% ha padecido neumonía –, o las consecuencias de la pérdida de movilidad y una eventual postración, en estadios más avanzados. Es particularmente significativa la relación con infecciones producidas por espiroquetas, como *Borrelia*, *Leptospira*, etc. (Maheshwari, 2015).

Por otro lado, los síntomas depresivos constituyen el proceso psicopatológico más frecuente en estadios leves y moderados de la enfermedad, abarcando desde simples reacciones adaptativas a episodios graves de depresión. En este sentido, se han registrado síntomas depresivos en más de la mitad de los pacientes (con tasas aún mayores en estadios iniciales), y un 20-25% de episodios graves entre todos los tipos de demencia (más comunes en la degeneración corticobasal y la demencia con cuerpos de Lewy). Cabe destacar, igualmente, el riesgo aumentado de **ingreso hospitalario** que tienen los pacientes con enfermedad de Alzheimer (hasta 3,6 veces), habitualmente debido a complicaciones infecciosas en fases avanzadas de la enfermedad.

Una revisión sistemática (Chi, 2015) ha encontrado que los valores medios de prevalencia de la depresión fueron del 12,7% (8,8-17,8%) y del 42% (38-45), según se utilicen los criterios del DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª ed.) para la depresión mayor y los criterios específicos para la demencia, respectivamente. El análisis de subgrupos estratificados por puntuación MMSE (*Mini-Mental State Examination*) reveló que las prevalencias en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron 8% (5-15%) y 48% (41-54%) de acuerdo con los criterios del DSM-5 y los criterios específicos, respectivamente, mientras que en aquellos con enfermedad de Alzheimer leve fueron del 14% (8-24%) y 40% (32- 47%).

Adicionalmente, los efectos secundarios de la medicación empleada en estos pacientes, con una media de más de cinco fármacos por persona, puede suponer una importante fuente de morbilidad. Los autores del informe de la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* puntualizan, además, que a pesar del déficit colinérgico

característico de la demencia, resulta sorprendente que hasta un 50% de los pacientes tiene prescritos fármacos con acción anticolinérgica, claramente contraindicados.

En España, el número total de ingresos hospitalarios por demencia es relativamente bajo según las cifras del *Instituto Nacional de Estadística* (INE) correspondientes a 2014, representando apenas un 5,3% del total (10/100.000 habitantes, 9 para los varones y 11 para las mujeres con demencia vs. 10.160 total, 9.737 varones y 10.569 mujeres). Sin embargo, la estancia media hospitalaria resulta mucho mayor que la media (59,7 vs. 6,6 días; 54,5 para los varones y 63,6 para las mujeres). Según esta misma fuente, en 2014 la demencia fue responsable directa de un 5,3% de las muertes en mayores de 65 años (3,6% en varones y 6,9% en mujeres) y del 7,8% en mayores de 85 años (5,8% en varones y 9,0% en mujeres).

En términos de coste para la sociedad, la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* considera que las demencias son la tercera causa tras el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Un gasto que se incrementa en función de su gravedad, la existencia de enfermedades asociadas y la presencia de complicaciones neuropsiquiátricas. En general, puede decirse que los gastos indirectos, principalmente derivados del cuidado informal, son mayores al inicio de la enfermedad, siendo en las fases finales mayores los directos, habitualmente asociados a la institucionalización (hospital y/o residencia) del paciente. Es importante tener en cuenta que en España **la mayor parte del gasto ocasionado por la demencia corre a cargo de la familia del paciente**, siendo la institucionalización más tardía que en otros países europeos, aunque en la misma línea de otros países mediterráneos (Italia y Grecia). Esto supone que la partida de gastos indirectos es también mayor que en otras regiones del mundo.

Se estima que el coste medio por cada paciente con demencia en la Unión Europea fue de 16.584 €, en 2011 (*Olesen, 2012*), de los que solo el 16,1% fueron costes sanitarios directos. Esto supone un monto total para la Unión Europea de 105.163 millones de euros. Por lo que respecta específicamente a la enfermedad de Alzheimer, el coste por paciente en España se cifraba en 2010 entre 27.000 y 37.000 euros anuales (*Turró-Garriga, 2010*). Esto supuso un coste total de 24.000 millones de euros anuales; las estimaciones para 2030 son de 33.000 millones en 2030 y de 56.000 millones en 2050. En 2014, con datos algo más refinados que los anteriores, el coste estimado por paciente con demencia fue de 29.182 €, de los que solo el 18,3% corresponde a gastos sanitarios directos, con un montante global de 20.923 millones de euros (*Garcés, 2016*).

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Le enfermedad de Alzheimer es, como el resto de las demencias, una enfermedad propia de las edades avanzadas de la vida, aunque hay formas precoces que comienzan entre los 50 y los 60 años o incluso antes, aunque muy raramente. Comienza con trastornos de la memoria que son importantes funcionalmente ya desde fases muy

incipientes, interfiriendo con las actividades diarias. Al principio, la pérdida se refiere, sobre todo, a hechos recientes, pero poco a poco deja de recordar *hacia atrás* (*amnesia retrógrada*) todo cuanto se refiere a sí mismo, su edad, dónde vive, etc. En las fases finales se pierde, incluso, el recuerdo de los seres más queridos y próximos.

Es importante, en cualquier caso, tener en cuenta que la progresiva amnesia del paciente no implica, durante las fases iniciales, la pérdida de otras funciones cognitivas y, desde luego, de los aspectos emocionales del paciente. Ello hace que los episodios depresivos sean más frecuentes durante las fases iniciales que durante la terminal, al constatar el propio paciente el deterioro psicológico y funcional del que está siendo objeto y el propio efecto negativo sobre su entorno familiar.

La forma más común o **típica** de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un déficit progresivo y de aparición temprana de la memoria episódica, seguido por o asociado a otros trastornos cognitivos, como la disfunción ejecutiva, los trastornos del lenguaje, la apraxia⁵ y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Con el término de **enfermedad de Alzheimer atípica** se califica a las formas menos comunes y bien caracterizadas de presentación de la enfermedad, incluyendo la afasia⁶ progresiva primaria no fluente, la afasia logopénica, la variante frontal de la enfermedad de Alzheimer y la atrofia cortical posterior. En estos casos, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer requiere elementos confirmatorios adicionales a los convencionales. Por su parte, la llamada **enfermedad de Alzheimer mixta** es un término que se reserva para los pacientes que cumplen plenamente con los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer pero presentan evidencia clínica, biológica o de neuroimagen de trastornos comórbidos, tales como enfermedad cerebrovascular o enfermedad por cuerpos de Lewy.

En la enfermedad de Alzheimer típica, el paciente olvida hechos o conversación recientes y tiene dificultad para saber qué ha ocurrido antes y qué después. Con frecuencia se irrita y muestra su desacuerdo con la información que proporciona sus familiares y eso le lleva a inventarse explicaciones para justificar así sus alteraciones de memoria. Es también frecuente la apatía, con abandono de tareas de responsabilidad, asuntos familiares o antiguos entretenimientos.

A medida que la enfermedad progresa, es característica la afectación visioespacial, con dificultad para ubicar su casa y no son infrecuentes los extravíos. Se afecta el lenguaje, con dificultad para encontrar la palabra adecuada (anomia) y con vacilación en las frases. Igualmente, comienzan a alterarse las funciones para planificar y para reconocer a personas, desde las más alejadas a las más próximas al entorno familiar. En estos

⁵ Pérdida de la capacidad de llevar a cabo determinados movimientos aprendidos y familiares, sin que exista un déficit del tono muscular ni de la coordinación.

⁶ Pérdida de capacidad de producir o comprender el lenguaje.

estadios son frecuentes las ideas delirantes de robo o perjuicio (muy relacionadas con la pérdida de memoria y la desubicación de objetos), de abandono (se niegan a ir a centros de día o no quieren separarse del cuidador principal) o de envenenamiento (que dificulta la toma de la medicación). Pueden aparecer celos (provocan conflictos importantes de pareja) y falsos reconocimientos (hablan con espejos o no reconocen a impostores que se hacen pasar por familiares). Son más frecuentes las situaciones de irritabilidad extrema y la agresividad física y verbal.

Progresivamente, el paciente va perdiendo capacidades funcionales haciéndose absolutamente dependiente de ayuda para poder hacer las actividades más básicas, hasta el punto de que hay que darle de comer, es incapaz de manejar correctamente los cubiertos, no sabe vestirse, tienen que acompañarlo al baño porque confunde unos saneamientos con otros y pierde los hábitos higiénicos más elementales.

Como ya se ha indicado, la enfermedad de Alzheimer se presenta con mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años, pero en las formas infrecuentes formas hereditarias puede aparecer a los 50 años de edad o incluso antes. El curso evolutivo se caracteriza por el empeoramiento progresivo, aunque pueda presentar ocasionales períodos de relativa estabilidad clínica.

La fase inicial de la enfermedad suele durar unos dos años y en ella se manifiestan fallos en la memoria reciente, desinterés, bajo estado de ánimo, cambios en la personalidad, episodios leves de desorientación y falta de adaptación a situaciones nuevas. La fase intermedia puede desarrollarse durante 3-5 años, eventualmente más. El deterioro de la memoria es más comprometido y afecta no solo a la memoria reciente sino también a la remota. Aparecen alteraciones del lenguaje, la escritura, la lectura, el cálculo, apraxias y agnosias⁷. Muestra dificultad con el aseo, el vestir o la comida, pudiendo aparecer síntomas psicóticos. En esta fase el paciente tiene dificultad para mantener sus relaciones sociales y es incapaz de mantener una discusión sobre un problema.

En la fase terminal (demencia grave) el enfermo es incapaz de andar, se inmoviliza, se hace incontinente y no puede ejecutar ninguna actividad de la vida diaria. El lenguaje se hace ininteligible o presenta mutismo. En este estadio pueden aparecer signos neurológicos, como temblores de origen extrapiramidal (aunque generalmente leve), contracciones musculares (mioclonías), convulsiones o reaparición de signos motores propios de un recién nacido, como los reflejos de prensión o de succión. A veces se produce disfagia y hay riesgos de neumonías, deshidratación, malnutrición y úlceras por presión. Los enfermos suelen permanecer en cama o postrados en sillas de ruedas y el fallecimiento ocurre habitualmente por una neumonía u otra infección intercurrente.

El examen neurológico en las formas tempranas de enfermedad de Alzheimer no suele brindar información demasiado precisa, exceptuando el deterioro cognitivo. El test

⁷ Interrupción en la capacidad para reconocer estímulos previamente aprendidos o de aprender nuevos estímulos

miniexamen del estado mental (*Mini Mental State Examination*, MMSE) es un test rápido, de fácil interpretación y del que existe una versión validada en español, con el que se evalúan aspectos de la esfera cognitiva como memoria, orientación, lenguaje, habilidades o atención. Para su realización y valoración se requieren unos 10 minutos; pueden alcanzar una puntuación máxima de 30, considerándose como normal una persona con una puntuación entre 25 y 30, mientras que 24 o menos sugiere deterioro cognitivo. El deterioro en el enfermo de Alzheimer va progresando durante meses y años, con una media aproximada de descenso de 3 puntos por año.

Dado que las formas hereditarias de enfermedad de Alzheimer son infrecuentes (en torno al 1% de todos los casos) y que las mutaciones genéticas actualmente conocidas no tienen un carácter determinante de forma única, no está indicado ningún **estudio genético** de forma rutinaria en pacientes con cuadros clínicos de demencia.

Por su parte, las **pruebas de imagen** han adquirido un elevado valor diagnóstico para los pacientes demencia. La *resonancia magnética nuclear* (RMN) cerebral detecta cambios vasculares y permite excluir otras patologías cerebrales; se la considera como una de las pruebas de imagen de elección a la hora de realizar un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer. La *tomografía axial computarizada* (TAC) craneal puede ser una alternativa a la RMN y permite evidenciar una posible dilatación ventricular y aumento de los surcos corticales; por su parte, la *tomografía computarizada por emisión de fotones individuales* (SPECT) puede ser útil en el diagnóstico diferencial del tipo de demencia. La prueba de imagen más recientemente incorporada en clínica consiste en la obtención de imágenes mediante *tomografía por emisión de positrones* (PET) con ayuda de ¹⁸F-florbetapir, que permite determinar la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognitivo.

Cada vez son más las evidencias que avalan la hipótesis de que la enfermedad de Alzheimer comienza a desarrollarse mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos de demencia. Ello hace particularmente necesario disponer de **indicadores bioquímicos** – biomarcadores – que permitan identificar el inicio o el grado de evolución de la enfermedad, lo que facilitaría el desarrollo de nuevos tratamientos preventivos o curativos.

Hace más de dos décadas que se asoció la disminución de los niveles de β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$) en el LCR de pacientes con probable diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, en relación con controles. De hecho, está demostrada la existencia de una correlación inversa entre el número de placas seniles en autopsia con LCR obtenido intraventricularmente y con $A\beta_{42}$ determinada en el LCR obtenido por punción lumbar *ante mortem* y entre la carga de amiloide por radioligandos de amiloide (PET amiloide) y de $A\beta_{42}$ en el LCR. Sin embargo, la disminución de $A\beta_{42}$ en el LCR se observa también en

otros procesos, sin aparente relación con la formación de placas seniles, tales como traumatismos craneoencefálicos graves, lupus eritematoso sistémico, uso de ciertos anestésicos, demencia asociada al virus de inmunodeficiencia humana, atrofia multisistémica, angiopatías amiloides y leucoencefalopatía vascular subcortical. Además, los niveles tienen una oscilación circadiana, dato que se debe tener en cuenta a la hora de realizar la punción lumbar (*García, 2014*).

Asimismo, se puede apreciar un marcado incremento de la concentración de proteína tau en el LCR en pacientes con enfermedad de Alzheimer clínicamente diagnosticada. Aunque este incremento es muy sensible (en torno al 90%), resulta poco específico en comparación con otras patologías, ya que se incrementa también tras un ictus, traumatismos craneoencefálicos, demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por su parte, en el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades que cursan con demencia, la determinación de tau fosforilada (p-tau) aporta más especificidad.

Un estudio (*Bateman, 2012*) analizó datos de 128 pacientes que se sometieron a evaluaciones clínicas y cognitivas, imágenes cerebrales y análisis bioquímicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de sangre, todos ellos relacionados con la enfermedad de Alzheimer hereditaria⁸. Los resultados mostraron que las concentraciones de β -*amiloide* en LCR comienzan a disminuir 25 años antes del inicio de los síntomas clínicos. Asimismo la deposición de β -*amiloide*, medido por SPECT, fue detectada 15 años antes del inicio de los síntomas clínicos. El aumento de las concentraciones de la *proteína tau* en el LCR y el aumento de la atrofia cerebral también se detectó 15 años antes de la aparición de síntomas. Igualmente, se observaron una reducción del metabolismo cerebral y un deterioro de la memoria episódica 10 años antes de la aparición de síntomas clínicos característicos de la enfermedad. Finalmente, con cinco años de antelación pudieron registrarse alteraciones cognitivas globales utilizando el *miniexamen del estado mental* (MMSE) y la *Clinical Dementia Rating scale*. En resumen, los resultados indican que el proceso de la enfermedad de Alzheimer comienza con más de 20 años antes de la aparición clínica de la demencia. Los estudios clínicos sobre tratamiento y prevención podrían incorporar estos biomarcadores para medir la probabilidad de éxito clínico en el futuro.

ETIOPATOGENIA

Hoy en día, a las demencias degenerativas son consideradas como *proteínopatías*. En concreto, el metabolismo anormal de tres proteínas (β -*amiloide*, α -*sinucleína* y *proteína Tau*) permite explicar más del 90% de este tipo de demencias; particularmente, la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con la presencia de agregados extracelulares de β -*amiloide* que forman placas neuríticas, así como de

⁸ Aunque menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen esta variedad, su evolución clínica es similar al resto y ello ha permitido un estudio sistemático de la patología.

agregados intracelulares, probablemente debido a alteraciones de los mecanismos de su generación y/o de eliminación. Además, existen pacientes en los cuales se superponen características clínicas de diferentes tipos de demencias neurodegenerativas. En estos síndromes de superposición las manifestaciones clínicas están determinadas fundamentalmente por la distribución topográfica de las lesiones y no tanto por las características histopatológicas de las mismas. Todo esto lleva a distinguir varias formas clínicas o subsíndromes dentro de la demencia:

- El *subsíndrome amnésico*, con localización inicial temporal mesial o parieto-temporal lateral, con alteración principal de la memoria, al que pertenecerían la mayoría de los casos de *enfermedad de Alzheimer*.
- El *subsíndrome afásico*, de localización fronto-temporal lateral y con predominio de alteración del lenguaje.
- El *subsíndrome conductual*, de localización prefrontal, con predominio de alteración de la conducta.
- El *síndrome apráxico-motor*, con fluctuaciones y alucinaciones visuales, que correspondería más comúnmente a la *demencia por cuerpos de Lewy*.
- El *subsíndrome subcortical*, con alteración de las funciones ejecutivas y localización subcortical.

Aunque la genética permite explicar globalmente el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, con estimaciones de heredabilidad entre el 60% y el 80%, no obstante todavía no se conoce con detalle la base genética de la enfermedad y, de hecho, menos de la mitad de la contribución genética a la enfermedad de Alzheimer está soportado por las variaciones genéticas actualmente conocidas.

Algunos casos de inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer se asocian a una herencia autosómica dominante, lo que evidencia una intervención genética. En concreto, parecen estar afectados en estas formas los cromosomas 21, 14 y 1, en los genes de la **proteína precursora del amiloide** (APP), de la *presenilina 1* y de la *presenilina 2*, respectivamente. Estas alteraciones genéticas condicionarían una mayor actividad de la β -secretasa y la γ -secretasa (en el caso del cromosoma 21) o de la γ -secretasa aislada (en el caso de los cromosomas 14 y 1), con el resultado de sobreproducción de fragmentos de β -amiloide que se agregan y depositan formando las placas características de la enfermedad de Alzheimer.

Los resultados de un estudio genético combinando el Framingham Heart Study y el estudio de cohortes familiares NIA-CARGA, utilizando un enfoque que tiene en cuenta la estructura familiar y calcula una puntuación de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (Jun, 2014), han mostrado una clara asociación con un polimorfismo de un solo

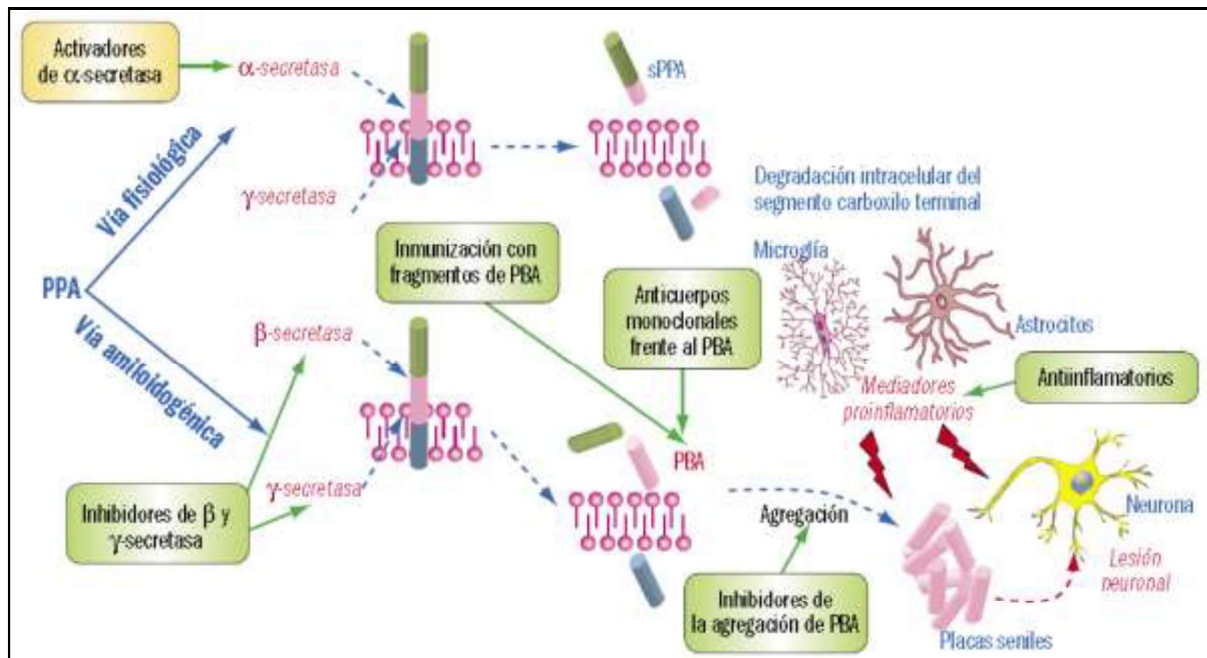
nucleótido PLXNA4 (rs277470) situado en una región que codifica el dominio de unión a la semaforina-3A (*Sema3A*). La transfección de células SH-SY5Y o neuronas primarios de rata de longitud completa con PLXNA4 (TS1) aumentó la fosforilación de la proteína tau estimulada por Sema3A. Se observó el efecto opuesto cuando las células fueron transfectadas con isoformas más cortas (TS2 y TS3). Los casos de Alzheimer tardío presentaban una expresión 1,9 veces mayor de TS1 en el tejido cerebral cortical, en comparación con los controles. La expresión de TS1 se correlacionó significativamente con la mayor puntuación del Clinical Dementia Rating y una mayor densidad de la placa. En definitiva, según los investigadores, este gen (PLXNA4, TS1) promueve la formación de ovillos neurofibrilares constituidos por la proteína tau descompuesta, una de las dos principales características patológicas de la enfermedad y, de hecho, se demuestra que el gen PLXNA4 afecta el procesamiento de la proteína tau en su relación con los ovillos neurofibrilares, el principal marcador de la enfermedad de Alzheimer. El descubrimiento de esta nueva asociación genética podría dar lugar a nuevas opciones de tratamiento de fármacos selectivamente dirigidos al gen PLXNA4.

En los pacientes afectados por la forma típica de la enfermedad de Alzheimer, el principal factor de susceptibilidad genética parece encontrarse en el cromosoma 19, en el gen de la **apolipoproteína E** (*ApoE*), del que existen 3 formas alélicas (E2, E3 y E4) y siendo la **E4** la que confiere el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Este alelo (E4) está relacionado con el efecto de la producción de β -amiloide, la hiperfosforilación de la proteína Tau, la inflamación y la neuroplasticidad. En los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy es frecuente objetivar anomalías genéticas relacionadas con el citocromo P450, aunque los hallazgos no son homogéneos. La *ApoE* y un gen del cromosoma 12 se han relacionado con formas mixtas de enfermedad de Alzheimer y de demencia por cuerpos de Lewy.

En la demencia fronto-temporal se han identificado mutaciones en los genes de la *progranulina* (PGRN) y el *microtúbulo asociado a proteína Tau* (MAPT) en los cromosomas 3p, 9p y 17q. Algún estudio ha aventurado que los niveles de progranulina en plasma podrían detectar mutaciones en el gen PGRN.

Por otro lado, las **alteraciones vasculares cerebrales** también se han visto claramente relacionadas con el desarrollo de demencia. Estas alteraciones pueden ser de muchos tipos, y no se limitan sólo a la presencia de infartos cerebrales. Más importante que el volumen de las lesiones es su localización y su disposición estratégica para interrumpir importantes vías córtico-subcorticales implicadas en la cognición, que son la clave en la producción de síntomas. Las zonas más comprometidas a nivel vascular para el desarrollo de demencia son el hipocampo, el sistema límbico, el tálamo y la corteza cerebral. Las lesiones histopatológicas que clásicamente se han relacionado con la demencia vascular son los infartos corticales, los infartos lacunares y la afectación isquémica difusa de la sustancia blanca o encefalopatía de Binswanger, aunque el espectro de las lesiones subyacentes y su contribución al desarrollo de una demencia

aún se encuentran en estudio. Por último, la **inflamación** también ha sido estudiada como parte de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, y no hay duda de que participa, aunque no se ha aclarado si es causa o consecuencia de la misma.

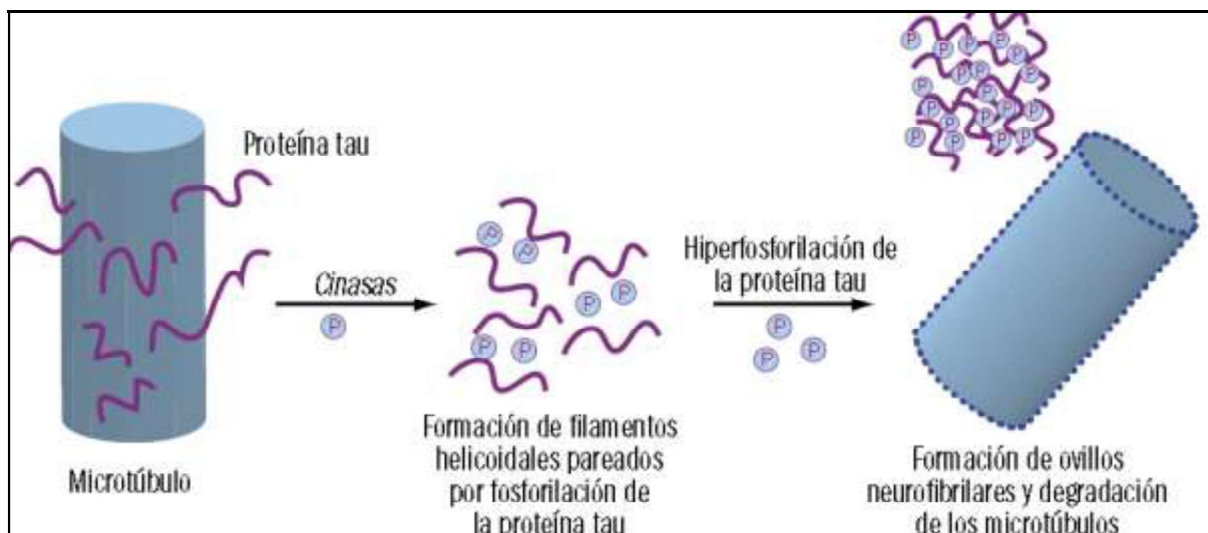


La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración progresiva y específica de las neuronas corticales, así como de algunas estructuras subcorticales, que da lugar finalmente a la pérdida de funciones cerebrales. Tal como indicábamos anteriormente, la causa de este deterioro se ha relacionado con la acumulación de agregados de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares (formados por la fosforilación de la proteína tau), que caracterizan esta patología, observándose asimismo una hipofunción colinérgica – neurotransmisión mediada por acetilcolina –, que compensa una hiperfunción glutamatérgica, es decir, una hiperactivación de las vías neurológicas mediadas por ácido glutámico como neurotransmisor. En cualquier caso, las disfunciones celulares ocasionadas desencadenan la activación de los mecanismos de apoptosis que conducen a la muerte neuronal.

El sistema colinérgico juega un importante papel en la memoria. En individuos con Alzheimer se ha observado déficit del enzima *colina acetiltransferasa*, que da lugar a la acetilcolina, y de receptores colinérgicos, y se constata una pérdida importante de neuronas en uno de los principales emisores de estímulos colinérgicos a la corteza cerebral, el *núcleo de Meynert*. Estas observaciones condujeron a la introducción en terapéutica, a finales de los años noventa del siglo pasado, de los inhibidores de la

acetilcolinesterasa para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer, a fin de compensar – teóricamente – el déficit de acetilcolina a nivel cerebral.

Sin embargo, el conocimiento sobre el comportamiento del péptido β -amiloide y la formación de placas y ovillos neurofibrilares ha abierto nuevas líneas de investigación en la búsqueda de fármacos, tales como los inhibidores de β y γ -secretasa, o los potenciadores de α -secretasa (Kulshreshtha, 2016). Por otra parte, la observación en un modelo murino de Alzheimer de que la inmunización con péptido β -amiloide evitaba la formación de placas e incluso revertía el proceso, propició la realización de ensayos en humanos, pero la primera vacuna ensayada (AN1792) dio lugar a procesos inflamatorios neurológicos, interrumpiéndose los ensayos; sin embargo, actualmente se está ensayando nuevas vacunas frente al péptido amiloide, que serán descritas en un epígrafe posterior junto con distintos anticuerpos monoclonales contra el péptido β -amiloide, que se encuentran igualmente en fase de ensayos clínicos.



Se ha postulado que una hiperfosforilación de la *proteína tau* sería responsable de la formación de los ovillos neurofibrilares y de la degradación de los microtúbulos, estructuras esenciales para el funcionamiento y supervivencia de las neuronas, dado que cumplen funciones estructurales y de comunicación de gran trascendencia celular. A medida que la enfermedad de Alzheimer progresa, va afectando cada vez a más áreas cerebrales. Hasta ahora la atención se había fijado sobre las grandes placas de β -amiloide, pero los acúmulos más pequeños (oligómeros) también parecen ejercer un cierto papel patológico. Según un estudio (Nath, 2012) las neuronas “exportan” estos oligómeros a las neuronas vecinas de forma rápida, extendiendo la degeneración neuronal a los largo de toda la corteza cerebral.

Hay datos que demuestran un incremento en la expresión del enzima que fracciona la *proteína precursora del amiloide* (APP), la *BACE1*, que es responsable de la ruta amiloidogénica de la síntesis de β -amiloide. Además, la pérdida de la regulación de los sistemas implicados en la eliminación y degradación del β -amiloide está siendo objeto de una intensa investigación actualmente, no solo por su evidente interés en el mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, sino también por los efectos de la acumulación de β -amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que se asocia con la angiopatía amiloide cerebral.

Entre los mecanismos de eliminación y degradación del β -amiloide, merecen una especial atención de las *proteasas del β -amiloide* ($A\beta$ *proteasas*) que degradan al β -amiloide en pequeños fragmentos peptídicos más fáciles de eliminar a través de diversos procedimientos fisiológicos. Sin embargo, también tienen un papel relevante otras proteínas en este ámbito, tales como la *apolipoproteína E* (*ApoE*) y la α_2 *macroglobulina* (α_2M), capaces de interactuar con transportadores como la *proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad* (*LPRP1*) y con el *receptor de lipoproteínas de muy baja densidad* (*VLDLR*), así como la *glucoproteína P* (*GpP*), localizada en los astrocitos y en el endotelio cerebral, donde facilitan el transporte del β -amiloide a través de la barrera hemato-encefálica hasta el torrente sanguíneo general. Por otro lado, algunos datos experimentales sugieren que el β -amiloide puede ser también eliminado fisiológicamente a través del drenaje linfático existente dentro de las membranas basales de capilares y arterias; asimismo, otra posible vía de eliminación que es objeto de abundante investigación es la implicación de los mecanismos de captación y fagocitosis de β -amiloide por células del sistema inmune, especialmente células de la microglía, astrocitos y macrófagos.

Muchos de los mecanismos citados anteriormente parecen estar mediados por células gliales y, por ello, hoy se considera a estas últimas como agentes especialmente relevantes para la eliminación del β -amiloide y, por consiguiente, en la patología de la enfermedad de Alzheimer y, posiblemente, otras enfermedades neurodegenerativas (*Ries, 2016*).

Numerosos estudios han venido confirmando que las células gliales tienen una gran variedad de funciones en el cerebro, que van desde la defensa inmune frente a los estímulos externos peligrosos y endógenos, la regulación de la formación sináptica, la homeostasis del calcio y el soporte metabólico para las neuronas. Una de las funciones más importantes de las células gliales en la enfermedad de Alzheimer es la regulación de los niveles de β -amiloide en el cerebro. Los mecanismos de la degradación del β -amiloide por las células gliales incluyen la producción de proteasas, incluyendo *neprilisina*⁹ y los enzimas de conversión de la endotelina, capaces de hidrolizar el β -

⁹ La neprilisina, también denominada endopeptidasa neutra (NEP), endopeptidasa 24.11, CD10, encefalinasa o antígeno de leucemia linfoblástica aguda común (*CALLA*), es una metaloendopeptidasa unida a membrana (EC 3.4.24.11) que en los seres humanos está codificada por el gen *MME*. Se trata de una metaloproteasa que fracciona los péptidos en la parte amino-terminal de los residuos

amiloide en diferentes puntos de escisión. Además de estas enzimas, otras proteasas podrían tener algún papel en la eliminación del β -amiloide, tales como los activadores del plasminógeno, el enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diversas metaloproteinasas de la matriz.

Otros mediadores relevantes que son liberados por las células gliales son las *chaperonas* extracelulares, implicadas en la eliminación de β -amiloide, tanto solas como en asociación con receptores/transportadores que facilitan su volcado a la circulación sanguínea; entre ellos cabe recordar a varias apolipoproteínas, la α_2 macroglobulina, y α_1 antitripsina. Finalmente, conviene reiterar el papel esencial de los astrocitos y de la microglía en la fagocitosis del β -amiloide, en muchos casos a través de diversos receptores que se expresan en su superficie.

A pesar de que cada vez es mayor la acumulación de datos fisiopatológicos sobre la enfermedad, todavía hoy no hay una hipótesis que globalice todos estos datos en una **única teoría unificada de la enfermedad de Alzheimer** (*Unified theory of Alzheimer's Disease; UTAD*). La importancia de ésta es obvia: sin ella es imposible – racionalmente – una estrategia eficaz para prevenir el deterioro mental y tratar de curar la enfermedad, detectándola en sus fases más precoces. Así pues, son numerosas las propuestas encaminadas a una teoría unificada de la enfermedad de Alzheimer que integre todos los factores conocidos de riesgo conductuales, genéticos y ambientales en una cadena causal de eventos etiológicos y patogénicos. Una de las más actuales y rigurosas (Nehls, 2016) se fundamenta en tres conceptos que derivan de la propia evolución humana:

- Hipótesis de la “abuela” (*Grandmother-hypothesis, GMH*): defiende que los humanos evolucionaron hacia una mayor esperanza de vida que otros primates porque nuestras abuelas ancestrales alimentaron y transmitieron a sus nietos sus conocimientos¹⁰. En consecuencia, es razonable considerar que la salud mental en la vejez debe ser la vía por defecto (la forma natural) del programa genético de los seres humanos y no el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.
- Por lo tanto, ciertos mecanismos como el rejuvenecimiento neuronal y la neurogénesis del hipocampo en adultos seguirían funcionando de manera eficiente, incluso en la vejez, todo lo cual proporciona la capacidad a lo largo de toda la vida para memorizar experiencias personales importantes para la supervivencia. En este sentido, hay numerosas evidencias experimentales y epidemiológicas que indican que los factores de riesgo conductuales y ambientales que perjudican la neurogénesis eficiente del hipocampo en el adulto, serían responsables de una reducción del rendimiento de la memoria episódica y de la

hidrofóbicos e inactiva diversas hormonas, entre las que cabe destacar glucagón, encefalinas, sustancia P, neurotensina, oxitocina y bradicinina.

¹⁰ Ciertas simulaciones informáticas sugieren que, con el cuidado de sus abuelas, los chimpancés serían capaces de evolucionar hasta tener la misma esperanza de vida que la especie humana en menos de 60.000 años. Tales simulaciones muestran que las abuelas ancestrales propiciaron un modo de crianza distinto y aumentaron nuestra dependencia social.

capacidad de recuperación psicológica. Esto conduce a la evitación de la novedad, la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) y la hipersecreción de cortisol, que acciona los mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer: acumulación y oligomerización sinaptotóxica de β -amiloide, neuroinflamación crónica y resistencia neuronal a la insulina.

- Considerando que la neurogénesis adulta del hipocampo es responsable de los requisitos básicos de los procesos biológicos de crecimiento, diferentes deficiencias de estilo de vida natural – que limitan la neurogénesis adulta del hipocampo – podrían ser responsables del inicio de la enfermedad de Alzheimer, alterando dicha neurogénesis y causando la desregulación del eje HPA. En este proceso, los factores de riesgo ambientales y genéticos – tales como toxinas o ApoE4 – actuarían como aceleradores de la enfermedad en estas condiciones no naturales.

Se han formulado algunas hipótesis virales sobre el origen de la enfermedad de Alzheimer, pero hasta ahora no se disponía de evidencia experimental sobre su papel real. No obstante, investigadores del *Centro de Biología Molecular Severo Ochoa* (CBMSO) y del *Centro de Investigación Biomédica en Red* (CIBERNED), en España, han encontrado evidencias que relacionan el virus del *Herpes Simplex de tipo 1* (HSV-1) con la enfermedad de Alzheimer (Álvarez, 2012). Concretamente, comprobaron cómo la infección con el HSV-1 tiene como consecuencia la acumulación progresiva de la *proteína tau* hiperfosforilada en el núcleo de neuronas humanas, localizada en la maquinaria donde tiene lugar la replicación del ADN viral, lo que parece sugerir un posible papel de esta proteína en la replicación del virus. En los últimos años, el HSV-1 había venido siendo postulado como un factor importante para la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, la presencia de este virus en el cerebro aumenta significativamente el riesgo de padecer la enfermedad en personas con al menos una alelo 4 (E4) del gen *ApoE*, que es el que confiere el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer y que, como se han mencionado antes, está relacionado también con la producción de β -amiloide, la hiperfosforilación de la proteína Tau, la inflamación y la neuroplasticidad.

Más recientemente, se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles (Lövhelm, 2015) en los que tomaron muestras de plasma procedentes de 360 casos de pacientes con enfermedad de Alzheimer (con una edad media de 61 años; un 75% eran mujeres) y otros 360 personas sin demencia que actuaron como controles, ajustándolos por edad y sexo. Las muestras fueron tomadas una media de 9,6 años antes del diagnóstico de la enfermedad, analizándose para detectar la presencia de anticuerpos anti-VHS (inmunoglobulinas G y M) mediante ensayos inmunoenzimáticos. Globalmente, la presencia de anticuerpos anti-VHS mostró una tendencia de aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer, aunque no alcanzó significación estadística (razón de disparidad, odds ratio, OR=1,636; p=0,069 para la IgG y 1,368, p=0,299, para la IgM). Sin embargo, en aquellos casos en los que transcurrieron 6,6 años o más entre la toma

de la muestra de plasma y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer ($n = 270$) sí hubo una clara asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos anti-HSV de tipo IgG y la enfermedad de Alzheimer ($OR=2,250$; $p=0,019$).

Es interesante destacar que la hipótesis de la **intoxicación crónica por aluminio**, que se ha venido barajando desde hace décadas, ha sido descartada como causa primaria o única de la enfermedad de Alzheimer; no obstante, se sigue considerando que la exposición crónica al aluminio es un importante factor de riesgo. Con el fin de confirmarlo científicamente, se ha llevado un metanálisis (*Wang, 2016*) sobre ocho estudios de casos y controles (totalizando 10.567 individuos), encontrándose efectivamente que los individuos expuestos crónicamente al aluminio eran 71% más propensos a desarrollar enfermedad de Alzheimer ($IC_{95\%}$ 1,35 a 2,18).

DIAGNÓSTICO Y BIOMARCADORES

Tradicionalmente, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se viene realizando mediante la aplicación de criterios clínicos validados internacionalmente (*DSM-IV-TR*, *CIE-10* o *NINDS-ADRDA*). De una manera u otra, todos ellos se fundamentan en el reconocimiento del conjunto de síntomas y signos (síndrome) de demencia y en las particularidades de la de tipo Alzheimer, particularmente orientados hacia la exclusión de otras causas no degenerativas de demencia. Sin embargo, tales métodos son poco específicos y sensibles, particularmente durante las fases iniciales de la enfermedad.

Es evidente que un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer sería particularmente beneficioso, porque los fármacos actualmente disponibles y las estrategias de rehabilitación cognitiva pueden ser más eficaces durante las fases iniciales de la enfermedad. Además, el diagnóstico precoz podría facilitar la previsión y la toma de decisiones de cara al futuro, en un momento en el que el paciente mantiene un nivel elevado de autonomía cognitiva y funcional.

Dadas las limitaciones que presenta el diagnóstico precoz basado únicamente en síntomas clínicos, existe un más que justificado interés en la obtención de marcadores de imagen (TAC, NMR, etc.) o bioquímicos (a partir de fluidos corporales, como la sangre o el líquido céfalo-raquídeo, LCR) que no dependan de interpretaciones fundamentalmente subjetivas

Hasta ahora, los marcadores más estudiados son de tipo biológico y consisten en la cuantificación de proteína tau y el péptido β -amiloide en el LCR. La sensibilidad diagnóstica esta determinación es muy alta; sin embargo existen problemas en cuanto a su especificidad, ya que la combinación de estos niveles de proteínas en LCR no es exclusiva de la enfermedad de Alzheimer y puede encontrarse alterada en otras enfermedades neurodegenerativas causantes de demencia. De hecho, no se ha identificado un patrón claro de superioridad de un biomarcador en LCR o combinación de ellos frente al resto, siendo los niveles de sensibilidad y especificidad alcanzados superiores al 80%, al comparar los resultados entre pacientes con EA y controles sin demencia. Existe evidencia suficiente que demuestra que la disminución de los niveles de β -amiloide y el aumento de los niveles de T-tau y/o P-tau constituyen una característica específica de la patología tipo Alzheimer. Para predecir la progresión desde demencia leve a enfermedad de Alzheimer, la ratio entre β -amiloide y P-tau obtiene el mejor

rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 82%; sin embargo, estos resultados han de interpretarse con cautela debido al bajo número de estudios y la variabilidad en los períodos de seguimiento aplicados. Para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer frente a otras demencias en conjunto, la ratio β -amiloide/P-tau ha mostrado el mejor rendimiento diagnóstico (sensibilidad del 88% y especificidad del 80%). Los estudios que han comparado la precisión diagnóstica, comparando la enfermedad de Alzheimer frente a otras causas de demencia, han encontrado niveles de sensibilidad para T-tau y P-tau no superiores al 80% (SESCS, 2012).

(¹⁸F) Florbetapir es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes mediante *tomografía por emisión de positrones* (PET) de la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognitivo. La prueba tiene unos valores de sensibilidad del 92%, es decir, es capaz de detectar al menos al 92% de los sujetos que presentan cantidades relevantes de placas de β -amiloide en la corteza cerebral, mientras que posee una sensibilidad del 100%, lo que se traduce en que es capaz de excluir a los sujetos sanos de falsos positivos, proporcionando un elevado grado de seguridad en el diagnóstico diferencial, todo ello basado en una elevada correlación estadística existente entre la determinación semicuantitativa mediante imagen PET con ¹⁸F-florbetapir y las pruebas inmunohistoquímicas cuantitativas (Clark, 2011). Otros estudios clínicos posteriores (Camus, 2012; Doraiswamy, 2012; Sperling, 2013) apoyan estos resultados. El fármaco presenta una buena tolerabilidad, con escasos y leves efectos adversos, lo que se complementa con la característica elevada seguridad radiactiva, tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado en la administración, que presentan este tipo de radiofármacos.

Algunos datos (Grundman, 2013) indican que la utilización del diagnóstico por imagen con ¹⁸F-florbetapir es capaz de modificar significativamente la gestión clínica de los sujetos que están siendo evaluados por cuadros de déficit cognitivo, tanto en su aspecto diagnóstico como terapéutico. En este sentido, en un grupo de 229 sujetos (la mitad β -amiloide-positivos), la confianza diagnóstica aumentó con el ¹⁸F-florbetapir en un 22%, y hasta un 87% experimentó al menos un cambio en su plan de gestión clínica. En concreto, la intención de uso de memantina o de inhibidores de acetilcolinesterasa aumentó en un 18% en todos los casos en los que el escáner con PET resultó positivo y se redujo en un 23% en aquellos negativos.

No obstante, es preciso señalar que la presencia de placas de β -amiloide no indica un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer, ya que estas placas pueden estar presentes en pacientes con otros trastornos neurológicos, o incluso en personas de edad avanzada con cognición normal. Sin embargo, la ausencia de dichas placas sí puede descartar la posibilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer, lo cual proporciona una notable utilidad en el diagnóstico diferencial. En este sentido, hay varias situaciones en que la determinación de placas de amiloide puede contribuir

especialmente al proceso de diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer, tales como las demencias de inicio precoz (inicio antes de los 60 años de edad) en ausencia de una mutación genética conocida en la familia; en presentaciones atípicas como la afasia primaria progresiva; en casos en que la patología concomitante podría explicar el deterioro cognitivo, pero el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no puede excluirse *a priori*; en cuadros deterioro cognitivo rápidamente progresivo pero potencialmente no lo ligados a la enfermedad de Alzheimer sino a la demencia por cuerpos de Lewy, a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o a causas potencialmente reversibles como encefalitis autoinmune paraneoplásica o no paraneoplásica, linfoma del sistema nervioso central o vasculitis. Específicamente en estos casos, la presencia o la ausencia de la amiloidosis cerebral puede ayudar a dirigir las investigaciones, sin que, por supuesto, la determinación de biomarcadores para la amiloidosis cerebral sustituya a otras pruebas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de difusión ponderada o pruebas específicas en el líquido cefalorraquídeo (Vandenberghe, 2013).

Está por ver que la implantación generalizada de la prueba PET con ^{18}F -florbetapir consiga una mejora inmediata en el tratamiento precoz de los pacientes con enfermedad de Alzheimer; tampoco se ha establecido la utilidad del fármaco en la predicción de la enfermedad en cualquier paciente con deterioro cognitivo ni en la monitorización de la respuesta de los pacientes a los tratamientos actuales. Con todo, las imágenes PET con ^{18}F -florbetapir del β -amiloide ofrecen interesantes expectativas, ya que permiten la medición directa de uno de los elementos fundamentales que se asocian a la disminución cognitiva relacionada con la enfermedad de Alzheimer. No obstante, quedan aún muchas lagunas sobre su papel en la práctica clínica, que tendrán que ser cubiertas durante los próximos años por los estudios de utilidad clínica y el valor añadido actualmente en curso (Cuéllar, 2014).

La aplicación de **espectroscopia no invasiva por resonancia magnética nuclear protónica (1H-MRS)** también puede ayudar identificar potencialmente cambios en los metabolitos cerebrales en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Un metanálisis (Wang, 2015) ha investigado los patrones de cambios metabólicos cerebrales en varias regiones cerebrales que están fuertemente asociadas con el deterioro cognitivo en estos pacientes. Los resultados mostraron que los niveles de N-acetilaspártato (NAA) estaban reducidos significativamente en la corteza cingulada posterior de los pacientes con Alzheimer (tamaño del efecto (ES) = -0,924; $p < 0,005$) y el hipocampo bilateral (hipocampo izquierdo: $S = -1,329$; $p < 0,005$; derecho hipocampo: $ES = -1,287$; $p < 0,005$). La relación NAA/Cr (creatina) se redujeron notablemente en el cingulado posterior ($ES = -1,052$; $p < 0,005$). Al mismo tiempo, también fue significativa la elevación de la relación mioinositol/Cr se encuentra no solo en el cingulado posterior, sino también en la sustancia gris parietal.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer típica tiene una duración media entre 8 y 12 años e inevitablemente finaliza con la muerte del paciente, aunque hay formas evolutivas muy rápidas, con una duración inferior a 4 años, algo que sucede hasta un 9% de los casos. La demencia por cuerpos de Lewy y la fronto-temporal tienen una progresión más rápida que la enfermedad de Alzheimer; por su parte, en la demencia vascular el curso del deterioro suele ser más lento que en otras demencias, aunque pueden deteriorarse de una forma escalonada si sufren nuevos ictus.

Sin duda, la **edad** es el principal factor de riesgo para la demencia, siendo la enfermedad de Alzheimer más prevalente en mujeres, analfabetos y en aquellos sujetos con ocupaciones menos cualificadas. Por el contrario, la demencia vascular es más común en varones y en el grupo con nivel educativo más alto.

Otros factores implicados son la presencia de genotipo *APOE-e4*, la utilización abusiva de algunos antiinflamatorios no esteroideos o la existencia de un trastorno depresivo. También la diabetes mellitus, la hiperlipemia del adulto, la existencia previa de un daño cerebral traumático en varones, la exposición a pesticidas, personas solteras o con bajo soporte social, y el **tabaquismo activo**. En este último caso, un metanálisis (*Zhong, 2015*) ha encontrado que los fumadores activos muestran, en comparación con los no fumadores, un aumento del 30% en el riesgo de padecer cualquier tipo de demencia (riesgo relativo, RR=1,30; IC_{95%} 1,18 a 1,45), un 40% para la enfermedad de Alzheimer (RR=1,40; IC_{95%} 1,13 a 1,73) y un 38% para la demencia vascular (RR=1,38; IC_{95%} 1,15 a 1,66). Para todas las causas de la demencia, el riesgo aumentó en un 34% por cada 20 cigarrillos por día (RR=1,34; IC_{95%} 1,25 a 1,43). Por el contrario, los exfumadores no muestran un mayor riesgo en ninguna forma de demencia

Por su parte, las personas con **diabetes mellitus tipo 2** tienen un 60% más de riesgo para el desarrollo de la demencia en comparación con aquellos sin diabetes; para la demencia vascular, pero no para la no vascular, el riesgo adicional es mayor en las mujeres (*Chatterjee, 2016*).

También se ha determinado la existencia de algunos factores potencialmente protectores. En este sentido, se ha sugerido que comer más alimentos ricos en **ácidos grasos omega-3** podría reducir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. La justificación teórica se fundamentaría los efectos potenciales de estas sustancias sobre el desarrollo y la integridad de las neuronas del cerebro, su efecto protector antioxidante sobre las membranas celulares y los posibles mecanismos neuroquímicos directamente relacionados con la patología específica del Alzheimer, como haberse encontrado una relación inversa entre los niveles sanguíneos de β -*amiloide* y el contenido de ácidos grasos omega-3 en la dieta. No obstante, una revisión sistemática reciente (*Burckhardt, 2016*) no ha encontrado pruebas convincentes de la eficacia de la

administración de suplementos de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

Son numerosos los estudios epidemiológicos y las autoridades sanitarias que apoyan el consumo de pescado por sus numerosos beneficios para la salud; ello a pesar de la preocupación creciente acerca de la contaminación por mercurio, un metal pesado neuro y nefrotóxico del que la mayoría de los animales son incapaces de deshacerse. Con el fin de establecer si el consumo de pescados y mariscos se correlaciona con un aumento de los niveles de mercurio en el cerebro y también si estos se correlacionan con neuropatologías cerebrales. Para ello, se llevó a cabo un análisis transversal (*Morris, 2016*) sobre los participantes fallecidos en el estudio neuropatológico *Memory and Aging Project*, entre 2004 y 2013. Los participantes residían en las residencias de jubilados de Chicago (Estados Unidos) y en viviendas sociales. A partir de los cerebros de los fallecidos sometidos a autopsia se observó que los niveles cerebrales de mercurio se correlacionaban positivamente con el número de comidas por semana con pescado ($p = 0,16$; $p = 0,02$); sin embargo, en los modelos ajustados por edad, sexo, educación y la ingesta total de energía, el consumo de pescados y mariscos (≥ 1 comida/semana) se correlacionó significativamente con una menor patología de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo una menor densidad de placas neuríticas (-0.69 unidades IC_{95%} -1.34 A -0.04), ovillos neurofibrilares menos grandes y generalizadas (-0.77; IC_{95%} -1.52 a -0.02) y menos enfermedad de Alzheimer definida neuropatológicamente (-0,53; IC_{95%} -0,96 a -0,10), pero sólo entre los portadores de la apolipoproteína E (APOE e4). Los niveles de consumo más altos de ácido α -linolénico se correlacionaron con una menor probabilidad de infartos cerebrales (tasa de disparidad – *odds ratio* – para el tercil superior vs. inferior de 0,51; IC_{95%} 0,27 a 0,94). La administración de suplementos de aceite de pescado no tuvo correlación estadísticamente significativa con ningún marcador neuropatológico. Por su parte, las concentraciones más altas de mercurio en el cerebro tampoco se correlacionaron significativamente con el aumento de los niveles de la neuropatología del cerebro.

Otros autores (*Gu, 2012*) habían demostrado previamente que la **dieta mediterránea** (caracterizada por una mayor presencia de pescado, frutos secos y verduras, y una menor ingesta de carnes rojas) se asocia a un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Los resultados de un metanálisis (*Shen, 2015*) mostraron que los sujetos con deficiencia de vitamina D (25(OH)D<50 nmol/L) tenían un 21% más de riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que aquellos con niveles de 25(OH)D>50 nmol/L. El mismo análisis también encontró un aumento significativo del riesgo de demencia en sujetos con deficiencia en vitamina D. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar tales las asociaciones y para evaluar los potenciales efectos beneficiosos de los suplementos de vitamina D en la prevención de la enfermedad de Alzheimer y, en general, de la demencia.

Hace algún tiempo se comprobó que la lovastatina y, posiblemente, otras **estatinas** hipolipemiantes podría proteger frente a la enfermedad de Alzheimer (*Dolga, 2009*). En concreto, las estatinas podrían estimular la capacidad protectora del *factor de necrosis*

tumoral (TNF), un aspecto clave de la respuesta inmunitaria del cerebro. No obstante, una reciente y amplia revisión sistemática con metanálisis de datos (*McGuinness, 2016*) no ha podido confirmar estos trabajos preliminares, recopilando datos procedentes de 26.340 pacientes con edades comprendidas entre los 40 y los 82 años (un 44% con 70 o más años), con historial de factores de riesgo para la enfermedad vascular. Los estudios utilizaron diferentes estatinas (simvastatina y pravastatina), siendo el seguimiento medio de 3,2-5 años. Los resultados indicaron que existe una evidencia consistente de que la administración de estatinas en la vejez a las personas en situación de riesgo de enfermedad vascular **no previene el deterioro cognitivo ni la demencia**.

Algunos estudios preliminares habían sugerido que el consumo de **café** o **cafeína** podría asociarse con una reducción leve del riesgo de demencia o, al menos, retrasar su inicio. Esto ha sido confirmado por un metanálisis (*Kim, 2015*), en el que el riesgo relativo (RR) de la ingesta de cafeína del café o del té para los trastornos cognitivos (demencia, enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo) fue de 0,82 (es decir, una reducción del 18%; IC_{95%} 0,67 a 1,01). Sin embargo, los resultados variaron cuantitativamente – y en su significación estadística – según el diseño del estudio, con reducciones del riesgo relativo de trastornos cognitivos con el consumo de café del 30% (RR=0,70; IC_{95%} 0,50 a 0,98; estadísticamente significativa) para los estudios transversales, 18% (RR=0,82; IC_{95%} 0,55 a 1,24) para los estudios de casos y controles, y del 10% (RR=0,90; IC_{95%} 0,59 a 1,36) para los estudios de cohortes.

Son también interesantes los resultados de otro estudio (*Nyberg, 2012*), que encontraron que aquellos sujetos que gozaban de más **estímulos sociales, mentales y físicos** muestran un mejor comportamiento cognitivo y sus cerebros aparentan tener menos años de lo que realmente tienen. Curiosamente, como apunta el estudio, parece contar más lo que se hace a edad avanzada que lo realizado a lo largo de los anteriores años, descartando que la educación sea el factor que más cuenta para mantener el cerebro, ya que la probabilidad de experimentar pérdidas de memoria en la vejez parece ser igual en este aspecto.

Según un amplio metanálisis (*Shi, 2015*), en comparación con los controles, el riesgo relativo global de **cáncer** en pacientes con enfermedad de Alzheimer es un 45% menor que la población general (RR=0,55; IC_{95%} 0,41 a 0,75), aunque considerando las formas específicas de cáncer, solo el de pulmón parece mostrar una disminución significativa del riesgo, en este caso del 28% (RR=0,72; IC_{95%} 0,56 a 0,91).

TRATAMIENTO

Objetivos

Lamentablemente, por el momento no existe ningún tratamiento curativo para las demencias primarias degenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer. Ni tan

siquiera se puede frenar la evolución de la enfermedad de forma sustancial, aunque algunos tratamientos están empezando a mostrar un leve efecto retardador de dicha evolución.

Además de enlentecer la progresión del deterioro cognitivo, los objetivos globales del tratamiento de una demencia consisten en controlar adecuadamente los síntomas psicológicos y conductuales; prevenir o controlar las patologías asociadas (comórbidas), retrasar al máximo la pérdida de capacidad funcional del paciente y, en no menor medida, realizar un apoyo activo al cuidador (sin el que todo lo anterior no podría llevarse a cabo) e incluso llevar a cabo adecuado asesoramiento en aspectos médico-legales. Para ello, se utilizan de forma complementaria dos tipos de intervenciones, farmacológicas y no farmacológicas.

Prevención y tratamiento no farmacológico

Alrededor de un tercio de los casos la enfermedad de Alzheimer en todo el mundo podría deberse a factores de riesgo potencialmente modificables. Por ello, su incidencia podría reducirse sustancialmente mediante un mejor acceso a la educación y el uso de métodos eficaces dirigidos a reducir la prevalencia de factores de riesgo vascular (por ejemplo, la inactividad física, el tabaquismo, la hipertensión durante la edad madura, la obesidad de la mediana edad y la diabetes) y de la depresión (Norton, 2014).

Se considera dentro de este apartado tanto la *terapia no farmacológica estructurada* (TNF) como de las *intervenciones sobre el entorno* y en determinadas alteraciones de la conducta, así como de *atención al cuidador*. Los objetivos terapéuticos de estas intervenciones son estimular y mantener las capacidades mentales, evitar la desconexión del entorno y fortalecer las relaciones sociales, prevenir y mejorar los trastornos del comportamiento, incrementar la autonomía personal del paciente, estimular la propia identidad y autoestima, minimizar el estrés y evitar reacciones psicológicas anómalas, y mejorar la calidad de vida del paciente y de los familiares y/o cuidadores.

Terapia no farmacológica estructurada

Bajo este epígrafe se incluyen diversas formas o técnicas de **psicoterapia**, que deben ser desarrolladas por profesionales cualificados y especializados en este tipo de pacientes. Existen numerosas formas de tratamiento, aunque posiblemente la **terapia de orientación en la realidad** es quizás la más utilizada. Consiste ésta en aportar información actualizada y real del entorno del paciente, para orientarle en espacio, tiempo y en su propia identidad. Generalmente se realiza en sesiones grupales de pacientes con demencia leve y moderada. La eficacia sobre los síntomas cognitivos está razonablemente contrastada, pero no tanto sobre la funcionalidad y conducta.

Por su parte, la utilización de **técnicas de reminiscencia** pretende evocar recuerdos del pasado del paciente para mantener la propia identidad y mejorar la autoestima. También está indicada en estadios leves y moderados, y siempre que esté preservado el lenguaje. Su eficacia está aceptablemente contrastada en lo relativo a cognición, afectividad y conducta. También lo está la **estimulación sensorial** que, a través de la provocación de estímulos sensoriales, se evitan los ambientes monótonos; incluye musicoterapia, artes plásticas, etc. Hay una aceptable evidencia de su eficacia en alteraciones de conducta, incluso en fases avanzadas de demencia.

La **terapia de validación** se fundamenta en reforzar el pensamiento del paciente, aunque sea erróneo. La técnica consiste en parafrasear o repetir lo que dice el paciente, realizar reminiscencias positivas, relacionar su conducta con una necesidad no satisfecha y emplear ambigüedad en las respuestas. Tiene una razonable evidencia de su eficacia en demencias avanzadas. Por su parte, la **rehabilitación y entrenamiento cognitivo** tratan de potenciar los aspectos preservados de la mente del paciente y compensar los campos deficitarios, mediante la repetición de actividades estandarizadas. Se trabaja sobre funciones concretas (atención, memoria, etc.), sobre lo que hay una aceptable evidencia de eficacia en pacientes con demencia leve-moderada. En los últimos años se han creado algunos programas informáticos orientados a la estimulación cognitiva de las demencias por ordenador.

Por último, la **terapia cognitiva conductual** persigue detectar conductas problemáticas que se intentan sustituir por otras más adaptadas, anticipando determinadas situaciones mediante premios a conductas positivas, e ignorando o distrayendo las conductas negativas. También la evidencia de su eficacia es aceptable.

Intervenciones sobre el entorno

Su objetivo es adaptar el entorno del paciente para favorecer su orientación temporoespacial, facilitar el desarrollo y la colaboración en las técnicas psicoterapéuticas, y mantener medidas de seguridad para evitar complicaciones. Para ello, es necesario mantener unas rutinas estables, reforzar la orientación con calendarios visibles que vayan marcando los días, señalar las habitaciones de la casa o el contenido de los armarios con carteles escritos o fotos según el estadio de la demencia, crear un ambiente agradable evitando ruidos molestos, manteniendo una iluminación adecuada y evitando ambientes recargados.

Es preciso que los pacientes mantengan su autonomía en todo lo posible, utilizando las ayudas técnicas necesarias, con especial vigilancia a la hora de corregir en lo posible los déficits visuales o auditivos. En el aseo, es preferible la ducha al baño, utilizando asideros y suelo antideslizante. Para favorecer la autonomía para **vestirse** es importante simplificar al máximo las opciones de ropa que encuentre en el armario, así como utilizar ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por

velcros y gomas. Para evitar la **incontinencia**, es útil llevarle al baño periódicamente aunque no sienta ninguna necesidad, con el fin de “educarla”, lo que ayudará a evitar el uso de pañales hasta las fases más avanzadas.

La **actividad física** y los paseos diarios aminoran la alteración del ritmo circadiano y el ejercicio físico aeróbico mejora la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales. En este sentido, un reciente metanálisis (*Groot, 2016*) realizado con 18 estudios controlados incluyendo a 802 pacientes, ha demostrado que las intervenciones de actividad física realmente influyen positivamente en la función cognitiva en pacientes con demencia, comprobando que este efecto beneficioso es independiente del diagnóstico clínico y de la frecuencia de la intervención, y fundamentalmente ligado a intervenciones que incluyeron ejercicios aeróbicos. El análisis primario mostró un efecto global positivo de las intervenciones de actividad física sobre la función cognitiva (diferencia media de puntuación de 0,42; IC_{95%} 0,23 a 0,62; $p < 0,01$).

Los análisis secundarios revelaron que la actividad física fue igualmente beneficiosa en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (0,38; IC_{95%} 0,09 a 0,66; $p < 0,01$) o con un diagnóstico de demencia no Alzheimer (0,47; IC_{95%} 0,14 a 0,80; $p < 0,01$). Las intervenciones de actividad física combinada (es decir, aeróbica y no aeróbica) mostraron una mejora significativa (0,59; IC_{95%} 0,32 a 0,86; $p < 0,01$) o tan solo con ejercicios aeróbicos (0,41; IC_{95%} 0,05 a 0,76; $p < 0,05$), pero no con las intervenciones de ejercicios no aeróbicos (-0,10; IC_{95%} -0,38 a 0,19; $p = 0,51$). Por último, encontramos que las actividades físicas realizadas tanto con alta frecuencia (0,33; IC_{95%} 0,03 a 0,63; $p < 0,05$) o con baja (0,64; IC_{95%} 0,39 a 0,89; $p < 0,01$) tuvieron un efecto positivo sobre la función cognitiva.

En la **alimentación** es preciso que le resulten atractivos los alimentos y fáciles de deglutir, sobre todo si el paciente presenta inapetencia; en general, los pacientes dementes tienden a preferir los sabores dulces. Es fundamental mantener una buena hidratación y, en ocasiones, se precisarán suplementos proteicos. En fases más avanzadas aparece una incapacidad para tragar – disfagia – para los líquidos, por lo que se deberán usar espesantes para los mismos a fin de evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares. La pérdida de peso se asocia con una progresión de la enfermedad de Alzheimer y si tal pérdida supera un 5% anual, se considera que es un predictor de mortalidad.

Se debe instruir al cuidador en **técnicas de comunicación** con el paciente según el grado de demencia. Hay que hablar despacio, con un tono de voz cálido, con frases cortas y sencillas, evitando realizar preguntas con varias opciones, combinando la comunicación verbal y no verbal. Mantener el contacto visual es importante, evitando colocarse muy lejos o muy cerca del paciente, pero recurriendo al contacto físico suave si es preciso para mantener la atención. Es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca

mostrarse agresivo, intentando no llevar la contraria al paciente. Es preferible intentar un cambio de actividad cuando el paciente no colabora, para luego reconducirle, que enfrentarse directamente al paciente o reñirle por su falta de cooperación.

Por último es preciso poner una gran atención en la **prevención de accidentes**, guardando – incluso bajo llave – todos aquellos objetos potencialmente peligrosos, eliminando los cerrojos interiores, protegiendo radiadores y ventanas, y colocar una pulsera o collar identificativo personal para facilitar la recuperación en caso de extravío. Con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso habitual del paciente, así como fijar la lámpara a la mesilla de noche y mantener la iluminación nocturna en el recorrido al baño, así como instalar asideros en la bañera y el inodoro.

Atención al cuidador

Se denomina **cuidador** – o *cuidador principal* – a la persona que asume la responsabilidad de la atención, apoyo y cuidados diarios de cualquier tipo de enfermo. Además, es quien le acompaña la mayor parte del tiempo y, además, quien más sufre – aparte del propio enfermo – los efectos sobre su salud y, de hecho, adquiere la condición de *sujeto de alto riesgo* (Molinero, 2014).

La familia es en el 94% de los casos la responsable del cuidado de la persona con enfermedad de Alzheimer y la que sufre el efecto desintegrador de ésta (CEAFA, 2016). En España, el perfil general de los cuidadores de enfermos dependientes indica que el 83% son mujeres (43% hijas, 22% esposas y 8% nueras), con 52 años de media (un 20% tiene más de 65 años), un 80% sin ocupación remunerada y un 60% comparten el hogar con la persona cuidada; un 60% no recibe ayuda de otras personas y solo un 20% tiene algún grado de rotación familiar en el cuidado del paciente (Domingo, 2015).

Dada la condición de ser una persona próxima al paciente, como ocurre en la inmensa mayoría de los casos, el cuidador va pasando por una serie de fases de adaptación a las condiciones del paciente con enfermedad de Alzheimer. La primera fase suele ser la *negación* la evidencia que indica existencia de una condición patológica en el paciente que le va a hacer dependiente de la atención continua del cuidador; una vez asumida esta condición, suele abrirse una fase de *búsqueda de información*, conjugada con la coexistencia de diversos sentimientos (ira, frustración, miedo, culpa, impotencia, etc.). A medida que se consigue controlar estos estados emocionales, se entra la fase de *reorganización*, en la que comienzan a adoptarse medidas ejecutivas para atender adecuadamente al paciente. Lamentablemente, no todos los cuidadores – especialmente si no son profesionales – llegan a completar esta fase.

Aunque cada vez es más habitual que los pacientes dementes acudan a **centros de día** – al menos, en poblaciones grandes – para participar en técnicas de mantenimiento o

psicoterapia, la mayoría de ellos viven en el domicilio propio, habitualmente en compañía de un cuidador. El papel de éste es decisivo desde el punto de vista clínico, ya aporta una información muy relevante para el diagnóstico de la enfermedad y su apoyo es fundamental para el éxito del plan terapéutico. Por este motivo, es muy conveniente que el cuidador esté debidamente formado en relación al proceso de la enfermedad y a su papel en el tratamiento, así como detectar una posible sobrecarga, estrés, ansiedad o depresión, condiciones a las que está especialmente expuesto.

Tan importantes como los cuidados que toma el cuidador sobre el paciente, son los que necesita el propio cuidador para evitar padecer toda una panoplia de síntomas emocionales y psicosomáticos (que pueden incluir dolor, pérdida de apetito, mareos, alopecia, etc.), así como el deterioro de su propia salud, de la higiene personal y de la autoestima, hasta llegar a lo que se conoce como el *síndrome de bourn out* (síndrome del cuidador quemado), caracterizado por desmotivación, abulia, sensación de estar desbordado por la situación e incluso con síntomas de despersonalización.

Para evitar o paliar esta situación de *quemado*, las intervenciones sobre el cuidador que han demostrado mayor efectividad combinan la información, el apoyo psicológico y la enseñanza de habilidades para actuar ante situaciones difíciles y controlar las emociones, así como el uso de equipos de soporte domiciliario y unidades de apoyo sociosanitario. Además, es fundamental identificar las necesidades del cuidador para aconsejarle sobre los recursos sociales disponibles, con ayudas a domicilio, centros de día, residencias temporales y definitivas, etc. En todo ello, las asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer resultan particularmente útiles, además de las diversas unidades clínicas y asistenciales profesionales. Entre las actuaciones planteadas por las asociaciones de familiares (CEAFA, 2016) para proteger la figura del cuidador familiar y, con ello, a las personas que sufren la enfermedad, destacan las siguientes:

- **Garantizar el mejor de los cuidados posibles en el entorno familiar**, mediante el reconocimiento público de la figura del Cuidador Familiar, dotándole de los recursos necesarios mientras dure el cuidado y una vez finalizado éste.
- **Atenciones y servicios centrados en la persona**: Definición y selección del cuidador familiar; solidaridad familiar y nacional; determinar la posición que ocupa el cuidador familiar en el sistema sanitario y estatus oficial; calidad de vida, derecho al descanso, formación/información y evaluación.
- **Normalización de los cuidados**, pasando inevitablemente por normalizar la figura y la actuación del cuidador familiar en la sociedad, buscando en todo caso, la implicación, complicidad y solidaridad del conjunto del entorno en el que el cuidador se halla inmerso, a través de diversas medidas encaminadas a la información, sensibilización y educación de la sociedad.

Tratamiento farmacológico

Aspectos generales

Los ensayos clínicos con medicamentos en demencia y, en particular, en la enfermedad de Alzheimer están sujetos a numerosas dificultades, incluso mayores que en otros ámbitos de la medicina. Una de ellas – y no la menor – es la edad de los pacientes susceptibles de beneficiarse de los efectos terapéuticos de estos medicamentos. Por definición, este tipo patologías aparece mucho más frecuentemente en personas de edad avanzada, las cuales, por motivos éticos, raramente participan en ensayos clínicos, especialmente en el caso de medicamentos nuevos. Esta evidente inconveniencia no solo limita la representatividad de los ensayos clínicos, sino también el potencial beneficio de estos para la salud de estos pacientes.

Una revisión sistemática (*Schneider, 2015*) ha analizado la hipótesis de que los participantes con enfermedad de Alzheimer en ensayos clínicos pueden obtener diferentes resultados en las tasas de disminución en los resultados cognitivos en función de su edad (desde menos de 65 años a más de 85). Los resultados mostraron que los pacientes con más de 70 años mostraron un ritmo más lento de disminución en la puntuación de la actividad cognitiva, mediante la escala *ADAS-cog* (*Disease Assessment Scale-cognitive subscale*) que los grupos más jóvenes ($p = 0,001$); además, los grupos de mayor edad registraron entre 2 y 6 puntos más de mejoría que los grupos más jóvenes, a los 12-24 meses. Esto es relevante, dado que tales diferencias entre los pacientes de mayor edad y los más jóvenes son sustancialmente mayores que las diferencias esperadas entre los fármacos experimentales y placebo en los ensayos actuales o las diferencias entre los inhibidores de colinesterasa ya comercializados y el placebo.

La observación de que sistema colinérgico juega un importante papel en la memoria, que se ve afectada por fármacos anticolinérgicos como la atropina o la escopolamina, condujo a la introducción en terapéutica, a finales de los años noventa del siglo pasado, de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, la hiperfunción glutamatérgica que compensa la hipofunción colinérgica conlleva un efecto tóxico para el tejido nervioso; de ahí surgió la idea de emplear antagonistas de los receptores de ácido glutámico para inhibir la neurotransmisión excitatoria.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)

Son fármacos que mejoran la transmisión colinérgica, que es la principal implicada en la memoria y el aprendizaje, a través de la inhibición del enzima acetilcolinesterasa de forma reversible pero duradera (entre 30 minutos y 6 horas). Los fármacos (actualmente, donepezilo, rivastigmina y galantamina) se unen al enzima mediante un

enlace covalente que forman con el sitio activo de la enzima, siendo objeto de hidrólisis aunque con mucha mayor dificultad y lentitud que el grupo acetilo de la acetilcolina. Previenen por tanto la hidrólisis de la acetilcolina originando un incremento de ésta en las sinapsis colinérgicas. El donepezilo y la galantamina han demostrado selectividad relativamente alta hacia la colinesterasa predominante en el sistema nervioso central (acetilcolinesterasa), con muy poca actividad a nivel periférico (sobre la butirilcolinesterasa). Por el contrario, la rivastigmina inhibe ambas enzimas.

La rivastigmina interactúa de forma covalente con la enzima formando complejos carbamoilados que son hidrolizados lentamente, resultando en una duración de acción que va mucho más allá de la semivida plasmática del medicamento (semivida plasmática de 2 h frente a 10 h de duración de acción). La actividad de la enzima se recupera a las 24 h de la retirada del medicamento. Mientras que el donepezilo y la rivastigmina son antagonistas no competitivos de la colinesterasa, la galantamina se comporta como antagonista competitivo (con una afinidad por la acetilcolinesterasa 50 veces mayor que la de la butirilcolinesterasa) y presenta un mecanismo de acción adicional, ya que ejerce un papel modulador del receptor nicotínico de la acetilcolina. Se une alostéricamente al receptor presináptico nicotínico de la acetilcolina, en un locus del receptor distinto al de la acetilcolina, amplificando su respuesta y favoreciendo la liberación de acetilcolina. También estimula la liberación de otros neurotransmisores implicados en la formación de la memoria, tales como el glutamato, ciertas monoaminas y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que podría favorecer su acción.

Las precauciones de los medicamentos anticolinesterasa están íntimamente relacionadas con sus efectos colinérgicos, manifestados con efectos vagotónicos.

Además de su función enzimática, se ha atribuido a la acetilcolinesterasa un papel en la agregación de la proteína β -amiloide (con lo que su inhibición ejercería un efecto neuroprotector). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han demostrado ser efectivos en el enlentecimiento del deterioro cognitivo, aunque por ahora sólo se ha conseguido retrasar su progresión en un tiempo estimado entre 2 y 7 meses. En ensayos controlados con placebo se ha observado una mejoría leve pero estadísticamente significativa sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada. En la práctica clínica, la eficacia de estos fármacos (mejora de 1 ó 2 puntos de media en el MMSE a los 6 meses de tratamiento) debe ser comprobada individualmente de tal manera que, una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el fármaco debe mantenerse únicamente si la función cognitiva no ha empeorado o ha mejorado, de manera lo más objetiva posible, basándonos en la aplicación del test de MMSE. Diversos estudios determinan que cuando la puntuación en el MMSE es de 20 o menos se debe iniciar tratamiento y continuar cuando el MMSE se mantenga por encima de los 10 puntos.

La duda sobre los beneficios clínicos parece derivarse de que hay pacientes que claramente se benefician, mientras que otros no obtienen ningún beneficio y en cambio, experimentan importantes reacciones adversas. Lamentablemente, no es fácil predecir qué pacientes van a ser respondedores y, para evitar que estos pacientes se queden sin tratamiento, no hay más remedio que iniciar el mismo y reevaluar su efecto, suspendiéndose ante falta de eficacia o la aparición de efectos secundarios importantes.

Existen pocos estudios que comparen directamente la eficacia entre los tres fármacos. Un metaanálisis sobre 33 ensayos clínicos (aunque sólo 6 de ellos comparaban directamente un fármaco con otro) concluyó que no existen diferencias significativas entre ellos en los test que evalúan la función cognitiva.

Muchos de los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa están relacionados con la inhibición periférica de la enzima (por este motivo, son más frecuentes con la rivastigmina, aunque se reducen con la administración transdérmica). Suelen ser transitorios, aunque la tasa de abandonos del tratamiento se sitúa en más del 10% con las dosis más altas. La incidencia de efectos adversos disminuye si se hace un escalado progresivo (cada 4-6 semanas) de la dosis.

En general, los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso) y, más raramente, calambres musculares. Las molestias digestivas suelen ser leves y ceden por sí solas o mediante la administración de domperidona. La sudoración excesiva y la hipersalivación se manifiestan con dosis elevadas. A nivel cardiovascular, producen bradicardia y bloqueo auriculoventricular (AV), por lo que se aconseja precaución al administrarlos con medicamentos que reduzcan sustancialmente la frecuencia cardíaca, o en pacientes con alteraciones del nódulo sinusal (la incidencia de síncope se sitúa en el 2%, frente al 1% con placebo).

A nivel del sistema gastrointestinal, producen un incremento de la secreción gástrica y estimulación de la motilidad gastrointestinal, por lo que se aconseja realizar monitorización de hemorragias gastrointestinales (activas u ocultas) especialmente en pacientes de riesgo (por ejemplo, en tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos –AINE– o con historial de úlcera péptica). A nivel respiratorio, la estimulación colinérgica podría producir broncoconstricción y aumento de la producción de moco, con posible agravamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La causa más frecuente para el abandono prematuro del tratamiento con estos fármacos suele ser la aparición de efectos secundarios, asociados generalmente al incremento de la dosis, o problemas de reducción del efecto del fármaco en el tiempo, que aconsejan la interrupción del mismo o inducen a su abandono espontáneo. Durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (especialmente con la rivastigmina) se

aconseja la monitorización periódica de síntomas de intolerancia gastrointestinal y del peso del paciente, así como de la función cognitiva. Está contraindicado el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9). En pacientes con insuficiencia renal leve, no es necesario realizar ajustes de la dosis, pero no deben excederse los 16 mg/día y no se recomienda en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina –Cl Cr– < 9 mL/min).

Los agentes anticolinesterasa incrementan la acción miorrelajante del suxametonio (succinilcolina) durante la anestesia, por lo que se recomienda suspender el tratamiento antes de la cirugía. Se ha observado una posible adición de efectos con otros fármacos agonistas colinérgicos y, obviamente, van a antagonizar los efectos de los medicamentos con actividad colinérgica central. La inhibición de la colinesterasa puede aumentar la bradicardia producida por medicamentos con propiedades bradikinéticas, por ejemplo, betabloqueantes, diltiazem o verapamilo. Debido a su acción colinomimética, pueden aumentar la secreción ácida gástrica lo que, al menos potencialmente, podría aumentar las alteraciones gastrointestinales en pacientes que reciben AINE. Los inhibidores centrales de la acetilcolinesterasa pueden incrementar el riesgo de efectos extrapiramidales de los antipsicóticos.

El donepezilo es un sustrato menor de CYP2D6 y CYP3A4, por lo que los inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina, podrían inhibir su metabolismo, mientras que los inductores enzimáticos como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles del donepezilo. Se aconseja por tanto vigilancia clínica en caso de administración conjunta con inductores o inhibidores potentes de estas enzimas.

El **donepezilo** (*Aricept*® y EFG) tiene una semivida de eliminación larga, que admite una administración única diaria. La dosis inicial es de 5 mg/día, con un aumento a partir de las cuatro semanas a 10 mg/día. La mejoría de síntomas habitualmente aparece tras 2-4 meses de iniciado el tratamiento. Está autorizado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderado. Las reacciones adversas más habituales con el donepezilo afectan al sistema gastrointestinal y al sistema nervioso central. Son muy frecuentes las náuseas, la diarrea y el insomnio. Frecuentemente se han observado calambres musculares y fatiga. Se ha sugerido la asociación entre donepezilo y alteraciones psiquiátricas como alucinaciones, agitación y comportamiento agresivo. Puesto que la EA puede cursar en algunos pacientes con alteraciones psiquiátricas similares, estos efectos adversos del medicamento podrían pasar desapercibidos.

La **rivastigmina** (*Exelon*®, *Prometax*® y EFG) tiene una vida media intermedia, lo que aconseja su administración en dos tomas al día. La dosis inicial es de 3 mg/ día, aumentándose progresivamente hasta 12 mg/ día (dosis máxima). Los efectos colaterales son fundamentalmente gastrointestinales y aparecen en el grupo de pacientes tratados con dosis altas (6-12 mg/ día), especialmente durante el incremento

de la dosificación. Está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave. Con rivastigmina se han descrito frecuentemente náuseas, vómitos y pérdida de peso, en algunos casos de carácter significativo, cuando se administraron dosis superiores a las aconsejadas. Se describieron más frecuentemente en mujeres durante el periodo de ajuste de la dosis. En pacientes con bajo peso (< 50 kg) se ha observado mayor riesgo de efectos adversos. Los parches transdérmicos suelen producir una menor frecuencia de efectos adversos relacionados con las dosis.

Con los parches de rivastigmina puede presentarse irritación cutánea, que puede reducirse mediante la rotación de la zona de aplicación, o reacciones alérgicas, que pueden manifestarse hasta un mes después de iniciar el tratamiento, difíciles de controlar y que muchas veces obligan a suspender la aplicación de los parches.

La **galantamina** (*Reminyl*® y EFG) tiene, además del efecto inhibidor de la colinesterasa, una acción moduladora sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina. La posología recomendada es de 8 mg/ día durante el primer mes (4 mg con desayuno y 4 mg con cena). Posteriormente se administrarán 16 mg/ día en dos tomas durante el segundo mes (dosis mínima de mantenimiento). Si la tolerabilidad es buena, a partir del siguiente mes se incrementará la dosis a 24 mg/ día, repartidos en dos tomas. Con galantamina se han descrito, con una frecuencia superior al 10%, náuseas, vómitos y diarrea. También son frecuentes la pérdida de peso y la anorexia.

Según un amplio metanálisis (*Jiang, 2015*), la administración de galantamina durante 8-28 semanas (16-40 mg al día) da lugar a cambios significativos en la puntuación ADAS-cog (*Disease Assessment Scale-cognitive subscale*) de -2.95 puntos (IC_{95%} -3.32 a -2.57), en la MMSE (*Mini-Mental State Examination*; 2,50; IC_{95%} 0,86 a 4,15), en la NPI (*Neuropsychiatric Inventory*; -1,58; IC_{95%} -2.54 a -0.62)] y en la CIBIC+ (*Clinicians' Interview-Based Impression of Change with Caregiver's Input*; 1,26; IC_{95%} 1,15 a 1,39), pero no en la puntuación de ADL (*Activities of Daily Living*; 0,71; IC_{95%} -1,07 a 2,48).

En general, los efectos adversos más comunes con el donepezilo y la galantamina son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Con la galantamina pueden observarse además cefaleas, mientras que con el donepezilo pueden aparecer con mayor frecuencia insomnio y sueños anormales, que pueden reducirse administrándolo por la mañana. En general, el donepezilo se tolera mejor que la rivastigmina. Todos ellos son fármacos que en España deben ser prescritos por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica que se renueva anualmente.

A pesar del importante perfil toxicológico de los inhibidores de la colinesterasa empleados en la enfermedad de Alzheimer, un metanálisis de cinco estudios clínicos relativos a esta cuestión, incluyendo a 653 pacientes (*O'Reagan, 2015*) demostró que la

interrupción puede tener efectos negativos sobre la cognición y los síntomas neuropsiquiátricos. En concreto, los pacientes que interrumpieron el tratamiento demostraron un empeoramiento significativo de la cognición (diferencia media de la puntuación de la escala *Mini-Mental State Examination* (-0,29; IC_{95%} -0,45 a -0,13; $p<0,001$) y de los síntomas neuropsiquiátricos (-0,32; IC_{95%} -0,51 a -0,12]; $p=0,001$).

Antagonistas de NMDA

Hay numerosas pruebas experimentales que demuestran que la actividad neuroexcitatoria del ácido glutámico juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, así como en otras formas de demencia (vascular, mixta), resultando determinante en el deterioro neuronal observado en los mismos.

Los receptores neuronales **NMDA** (*N-metil-D-aspartato*) del ácido glutámico están normalmente bloqueados mediante iones magnesio (Mg^{2+}), para evitar una activación excesiva. El motivo biológico de esta aparente resistencia es que su activación determina un incremento de las concentraciones intraneuronales de calcio (Ca^{2+}), necesarias para provocar la transmisión de un nuevo impulso nervioso, pero que si son excesivas pueden llevar a matar la neurona. Por tanto, el magnesio protege de un excesivo estímulo del ácido glutámico.

Sólo cuando las concentraciones de ácido glutámico son elevadas, el magnesio es removido de su sitio dentro del receptor NMDA del ácido glutámico, y éste puede ejercer su efecto transmisor. Sin embargo, como se ha indicado, en los enfermos con demencia de tipo Alzheimer y posiblemente en otros cuadros neurodegenerativos de demencia, las concentraciones cerebrales de ácido glutámico parecen estar permanentemente elevadas, lo que determina que el magnesio está también apartado del receptor NMDA, permitiendo su estímulo constante y, consecuentemente, unas concentraciones intracelulares de calcio permanentemente altas, hasta el punto de desensibilizar la neurona e inducir su muerte celular por apoptosis. De esta manera, a las descargas sinápticas de ácido glutámico no les sigue una transmisión de impulsos por las neuronas.

La **memantina** (*Exura*®, *Ebixa*®, *EFG*) es un derivado del adamantano y fue originalmente sintetizada como producto intermediario en la producción de un agente hipoglucemiante. No obstante, fue introducido en el mercado farmacéutico por vez primera en Alemania como antiviral, conjuntamente con otros aminoadamantanos, como la amantadina. En la década de los setenta se hicieron varias observaciones sobre la potencial utilidad de estos fármacos en el control sintomático de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

La memantina actúa como antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Se une al receptor en el mismo lugar en el que fisiológicamente lo hace el magnesio, con una

afinidad moderada, pero mayor que la de éste. Esta unión, como lo es la del magnesio, es dependiente del voltaje. La unión al receptor previene la entrada masiva de calcio que normalmente se produce en las células nerviosas cuando existe una excesiva actividad del glutamato (suficiente como para provocar el desplazamiento del magnesio). La memantina es capaz de ligarse a la zona de unión del Mg^{2+} al receptor NMDA de forma reversible y muy rápida, permitiendo bloquear el exceso de actividad glutamatérgica, pero sin afectar de forma significativa el nivel fisiológico de activación de este receptor. Es decir, la memantina permite mantener la funcionalidad del receptor NMDA y su respuesta hipercalcemiente intracelular dentro de los niveles fisiológicos, previniendo una respuesta excesiva ante un nivel alto de ácido glutámico.

La memantina produce un efecto beneficioso leve en la cognición y en las actividades de la vida diaria en dosis de 20 mg/ día, en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, y en la cognición e impresión global en cuadros leves después de 6 meses.

Este fármaco se tolera aceptablemente y los efectos adversos cuya frecuencia supera la registrada con placebo son vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión y, especialmente en pacientes con Alzheimer grave, alucinaciones. Hay que tener precaución en pacientes con trastornos de conducción cardiacos, insuficiencia renal grave, crisis comiciales, problemas gástricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos urinarios y administración de anestesia. Debe administrarse en dos tomas diarias, empezando con 5 mg diarios, que se aumentan progresivamente (5 mg cada semana), hasta alcanzar en un mes la dosis de mantenimiento de 20 mg/ día. En España debe ser prescrito por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica que se renueva anualmente.

Selección del tratamiento

Las guías clínicas para el tratamiento farmacológico de las demencias establecen las siguientes recomendaciones, con un nivel aceptable de evidencia clínica:

- Enfermedad de Alzheimer leve a moderada: Cualquier IACE (elegido de acuerdo con el perfil fisiopatológico de cada paciente).
- Enfermedad de Alzheimer moderada a grave: Memantina sola o asociada a un IACE.
- Enfermedad de Alzheimer grave: Memantina sola o asociada a un IACE.
- Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, combinadas: Galantamina
- Demencia vascular leve-moderada: Donepezilo.
- Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a Parkinson: Rivastigmina.
- Demencia fronto-temporal: no hay evidencia de que los IACE sean eficaces, incluso se ha sugerido que podrían agravar el cuadro de demencia.

Un aspecto particularmente relevante en la selección del tratamiento farmacológico es el **perfil toxicológico** de cada fármaco, nada desdeñable en ninguno de ellos. Una revisión (Howes, 2014) ha analizado el potencial cardiovascular adverso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, donepezilo, rivastigmina y galantamina, y del antagonista de los receptores NMDA del glutamato, memantina.

En principio, los **eventos cardiovasculares** adversos con estos medicamentos son muy poco frecuentes; sin embargo, hay pruebas de que la terapia de inhibidores de la acetilcolinesterasa se asocia con un pequeño pero significativo aumento del riesgo de síncope y de bradicardia; también hay algunos informes de que estos fármacos pueden estar ocasionalmente asociados con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y taquicardia ventricular. Ciertamente, los efectos adversos cardiovasculares de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, son menos comunes que los efectos adversos gastrointestinales, pero pueden tener una gran relevancia en individuos susceptibles. Por el contrario, los estudios en animales y algunos estudios observacionales en humanos sugieren que estos fármacos pueden reducir el riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular, y tienen efectos favorables sobre la hemodinámica y la supervivencia en la insuficiencia cardíaca; de todas formas, se requiere investigación adicional para confirmar estos potenciales efectos beneficiosos. Más allá de esto, poco se sabe sobre los efectos cardiovasculares de la memantina, pero hay informes que recogen casos de bradicardia y de reducción de la supervivencia cardiovascular asociada con su uso.

La administración de medicamentos se acompaña de la aparición de efectos beneficiosos e indeseables que no son debidos al mecanismo farmacológico. Los primeros están muy bien estudiados y valorados, y se conocen como *efecto placebo*, mientras que los segundos son mucho menos conocidos y se denominan **efecto nocebo**. Básicamente, bajo este último término se incluyen todas aquellas respuestas o reacciones adversas, desagradables e indeseables que experimenta un sujeto al administrarle un compuesto farmacológicamente inactivo, de tal manera que las respuestas son una consecuencia de las expectativas pesimistas propias del sujeto al valorar que el fármaco (supuesto) le causaría efectos adversos. Existe, además, una variante del efecto nocebo que se visualiza con el uso de determinados medicamentos que, aun siendo farmacológicamente activos, los efectos adversos experimentados por algunos pacientes o voluntarios sanos no están relacionados con su perfil toxicológico real.

Dado que el potencial toxicológico de los medicamentos utilizados por los pacientes con enfermedad de Alzheimer es, en general, elevado y complejo, el efecto nocebo no debe descartarse en ninguno de los estudios clínicos controlados ni en la práctica clínica habitual; de hecho, es muy frecuente entre las enfermedades neurológicas, lo que resulta habitualmente en una baja adherencia y un resultado insatisfactorio del tratamiento. En este sentido, un metanálisis realizado a partir de 20 estudios clínicos

controlados y aleatorizados (Zis, 2015), de un total de 3049 pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con placebo, el 57,8% indicaron que habían experimentado un efecto adverso y un 6,6% interrumpieron el tratamiento con placebo debido a eventos adversos; es decir, uno de cada quince pacientes tratados con placebo abandonaron debido a eventos adversos y tres de cada cinco experimentaron acontecimientos adversos.

Psicofármacos

Además de los síntomas cognitivos de las demencias, es preciso hacer frente a un amplio conjunto de síntomas psicológicos en los pacientes. Para ello, es preciso recurrir, junto con los fármacos específicamente indicados para la enfermedad de Alzheimer, a un amplio abanico de psicofármacos, tales como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, etc.

Los agentes **antipsicóticos** se utilizan para controlar los síntomas psicóticos (delirios y creencias falsas, alucinaciones, pensamientos confusos, cambios bruscos afectivos, de percepción y de conducta, etc.), la agitación y la agresividad. Ha habido mucha controversia en el uso de antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) o atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, ec.), debido a su relación con la mortalidad y eventos cerebrovasculares, pero se ha llegado a la conclusión de que los antipsicóticos típicos y atípicos presentan una tasa similar de riesgo de padecer estos efectos adversos tan graves. El aumento de la mortalidad cardiaca y la muerte súbita parece relacionado con una forma de arritmia caracterizada por una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, que es dosis-dependiente. Estos son, entre otros, los motivos por lo que, en el ámbito del Sistema Público de Salud (SNS), se precisa en España receta con visado de la inspección para la prescripción y dispensación de los antipsicóticos atípicos en pacientes mayores de 75 años.

Con todo, los antipsicóticos tienen un claro papel terapéutico en muchos – si no todos – los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En este sentido, un amplio metanálisis realizado con ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Wang, 2015), los resultados mostraron que los antipsicóticos atípicos mejoran significativamente los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, según la escala del *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, con una diferencia media estandarizada de -0,21 puntos (IC_{95%} -0,29 a -0,12) vs. placebo. Sin embargo, estos fármacos también se asociaron con mayor frecuencia a una suspensión del tratamiento debido a sus efectos adversos; en este sentido, el riesgo relativo es un 124% mayor que con placebo (RR=2,24; IC_{95%} 1,53 a 3,26).

El efecto en el tiempo del tratamiento con olanzapina, quetiapina o risperidona sobre las funciones neurofisiológicas ha sido evaluado por un estudio (Sano, 2012) en un amplio grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer afectados por cuadros

psicóticos o comportamiento agresivo. Los resultados mostraron que estos antipsicóticos atípicos se asocian con un empeoramiento de la función cognitiva en una extensión comparable al deterioro de un año. Por ello, se debe considerar el deterioro cognitivo como un riesgo adicional del tratamiento con antipsicóticos atípicos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy suelen presentar hipersensibilidad a los antipsicóticos, incluso en dosis baja, pudiendo presentar desde una exacerbación del parkinsonismo, fluctuación del nivel de conciencia y un mayor deterioro cognitivo, hasta un síndrome neuroléptico maligno.

Hay datos clínicos contrastados (*Declercq, 2013*) que indican que se pueden retirar los tratamientos antipsicóticos a largo plazo que reciben los pacientes de edad avanzada en residencias de ancianos o a los pacientes ambulatorios con demencia, sin que se observen efectos perjudiciales sobre la conducta. No obstante, se requiere precaución en los pacientes de edad avanzada en residencias de ancianos con síntomas más graves, ya que en estos pacientes los síntomas podrían empeorar si se les retira la medicación antipsicótica. Además, los pacientes de edad avanzada con demencia y psicosis o agitación y una buena respuesta al tratamiento antipsicótico durante varios meses podrían recaer después de la interrupción de la medicación antipsicótica. No se sabe si hay efectos beneficiosos de la suspensión del tratamiento antipsicótico sobre los procesos intelectuales, la calidad de vida o la capacidad para realizar las tareas cotidianas ni si el riesgo de eventos perjudiciales se reduce con el retiro del fármaco; sin embargo, algunos datos clínicos sugieren que los pacientes de edad avanzada con demencia que continúan con los antipsicóticos quizás mueran antes. Por consiguiente, es preciso que los programas que tienen como objetivo suspender el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos a los pacientes de edad avanzada en residencias, se incorporen a la práctica clínica habitual, especialmente si los síntomas psicóticos no son graves. En cualquier caso, son necesarios más estudios para identificar a los pacientes en los cuales no está indicada la suspensión del tratamiento antipsicótico crónico y, por supuesto, sopesar el riesgo de recaída contra el riesgo de eventos adversos.

Los fármacos más utilizados para tratar la **depresión** son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: fluoxetina, sertralina, etc.), aunque también se utilizan con cierta frecuencia otros antidepresivos, como la venlafaxina, la trazodona o la mirtazapina. Por el contrario, no se recomienda el uso de los antidepresivos tricíclicos (ADT) en las demencias, dado que podrían incrementar el déficit de actividad colinérgica (los ADT tienen potentes efectos anticolinérgicos), que podrían agravar los cuadros confusionales de estos pacientes. En cuanto al uso individualizado, la mirtazapina mejora el insomnio y la pérdida de apetito, mientras que la trazodona ha mostrado cierta utilidad en cuadros donde predominan la agitación y el insomnio. Los antidepresivos de mayor seguridad en combinación con antipsicótico parecen ser el citalopram, la sertralina, la venlafaxina, la mirtazapina y la trazodona. Los antidepresivos son de especial importancia en la demencia fronto-temporal, donde predominan los síntomas conductuales y la utilidad de otros medicamentos, como los IACE o los antipsicóticos, es muy limitada.

Las benzodiazepinas se utilizan para controlar la **ansiedad aguda**, aunque debe limitarse su uso a las de semivida corta o sin metabolitos activos (lorazepam, oxazepam) y durante un tiempo limitado (preferiblemente no más de un mes). En el caso de ansiedad crónica se recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la trazodona o los antipsicóticos a dosis bajas (cuando la ansiedad se acompaña de agitación).

Las **alteraciones del sueño**, que incluyen reducción del tiempo de sueño nocturno, fragmentación del sueño, deambulación nocturna y somnolencia diurna son problemas clínicos frecuentes en la enfermedad de Alzheimer, lo que genera un considerable desgaste de los cuidadores y, en ocasiones, obliga a la institucionalización del paciente. El tratamiento farmacológico se utiliza con frecuencia para aliviar estos problemas, pero existe una importante incertidumbre acerca de la eficacia y los efectos adversos de los diversos fármacos hipnóticos en esta población vulnerable; por ello, es preferible tratar los trastornos del sueño con medidas no farmacológicas. Si se requiriese algún medicamento, la opción preferible son las benzodiazepinas, con las mismas consideraciones que en los trastornos de ansiedad, o los hipnóticos no benzodiazepínicos como zolpidem o zopiclona, en el caso de pacientes con resistencia a conciliar el primer sueño. Una revisión sistemática (McCleery, 2014) no pudo encontrar pruebas de que la melatonina sea beneficiosa para los pacientes con enfermedad de Alzheimer con demencia moderada a grave y problemas del sueño. Hay algunas pruebas – aunque poco concluyentes sobre el equilibrio entre los riesgos y los efectos beneficiosos – que apoyan la administración de una dosis baja (50 mg) de trazodona, especialmente si el insomnio se acompaña de agitación o depresión.

Las crisis convulsivas son raras en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden requerir la administración de fármacos **antiepilépticos**, algunos de los cuales – como la gabapentina – se han empleado para el manejo de los trastornos conductuales. Igualmente, los **betabloqueantes** se utilizan en cuadros de agitación y acatisia.

Tratamientos experimentales

Sin duda alguna, una de las vías que más expectativas levanta en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es la **inmunoterapia**. Sin embargo, el desarrollo de una inmunización activa (inducción de anticuerpos propios) o pasiva (administración externa de anticuerpos selectivos) contra el β -amiloide y la proteína tau se encuentra todavía en fase de desarrollo.

La inmunoterapia frente al β -amiloide es un enfoque prometedor para reducir la carga de éste, como lo demuestra el gran número de ensayos clínicos actualmente en curso. Esta forma de inmunoterapia utiliza péptidos sintéticos de β -amiloide de longitud completa (1-42) o un fragmento, con el fin de estimular las células B para generar anticuerpos específicos para el secuestro de amiloide del cerebro en el sistema

periférico. El primer ensayo clínico de Fase IIa de una vacuna activa se llevó a cabo en 2002; se trataba de la AN1792, que contenía la cadena completa de β -amiloide y un adyuvante (QS-21). Sin embargo, los resultados preliminares mostraron la aparición de síntomas de meningoencefalitis en varios pacientes, lo que llevó a la finalización de tales investigaciones, ya que un 6% de los pacientes mostraron síntomas de meningoencefalitis (Panza, 2012). En este caso, la toxicidad fue atribuida al adyuvante, el QS-21, consistente en una fracción de los glucósidos tensioactivos derivados de *Quillaria saponaria*, capaz de inducir una potente respuesta inmunogénica mediada por linfocitos T y linfocitos citotóxicos, pero cuya elevada toxicidad quedó patente en los primeros estudios clínicos. No obstante, la autopsia de 8 casos mostró que las placas de amiloide del cerebro se habían retirado casi completamente.

Actualmente, la mayoría de los epítomos de nueva generación para la inmunoterapia activa frente al β -amiloide utilizan fracciones de éste (generalmente, las correspondientes a la primera parte) en lugar de la cadena completa, con el fin de limitar la incidencia de las anomalías cerebrales observadas con las preparaciones basadas en esta última. En este sentido, se están ensayando actualmente tres tipos de fracciones peptídicas: la **fracción 1-6** del β -amiloide acoplada a la proteína de cubierta Q β (CAD106, en fase II/III), una vacuna a base de liposomas con la **fracción 1-15** a la que se han añadido cuatro restos de ácido palmítico (ACI-24; fase I/II) y una combinación de UB1Th®, el epítipo de linfocitos Th (que facilita la activación de la respuesta de linfocitos Th-1, en lugar de los Th-2) y de la **fracción 1-14** del β -amiloide (UB-311; en fase II).

También se están desarrollando anticuerpos monoclonales frente al β -amiloide. Los resultados clínicos de los estudios iniciales con **bapineuzumab** fueron equívocos en términos de beneficio cognitivo y además mostraron la aparición de edema y microhemorragias cerebrales (especialmente en portadores *e4 apo E*).

Por su parte, el **solanezumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la región media del péptido β -amiloide (16-24), ha demostrado neutralizar las especies solubles de β -amiloide. Afortunadamente, en este caso, los estudios en fase II mostraron un buen perfil de seguridad y señales significativas de actividad farmacodinámica sobre varios biomarcadores plasmáticos y céfalo-raquídeos. Por su parte, los resultados de varios ensayos clínicos de fase III realizados con solanezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve han mostrado una disminución en el deterioro cognitivo de aproximadamente el 34% (usando las escalas ADAS-Cog y MMSE) y una desaceleración en la disminución funcional de aproximadamente un 18% (según la escala ADCS-AIVD). Cabe indicar, no obstante, que el beneficio clínico encontrado hasta la fecha no es mejor que el de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa paliativos (Siemers, 2016).

El **gantenerumab** ha mostrado una capacidad de unión persistente al β -amiloide cerebral y reducir las placas de amiloides al activar la microglía, previniendo la

formación de nuevas placas; actualmente hay varios estudios clínicos de fase III en curso. Otros anticuerpos monoclonales actualmente en investigación son el **ponezumab**, diseñado para reconocer la fracción terminal 30-40 del β -amiloide, que permite la unión del péptido β -amiloide plasmático de modo que la carga amiloide del hipocampo se vea disminuida por mecanismos de eflujo; sin embargo, dos estudios clínicos de fase II no han encontrado ninguna mejoría clínica en Alzheimer. **Crebezumab** reproduce la región 12-23 del β -amiloide, aunque soportado sobre una estructura IgG₄ (en lugar de la IgG₁ empleada en otros anticuerpos monoclonales), con el fin evitar las reacciones inflamatorias; actualmente están en curso varios estudios de fase II. El **aducanumab** es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG₁ derivado de un paciente con un curso inusualmente prolongado de enfermedad de Alzheimer; actualmente, hay dos ensayos clínicos de fase III en marcha (Güell, 2016).

Las opciones en investigación relativas a manipulación farmacológica de la **proteína tau** en la enfermedad de Alzheimer incluyen a agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de la proteína cinasa tau, inhibidores de la agregación de tau, inmunoterapias activas y pasivas y, más recientemente, los inhibidores de la acetilación de tau. Los estudios en animales han demostrado que los enfoques tanto activos como pasivos pueden eliminar la patología tau y, en algunos casos, mejorar la función cognitiva. Dos vacunas activas dirigidas a proteína tau no fosforilada (AAD-VAC1) y fosforilada (ACI-35) han entrado en la fase I de ensayos clínicos. Asimismo, el anticuerpo monoclonal antitau RG7345 está en Fase I. Por otro lado, merece la pena destacar los impresionantes resultados obtenidos en estudios sobre animales con salsalato (un dímero del ácido salicílico), lo que ha motivado la activación de la búsqueda de inhibidores potentes y selectivos de la acetilación de tau (Panza, 2016). Finalmente, se espera incrementar la eficacia preventiva y terapéutica de la nueva generación de vacunas orientadas simultáneamente hacia el β -amiloide y las proteínas tau (Wisniewski, 2016).

La **latrepirdina** es un fármaco experimental que presenta un perfil bioquímico complejo, en el que se incluye el bloqueo de la acción neurotóxica del β -amiloide y la inhibición de canales del calcio de tipo L que modulan los receptores neuronales de glutamato de tipo NMDA y AMPA; asimismo, puede ejercer un efecto neuroprotector mediante el bloqueo de poros mitocondriales, considerados como relevantes en la muerte celular ligada a las enfermedades neurodegenerativas y al envejecimiento. También bloquea a receptores adrenérgicos (α) y serotoninérgicos (5-HT_{2C}; 5-HT_{5A} y 5-HT₆), pero carece de efectos anticolinérgicos. Todo ello hace pensar que la latrepirdina podría modular varios objetivos involucrados en la patología de la enfermedad de Alzheimer, como la peroxidación de los lípidos, la permeabilidad mitocondrial, los canales de iones de calcio dependientes de voltaje, así como la actividad receptora de algunos neurotransmisores y, por lo tanto, potencialmente representa una intervención que modifica los síntomas y la enfermedad. Varios ensayos aleatorizados y controlados con placebo han evaluado su efecto sobre la cognición, la función y el comportamiento en los pacientes con EA.

Un metanálisis de los mismos (*Chau, 2015*) no detecta efectos significativos sobre la cognición y la función en los pacientes con EA de leve a moderada, aunque parece haber un efecto beneficioso moderado en el comportamiento, si bien la seguridad parece ser aceptable.

Se han desarrollado algunos fármacos con propiedades **antihistamínicas** activos específicamente sobre receptores H₃; sin embargo, varios estudios no han sido capaces de demostrar su utilidad en el tratamiento de la disfunción cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (*Kubo, 2015*). Por el contrario, sí se ha establecido que el **litio** produce efectos beneficiosos sobre el rendimiento cognitivo en sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia en la enfermedad de Alzheimer; al menos, estas son las conclusiones de un metanálisis (*Matsunaga, 2015*) llevado a cabo con tres ensayos clínicos que incluyeron a 232 participantes, en los que el litio redujo significativamente el deterioro cognitivo en comparación con el placebo (diferencia estandarizada de medias de -0.41 puntos; IC_{95%} -0.81 a -0.02; p=0,04).

Partiendo de la hipótesis de que el proceso de agregación cerebral de β -amiloide podría estar mediada o incluso potenciada por determinados iones metálicos como el cobre (Cu) o el aluminio (Al), se ha sugerido que el empleo de los denominados **compuestos atenuantes de las metaloproteínas** (MPAC), que actúan como quelantes de iones metálicos, podrían prevenir la aglutinación de la cadenas de β -amiloide y promover los procesos que pueden causar su disolución y eliminación del cerebro. Para ello, se han estudiado algunos derivados de la 8-hidroxiquinolina, entre los que cabe destacar el **clioquinol** (PBT1) y una análogo de éste (PBT2). El ensayo del clioquinol, controlado con placebo en 36 pacientes, no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la cognición o la memoria entre los grupos de tratamiento activo y de placebo, tras 36 semanas. Por lo que respecta al PBT2, la datos disponibles indican que es seguro después de 12 semanas de tratamiento, aunque tampoco demostró ningún efecto significativo general sobre la cognición o la memoria (*Sampson, 2014*).

Otras líneas esperanzadoras de investigación sobre fármacos potencialmente modificadores del curso de la enfermedad de Alzheimer tienen como dianas farmacológicas a las **secretasas α , β y γ** , como ya se indicó anteriormente.

Debido a la naturaleza generalizada de la patología de la enfermedad de Alzheimer, la utilización de estrategias terapéuticas basadas en el recambio celular tradicionalmente se ha cuestionado. Sin embargo, algunos trabajos parecen mostrar que el **trasplante de células madre neurales** podría mejorar la cognición, reducir la pérdida neuronal e incrementar la plasticidad sináptica, al menos según lo que se desprende de estudios realizados utilizando modelos animales de esta enfermedad; curiosamente, los mecanismos que parecen mediar en estos efectos implicarían a la neuroprotección y al soporte trófico, en lugar del reemplazo neuronal. Además, la utilización de las células madres pluripotentes derivadas de las inducidas en los pacientes podrían mejorar

nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad a través de modelos *in vitro* fácilmente asequibles para los investigadores. Del mismo modo, los estudios de embriones humanos y con células madre neurales están ayudando a descifrar las funciones normales de la enfermedad de Alzheimer relacionados con los genes, revelando papeles interesantes en el desarrollo neural (Chen, 2012).

El uso de la **acupuntura** para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha ido en aumento en los últimos años. El metanálisis de los resultados combinados de seis ensayos clínicos mostraron (Zhou, 2015) que la acupuntura era mejor que el tratamiento farmacológico en la mejora de las puntuaciones en la escala *Mini Mental State Examination* (MMSE) (diferencia media de 1,05 puntos; IC_{95%} 0,16 a 1,93). Por otro lado, la evidencia de los resultados combinados de 3 ensayos demostró que la acupuntura más donepezilo fue más eficaz que el donepezilo solo mejorando la puntuación de la escala MMSE en 2,37 puntos (IC_{95%} 1,53 a 3,21). Solo un 0,2% de los pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la acupuntura durante o después del tratamiento, todas ellas descritas como tolerables y no graves. En definitiva, la acupuntura puede ser eficaz por sí misma y, además, mejorar el efecto de los fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en términos de mejora de la función cognitiva y para mejorar la capacidad de los pacientes para llevar a cabo su vida diaria.

Otra técnica terapéutica que está adquiriendo un protagonismo creciente es la **estimulación cerebral no invasiva**, que ha demostrado un efecto estadísticamente significativo sobre la actividad cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hsu, 2015), especialmente cuando se aplica durante de la ejecución de las tareas y tras varias sesiones de estimulación.

Hay algún estudio (Padala, 2010) que muestra los efectos beneficiosos del **metilfenidato** sobre la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados son difícilmente generalizables a todos los pacientes con Alzheimer. También algunas especies vegetales o sus principios activos empleados en la medicina tradicional china, han sido evaluados en diferentes ensayos clínicos. Con la única excepción del **ginseng**, cuya modesta utilidad ha sido puesta de manifiesto en dos pequeños estudios clínicos (Heo, 2009; Lee, 2009), el resto de agentes fitoterapéuticos no ha demostrado rigurosamente alguna utilidad en la preservación de las funciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. No obstante, es preciso citar al **Ginkgo biloba**, del que se disponen algunos estudios (Yang, 2016) que sugieren su potencial beneficio para la mejora de la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y la valoración clínica global en pacientes con deterioro cognitivo leve o con enfermedad de Alzheimer; sin embargo, los resultados son cuestionables debido al tamaño limitado y la escasa calidad metodológica de los ensayos, así como a la inconsistencia de los resultados.

La inflamación puede desempeñar una función importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. También existen algunos datos epidemiológicos que sugieren que los pacientes que reciben fármacos antiinflamatorios para tratar diversas patologías podrían tener menos probabilidades de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, una revisión sistemática (*Jaturapatporn, 2012*) mostró que el **ácido acetilsalicílico** y, en general, los **antiinflamatorios no esteroídicos** (AINE) – tanto los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o COX-2, como los tradicionales – no muestran beneficios significativos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Igualmente, a la **vitamina E** (α -tocoferol) se han atribuido – mayoritariamente sin fundamento empírico alguno – multitud de propiedades preventivas y curativas, más allá de su carácter vitamínico; entre ellas, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las pruebas han demostrado que la suplementación con dosis elevadas de vitamina E no solo tiene un beneficio nulo o marginal en esta indicación (*Farina, 2012*), sino que incluso podría provocar efectos secundarios graves y asociarse con una mayor mortalidad en estos pacientes.

LA ATENCIÓN DEL PACIENTE (Y DEL CUIDADOR) Y EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Aspectos generales

La enfermedad de Alzheimer y, en general, las demencias son patologías de una extraordinaria importancia clínica e epidemiológica, con unas implicaciones personales y sociales abrumadoras. Por ello, el papel del farmacéutico como agente de salud tiene el múltiple cometido de participar activamente tanto en la detección precoz como en el proceso terapéutico del paciente y, no menos importante que lo anterior, en la atención que los cuidadores de estos pacientes precisan. Este último aspecto es especialmente relevante, habida cuenta del elevado grado de dependencia que tienen los pacientes, y no solo en las fases más avanzadas de la enfermedad. Al desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a ésta, los cuidadores suelen experimentar otro desgaste aún más demoledor: el emocional. Conviene no olvidar que la gran mayoría de los pacientes viven en sus propios domicilios y que sus cuidadores directos suelen ser familiares próximos, habitualmente hijos (especialmente, hijas).

Una vez más, es preciso resaltar la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, que facilita el ejercicio asistencial activo en los cometidos mencionados, a través de los procedimientos de Atención Farmacéutica, y resulta especialmente adecuado para colaborar en la instrucción de los cuidadores de los pacientes (sirviendo en muchos casos como auténticos *pañuelos de lágrimas*, al acoger a los cuidadores con el tiempo que, en muchas ocasiones, la atención médica no puede dedicarles). Obviamente, todo ello sin olvidar la prestación específicamente farmacéutica de dispensación y asesoramiento especializado sobre los tratamientos farmacológicos prescritos y otras cuestiones no menos relevantes, como aspectos nutricionales, higiénicos, etc.

Detección precoz

La colaboración en la detección precoz de los cuadros de demencia es fundamental, en la medida en que puede afectar de forma decisiva a su tratamiento y evolución. Por ello, es importante que el farmacéutico, en el ámbito de la oficina de farmacia, ofrezca una información clara pero no alarmista sobre los posibles indicios que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, recomendar la visita al médico a fin de confirmar o desechar las sospechas iniciales.

Para ello, conviene no olvidar que la demencia es un síndrome, es decir, un conjunto definido de signos y síntomas que pueden coincidir, al menos parcialmente, entre diferentes enfermedades. Sea como fuere, **la demencia implica la merma progresiva y persistente las funciones cognitivas**, que se puede manifestar de forma variable – según el tipo y la progresión de la demencia – pero con especial afectación de la memoria, de la capacidad para expresarse y comunicarse adecuadamente, de la orientación, de la capacidad de cálculo y de la percepción espacial.

Se trata de cuadros en los que la persona **ha perdido o ha visto reducidas** algunas capacidades que **antes sí tenía**; no puede esperarse que una persona que siempre ha sido olvidadiza mejore su memoria con la edad. Por otro lado, el proceso suele comenzar de forma **insidiosa**, es decir, prácticamente inadvertida para el propio paciente; por este motivo, las dudas suelen afectar más a las personas próximas que a este último. Las manifestaciones iniciales más comunes consisten en trastornos **persistentes** de la memoria referidos sobre todo a hechos recientes, pero poco a poco deja de recordar *hacia atrás (amnesia retrógrada)* todo cuanto se refiere a sí mismo, su edad, dónde vive, etc.

Es importante, en cualquier caso, tener en cuenta que la progresiva amnesia del paciente no implica, durante las fases iniciales, la pérdida de otras funciones cognitivas y, desde luego, de los aspectos emocionales. Por eso, los episodios depresivos son relativamente frecuentes e incluso la demencia puede comenzar a manifestarse como un cuadro depresivo. No debe olvidarse que durante las primeras fases de la enfermedad, el paciente **suele tener intacto su nivel de conciencia y la capacidad de atención**, un aspecto que les diferencia de aquellos que presentan estados agudos de confusión, estados comatosos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos. Por ello, es conveniente preguntar – con la obvia discreción – acerca de estas últimas posibilidades, sin olvidar que este tipo de consultas personales suele hacerlas alguien próximo al paciente, pero no el mismo paciente.

La *Alzheimer's Association* de Estados Unidos ha establecido “**10 signos de alarma**” que ayudan a conocer la enfermedad y a identificar a los posibles pacientes.

- *Cambios de memoria que dificultan la vida cotidiana:* olvidar fechas, información recién aprendida, eventos importantes; pedir la misma información repetidamente...
- *Dificultad para planificar y resolver problemas:* los pacientes precisan de más tiempo para realizar actividades habituales, ya sea en el hogar, en el trabajo o en su tiempo libre, dificultad para llegar a un lugar conocido, administrar un presupuesto, las reglas de algo...
- *Desorientación:* ya sea temporal o espacial, también se olvidan de fechas, estaciones, de dónde están y de cómo han llegado.
- *Dificultad para comprender:* imágenes, leer, juzgar distancias y determinar colores o contrastes, posibilidad de no reconocer su propio reflejo en el espejo.
- *Problemas con el lenguaje oral o escrito:* surgen problemas en seguir o participar en una conversación, olvido de palabras o llamar a las cosas por un nombre incorrecto.
- *Colocación de objetos fuera de lugar:* pérdida de objetos, a veces es posible que acusen a los demás de robarles.
- *Disminución o falta del buen juicio:* conductas anómalas, como vestirse con ropa inapropiada y poner menos atención al aseo personal.
- *Pérdida de iniciativa:* el paciente se encuentra muy pasivo y necesita estímulos para tomar parte en el trabajo o en las actividades sociales.
- *Cambios en el humor:* en la personalidad, aparece el temor, la irritabilidad...
- *El paciente precisa de ayuda para todo:* alimentarse, asearse, etc.

En cualquier caso, ante la sospecha racional por parte se debe recomendar la visita al médico para que éste proceda, en su caso, a un diagnóstico detallado. Tal diagnóstico es normalmente establecido por un neurólogo o neuropsiquiatra, dado que no solo es necesario un estudio clínico del paciente sino que es preciso realizar pruebas de neuroimagen (RMN, PET, etc.) para proceder a un diagnóstico diferencial adecuado, determinante para establecer el tratamiento más eficaz y seguro.

La demencia parece estar **infradiagnosticada** en España, sobre todo en sus fases iniciales, posiblemente por una insuficiente concienciación familiar y la falta de disponibilidad generalizada de pruebas diagnósticas auténticamente eficaces para los profesionales sanitarios. Pero, del mismo modo que existe una evidente situación de infradiagnóstico, no menos importante es el riesgo de **sobrediagnóstico**.

Hasta hace relativamente poco tiempo, lo que se conoce como **deterioro cognitivo leve** (DCL) era un concepto usado solo en investigación, pero sin aplicación en la práctica clínica. El DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) facilitó su incorporación en la clínica y, con ello, puede haber complicado la situación hasta niveles preocupantes. En este sentido, en un estudio que incluyó a 3.327 pacientes residentes en ciudades alemanas (Kaduszkiewicz, 2014), se analizó la evolución de los pacientes mayores (≥ 75 años) inicialmente diagnosticados con DCL desde la atención primaria, que no tenían diagnóstico previo de demencia; se excluyeron personas hospitalizadas o con enfermedades muy graves. Pues bien, en los pacientes con DCL detectado en Atención Primaria mediante pruebas convencionales de cribado, la evolución más frecuente a los tres años fue la remisión de los síntomas; de hecho, más de las tres cuartas partes de los pacientes mejoraron o estuvieron estables en ese periodo y solo el 22% evolucionó a demencia. Por tanto, en opinión de los autores de este estudio, **hacer en atención primaria un cribado inespecífico de deterioro cognitivo leve, podría conllevar una alarma innecesaria en la mayoría de las personas en las que se diagnosticara.**

Asesoramiento farmacéutico al cuidador

Una vez establecido el diagnóstico y el tratamiento por el médico especialista, es particularmente deseable que el farmacéutico mantenga una estricta coordinación con el médico, para evitar dar mensajes discordantes al cuidador. Debe recordársele que por el momento no existe ningún tratamiento curativo para las demencias primarias degenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer y, ni tan siquiera, se puede frenar la evolución de la enfermedad de forma sustancial. Es preciso informar sobre los objetivos globales del tratamiento: controlar adecuadamente los síntomas psicológicos y conductuales, prevenir o controlar las patologías asociadas y retrasar todo lo que se pueda la pérdida de merma funcional del paciente. Para ello, se utilizan de forma complementaria dos tipos de intervenciones, farmacológicas y no farmacológicas.

Aunque cada vez es más habitual que los pacientes dementes acudan a centros de día – al menos, en poblaciones grandes – para participar en técnicas de mantenimiento o psicoterapia, el **cuidador** es una figura de relevancia extraordinaria, pero que está sometido a un intenso desgaste físico y emocional, por lo que es preciso brindarle también desde la oficina de farmacia todo el apoyo activo posible, ofreciéndole todos los servicios específicamente farmacéuticos, amén del apoyo personal.

Debe aconsejarse la adaptación del entorno del paciente de tal manera que se facilite su orientación en su hábitat – normalmente, el propio domicilio del paciente – y mantener medidas de seguridad para evitar accidentes y complicaciones. Para ello, es necesario mantener unas rutinas estables, reforzar la orientación con calendarios visibles que vayan marcando los días, señalar las habitaciones de la casa o el contenido de los armarios con carteles escritos o fotos según el estadio de la demencia, crear un

ambiente agradable evitando ruidos molestos, manteniendo una iluminación adecuada y evitando ambientes recargados.

Para favorecer la autonomía para vestirse es importante simplificar al máximo las opciones de vestuario, utilizando ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por *velcros* y gomas. Para paliar la incontinencia urinaria y fecal, es útil llevar periódicamente al paciente al baño aunque afirme no sentir ninguna necesidad, con el fin de anticiparse a ésta y retrasar el uso de pañales hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. La actividad física y los paseos diarios, como ya se ha indicado, mejoran la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales (también para el cuidador).

En la alimentación es preciso que le resulten atractivos los alimentos, sobre todo si el paciente presenta inapetencia; en general, estos tienden a preferir los sabores dulces. Es fundamental mantener una buena hidratación y, en ocasiones, precisará suplementos proteicos, que deberán ser prescritos únicamente por el médico. En fases más avanzadas aparece disfagia orofaríngea a los alimentos líquidos, por lo que se deberán usar espesantes para los mismos para evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares. En el caso del agua o de otras bebidas (zumos, etc.), es conveniente que los ingiera con una pajita y a pequeños sorbos, dejando algún tiempo entre cada uno.

Se debe instruir al cuidador sobre la necesidad de que hable despacio al paciente, con un tono de voz cálido, con frases cortas y sencillas, evitando realizar preguntas con múltiples opciones, combinando la comunicación verbal y no verbal. Mantener el contacto visual es importante, evitando colocarse muy lejos o muy cerca (o detrás) del paciente; puede recurrirse al contacto físico suave, si es preciso para mantener la atención. Es muy importante no tener prisa en la espera de las respuestas y nunca mostrarse agresivo, intentando no llevar la contraria al paciente. Es preferible cambiar de actividad cuando el paciente no colabora, que enfrentarse directamente o reñirle por su falta de cooperación.

Por último es preciso poner una gran atención en la prevención de accidentes, guardando – incluso bajo llave – todos aquellos objetos potencialmente peligrosos, eliminando los cerrojos de las puertas interiores, protegiendo radiadores y ventanas, y colocar una pulsera o collar identificativo personal para facilitar la recuperación del paciente en caso de extravío o fuga del domicilio. Con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso habitual del paciente, así como fijar la lámpara a la mesilla de noche y mantener la iluminación nocturna en el recorrido al baño, instalando asideros en la bañera y el inodoro.

Aspectos asistenciales farmacéuticos

Desde la oficina de farmacia es especialmente importante ofrecer al cuidador un **servicio personalizado de dispensación** (SPD), empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas y una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos, ya que los pacientes suelen estar intensamente polimedicados. Por este mismo motivo, debe ofrecérsele al cuidador un **seguimiento farmacoterapéutico** que incluya la revisión del botiquín, a fin de eliminar todos los medicamentos caducados o potencialmente peligrosos que no hayan sido prescritos recientemente y cuyo uso no esté justificado, así como advertir la posibilidad de peligrosas **interacciones farmacológicas**. En este sentido, es evitar el consumo de ningún medicamento que no haya sido prescrito por el médico, aunque sea de uso habitual. Es muy útil darle al cuidador las instrucciones impresas, siempre de la forma más sencilla y, en la medida de lo posible, bajo la forma de lista o rutina diaria.

No debe olvidarse en ningún momento, que la deficiencia cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer está relacionada con un déficit de las vías colinérgicas cerebrales, por lo que es especialmente importante atender a las propiedades farmacológicas de los medicamentos que utilizan estos pacientes y, en particular, a su **potencial actividad anticolinérgica**. Debe tenerse presente que algunos de los fármacos susceptibles de ser utilizados por estos pacientes tienen una clara actividad anticolinérgica, tales como algunos antiparkinsonianos (trihexifenidilo, biperideno, etc.), algunos antihistamínicos utilizados para prevenir el mareo de los viajes (dimenhidrinato, etc.) o como hipnóticos (doxilamina, hidroxizina, etc.), antipsicóticos de tipo fenotiazínico (clorpromazina, flufenazina, etc.), agentes para la incontinencia urinaria (oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina, etc.) u otros.

Los medicamentos utilizados con indicación específica de cuadros de Alzheimer son de **diagnóstico hospitalario (DH)**, por lo que deben ser prescritos en España por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica renovable para su dispensación en oficina de farmacia, en el ámbito de las prestaciones del SNS.

En general, los **efectos adversos** más frecuentes de los IACE o **inhibidores de la acetilcolinesterasa** (donepezilo, rivastigmina y galantamina) son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso) y, más raramente, calambres musculares. Las molestias digestivas suelen ser leves y ceden con el paso del tiempo, aunque en ocasiones pueden requerir la administración de domperidona. La sudoración excesiva y la hipersalivación se manifiestan con dosis elevadas. A nivel cardiovascular, pueden producir bradicardia y bloqueo auriculoventricular (AV), por lo que se aconseja precaución al administrarlos con otros medicamentos que reduzcan sustancialmente la frecuencia cardíaca, o en pacientes con alteraciones del nódulo sinusal. A nivel del sistema respiratorio, la estimulación colinérgica podría producir broncoconstricción y

aumento de la producción de moco, con posible agravamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Con los parches de rivastigmina puede presentarse irritación cutánea, que puede reducirse mediante la rotación de la zona de aplicación, o reacciones alérgicas, que pueden manifestarse incluso hasta un mes después de iniciar el tratamiento, difíciles de controlar y que muchas veces obligan a suspender la aplicación de los parches.

Por su parte, la **memantina** es algo mejor tolerada que los anteriores, especialmente al principio del tratamiento, siendo los efectos adversos más comunes vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión y, especialmente en pacientes con Alzheimer grave, alucinaciones. En cualquier caso, hay que tener precaución y mantener una estrecha observación de los pacientes con trastornos de conducción cardiacos, insuficiencia renal grave, crisis comiciales, problemas gástricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos urinarios y administración de anestesia.

Los agentes **antipsicóticos** se utilizan para controlar posibles delirios y alucinaciones, así como la agitación y la agresividad. Sin embargo, debe vigilarse cualquier síntoma que sugiera algún tipo de trastorno cardiaco, en especial bradicardia. Por otro lado, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy suelen presentar hipersensibilidad a estos medicamentos, incluso en dosis baja, pudiendo presentar desde una exacerbación del parkinsonismo, fluctuación del nivel de conciencia y un mayor deterioro cognitivo, hasta un síndrome neuroléptico maligno.

Los **antidepresivos** más empleados en pacientes demenciados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, etc., en los que predominan efectos adversos de naturaleza digestiva (náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, etc.) y neurológicos (cefalea e insomnio, principalmente).

Las **benzodiazepinas** se utilizan para controlar la ansiedad aguda, aunque debe limitarse su uso a las de semivida corta o sin metabolitos activos (lorazepam, oxazepam) y durante un tiempo limitado (preferiblemente no más de un mes). Debe tenerse en cuenta, no obstante, que las benzodiazepinas incrementan el riesgo de caídas en los pacientes.

Normalmente, no se requiere ningún tipo de **suplemento vitamínico o nutricional** y, salvo que expresamente sea prescrito por el médico que trate directamente al paciente, no deben administrarse.

Por último, habida cuenta de que no existe ningún tratamiento curativo para la demencia, ni tan siquiera que frene sustancialmente el curso de la enfermedad, es un campo especialmente abonado para la indecorosa publicidad de los **productos milagro**. La oficina de farmacia es un centro sanitario particularmente adecuado para informar a

los cuidadores sobre la situación real de la terapéutica, y desenmascarar y denigrar públicamente a personas y empresas que no dudan en manipular emocionalmente a los familiares y cuidadores no especializados, afirmando todo tipo de virtudes terapéuticas, incluso curativas, para productos – siempre costosos – que no suelen pasar de ser, en el mejor de los casos, simples placebos. No menos importancia tiene el asesoramiento sobre la consulta de páginas web, recomendando aquellas soportadas por organizaciones científicas y profesionales, así como de familiares.

RECURSOS GENERALES EN INTERNET

- Alzheimer's Association. <http://www.alz.org/espanol/overview-espanol.asp> (en español).
- Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA). www.ceafa.es
- Fundación Alzheimer España. <http://www.alzfae.org/>
- Know Alzheimer. <http://knowalzheimier.com> (en español)

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso JR. La historia clínica de Auguste D. *Tormenta de cerebros (Scilogs)*. 16 de diciembre de 2015. <http://www.investigacionyciencia.es/blogs/psicologia-y-neurociencia/63/posts/la-historia-clinica-de-auguste-d-13791>
- Alvarez G, Aldudo J, Alonso M, Santana S, Valdivieso F. Herpes simplex virus type 1 induces nuclear accumulation of hyperphosphorylated tau in neuronal cells. *J Neurosci Res*. 2012; 90(5): 1020-9.
- Alzheimer's Association (USA). 10 señales de advertencia de la enfermedad de Alzheimer. Disponible en español en: http://www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. July 11, 2012 (10.1056/NEJMoa1202753).
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Ácidos grasos omega 3 para el tratamiento de la demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 4. Art. No.: CD009002. DOI: 10.1002/14651858.CD009002. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD009002>
- Camus V, Payoux P, Barré L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(4): 621-31. doi: 10.1007/s00259-011-2021-8.
- Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016; 39(2): 300-7. doi: 10.2337/dc15-1588.
- Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan M, Chen J, Lanctôt K. Latrepirdina para la enfermedad de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 4. Art. No.: CD009524. DOI: 10.1002/14651858.CD009524. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD009524>
- Chen WW, Blurton-Jones M. Concise review: Can stem cells be used to treat or model Alzheimer's disease? *Stem Cells*. 2012; 30(12): 2612-8.
- Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Yu JT, Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2015; 12(2): 189-98.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011; 305(3): 275-83. doi: 10.1001/jama.2010.2008.

- **Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA).** Día Mundial del Alzheimer 2016. <http://www.ceafa.es/plan-estrategico/informacion/dia-mundial-del-alzheimer/ano-2016>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Florbetapir (¹⁸F) (Amyvid®) en diagnóstico por imagen de la enfermedad de Alzheimer. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(371): 174-8.
- **Damoiseau JS, Seeley WW, Zhou J, et al.** Gender Modulates the APOE ϵ 4 Effect in Healthy Older Adults: Convergent Evidence from Functional Brain Connectivity and Spinal Fluid Tau Levels. *J Neurosci.* 2012; 32(24): 8254-62.
- **Declercq T, Petrovic M, Azermi M, Vander Stichele R, De Sutter A, van Driel M, Christiaens T.** Retiro versus continuación de los fármacos antipsicóticos crónicos para los síntomas conductuales y psicológicos en pacientes de edad avanzada con demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD007726>
- **Dolga M, Granic I, Nijholt I, et al.** Pretreatment with Lovastatin Prevents N-Methyl-D-Aspartate-Induced Neurodegeneration in the Magnocellular Nucleus Basalis and Behavioral Dysfunction. *J Alzheimer's Disease* 2009;17: 327-36.
- **Domingo EP, Sierra MG, Valero MM, Castiñeira MPO.** (2015). El Libro Blanco del párkinson en España - Aproximación, análisis y propuesta de futuro. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y Federación Española de Párkinson (2015). Disponible en www.fedesparkinson.org/libro_blanco.pdf
- **Domingo García V, Montero Fernández N, Serra Rexach JA.** Terapéutica de la demencia y de otros trastornos neuropsiquiátricos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 275-300.
- **Farina N, Isaac M, Clark A, Rusted J, Tabet N.** Vitamina E para el deterioro cognitivo leve y la demencia de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 11. Art. No.: CD002854. DOI: 10.1002/14651858.CD002854. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD002854>
- **Fiest KM, Roberts JL, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al.** The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43 Suppl 1: S51-82. doi: 10.1017/cjn.2016.36.
- **Fundación del cerebro.** Enfermedad de Alzheimer. <http://www.fundaciondelcerebro.es/> (visitada el 3 de agosto de 2016).
- **Garcés, M.** Neuroalianza (Alianza Española de Enfermedades Degenerativas). Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social (Febrero, 2016). <http://neuroalianza.org/wp-content/uploads/Informe-NeuroAlianza-Completo-v-5-optimizado.pdf>
- **García Ribas G, López Sendón Moreno JL, García Caldentey J.** Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2014; 58: 308-17.
- **Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, et al.** The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev.* 2016; 25: 13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005.
- **Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH, et al; 45-A17 Study Group.** Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013; 27(1): 4-15. doi: 10.1097/WAD.0b013e318279d02a.
- **Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.** Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_resum.pdf
- **Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, et al.** Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology.* 2012; 78(23): 1832-40.
- **Güell-Bosch J, Montoliu-Gaya L, Esquerda-Canals G, Villegas S.** β immunotherapy for Alzheimer's disease: where are we? *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6(3): 179-81. doi: 10.2217/nmt-2016-0006.

- **Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Kim M.** An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15(8): 865-8.
- **Howes LG.** Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf.* 2014; 37: 391-5. doi: 10.1007/s40264-014-0161-z.
- **Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A.** Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(8): 2348-59. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016.
- **Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR.** Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(5): 916-21.
- **Jaturapatporn D, Isaac M, McCleery J, Tabet N.** Aspirina, antiinflamatorios esteroides y no esteroides para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 2. Art. No.: CD006378. DOI: 10.1002/14651858.CD006378. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD006378>
- **Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y.** Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(8): 1157-66. doi: 10.1007/s00702-014-1358-0.
- **Jun G, Asai H, Zeldich E, Drapeau E, Chen C, Chung J, et al.** PLXNA4 is associated with Alzheimer disease and modulates tau phosphorylation. *Ann Neurol.* 2014; 76(3): 379-92. doi: 10.1002/ana.24219.
- **Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, Prokein J, Luppa M, Luck T, Jessen F et al. For the Study of Aging, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) Study Group.** Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: Results of the German AgeCoDe Study. *Ann Fam Med.* 2014; 158-65. doi:10.1370/afm.1596. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=GCS58-23>
- **Kim YS, Kwak SM, Myung SK.** Caffeine intake from coffee or tea and cognitive disorders: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology.* 2015; 44(1): 51-63.
- **Kubo M, Kishi T, Matsunaga S, Iwata N.** Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(3): 667-71. doi: 10.3233/JAD-150393.
- **Kulshreshtha A, Piplani P.** Current pharmacotherapy and putative disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2016 Jun 1. [Epub ahead of print]
- **Lee ST, Chu K, Kim JY, Heo JH, Kim M.** Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(3): 222-6.
- **Lövheim H, Gilthorpe J, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, Elgh F.** Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease: A nested case-control study. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 587-92. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.157.
- **Maheshwari P, Eslick GD.** Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43(3): 957-66. doi: 10.3233/JAD-140621.
- **Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N.** Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(2): 403-10. doi: 10.3233/JAD-150437.
- **McCleery J, Cohen D, Sharpley A.** Farmacoterapias para las alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 3. Art. No.: CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009178. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD009178>
- **McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P.** Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- **Molinero Crespo AM, Tuneu Valls L.** Manual de consulta para farmacéuticos. En: *Know Alzheimer, respuestas a dudas concretas.* Ed. Martínez Lage P. (2014). Disponible en: <http://knowalzheimer.com/manuales/>

- **Morris MC, Brockman J, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, van de Rest O.** Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE ϵ 4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA*. 2016; 315(5): 489-97. doi: 10.1001/jama.2015.19451.
- **Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M.** Spreading of Neurodegenerative Pathology via Neuron-to-Neuron Transmission of β -Amyloid. *J Neurosci*. 2012; 32(26): 8767-77.
- **Nehls M.** Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy. *J Mol Psychiatry*. 2016; 4: 3. doi: 10.1186/s40303-016-0018-8.
- **Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C.** Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8): 788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- **Núñez Parrilla M.** Fármacos contra el Alzheimer. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 263-274.
- **Nyberg L, Lövdén M, Riklund U, et al.** Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16(5): 292-305.
- **Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; on behalf of the CDBE2010 study group, & the European Brain Council.** The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012; 19(1): 155-62. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- **O'Regan J, Lanctôt KL, Mazereeuw G, Herrmann N.** Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(11): e1424-31. doi: 10.4088/JCP.14r09237.
- **Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, Bhatia SC, Wengel SP, Potter JF, Petty F.** Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(4): 371-4.
- **Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G, Santamato A, et al.** Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti- β -amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy*. 2012; 4(2): 213-38. doi: 10.2217/imt.11.170.
- **Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al.** Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy. *Immunotherapy*. 2016; 8(9): 1119-34. doi: 10.2217/imt-2016-0019.
- **Price Waterhouse Cooper (PWC).** Estado del arte de la enfermedad de Alzheimer en España (2012). Disponible en: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/06/18/in_al.pdf
- **Prieto Jurczynska C, Eimil Ortiz M, López de Silanes de Miguel C, Llanero Luque M.** Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias (2011). FEEN (Fundación Española de Enfermedades Neurológicas). Disponible en: http://www.fundaciondeltcerebro.es/docs/imp_social_alzheimer.pdf
- **Ries M, Sastre M.** Mechanisms of A β Clearance and Degradation by Glial Cells. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 160. doi: 10.3389/fnagi.2016.00160.
- **Sampson E, Jenagaratnam L, McShane R.** Compuestos atenuantes de las metaloproteínas para el tratamiento de pacientes con demencia de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 2. Art. No.: CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=CD005380>
- **Schneider LS, Kennedy RE, Wang G, Cutter GR.** Differences in Alzheimer disease clinical trial outcomes based on age of the participants. *Neurology*. 2015; 84(11): 1121-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001376.
- **Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Grupo de Trabajo del Informe de ETS sobre el rendimiento diagnóstico de los Biomarcadores en LCR para la EA.** Efectividad y coste-efectividad de la determinación de las proteínas abeta-42, tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Santa Cruz de Tenerife (2012). Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010933016&DocumentID=AECC000059>
- **Shen L, Ji HF.** Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015; 14: 76. doi: 10.1186/s12937-015-0063-7.

- Shi HB, Tang B, Liu YW, Wang XF, Chen GJ. Alzheimer disease and cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141(3): 485-94. doi: 10.1007/s00432-014-1773-5.
- Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(2): 110-20. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893.
- Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, et al; AV45-A05 Study Group. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiol Aging*. 2013; 34(3): 822-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.014.
- Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego, et al. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2010; 51 (4): 201-7. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/neurologia-turro-valor-01.pdf>
- Urrutia Aulestia K. El Alzheimer en España (2013). Disponible en: http://www.imsero.es/InterPresent1/groups/imsero/documents/binario/enlace25_09alzheimerespaa.pdf
- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013; 2: 497-511. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.014.
- Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(8): 831-9.
- Wang H, Tan L, Wang HF, Liu Y, Yin RH, Wang WY, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46(4): 1049-70. doi: 10.3233/JAD-143225.
- Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(1): 101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112.
- Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, Zhao X. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016; 610: 200-6. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.014.
- Wisniewski T, Drummond E. Developing therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15(3): 401-15. doi: 10.1586/14760584.2016.1121815.
- World Health Organization (WHO). Dementia: A Public Health Priority. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf (2012)
- World Health Organization (WHO). Los gobiernos se comprometen a impulsar la investigación y atención de la demencia. 17 de marzo de 2015. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/action-on-dementia/es/>
- Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16(5): 520-8.
- Zhou J, Peng W, Xu M, Li W, Liu Z. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(22): e933. doi: 10.1097/MD.0000000000000933.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118333. doi: 10.1371/journal.pone.0118333.
- Zis P, Mitsikostas DD. Nocebo in Alzheimer's disease; meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *J Neurol Sci*. 2015; 355(1-2): 94-100. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.029.