

Alzheimer Internacional 2011

Quiero felicitar la iniciativa de JANO por haber dedicado este número al Alzheimer y también expresar mi gratitud por la invitación a participar en él con esta editorial que coincide con el 30 aniversario del Primer Premio JANO, MEDICINA Y HUMANIDADES, que tuve el honor de recibir por el artículo titulado: *Diagnóstico diferencial de las demencias*.

El concepto de enfermedad de Alzheimer (EA) desborda el ámbito estrictamente médico y trasciende en lo personal, social y en la acción política. En el reportaje *Investigación en Alzheimer: desafíos para un nuevo milenio*, el Dr. Pablo Martínez Lage hace un magnífico repaso de los principales y recientes hitos conseguidos en el campo del diagnóstico, el conocimiento de las causas y de los mecanismos de la enfermedad y de los posibles tratamientos de la misma. La enfermedad de Alzheimer no es solamente la demencia que padece el enfermo, que sufre la familia y que preocupa a los organismos públicos responsables de la atención social y sanitaria, es también uno de los grandes focos de la investigación biomédica. Afortunadamente, hay una pléyade de investigadores básicos y clínicos en todo el mundo que están trabajando para entender mejor la enfermedad de Alzheimer y encontrar soluciones para su curación. Hay que resaltar el enorme esfuerzo que se ha llevado a cabo en España, en el transcurso de la última década, mediante la creación del CIBERNED y muy especialmente el Programa 1, dedicado a la investigación sobre Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades Neurodegenerativas, coordinado por los doctores Isidro Ferrer, Alberto Lleó y Eduardo Soriano.

Desde el Programa 1, 26 grupos de investigadores clínicos y básicos, comprometidos tanto con el diagnóstico y cuidado de pacientes que sufren EA, como con la investigación en el laboratorio, unen su experiencia y esfuerzo para trabajar de forma coordinada en la búsqueda de nuevos factores genéticos, biomarcadores de enfermedad y nuevas estrategias terapéuticas en la EA y otras demencias degenerativas. Las principales líneas de investigación son: epidemiología genética, investigación sobre biomarcadores de enfermedad, modelos celulares y animales de enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas, patología molecular en la enfermedad de Alzheimer, mecanismos de neurodegeneración, neuroprotección y diseño de nuevas terapias. En todo caso, se trata del crisol nacional del trabajo en equipo y de la colaboración de equipos de distintas especialidades, carreras y profesiones.

Hay que dar la bienvenida a las organizaciones privadas, como la Fundación Reina Sofía o la Fundación Pascual Maragall, en la lucha contra el Alzheimer. Celebramos que quieran ser cajas de resonancia de los que padecen y sufren la enfermedad y que, a través de su buen hacer, consigan concienciar a una sociedad, que más que nunca precisa de la filantropía y el mecenazgo privado. Espero que éste sea un buen año para el Alzheimer a nivel nacional y que a ello contribuyan todos los eventos relacionados con el Alzheimer Internacional 2011.]

DR. RAFAEL BLESÀ
*Jefe del Servicio de Neurología
 del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona*

"Hay que dar la bienvenida a las organizaciones privadas, como la Fundación Reina Sofía o la Fundación Pascual Maragall, en la lucha contra el Alzheimer. Celebramos que quieran ser cajas de resonancia de los que padecen y sufren la enfermedad y que, a través de su buen hacer, consigan concienciar a una sociedad, que más que nunca precisa de la filantropía y el mecenazgo privado."

Entrevista con el Dr. Jordi Camí

Director general de la Fundación Pasqual Maragall



“Existe una gran desproporción entre los costes sanitarios y sociales del Alzheimer y el esfuerzo que se hace en investigación”

— **¿Cuáles son los objetivos del Año Internacional de la Investigación en Alzheimer?**

Básicamente son de 3 tipos. En primer lugar, hay una serie de objetivos vinculados a sensibilizar acerca de la importancia de la enfermedad y de la investigación. En segundo lugar, el objetivo más genuino es obtener recursos económicos para los proyectos de las 2 fundaciones organizadoras, la Fundación Pasqual Maragall y la Fundación Reina Sofía. Finalmente, concluiremos el Año Internacional con un evento científico y sociosanitario, que se celebrará en septiembre en Madrid.

— **Se pone mucho énfasis en la necesidad del diagnóstico precoz del Alzheimer. ¿Qué iniciativas tiene la Fundación Pasqual Maragall en este campo?**

Es necesario distinguir entre 2 aspectos. Uno se refiere al tiempo que tardan en ser diagnosticadas las personas que comienzan a experimentar síntomas, que puede ser de varios años, y el otro está relacionado con el esfuerzo científico que se está llevando a cabo para comprender esta enfermedad y su origen. Sobre el primer punto hay que destacar que el Alzheimer es una enfermedad poco reconocida, ya que durante muchos años se ha asociado al concepto de demencia senil, como si fuera una condición normal del envejecimiento. Ha costado muchos años reconocerla como enfermedad, lo cual es fundamental para diagnosticarla y tratarla. Por otro lado, es un imperativo ético ofrecer el diagnóstico temprano a las personas que comienzan a experimentar síntomas, puesto que es muy importante que los enfermos de Alzheimer puedan decidir acerca de su futuro cuando aún mantienen su lucidez. Es importante que decidan qué tipo de cuidados quieren recibir, qué disposiciones quieren tomar antes de su deterioro. Todo ello constituye un ámbito en el que las cosas están cambiando, pero en el que queda mucho por hacer.

— **¿En cuanto al otro aspecto que citaba?**

Sabemos que cuando se manifiestan los primeros síntomas probablemente ya es tarde para frenar la enfermedad. Como estamos convencidos de que las enfermedades neurodegenerativas se van desarrollando poco a poco a lo largo de muchos años, debemos conocer lo que ocurre en sus primeras

etapas, cuando aún no hay síntomas. Este motivo es la razón de ser de uno de los proyectos científicos de nuestra Fundación: el Programa de Investigación en Diagnóstico Precoz, dirigido a obtener información de voluntarios acerca de cómo evolucionan los recursos cognitivos y emocionales, realizando también una serie de pruebas biológicas, con el fin de interpretar mejor lo que ocurre en el organismo antes de la aparición de la sintomatología. Si supiéramos interpretarlo mejor probablemente tendríamos más oportunidades de intervenir. Tal vez podríamos evitar factores que pueden precipitar la aparición de la enfermedad o ser capaces de frenar su progresión.

— **¿Cuáles son los principales retos de la investigación en Alzheimer?**

Sin duda, el principal reto es la prevención. Muy probablemente llegará primero la prevención que la curación, porque conoceremos mejor si se trata de una enfermedad o de varias, como sucede con los cánceres, que tienen orígenes muy diversos —infecciosos, ambientales, genéticos...—. En el caso de las demencias, muchos pensamos que dentro de un tiempo comenzaremos a distinguir, dentro de una misma pauta patológica, la existencia de fenómenos que tienen distintos orígenes. El reto consiste, por lo tanto, en conocer mejor esta enfermedad, que fue descrita hace más de 100 años y en la que todavía fracasamos desde un punto de vista médico. Para ello, la única solución es invertir más y dedicar más esfuerzos y recursos humanos a la investigación.

— **¿Cree que la inversión en la investigación del Alzheimer es insuficiente?**

Existe una gran desproporción entre los costes sanitarios y sociales que genera esta enfermedad y el esfuerzo que se hace en investigación. Es una desproporción mucho más exagerada que la que encontramos en otras patologías. En el caso del cáncer o las enfermedades cardiovasculares también existe desproporción, pero el esfuerzo y la cantidad de personas y organizaciones implicadas en la investigación del cáncer y la patología cardiovascular son mucho más elevados que en el ámbito de las demencias.]



Investigación en Alzheimer: desafíos para un nuevo milenio

Pedro Artigas

El progresivo envejecimiento de la población ha propiciado un impacto creciente de las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad. Una de las situaciones más graves la provoca la enfermedad de Alzheimer, descrita hace poco más de un siglo. En una época en que la esperanza de vida en Europa rondaba los 40 años, poco se imaginaría por entonces Alois Alzheimer, el neurólogo y psiquiatra alemán del que recibe su nombre, que aquel tipo de demencia que acababa de descubrir sería en el siglo XXI uno de los mayores problemas de salud pública.

Según el informe de Alzheimer's Disease Internacional (ADI) 2009, más de 35 millones de personas en todo el mundo padecen demencia en la actualidad. Pero lo peor está por venir, puesto que se estima que la cifra se duplicará más o menos cada 20 años, de manera que en 2030 habrá en el planeta más de 65 millones de afectados, que serán más de 115 millones en 2050.

Estamos pues ante una epidemia que crece al mismo tiempo que envejece la población mundial, un precio a pagar por los positivos avances sanitarios y sociales que nos permiten en países como el nuestro haber alcanzado una esperanza de vida superior a los 80 años.

El Dr. Pablo Martínez-Lage, coordinador del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN), cifra la prevalencia del Alzheimer en España en un 10% de las personas mayores de 65 años. "En edades más avanzadas, a partir de los 85 o 90 años, podríamos hablar de un 30-50% —añade—. En cifras absolutas, se estima que en nuestro país puede haber en torno a 800.000 afectados".

Impacto económico

El informe más reciente de ADI, presentado en 2010, hace referencia al impacto económico global de la demencia. Concluye que el coste mundial de las demencias en el planeta asciende a 604.000 millones de dólares, cifra que equivale al 1% del Producto Interior Bruto global. "Si el cuidado de la demencia fuera un país, sería la decimoctava economía mundial", señala el documento.

Las perspectivas de futuro tampoco son nada halagüeñas, pues los autores del informe indican que probablemente los costes de la asistencia a los enfermos con demencia aumentarán más rápido que la propia prevalencia de la patología, especialmente en los países en vías de desarrollo.

En palabras del director ejecutivo de ADI, Marc Wortmann, "la escala de esta crisis obliga a la acción global. La historia nos muestra que las principales enfermedades pueden manejarse e incluso prevenir con una suficiente concienciación global y deseo político para realizar inversiones sustanciales en investigación y opciones de asistencia".

En este contexto, el documento insta a los gobiernos a actuar inmediatamente para que el Alzheimer sea una de sus principales prioridades y a desarrollar planes nacionales que hagan frente a las consecuencias sociales y sanitarias de la demencia. Asimismo, señala que

los gobiernos y organismos inversores en investigación incrementen los recursos económicos destinados al Alzheimer hasta alcanzar un nivel proporcional a la carga económica que realmente representa. Según el mismo informe, datos procedentes del Reino Unido indicaban que esos recursos debían multiplicarse por 15 para alcanzar la paridad con los destinados a la investigación de la enfermedad cardiovascular, y por 30 para ser equivalentes a lo que se destina a investigar el cáncer.

Alzheimer Internacional 2011

En octubre de 2009 se suscribió un acuerdo de colaboración para la celebración de un evento bautizado como Año Internacional para la Investigación en Alzheimer y Enfermedades Neurodegenerativas —Alzheimer Internacional 2011—, una iniciativa que partió de la fundación que el expresidente de la Generalitat de Catalunya,

Pasqual Maragall, creó al poco de ser diagnosticado de esta devastadora enfermedad. En representación de la Fundación Pasqual Maragall, firmó el acuerdo junto con la reina Doña Sofía, las ministras de Sanidad, Economía y Ciencia, así como representantes de organismos públicos del ámbito de la investigación, por el cual Alzheimer Internacional 2011 se considera Acontecimiento de Especial Interés Público. Posteriormente, se invitó a la Fundación Reina Sofía a participar en esta iniciativa,

entre cuyos objetivos de carácter sociosanitario figuran concienciar a la sociedad sobre la importancia de fomentar la investigación científica en el ámbito del Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas, apoyar a las asociaciones de familiares y enfermos en la consecución de sus objetivos y ampliar los esfuerzos destinados a la formación de cuidadores para la mejora de la calidad de vida de enfermos y familiares.

Además, en el campo de la investigación, este proyecto desea fomentar el debate y el intercambio de experiencias en el campo de las neurociencias entre especialistas y científicos de todo el mundo, contribuir a que España se sitúe entre los países líderes en investigación científica sobre el Alzheimer y las demencias, y colaborar en la consolidación del programa sobre Alzheimer de la Unión Europea.

La idea es clara: para avanzar en el conocimiento de sus causas, hoy por hoy desconocidas, la investigación es la única vía para conseguir reducir el número de afectados y detener el avance de estas enfermedades.

“Si se pudiera predecir la demencia antes de la aparición de los síntomas, podrían encontrarse formas de prevenirla. Por ese motivo se ensayan nuevas técnicas de imagen y se miden concentraciones de distintos biomarcadores.”

Retos en investigación básica

La enfermedad de Alzheimer plantea muchos retos de carácter científico, tanto en ciencia básica como en la clínica. Sobre el primer punto, el Dr. Martínez-Lage, que trabaja en la Fundación CITA-Alzheimer, de San Sebastián, subraya que en el ámbito de la investigación básica el reto fundamental en estos momentos consiste en comprender dos cosas: "Sabemos bien que la enfermedad se debe al depósito de proteína beta amiloide en el cerebro y que también está implicada otra proteína llamada tau. La primera se deposita fuera de las neuronas, mientras que tau se deposita hiperfosforilada dentro de ellas. Todavía no se sabe bien cuál es la conexión entre las dos proteinopatías. Por eso, el primer gran reto es conocer qué ocurre entre ellas, si la proteína beta amiloide actúa antes que tau o si actúan las dos a la vez. Por otro lado —prosigue—, una cosa es saber que estas dos proteínas están involucradas y otra es conocer cómo ejercen su acción tóxica sobre las neuronas. Es decir, cómo se produce el mecanismo neurodegenerativo. Haber conocido la proteína beta amiloide ha dado lugar a tratamientos dirigidos contra ella, pero no han funcionado bien en los ensayos clínicos, lo cual obliga a pensar que la hipótesis de la proteína beta amiloide no es del todo cierta o bien que los tratamientos se instauraron demasiado tarde. En este sentido, hay que tener en cuenta que una cosa es dirigirse contra el amiloide, que quizá es el origen de la enfermedad 5 o 10 años antes de los primeros síntomas, y otra es dirigirse contra los mecanismos neurodegenerativos".

Diagnóstico precoz

Es una de las claves de la investigación actual. Si se pudiera predecir la demencia antes de la aparición de los síntomas tal vez podrían encontrarse formas de prevenirla. Por ese motivo, se llevan a cabo en el mundo numerosos estudios en los que se ensayan nuevas técnicas de imagen y se miden concentraciones de distintos biomarcadores. Evidentemente, no todas han dado buenos frutos, pero sí que hay algunas pruebas que están comenzando a cambiar el panorama en el ámbito del diagnóstico precoz.

El Dr. Martínez-Lage pone de manifiesto que en los últimos 2 o 3 años se ha producido un cambio conceptual importante al respecto. "Hasta ahora manejábamos unos criterios diagnósticos que se elaboraron en 1984, en los que se exigía que para diagnosticar Alzheimer una persona tenía que presentar un estado clínico de demencia —comenta—. Es decir, debía presentar fallos de memoria, déficits en otras áreas cognitivas, con presencia de síntomas conductuales o psicológicos, pero tenían que ser síntomas lo suficientemente importantes

BARCELONABETA

El complejo bautizado como barcelonabeta (Barcelona Research Complex for Better Aging) es un proyecto científico promovido por la Fundación Pasqual Maragall. El director general de esta fundación, Jordi Camí, explica que se trata de un complejo formado por un instituto de investigación, un centro de diagnóstico de demencias y un ámbito dirigido al público desde el que se informará y sensibilizará acerca de estas enfermedades.

"Esperamos que en unos 2 años se encuentre en máxima actividad —añade—, aunque algunas piezas del proyecto ya las estamos poniendo en marcha. En la medida en que seamos capaces de obtener recursos económicos, fundamentalmente del sector privado, altruista e inversor, iremos progresando en nuestro programa de actuación".

El doble objetivo de barcelonabeta consiste, en primer lugar, en impulsar un nuevo modelo de investigación científica e innovación tecnológica, para obtener mejoras en el diagnóstico, tratamiento y cuidado del Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas relacionadas, así como ofrecer soluciones eficaces a los problemas cognitivos asociados al envejecimiento.

www.barcelonabeta.org

como para impedir que desarrollara una vida autónoma. En definitiva, para que alguien fuera diagnosticado de Alzheimer debía ser una persona dependiente".

"Gracias al desarrollo de marcadores y a las investigaciones recientes sobre los síntomas iniciales, estamos en disposición de poder diagnosticar Alzheimer en personas que presentan fallos de memoria u otros síntomas cognitivos que afectan al lenguaje o a la orientación, pero que todavía llevan una vida independiente. Es lo que se denomina enfermedad de Alzheimer prodrómica, la cual avisa de que en un tiempo se alcanzará el estado de demencia. Actualmente, puede hacerse el diagnóstico en personas que acuden al médico quejándose de que les falla la memoria, mediante la realización de una buena historia clínica, de una evaluación cognitiva que confirme que la memoria de ese paciente está más baja que la de otras personas de su misma edad y nivel educativo y, sobre ese conjunto de síntomas, se pueden llevar a cabo otras pruebas". Por ejemplo, se puede utilizar la resonancia magnética para comprobar si hay un grado significativo de atrofia del lóbulo temporal medial; se puede hacer un estudio de metabolismo cerebral con tomografía de emisión de positrones (TEP) con glucosa para observar si existe hipometabolismo en zonas parietales o temporales; y también puede realizarse una punción lumbar para determinar si la concentración de proteína beta amiloide

en líquido ceforraquídeo es baja y la de proteína tau fosforilada está alta. "En tales casos —explica— podría decirse que la persona presenta un cuadro de deterioro cognitivo y un diagnóstico biológico de Alzheimer. Sumando ambas cosas decimos que esa persona tiene Alzheimer aunque todavía no tenga demencia. Éste es el gran cambio conceptual que se ha producido en los últimos 2 o 3 años.

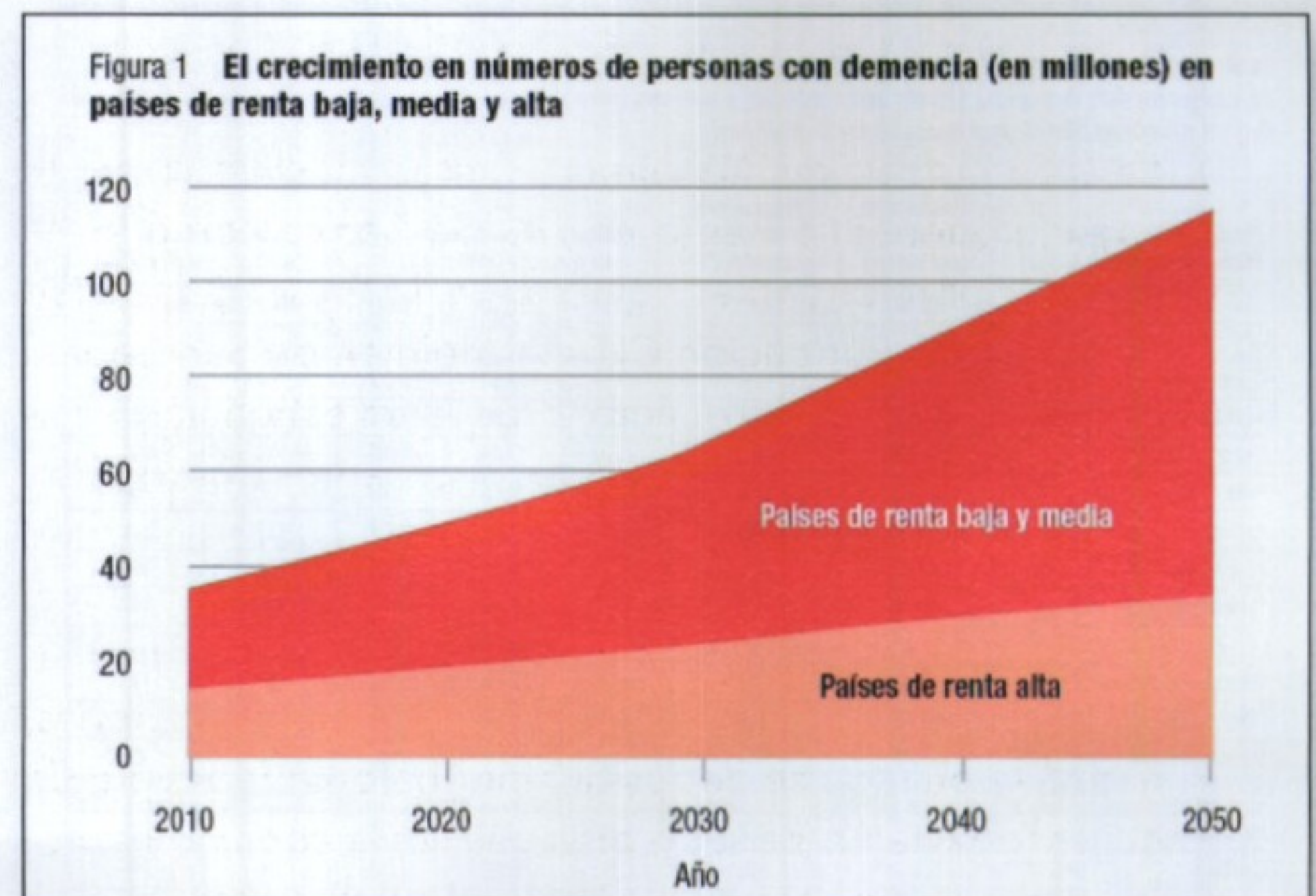
Se trata de un cambio que todavía no ha llegado a las consultas, pero teóricamente los especialistas están en disposición de asumirlo. "De hecho, la resonancia magnética es una prueba casi al alcance de cualquiera —añade este especialista—. La TEP con glucosa es más restringida, mientras que la punción lumbar es un procedimiento algo invasivo y doloroso pero que no tiene por qué dar lugar a complicaciones serias. Lo que habría que poner en marcha son las técnicas de análisis en los laboratorios de los hospitales para medir las concentraciones de proteína beta amiloide y tau".

El reto es continuar buscando y ensayando pruebas que permitan evaluar el riesgo individual de cada persona con la suficiente antelación como para poder intervenir. "Entre las personas normales que han participado como controles en los estudios realizados —comenta el Dr. Martínez-Lage— hay un porcentaje, habitualmente el 10-20%, que tienen marcadores de Alzheimer positivos pero que no presentan ningún síntoma. La pregunta es si estas personas tienen una enfermedad de Alzheimer preclínica, es decir, Alzheimer biológico sin síntomas. El reto, por lo tanto, reside en saber quiénes la van a desarrollar y quiénes no, y conocer los mecanismos y factores de riesgo que subyacen a todo ello. Tener las respuestas sería algo fantástico para la prevención. Obviamente, no tiene sentido realizar una punción lumbar a toda persona que acude a la consulta diciendo que le falla la memoria y, por supuesto, carece de sentido realizar punciones lumbares a todos los mayores de 65 años sin más. Sin embargo, si pudiéramos definir grupos de riesgo, la aplicación de estos marcadores sería muy importante".

"La genética del Alzheimer es compleja ya que menos del 1% de los casos son genéticos y dentro de las familias afectadas con un patrón claramente genético, solamente se ha podido identificar mutaciones en la mitad de ellas."

Programa de Investigación en Diagnóstico Precoz

Por eso el Programa de Investigación en Diagnóstico Precoz impulsado por la Fundación Pasqual Maragall es un proyecto que puede proporcionar interesantes res-



Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2009 de Alzheimer's Disease International.

puestas. El objetivo principal de este programa, sin precedentes en España, será obtener información científica sobre las características y la evolución natural de los recursos cognitivos y emocionales de las personas a lo largo de la vida. Concretamente, se busca determinar la influencia de todo tipo de factores internos y externos

(genéticos y epigenéticos, ambientales, sociales y sociológicos) en el bienestar mental, así como desarrollar intervenciones para la prevención y mejora de Alzheimer y de los problemas cognitivos asociados al envejecimiento. El programa contempla el estudio de una cohorte de ciudadanos mayores de 18 años que, de forma voluntaria, serán sometidos a un seguimiento para analizar su evolución a lo largo del tiempo. El objetivo es llegar a los 20.000 participantes en 5 años.

Tratamiento presente y futuro

A día de hoy, el Alzheimer tiene 2 tipos de tratamiento farmacológico. Por un lado, se dispone de los fármacos dirigidos a elevar la acetilcolina cerebral mediante la inhibición de la colinesterasa: donepezilo, rivastigmina y galantamina. El Dr. Martínez-Lage señala que muchos ensayos clínicos han demostrado que pueden mejorar síntomas cognitivos y conductuales, e incluso capacidad funcional. Hay un cuarto medicamento, la memantina, indicado ya en fases moderadas y avanzadas, que va dirigido a manipular la transmisión glutamatérgica y los receptores NMDA, un sistema de neurotransmisión alterado en el Alzheimer e implicado en la muerte neu-

Población total mayor de 60, prevalencia preliminar estimada para la demencia (2010), número estimado de personas con demencia (2010, 2030 y 2050) e incrementos proporcionales (2010-2030 y 2010-2050) por región mundial GBD (Carga Mundial de Morbilidad)

Región GBD (Carga Mundial de Morbilidad)	Población mayor de 60 (millones)	Prevalencia preliminar estimada (%)	Número de personas con demencia (millones)			Incrementos proporcionales (%)	
			2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
ASIA	406,65	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
Australasia	4,82	6,4	0,31	0,53	0,79	71	157
Asia Pacífico	46,63	6,1	2,83	5,36	7,03	89	148
Oceanía	0,49	4,0	0,02	0,04	0,10	100	400
Asia central	7,16	4,6	0,33	0,56	1,19	70	261
Asia oriental	171,61	3,2	5,49	11,93	22,54	117	311
Asia meridional	124,61	3,6	4,48	9,31	18,12	108	304
Sudeste asiático	51,22	4,8	2,48	5,30	11,13	114	349
EUROPA	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87
Europa occidental	97,27	7,2	6,96	10,03	13,44	44	93
Europa central	23,61	4,7	1,10	1,57	2,10	43	91
Europa oriental	39,30	4,8	1,87	2,36	3,10	26	66
LAS AMÉRICAS	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	248
Norteamérica	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caribe	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
Latinoamérica andina	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
Latinoamérica central	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
Latinoamérica meridional	8,74	7,0	0,61	1,08	1,83	77	200
Latinoamérica tropical	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
ÁFRICA	71,07	2,6	1,80	3,92	6,74	111	370
Norte de África / Oriente Medio	31,11	3,7	1,15	2,59	6,19	125	438
África subsahariana central	3,93	1,8	0,07	0,12	0,24	71	243
África subsahariana oriental	16,03	2,3	0,36	0,69	1,38	92	283
África subsahariana meridional	4,66	2,1	0,10	0,17	0,20	70	100
África subsahariana occidental	15,33	1,2	0,18	0,35	0,72	94	300
MUNDO	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2009 de Alzheimer's Disease International.

ronal por excitotoxicidad. Este fármaco también ha demostrado mejorar cognición, conducta y funcionalidad.

Un segundo nivel, según explica el coordinador del grupo de demencias de la SEN, sería "el tratamiento de la sintomatología conductual y psicológica, mediante el uso adecuado de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, etc., que permiten controlar síntomas como la depresión, el insomnio, la irritabilidad o las alucinaciones, siempre que se elijan bien los fármacos y dosis para no tener al enfermo excesivamente sedado".

Por otro lado, "también ha demostrado ser eficaz el tratamiento no farmacológico —rehabilitación cognitiva, psicoestimulación, estimulación psicomotriz— bien realizado por un terapeuta formado y bien dirigido a potenciar las capacidades cognitivas que el enfermo mantiene. Numerosos trabajos —prosigue— demuestran que estas técnicas, comparadas a placebo, pueden llegar a tener un efecto similar al de los fármacos, e incluso potenciador de la medicación, en el sentido de que ayudan a prolongar la fase leve o a estabilizar el curso de los síntomas".

De cara al futuro, hay otras familias de fármacos y estrategias en investigación. "Los tratamientos actualmente disponibles son sintomáticos y combaten las consecuencias de la enfermedad, los trastornos de los sistemas de neurotransmisión —explica el Dr. Martínez-Lage—. Los fármacos actualmente en investigación van más dirigidos a los mecanismos de la enfermedad. Se han investigado fármacos dirigidos a evitar la formación de proteína beta

amiloide mediante la inhibición de la gamma-secretasa, enzima que interviene en dicha formación. Estos medicamentos se han ensayado frente a placebo y no han sido todo lo eficaces que desearíamos, e incluso un ensayo con un inhibidor de la gamma-secretasa se ha tenido que detener debido a efectos tóxicos".

"Otras estrategias —continúa— han consistido en eliminar los depósitos de amiloide del cerebro mediante inmunoterapia, lo que popularmente se ha llamado 'vacuna contra el Alzheimer'. Los estudios se iniciaron hace unos años con una inmunoterapia activa, consistente en inyectar proteína beta amiloide para que el paciente generara anticuerpos, pero la investigación se detuvo debido a efectos adversos importantes, incluidos algunos fallecimientos por encefalitis alérgica. Curiosamente, se demostró que la inmunoterapia limpió el beta amiloide del cerebro, ya que algunos pacientes que sobrevivieron donaron el cerebro tras su muerte y se comprobó que presentaban menos depósitos de amiloide. La paradoja fue que, a pesar de ello, el curso clínico fue exactamente el mismo que el de los pacientes que recibieron placebo. Ahora se están desarrollando inmunoterapias no activas sino pasivas, mediante la inyección de anticuerpos monoclonales. Hay un ensayo de fase III a punto de concluir con uno de estos anticuerpos monoclonales, el bapineuzumab, y a lo largo de este año 2011 conoceremos los resultados".

Ahora se ensaya una nueva vía consistente en atacar, no sólo al amiloide, sino también a la proteína tau. Una compañía española, Noscira, ha desarrollado una molécula que inhibe la GSK-3, enzima que fosforila la proteína tau. Los ensayos de fase I han demostrado la seguridad de este fármaco —NP031112, de nombre comercial Nypta— y están en marcha los de fase II y III para comprobar su eficacia.

Finalmente, el Dr. Martínez-Lage habla de otras estrategias relacionadas con los mecanismos de neurodegeneración —antioxidantes, antiinflamatorios, fármacos dirigidos contra la excitotoxicidad, etc.— y, entre lo muy novedoso, destaca que se ha iniciado algún ensayo clínico con colocación de neuroestimuladores, es decir, la implantación de electrodos en los circuitos de la memoria para intentar estimularlos. "Se trata de tratamientos que se escapan de lo que es el abordaje de los puros mecanismos neurotóxicos y neurodegenerativos", concluye.

El papel de la genética

La genética del Alzheimer es extremadamente compleja y ha sido una investigación muy frustrante por varios motivos. "En primer lugar —comenta el Dr. Pablo Martínez-Lage— porque menos del 1% de los casos son genéticos, considerando como tales los causados por una mutación. Además, dentro de las familias afectadas

con un patrón claramente genético, solamente se han podido identificar mutaciones en la mitad de ellas. En estas familias, las mutaciones más frecuentes afectan al gen de la proteína precursora del amiloide (APP) y al de la presenilina-1, y raramente en el de la presenilina-2. Esto es lo que se conoce de la enfermedad de Alzheimer genética, cuya característica principal es un inicio muy precoz, sobre los 50-55 años, e incluso se dan casos a los 40-45".

Del resto de casos, los que no son claramente familiares, se sabe que existe un factor de riesgo genético muy importante, relacionado con la apolipoproteína E (ApoE). "Las personas portadoras de la forma 4 de la ApoE —explica— tienen un riesgo aumentado de desarrollar Alzheimer en comparación con las portadoras de las formas 2 o 3. Sin embargo, esto no significa en absoluto que todos los portadores de ApoE 4 desarrollarán la enfermedad ni que los portadores de ApoE 2 o ApoE3 se librarán de ella, puesto que simplemente es un factor de riesgo".

Finalmente, también se han realizado recientemente estudios de asociación amplia del genoma con muchos pacientes con el fin de descubrir genes con el mismo efecto que la ApoE, pero no ha sido así. "Se han identificado algunos genes —CALM3, Glu, SORL-1—, pero su efecto individual es muy pequeño. Podemos decir que la investigación genética está aportando cosas, pero menos de las que esperábamos", finaliza el Dr. Martínez-Lage.

Investigar, una prioridad

Para el Dr. Jordi Camí, tiene lógica que las primeras causas de mortalidad sean las enfermedades a las que se dedican más recursos en investigación, como ocurre con la patología cardiovascular o el cáncer. Sin embargo, añade que, "por razones que no conocemos bien, las demencias no han formado parte de esas prioridades. Pero la situación está cambiando porque la sociedad se está dando cuenta de que constituyen un problema cada vez mayor, debido a la transición demográfica derivada de la mayor longevidad de las personas. Estamos retrasando los problemas patológicos agudos que uno presentaba a la edad de 40 o 50 años, y la situación ha provocado que se dispare de forma geométrica el número de casos de demencia, que en su mayoría no aparecen hasta más allá de la edad de 65 años. Como cada vez vivimos más años y hay más personas de edad avanzada, la proporción de demencias es cada vez mayor. Y como no tienen tratamiento, están ocasionando un gran problema de sostenibilidad. Además, las demencias no dan lugar a un consumo importante de recursos sanitarios agudos, otro elemento por el cual no se les ha concedido prioridad, pese a ser enfermedades muy devastadoras, sobre todo para familiares y cuidadores,

GLOBAL ALZHEIMER'S RESEARCH SUMMIT

Para los días 22 y 23 de septiembre de 2011 está programado el evento que representará la conclusión del Año Internacional de la Investigación en Alzheimer. La Global Alzheimer's Research Summit o Cumbre del Año Internacional del Alzheimer 2011 se celebrará en el Palacio de Congresos y Exposiciones de Madrid y contará con 2 grandes áreas. La primera sobre investigación básica y clínica, que expondrá de la mano de expertos reconocidos una visión general de las principales investigaciones que se están llevando a cabo en el mundo, los grandes retos a los que actualmente hay que hacer frente en el ámbito del Alzheimer, y por último las nuevas líneas de investigación existentes susceptibles de generar un salto cualitativo en la investigación de esta enfermedad.

La segunda es el Área de Investigación Sociosanitaria y de Arquitectura, donde se presentarán las iniciativas de investigación promovidas por las asociaciones y federaciones, tanto de ámbito nacional como internacional, que van desde las nuevas terapias no farmacológicas hasta la última tecnología aplicada a la dependencia.

El Dr. Jordi Camí comenta que, "a diferencia de los congresos científicos típicos, restringidos a quienes pagan por inscribirse, nuestro congreso será de libre acceso para el público, que podrá asistir a las sesiones que desee. El 80% del programa científico abordará temas científicos complejos y muy avanzados, pero también habrá sesiones de carácter más divulgativo. El hecho de que tenga 2 vertientes, la biomédica y la sociosanitaria, hará que el acontecimiento sea más atractivo para el público general, que probablemente estará formado en su mayoría por familiares y cuidadores de enfermos".

pues los enfermos de Alzheimer pueden vivir una media de 10 años con discapacidad. En cualquier caso, al Alzheimer no se le ha concedido el carácter prioritario que merece, motivo por el cual estamos exigiendo un replanteamiento".

A juicio del director general de la Fundación Pasqual Maragall, en estos momentos la sociedad debe parar el golpe y organizarse para hacer frente con mejores recursos a esta realidad en la que cada vez hay más enfermos que requieren cuidados. "Al ser una enfermedad que aparece generalmente a partir de los 65 años, si nuestros conocimientos nos permitieran intervenir retrasando en 5 años el inicio de la sintomatología, el número de casos de Alzheimer se reduciría a la mitad. Esto tiene unas consecuencias sociales y económicas importantísimas, y el coste personal y emocional sería muy inferior. Sólo con el conocimiento científico —concluye— conseguiremos que haya menos enfermos".