

## DIÁLOGOS

Nezih Guner

## CONFERENCIAS

Antonio Pich Zardoya, Simon Hix,  
Patrick K. O'Brien, Ewout Frankema,  
Ángel Raya, Jordi Camí



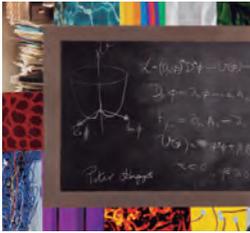
Enter

# FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Compartimos el Conocimiento

Visítanos en [fundacionareces.es](http://fundacionareces.es) o en [fundacionareces.tv](http://fundacionareces.tv)

y síguenos en  [flickr](#) [slideshare](#) [YouTube](#) 



## JULIO '15

**Edita**

Fundación Ramón Areces

**Director**

Raimundo Pérez-Hernández y Torra

**Consejo Asesor**

Federico Mayor Zaragoza, Jaime Terceiro Lomba, Julio R. Villanueva, Juan Velarde Fuertes, Avelino Corma Canós, Alfonso Novales Cincá, Juan González-Palomino Jiménez

**Director**

Manuel Azcona

**Servicio de Publicaciones**

Consuelo Moreno Hervás

**Diseño y maquetación**

Omnivoros. Brand Design &amp; Business Communication

**Administración y redacción**

 Calle Vitruvio, 5, 28006 Madrid.  
 Teléfono: 91 515 89 80. Fax: 91 564 52 43

**Web**
[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)
**Web TV**
[www.fundacionareces.tv](http://www.fundacionareces.tv)
**Blog Ágora**
[www.agorafundacionareces.es](http://www.agorafundacionareces.es)
**Ilustraciones**

Roberto Díez (Portada)

**Fotografía**

Alejandro Amador, Antonio Marcos

**Fotomecánica**

Gamacolor S.G.I.

**Impresión:**

V.A. Impresores

Queda prohibida la reproducción total o parcial de las informaciones de esta publicación, cualquiera que sea el medio de reproducción a utilizar, sin autorización previa o expresa de Fundación Ramón Areces. La Revista no se hace, necesariamente, responsable de las opiniones de sus colaboradores.

Depósito Legal: M-51664-2009

© 2015 Fundación Ramón Areces

Siguenos en

flickr slideshare



### 3 Diálogos

**Nezih Guner**
*Profesor de Investigación ICREA en el Instituto MOVE (Mercados, Organizaciones y Votos en Economía)*

### 11 Conferencias

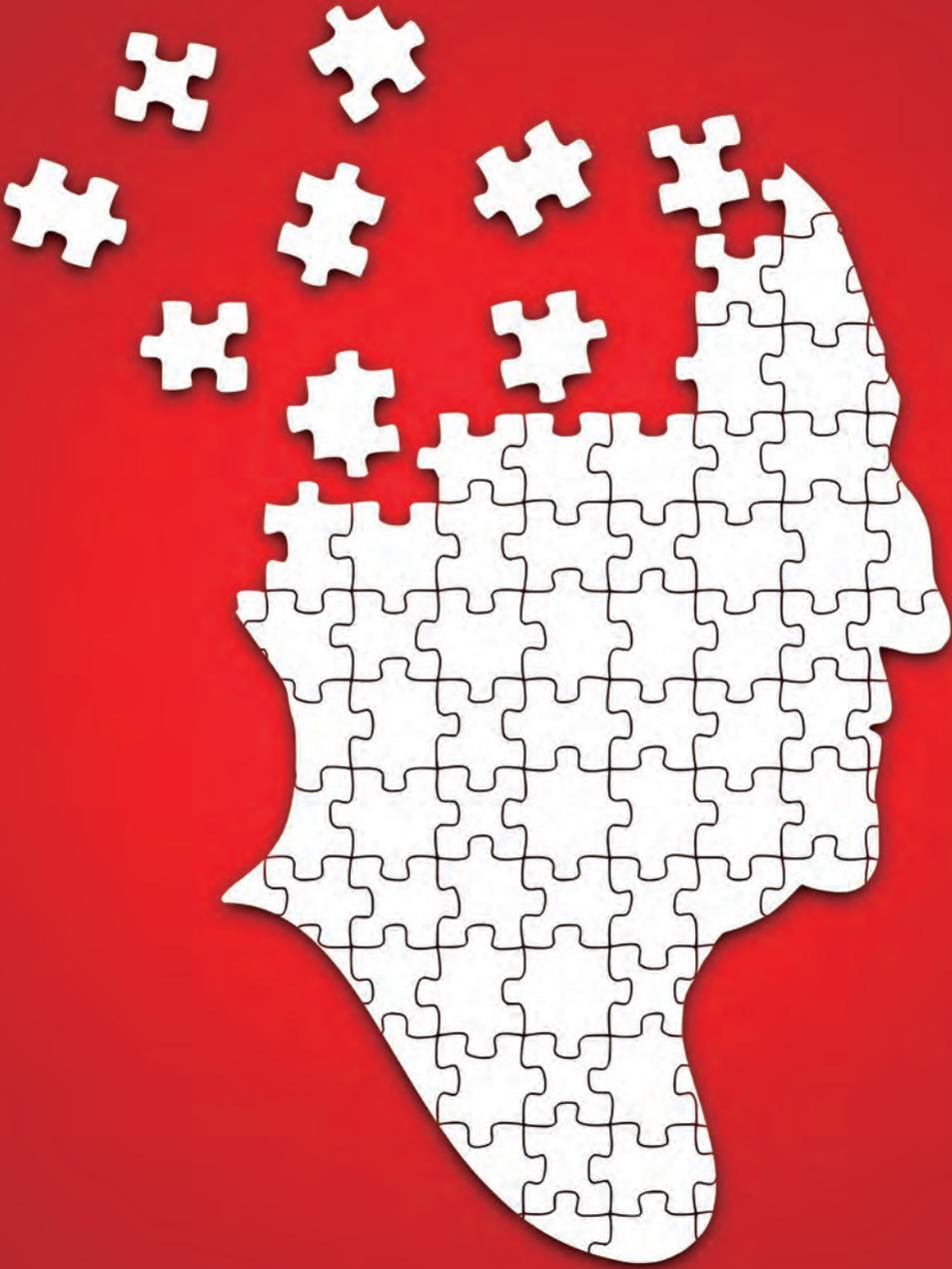
**¿Y después del Higgs, qué?**
*Por Antonio Pich Zardoya, catedrático de Física Teórica. Universidad de Valencia*
**Where is the EU Going? Collapse, Fiscal Union, Supersized Switzerland, or Emerging Democratic Politics**
*Por Simon Hix, catedrático de la London School of Economics*
**Wars and Long-run Growth in European Economies**
*Por Patrick K. O'Brien, London School of Economics*
**Is Africa Growing out of Poverty?**
*Por Ewout Frankema, Universidad Wageningen (Países Bajos)*
**Aplicaciones biomédicas de las células madre pluripotentes inducidas**
*Por Ángel Raya, director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona*
**Prevención, un nuevo paradigma para vencer al Alzheimer**
*Por Jordi Camí, director de la Fundación Pasqual Maragall*

### 70 Fragmentos

**Economía de Género: un área de investigación en continua expansión**
**Los programas de compliance como circunstancia eximente de la responsabilidad penal de las personas jurídicas**
*Por Eduardo Torres-Dulce, ex fiscal general del Estado*
**La reforma energética en México**
*Por Jesús Serrano, Comisión Reguladora de Energía, Gobierno de México*
**Gestión de las relaciones sociales y experiencias del cliente en el mundo digital**
*(Artículo de la Cátedra Fundación Ramón Areces de Distribución Comercial)*
**Nuevos enfoques del papel de las empresas multinacionales en la internacionalización de la innovación tecnológica**
*Por José Molero, catedrático de Economía Aplicada (Universidad Complutense) e Instituto de Estudios de la Innovación (IREIN)*
**Envejecimiento saludable y la prolongación de la vida activa**
**Homenaje a la Antigüedad Académica al profesor Mayor Zaragoza**

### 129 Vitruvio, 5

La Fundación Ramón Areces nombra Presidente a Florencio Lasaga y se incorporan Marta y Cristina Álvarez al Patronato / 5,2 millones de euros a 45 proyectos pioneros de investigación / Renovación del apoyo a los científicos españoles en Reino Unido / Investigadores del CIPF realizarán estancias internacionales en centros de reconocido prestigio / Becas a alumnos del máster de Contabilidad y Auditoría MACAM / Primer encuentro bilateral de las asociaciones de fundaciones española y portuguesa



# PREVENCIÓN, UN NUEVO PARADIGMA PARA VENCER AL ALZHEIMER

Por JORDI CAMÍ

*Fundación Pasqual Maragall y Universidad Pompeu Fabra*



*Jordi Camí, director de la Fundación Pasqual Maragall, cerró con esta conferencia el tercer ciclo sobre "Envejecimiento, Sociedad y Salud", realizado en colaboración con el Centro de Estudios del Envejecimiento, dedicado en esta ocasión al "Envejecimiento saludable y la prolongación de la vida activa". Tras poner en contexto las enfermedades neurodegenerativas y los problemas cognitivos asociados al envejecimiento, el conferenciante abordó el estado actual de la enfermedad de Alzheimer. Una enfermedad con elevados costes sociales y con una prevalencia mundial en aumento más allá de su infradiagnóstico.*

## *La mayoría de problemas graves de salud se ha ido trasladando y acumulando hacia lo que llamamos “la cuarta edad”, los años finales de la vida*

Cada vez vivimos más años y, en general, son años que vivimos con mayor calidad de vida. A los últimos decenios de la vida se llega en distintas condiciones, dependiendo de factores genéticos y ambientales, como los hábitos, la educación y las condiciones socioeconómicas. Muchas enfermedades otrora fatales se han convertido en enfermedades crónicas, compatibles con una vida aceptable. En efecto, la mayoría de problemas graves de salud se ha ido trasladando y acumulando hacia lo que llamamos “la cuarta edad”, los años finales de la vida. Así, las personas tienden a vivir relativamente sanas hasta los finales de la sesentena, a partir de cuando las enfermedades crónicas y los problemas de discapacidad comienzan a acumularse progresivamente. Hace cien años el principal problema de salud eran las enfermedades infecciosas. Hoy el grueso de las patologías son enfermedades crónicas y muchas personas con grandes discapacidades pueden llegar a tener una vida de gran calidad. El enfoque de los tratamientos terapéuticos está evolucionando, pasando del tradicional basado en la curación de las enfermedades al concepto actual de prevención de las enfermedades y promoción de la salud a lo largo de toda la vida. Porque existen muchas pruebas de que la edad biológica (en contraposición a la cronológica) puede ser modulada en positivo y de forma activa mediante prácticas saludables, más allá de lo que dicte la genética. En definitiva, el aumento de la esperanza de vida está conformando esta “cuarta edad” que se inicia tras la jubilación, que puede durar varias décadas y a la que vale la pena llegar en las mejores condiciones posibles.

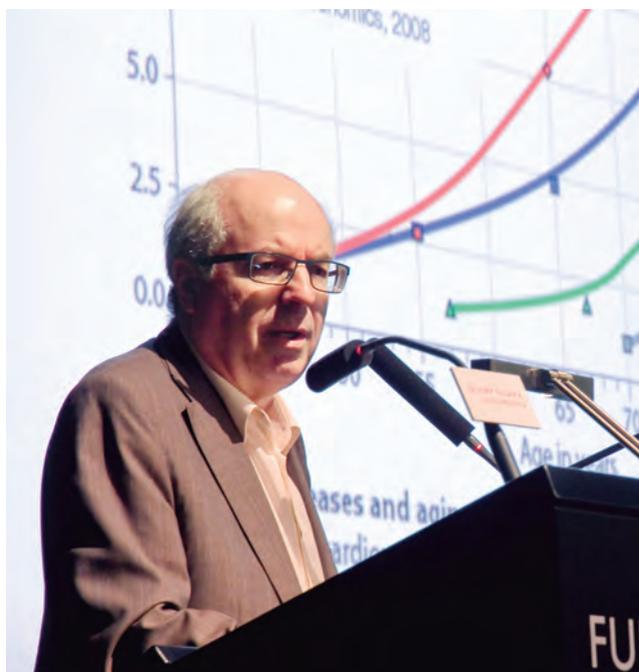
### **La gran amenaza de una mayor esperanza de vida son las demencias**

La mayor amenaza a una vida con más años y de mayor calidad son las demencias, en particular la enfermedad de Alzheimer (EA), una patología indigna y devastadora tanto para el que la sufre como para su entorno familiar. La mayoría de demencias se presentan a partir de los 65 años, una población que cada vez es más numerosa (Nota 1). Demencia es una palabra que hace referencia a un síndrome clínico, producido por diversas enfermedades y caracterizado por una disfunción progresiva de la cognición, alteraciones afectivas y conductuales e incapacidad para funcionar correcta y plenamente en el día a día. La demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (65%), luego le sigue la demencia de etiología vascular (25%). Otras menos frecuentes son la demencia fronto-temporal (5%) y la demencia por cuerpos de Lewy (5%). Las demencias son enfermedades y no procesos de envejecimiento acelerado. De la enfermedad de Alzheimer no sabemos el origen u orígenes, siendo la edad el principal factor de riesgo no modificable para padecerla. Las personas con Alzheimer pierden la memoria, tienen dificultad en el lenguaje (palabras y números), se les altera la personalidad y se desorientan con facilidad (incluso en ambientes familiares). No solamente se deterioran las funciones ejecutivas (capacidad de planificación, coordinación intelectual) sino que, con el tiempo, se pierde la capacidad para realizar las tareas de la vida cotidiana. La EA tiene un curso clínico progresivo que puede durar entre 10-15 años de media. Con un diagnós-

tico precoz, existen tratamientos farmacológicos que atenúan los síntomas durante los primeros años de la enfermedad, aumentando la calidad de vida de los afectados. Conforme avanza la enfermedad, no obstante, estos medicamentos dejan de tener efecto. Al inicio, los conflictos se producen en actividades intelectualmente exigentes o complejas, pero conforme progresa la enfermedad aparecen los problemas en actividades más cotidianas como el uso del dinero, el manejo de electrodomésticos o el ir de compras. En las fases más avanzadas aparecen las disfunciones en las actividades básicas de la vida diaria (comer, andar o vestirse). En estas etapas ya es necesario el cuidado permanente dependiendo totalmente del soporte de un cuidador. Cabe puntualizar que cada caso es diferente y que no todos los afectados presentan los síntomas con la misma frecuencia e intensidad. En definitiva, el Alzheimer es una enfermedad devastadora que roba a sus víctimas la memoria, el juicio y la dignidad, destruyendo progresivamente la propia identidad.

### **La enfermedad de Alzheimer, una epidemia creciente, una prioridad pendiente**

Alzheimer International (1) estima que existen unos 44 millones de casos de demencia en el mundo, una cifra que se elevará a 135 en el año 2050 si antes no se encuentra algún remedio efectivo. Una buena parte de este crecimiento se producirá en países actualmente en vías de desarrollo. Cada año se producen casi 8 millones de casos nuevos (15 casos por minuto) y se estima que, de media, un 30% de los casos existentes está sin diagnosticar. Un 10% de la población mayor de 65 años padece algún tipo de demencia, la prevalencia oscila del 1,5-5% en la franja de 65 a 69 años a más del 30% en personas mayores de 85 años. En Europa se calculan unos 7 millones de casos, y en España entre 500.000 y 800.000 personas afectadas<sup>1</sup>.



Jordi Camí

En Europa el coste total de las demencias alcanza el 1,24% del PIB (2). Estos costes varían enormemente según el grado de desarrollo del país, y según el papel que juegan las familias en el cuidado de las personas enfermas. Téngase en cuenta que el 60% de los casos estimados de demencia en el mundo vive en países de baja o media renta. Mientras no se disponga de un tratamiento efectivo, la incidencia irá creciendo y con ello crecerán los problemas de sostenibilidad. En efecto, en España el gasto familiar medio puede ser de unos 25.000€ anuales (de unos 3.000€ al principio hasta más de 35.000€ en fases avanzadas). La mayoría de familias no disponen de estos recursos. Conforme la enfermedad avanza se necesitan primero centros de día y después residencias públicas o concertadas. El caso es que el mayor esfuerzo lo hacen las familias con sus propios medios, alcanzándose etapas en las que los enfermos pueden llegar a ser totalmente dependientes de sus cuidadores. Globalmente en España, las demencias estarían costando unos 20.000 M€ anuales (40 M€ al día), de los que menos de una cuarta parte serían costes directos. La cifra es espectacular y contrasta notoriamente

con el escaso apoyo que recibe la investigación científica sobre estas enfermedades. En España el apoyo a la ciencia es simplemente insignificante, además el Gobierno español ha

*La mayor amenaza a una vida con más años y de mayor calidad son las demencias, en particular la enfermedad de Alzheimer (EA), una patología indigna y devastadora tanto para el que la sufre como para su entorno familiar*

sido incapaz de seguir la estela de la mayoría de países europeos que han desarrollado planes especiales para las demencias. Incluso en los países que más invierten en investigación científica, como en los EE.UU., también las demencias no han sido ni están siendo prioritarias, teniendo en cuenta la enorme discapacidad y dependencia que generan. El hecho es que siguen recibiendo mucho más atención el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, principales causas de mortalidad y que ocasionan el consumo de la mayoría de recursos asistenciales sanitarios. En la figura 1 se puede observar gráficamente esta situación con datos recientes del Reino Unido (3).

### **Unas enfermedades que absorben años de vida a enfermos y cuidadores**

El Alzheimer altera profundamente la vida de millones de familias, ya que supone muchos años de progresiva discapacidad y niveles crecientes de dependencia. Las familias saben que la persona enferma deberá ser cuidada de por vida y que todo ello alterará substancialmente la convivencia existente. Cuando a una perso-

na se le deteriora la cognición solamente puede esperar que exista otra dispuesta a cuidarla, no existe por ahora otra alternativa. El sistema aún no está bien organizado para informar y acompañar a las familias, además los servicios sanitarios solamente cubren la atención durante los primeros años posteriores al diagnóstico. Las asociaciones de familiares intentan cubrir esta desinformación y desorientación, incluso algunas organizaciones se han convertido en proveedoras de servicios para enfermos. La mayoría de familias asumen el cuidado directo de la persona enferma y pocas tienen los medios para disponer de ayuda externa para los cuidados. Por

lo tanto, cuando se presenta un diagnóstico de Alzheimer, además de la persona enferma aparece otra persona afectada, aquella que va a tener que cuidarla. Ocho de cada diez familias asumen el cuidado directo de la persona enferma, resaltando el papel del cónyuge o de alguna hija. Casi un 80% de cuidadores son mujeres, cuidadoras que destinan una media de 22 horas a la semana a la atención de su enfermo, ¡más que un trabajo remunerado! Los cuidadores tienen una peor calidad de vida si se les compara con cuidadores de personas con otro tipo de enfermedades crónicas y deben prepararse para no terminar con afecciones y secuelas, puesto que una de cada tres tiene un alto riesgo de ansiedad o depresión y la mayoría son propensas a dolencias físicas relacionadas con las tareas que conlleva el cuidado. La salud y bienestar de los cuidadores requiere una atención especial, puesto que el bienestar de la persona cuidada depende directamente del bienestar de la persona que la cuida (Nota 2).

### **Los grandes retos de estas enfermedades**

Según la OMS (4) las demencias se enfrentan

## Costes Globales de las Demencias e Inversión en Investigación

Datos del Reino Unido, según Luengo-Fernández y cols., BMJ Open 2015

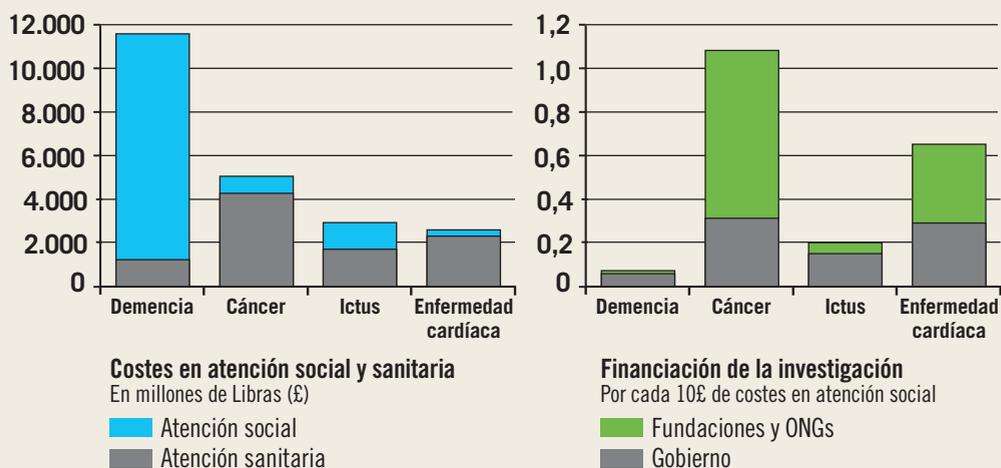


Figura 1

a cinco grandes retos. En primer lugar, su reconocimiento como enfermedades propiamente dichas en contraposición a su estigmatización. En segundo lugar, el acceso de las personas enfermas a curas adecuadas, sobre todo en países de renta baja. En tercer lugar, su infradiagnóstico, que se estima en un 30%. Existen razones éticas para promover el diagnóstico lo más precoz posible ya que, incluso en ausencia de tratamientos curativos, las personas enfermas tienen derecho a tomar sus decisiones cuando aún son plenamente competentes, en las fases iniciales de la enfermedad clínica. En cuarto lugar, el insuficiente apoyo a los cuidadores, tema al que ya nos hemos referido. Por último, quizás lo más importante, la inexistencia de tratamientos curativos, una situación que compromete la sostenibilidad de las familias y de los sistemas sanitarios y sociales. Como se verá más adelante, las estrategias científicas actuales

comienzan a valorar la importancia de intervenir antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. Todo apunta a que cuando se manifiestan los síntomas clínicos el cerebro de los enfermos de Alzheimer estaría irreversiblemente lesionado por lo que sería difícilmente recuperable.

### Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

No se conocen bien las causas iniciales de la degeneración neuronal característica de la enfermedad de Alzheimer. Independientemente de su posible origen u orígenes, esta enfermedad se caracteriza por la generación extraneuronal de unas placas (antes conocidas como placas seniles) debidas a la agregación y depósito del péptido  $\beta$ -amiloide, y por unos ovillos fibrilares intraneuronales debidos a la hiper-

fosforilación de la proteína tau. La  $\beta$ -amiloide, fragmento de una proteína de membrana denominada proteína precursora de amiloide (APP en inglés), sería un elemento necesario aunque no suficiente para desarrollar la EA. La  $\beta$ -amiloide sería el desencadenante de una compleja cascada patogénica y fomentaría la agregación de la proteína tau, que daría lugar a los ovillos neurofibrilares asociados a una posterior atrofia cerebral. Previo a la formación de las placas propiamente dichas, el péptido  $\beta$ -amiloide se agrega en forma de oligómeros, unas formas muy citotóxicas que se acumulan y generan disfunción sináptica. Además, en paralelo o con anterioridad, se producen otros fenómenos de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y de tipo inflamatorio que tienen una importancia determinante en el metabolismo de la APP y la acumulación de  $\beta$ -amiloide. En conjunto se trata de procesos muy tóxicos que conducen a la destrucción de las neuronas y de sus conexiones. Los depósitos de  $\beta$ -amiloide comienzan principalmente en regiones como el precúneo

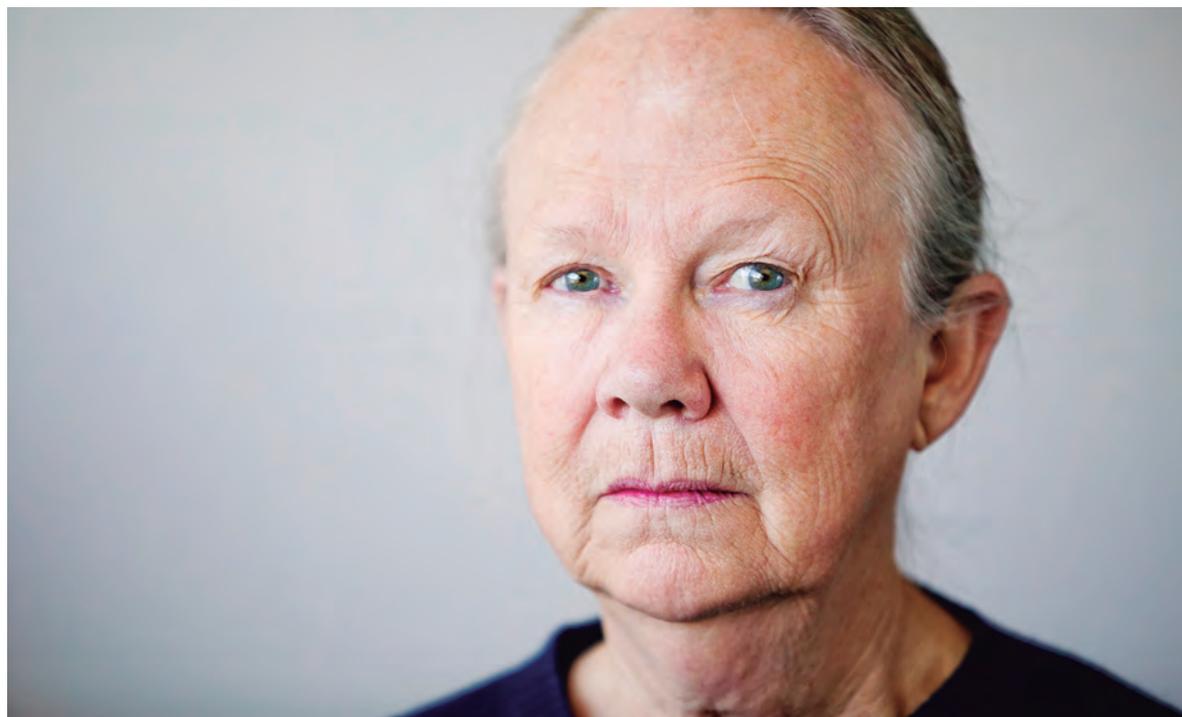
*Alzheimer International estima que existen unos 44 millones de casos de demencia en el mundo, una cifra que se elevará a 135 en el año 2050 si antes no se encuentra algún remedio efectivo*

y los lóbulos frontales, mientras que la muerte neuronal comienza en la corteza etorrinal y en el hipocampo (donde se forman las nuevas memorias), unas zonas donde la patología tau es muy notable. En cualquier caso, el curso temporal de la aparición de placas  $\beta$ -amiloide, ovillos de tau y destrucción neuronal y su relación con la clínica de demencia aún tiene muchas lagunas. Junto a ello también existen otros factores, como la existencia de lesiones

cerebrovasculares, que están asociados a una mayor celeridad de la EA. La responsabilidad patogénica de la  $\beta$ -amiloide se comprueba en una variante hereditaria muy infrecuente, la enfermedad de Alzheimer familiar, enfermedad que supone menos del 1% de todos los casos de Alzheimer. Se trata de una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en tres genes, el de la APP, que codifica la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide y los de la PSEN1 y PSEN2, que codifican subunidades de enzimas implicadas en el proceso de generación de la  $\beta$ -amiloide. En consistencia con ello, las personas con síndrome de Down, que tienen una trisomía del cromosoma 21 y, por lo tanto, una copia extra del gen de la APP, también desarrollan patología tipo Alzheimer y demencia. Pero desde un punto de vista de su prevalencia, la enfermedad de Alzheimer familiar o hereditaria es rara. La mayoría de casos de Alzheimer existente –el 99% de los casos– presenta una genética mucho más compleja y menos determinante. La enfermedad de Alzheimer esporádica (EA) se presenta

mayoritariamente a partir de los 65 años y el principal factor genético son algunos polimorfismos del gen que codifica la apolipoproteína E (APOE), una proteína transportadora de lípidos. En efecto, el ser portador de uno o dos alelos e4 de la APOE va asociado a una acumulación más acelerada de placas por  $\beta$ -amiloide y a

un mayor riesgo de EA. Un 25% de la población general es portadora de, al menos, un alelo e4 del APOE, proporción que aumenta al 60% en enfermos de EA. Este genotipo está asociado a un riesgo 4 veces mayor comparado con tener los alelos e3/e3. El genotipo que se asocia a un mayor riesgo (8-12 veces más) es el e4/e4, el de los homocigotos, que se presenta en el 2% de la población general y en el 20% de enfermos de EA.



### **Una enfermedad que comienza décadas antes de la aparición de los síntomas**

La mayoría de conocimientos existentes sobre la enfermedad de Alzheimer se han obtenido por observaciones en modelos animales, tras el estudio *post-mortem* de cerebros de personas afectadas y, mucho más recientemente, gracias a los biomarcadores disponibles en investigación clínica. Se trata de biomarcadores de carácter fisiopatológico, como la determinación de proteínas específicas en el líquido cefalorraquídeo (ligadas a  $\beta$ -amiloide y tau), o la tomografía por emisión de positrones (PET) con un trazador que se liga al péptido  $\beta$ -amiloide, o biomarcadores de carácter topográfico, como los estudios de imagen estructural, funcional o molecular del cerebro y sus regiones gracias a tecnologías de resonancia magnética y de tomografía por emisión de positrones con un trazador de glucosa. El análisis de estos biomarcadores en descendientes de afectados por Alzheimer hereditario, en personas con cognición normal,

a riesgo y en enfermos de Alzheimer ha dado lugar a un nuevo paradigma que define este proceso neurodegenerativo y que está teniendo consecuencias en la forma de abordar la terapéutica de esta enfermedad. En efecto, se ha comprobado que algunos de estos biomarcadores comienzan a alterarse mucho tiempo antes de que se manifiesten los síntomas clínicos de demencia. En descendientes con genes positivos de la enfermedad hereditaria estos biomarcadores comienzan a alterarse décadas antes. También existen series de pacientes con Alzheimer esporádico de los que se dispone de biomarcadores alterados cuando aún estaban cognitivamente sanos. En definitiva, la amiloidosis cerebral comienza décadas antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Por consiguiente hoy se acepta la existencia de una “fase preclínica” de la enfermedad de Alzheimer, es decir, un largo período asintomático durante el cual el proceso fisiopatológico progresa sin síntomas clínicos evidentes. Durante esta etapa preclínica, algunas personas con amiloidosis progresarán hacia la fase de demencia clínica, y otras no, por



razones que aún no se comprenden bien, más allá de que se trate de los mismos procesos. Así, un 20% de personas a los 60 años y un 30% de las que alcanzan los 80 años tendrían amiloidosis cerebral, y una buena parte de ellas fallecerían con buena cognición y antes de que apareciera la sintomatología de demencia.

*El Alzheimer altera profundamente la vida de millones de familias, ya que supone muchos años de progresiva discapacidad y niveles crecientes de dependencia*

Hasta el presente, por lo tanto, la definición de demencia se había fundamentado en criterios diagnósticos exclusivamente clínicos. La información obtenida con los recientes biomarcadores ha cambiado la concepción de la enfermedad, considerándose actualmente como un proceso «continuo» que comienza décadas antes. Este “continuo” iría desde

los primeros cambios neurodegenerativos en personas sin síntomas (fase preclínica) hasta la aparición del deterioro cognitivo (fase clínica que se inicia con una fase prodrómica o de pre-demencia) finalizando con el posterior cuadro de demencia. La fase de “enfermedad” como se la conoce actualmente al Alzheimer se correspondería con la fase clínica, frecuentemente diagnosticada en el estadio de demencia. Gracias a los biomarcadores también es posible el diagnóstico precoz en la denominada etapa prodrómica, que es cuando aparece el primer deterioro cognitivo. En esta etapa los biomarcadores están suficientemente alterados como para asegurar

que la persona progresará hacia la etapa de demencia. En cambio, en la fase preclínica, asintomática, aún no se dispone de suficiente conocimiento predictivo para etiquetar qué persona con amiloidosis progresará hacia una etapa de demencia clínica. En definitiva, el actual diagnóstico precoz de la EA debe ser substituido por el diagnóstico precoz de aque-

## Tipos de Intervenciones Potenciales en la Enfermedad de Alzheimer

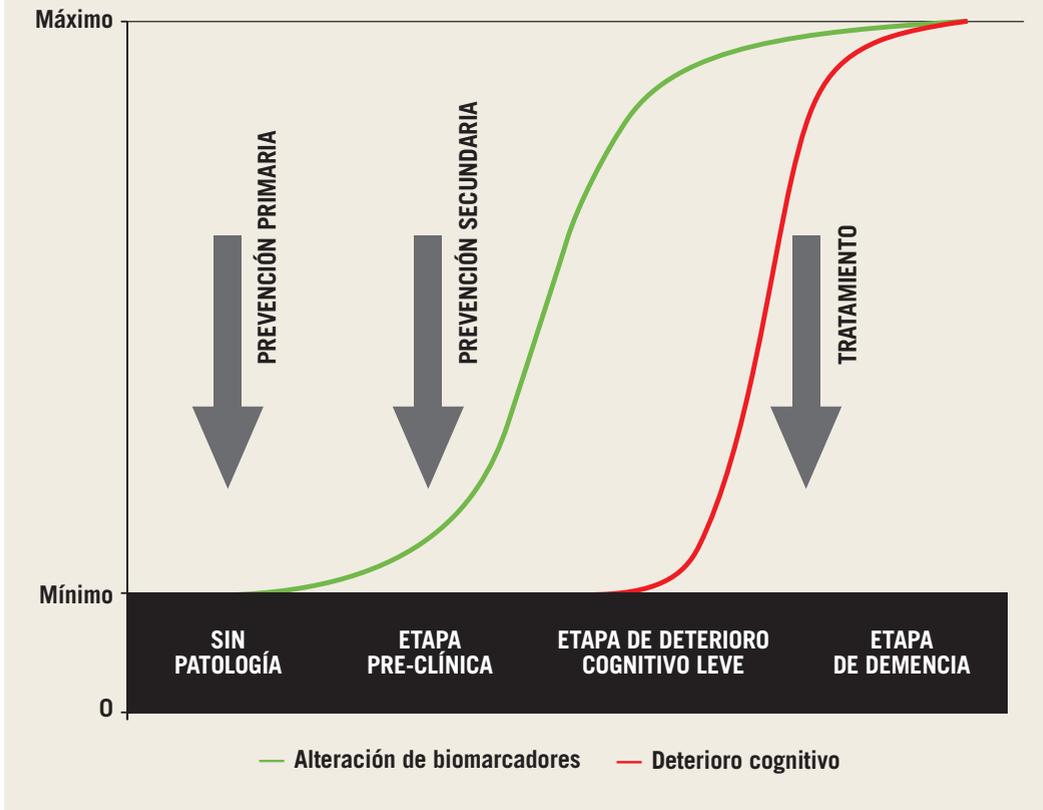


Figura 2

Los estadios clínicos de la enfermedad que producen o terminan en la etapa final de demencia. La demencia sería solamente un síndrome de una etapa muy avanzada o terminal de la enfermedad de Alzheimer. Esta nueva concepción abre la puerta a un abordaje fundamentalmente preventivo de la enfermedad.

### Prevención secundaria de la enfermedad de Alzheimer

¿Se podrá detener la enfermedad de Alzheimer algún día? ¿Se conseguirá un fármaco que frene la aparición de los síntomas? Una de las

observaciones más frustrantes de los últimos años ha sido la del fracaso de todos los ensayos en Fase III de medicamentos novedosos desarrollados a lo largo de los últimos 15 años. En efecto, fruto de los conocimientos obtenidos en modelos animales, la industria farmacéutica ha estado desarrollando docenas de nuevos medicamentos, destacando los fármacos inhibidores de la síntesis cerebral de  $\beta$ -amiloide, estimuladores de su degradación o facilitadores de su excreción del cerebro así como los fármacos inhibidores de la hiperfosforilación de la proteína tau. Tras su ensayo en personas enfermas, ya en fase de demencia, ninguno de estos fármacos ha sido

capaz de frenar o restablecer el deterioro cognitivo de las personas enfermas. Todo apunta a que el fracaso podría estar relacionado con su administración demasiado tardía, cuando el cerebro tiene lesiones irreversibles. La investigación clínica del Alzheimer se enfrenta pues a un nuevo paradigma, el de una enfermedad que comienza décadas antes. Por ello es indispensable poder entender la historia natural de esta enfermedad, cómo y cuando se inicia, cómo evoluciona y conocer cuándo es el mejor momento para actuar. La prevención secundaria consistiría en intervenir en estas etapas previas, frenando o enlenteciendo suficientemente el progreso de la neurodegeneración, evitando el progreso a la fase de demencia donde todo parece irreversible (figura 2). Con esta nueva visión, los ensayos clínicos de nuevos medicamentos se están trasladando hacia fases más iniciales de la enfermedad, en personas asintomáticas y de alto riesgo. Unos ensayos clínicos que deben afrontar nuevos retos, como los desafíos

*Se calcula que con unos hábitos saludables se podrían prevenir casi uno de cada tres casos de Alzheimer, algo que bien vale la pena*

bioéticos relacionados con la necesidad de experimentar con personas que no presentan ningún síntoma (5). De la investigación básica y del desarrollo farmacéutico se espera que lleguen medicamentos más selectivos y con mayor capacidad para penetrar en el cerebro, y de la investigación con biomarcadores se confía en técnicas con mayor sensibilidad, por ejemplo, capaces de detectar alteraciones cognitivas muy sutiles. Así, si en el futuro se dispone de fármacos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad y éstos se pueden aplicar en la fase preclínica y asintomática

de la EA, se podrá retrasar hasta tal punto el inicio clínico de la enfermedad que, para muchas personas, significará prácticamente la curación, pues no desarrollarán nunca sus síntomas. Solamente retrasando cinco años la aparición de los síntomas clínicos o fase de demencia, el número de personas actualmente diagnosticadas se podría reducir más de un 35%, lo cual tendría unas consecuencias personales, sociales y económicas sin precedentes (6). Efectivamente, en estos momentos tanto la hipótesis  $\beta$ -amiloide como la importancia de la etapa preclínica de la EA está siendo sometida a prueba mediante varios estudios en curso o en preparación. En el estudio DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) (7) se está probando la eficacia de medicamentos antiamiloides en descendientes de personas con EA familiar o hereditaria, un 50% de los cuales tienen las mutaciones predictivas de que van a padecer la enfermedad. En el estudio A4 (8) se están probando medicamentos antiamiloides en personas mayores,

cognitivamente sanas pero con amiloidosis cerebral, un estudio que se prevé ampliar a Europa con nuevos fármacos (estudio A5). Además, también está en preparación la "API" (Alzheimer Prevention Initiative) un ensayo con fármacos antiamiloides dirigido a personas de riesgo

portadoras de los alelos e4/e4 de la APOE (9).

### **El estudio ALFA (Alzheimer y familias)**

La Fundación Pasqual Maragall desarrolla un estudio líder a nivel mundial, el estudio ALFA (Alzheimer y Familias), que tiene por objetivo entender la fase que precede al inicio de la enfermedad y así contribuir al desarrollo de estrategias de prevención primaria o secundaria que eviten, retrasen o frenen la aparición de la



EA. El estudio ALFA (10) es posible gracias al apoyo de la Obra Social de “la Caixa” y consiste en una cohorte longitudinal a largo plazo, en la que ya participan más de 2.700 voluntarios adultos sanos, hijos e hijas de enfermos de Alzheimer, de entre 45 y 74 años, a quienes se les efectúa un conjunto de pruebas (cognición, genética y neuroimagen, entre otras) que se irán repitiendo a lo largo de su vida. Actualmente tan solo hay dos cohortes de características similares en el mundo, una en Estados Unidos, en Sant Louis y Wisconsin, y otra en Europa, con participantes de Reino Unido y Francia. Siguiendo este propósito, la Fundación iniciará en 2016 los primeros ensayos clínicos con 200 voluntarios sanos participantes en el estudio ALFA, en el marco del proyecto europeo EPAD (*European Prevention of Alzheimer’s Dementia*) y con el objetivo de validar fármacos que actúen en los estadios iniciales de la enfermedad, evitando o retrasando la aparición de los síntomas. El proyecto EPAD, en el que participan 35 centros de investigación, universidades, asociaciones de enfermos y laboratorios europeos,

se pretende configurar mediante un registro de 24.000 personas y una cohorte de 6.000 voluntarios participantes, de los cuales 1.500 podrán participar en ensayos clínicos de prevención secundaria (11). Además de EPAD, otras personas voluntarias seleccionadas de la cohorte ALFA participaran en los ensayos API y A5 antes mencionados.

### **Oportunidades para la prevención primaria del Alzheimer**

En los años cincuenta también se pensaba que la arterioesclerosis y el colesterol eran consecuencia inevitables del envejecimiento, concepción que ha cambiado radicalmente. La ciencia y la medicina continúan aprendiendo de la cohorte creada en el pueblo norteamericano de Framingham, donde comenzó en 1948 un estudio con 5.000 personas sanas y que ahora ya se encuentra en la tercera generación –nietos de los primeros participantes– ofreciendo datos y pruebas de importancia capital. Gracias al estudio de Framingham



(12) conocemos los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, cuya mortalidad se ha conseguido disminuir globalmente en un 70%. El estudio de Framingham (Framingham Heart Study) ha demostrado que no era la vejez sino la hipertensión, la diabetes y la obesidad los factores asociados directamente a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, y que la dieta, el ejercicio moderado y el no fumar son las grandes herramientas para la prevención de estas enfermedades. En consonancia con ello, recientemente se están publicando los primeros estudios retrospectivos y prospectivos que prueban la existencia de oportunidades para la prevención primaria de las demencias, es decir, la existencia de prácticas que conducen a la disminución del riesgo de padecerlas. Por ejemplo, en estudios retrospectivos de cohortes de países nórdicos, de personas que habían incorporado prácticas de prevención de riesgos cardiovasculares, se ha demostrado que en mayores de 65 ha disminuido la incidencia de demencias –el número de nuevos casos– a lo largo de los últimos 20 años (13). También están apareciendo los primeros estudios de intervención que, basados en prácticas de

prevención de riesgos cardiovasculares (dieta, ejercicio, evitación de hábitos tóxicos, estimulación cognitiva, etc.), demuestran que es posible alcanzar mejoras sustanciales en la actividad cognitiva de los grupos activos (14). No es extraño pues que, en el último informe mundial sobre el Alzheimer del año 2014 (15), se prodigue un nuevo mantra consistente en que “todo aquello que es bueno para el corazón, también es bueno para el cerebro”. En definitiva, se calcula que con unos hábitos saludables se podrían prevenir casi uno de cada tres casos de Alzheimer, algo que bien vale la pena. Comienza, por lo tanto, a ser tiempo para que se

introduzca la enfermedad de Alzheimer como un objetivo a abordar en todos aquellos programas generales de prevención primaria que se están desarrollando o se desarrollen en el futuro.

## PIES DE PÁGINAS

<sup>1</sup> No se dispone de datos epidemiológicos directos, de forma que estas cifras provienen de una extrapolación sobre la base de la población mayor de 65 años (8,2 millones).

## NOTAS

1. Actualmente en España hay unos 8,2 millones de personas mayores de 65 años (17,3% del total), una población que será del doble en el año 2050. Aún más, la población mayor de 80 años (actualmente el 4,9% del total) se triplicará en este mismo período.
2. La Fundación Pasqual Maragall y la Obra Social “La Caixa” han desarrollado un programa de grupos terapéuticos para cuidadores de enfermos de Alzheimer, con el objetivo de proporcionar a los cuidadores las herramientas adecuadas para que no se sientan solos en el cuidado y protección del enfermo. Estos grupos permiten al cuidador romper su aislamiento y ofrecen recursos para comprender y aceptar la enfermedad, aprender a convivir con ella y vivir con dignidad el rol de cuidador.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> World Alzheimer Report 2009: The Global Prevalence of Dementia. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2009>.
- <sup>2</sup> World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia.
- <sup>3</sup> Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A. UK research spend in 2008 and 2012: comparing stroke, cancer, coronary heart disease and dementia. *BMJ Open* 2015;5: e006648. doi:10.1136/bmjopen-2014-006648.
- <sup>4</sup> WHO. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization—Alzheimer's Disease International, 2012. [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/)
- <sup>5</sup> Ethical challenges of future Alzheimer's disease clinical research. Barcelona, Pasqual Maragall Foundation, October 2014. Conclusions in press.
- <sup>6</sup> OECD (2014), "Unleashing the Power of Big Data for Alzheimer's Disease and Dementia Research: Main Points of the OECD Expert Consultation on Unlocking Global Collaboration to Accelerate Innovation for Alzheimer's Disease and Dementia", OECD Digital Economy Papers, No. 233, OECD Publishing.
- <sup>7</sup> <http://www.dian-info.org/>
- <sup>8</sup> <http://a4study.org/>
- <sup>9</sup> <http://banneralz.org/research-plus-discovery/alzheimers-prevention-initiative.aspx>
- <sup>10</sup> <https://fpmaragall.org/investigacion-alzheimer/estudio-alfa-contra-alzheimer/>
- <sup>11</sup> <http://www.synapse-managers.com/epad/pc/index.html>
- <sup>12</sup> <https://www.framinghamheartstudy.org/>
- <sup>13</sup> 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: 788–94.
- <sup>14</sup> Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- <sup>15</sup> World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2014>

## Bio



### JORDI CAMÍ

Es doctor en Medicina, especialista en Farmacología Clínica, catedrático en la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona y director general del Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB) y de la Fundación Pasqual Maragall. Su actividad científica se ha centrado, durante más de 25 años, en el campo de las neurociencias y, en particular, en el de la farmacología de las drogas de abuso. Después se ha desplazado hacia los ámbitos de la bibliometría, la evaluación y la política científica. En conjunto, estas actividades han comportado más de 150 publicaciones y diversas monografías, así como la dirección de 15 tesis doctorales. Su actividad académica se ha desarrollado entre la Universidad Autónoma de Barcelona y la Universidad Pompeu Fabra, habiendo ocupado diferentes cargos en ambas universidades (delegado del rector, decano y director de departamento). Ha participado en la gestación de nuevos centros de investigación, como el CRG o el CMRB y, en particular, el PRBB que dirige desde el 2005, una instalación que acoge a siete centros de investigación que suman más de 1.400 personas. Desde el 2008 está al frente del nuevo proyecto científico que impulsa la Fundación Pasqual Maragall.

Vitruvio, 5  
28006 Madrid  
España

[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)  
[www.fundacionareces.tv](http://www.fundacionareces.tv)

