

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**SOBRE EL FACTOR VASCULAR:  
Un componente desdeñado  
de la enfermedad de alzheimer**

DISCURSO

para la recepción del Académico Electo  
ILMO. DR. D. IGNACIO CASADO NARANJO

y contestación del  
Ilmo. Dr. D. José María Ramírez Moreno  
Académico de número de la Real Academia  
de Medicina de Extremadura



**SALAMANCA, 2024**

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 152-2024

NUEVA GRAFICESA  
Avda. de la Aldehuela, 80  
37003 Salamanca

*A mi padre,  
Un artesano ilustrado que me inculcó  
la pasión por las letras y el estudio.*



## ÍNDICE

Preámbulo .....	11
Exordio .....	19
Narratio	
Descripción de la enfermedad .....	27
Evolución del diagnóstico .....	47
La hipótesis canónica .....	59
El componente vascular .....	73
La prevención .....	95
Epílogo .....	113
Bibliografía .....	119
Discurso de contestación del Ilmo. Dr. D. José María Ramírez Moreno .....	137



## PREÁMBULO

Excmo. Sr. Presidente;  
Excmas. e Ilmas. Autoridades;  
Muy Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;  
Querida familia y amigos, compañeros y compañeras.  
Señoras y Señores.

Me presento ante ustedes en este Olimpo del conocimiento, para oficializar el inmenso privilegio que me otorgan al acogerme en el claustro de esta prestigiosa Academia, con ya más de diez lustros de historia que arraigan en el devenir de una Universidad canónica, *madre de los ingenios del mundo y princesa de todas las ciencias.*

Dicen unos versos del poeta Dante Rossetti:

*Yo ya estuve aquí  
pero cuándo y dónde no puedo decirlo...*

En este ahora, mi memoria germina y codifica mi pertenencia a esta Universidad, en la que a uno le gustaría recordar que estudió y vivió, privilegios que si han gozado mis dos hijos, Ignacio ya graduado y Mark a punto de serlo; porque, parafraseando la sentencia

de Hemingway: *Si tienes la suerte de haber vivido en París cuando joven, luego París te acompañará, vayas a donde vayas, todo el resto de tu vida, ya que París es una fiesta que nos sigue*; Salamanca es una celebración de la vida.

Considerando mis bienhechores a todos los componentes del plenario de esta Real Academia, mi gratitud y obligación es concreta para con los tres Académicos que me honraron con su propuesta: los doctores Marcelo Fernando Jiménez López, Cándido Martín Luengo y Juan Fernando Masa Jiménez.

Mi reconocimiento también es particular con nuestro Académico honorario Dr. D. Luis Enríquez Acosta, el primer representante del distrito de Cáceres en esta Institución y cuyo legado asumo.

Y desde luego también lo es con mi amigo y compañero, el flamante profesor titular de Neurología de la Universidad de Extremadura y Académico José María Ramírez Moreno, quien aceptó realizar el discurso de contestación en este solemne acto.

Entre las páginas de su novela Niebla, don Miguel de Unamuno decía: *la obra humana es colectiva; nada que no sea colectivo es ni sólido ni durable...*

Permítanme compartir con ustedes la génesis colectiva de mi obra.

El perigrinaje que me ha conducido hasta aquí se inició con mis estudios de Medicina en la Universidad de Extremadura. Pertencí a una promoción excepcio-

nal, LA CUARTA. Algunos de los compañeros con los que compartí aula llegarían a ser profesores titulares de universidad, jefes de servicio, gestores sanitarios e incluso académicos; todos, excelentes profesionales del quehacer médico. Tuvimos por lo general magníficos profesores que nos ofrecieron una docencia de calidad, no puedo mencionarlos a todos pero hay nombres que no me resigño a omitir: el Dr. Josep Carreras Barnés†, catedrático de Bioquímica, el Dr. Luis García-Sancho Martín†, catedrático de Cirugía, el Dr. Manuel Pérez Miranda, catedrático de Medicina y el Dr. Federico González Dorrego†, profesor titular de Neurología.

El ascendiente de estos dos últimos fue clave para elegir la especialidad a la que he dedicado mi ingenio. En junio de 1984 me incorporé como MIR en el Servicio de Neurología del entonces Hospital General de Valencia. Bien hubiera podido llamarse de Neurociencias, porque integraba neurólogos que también realizaban técnicas de neurofisiología y neurocirujanos. Pero eran otros tiempos. Con una plantilla de siete neurólogos, dos neurocirujanos y cinco residentes asumíamos varias consultas y 50 camas y al principio ni siquiera disponíamos de un simple TAC, que estaba concertado con otro hospital.

¡Cómo había que afinar con la anamnesis y la exploración!, ¡cuánto aprendí con tanta patología!. Fue la época del SIDA que se cebaba con el sistema nervioso: linfomas primarios, abscesos cerebrales, neurosífilis, parkinsonismos por heroína adulterada, encefalopatías

por sales de bismuto, etc., enfermedades afortunadamente casi todas desterradas, así como la rotación entonces obligatoria por neuropatología y la realización de autopsias. Y tanto que eran otros tiempos, si querías publicar no quedaba más remedio que encerrarte tardes enteras en la sala de lectura de Excerpta Medica. Trabajamos duro pero también disfrutamos de la efervescente Valencia de mitad de los ochenta.

Tras concluir mi periodo de formación se me ofreció incorporarme a la Sección de Neurología del hoy Hospital Universitario de Badajoz, uniéndome a Federico, José Luís, Carmen y Justo, una etapa de transición que concluyó el 2 de enero de 1991 cuando crucé el umbral del hospital San Pedro de Alcántara en Cáceres, mi hogar en términos profesionales; y me integré en su Sección de Neurología que dirigía un neurólogo “todoterreno”, el Dr. Miguel Ángel Antolín Rodríguez†.

Esta fecha coincide en la práctica con el inicio de la denominada Década del Cerebro, una iniciativa que transformaría para siempre la investigación sobre las enfermedades del sistema nervioso. Los avances que fueron obteniéndose se trasladarían secuencialmente a la práctica clínica.

En nuestro entorno de trabajo inicial era imposible la superespecialización. Hasta hace menos de tres lustros no existían, no ya unidades por patologías, sino siquiera consultas monográficas. No obstante considerarme un neurólogo general, siempre me apasionaron las enfermedades cerebrovasculares (en mi época de

formación, la Neurología se aprendía “ictus a ictus”). La seminal publicación en 1995 del ensayo sobre los efectos de la trombolisis mediante el activador tisular del plasminógeno sacudió nuestra conciencia neurológica. Por primera vez, disponíamos de un tratamiento que, por tiempo limitado, podía doblegar el *fatum* de la cascada isquémica y evitar las casi siempre catastróficas consecuencias de la evolución natural de la misma sobre el tejido cerebral. Apenas un año después, un sábado por la mañana, recién incorporado a una guardia; tuve la oportunidad de comprobar la indescriptible emoción surgida tras revertir hasta la normalidad a un paciente joven que había sido traído a urgencias con afasia y hemiplejía derecha por un médico, familiar suyo, que nos otorgó el consentimiento para su administración.

Esta acción no fue una ocurrencia, simplemente fue consecuencia del ambiente surgido de la sucesiva incorporación a nuestra Sección de neurólogos jóvenes, ilusionados y comprometidos. Con Ada García, Montserrat Gómez y José María Ramírez primero y Juan Carlos Portilla algo más tarde; cristalizó un equipo que con insistencia y a veces algo de impertinencia (*mea culpa*) conseguiría acontecimientos pioneros para la neurología extremeña. Transitamos desalientos, cosechamos triunfos, que compartimos con todos aquellos que integraron la infraestructura organizativa que permitiría la rápida atención de los pacientes con un ictus agudo hasta su ingreso en nuestra unidad de ictus, una estructura en la cual los cuidados de enfermería eran

clave como supo validar el entonces enfermero de la misma y actual profesor titular de universidad, Dr. Fidel López Espuela.

Déjenme ahora rendir tributo a las dos personas que me introdujeron en la investigación competitiva, dos adelantados de la investigación en Ciencias de la Salud. El Dr. Juan Fernando Masa, nuestro actual Secretario General (¿qué puedo añadir sobre su trayectoria como persona, médico y científico en este foro?, que fue el primero que me animó a participar como investigador principal en un proyecto del ISCIII, un estudio multicéntrico sobre la apnea de sueño e ictus y el Dr. José Manuel Fuentes, catedrático de universidad, mi director de tesis; que me introdujo como investigador en el grupo que dirige en CIBERNED debido a mi interés en las enfermedades neurodegenerativas, especialmente las que conllevan un deterioro cognitivo.

Todos los aquí citados explícita o colectivamente han sido y siguen siendo infinitamente generosos conmigo, su huella está en mi obra, sin su apoyo no estaría escribiendo este discurso, mi agradecimiento es inefable.

Nos exhortaba Cicerón en su *Leio* anteponer la amistad a todas las cosas humanas; *pues nada es tan apropiado a la naturaleza, tan conveniente a las cosas, bien favorables bien adversas*. Expreso ahora el agradecimiento a mis amigos, especialmente a los que conservo desde mi juventud en Montijo y aquellos que coseché

más tarde en Cáceres, vosotros me ilumináis con vuestro trato.

Y al final de este preámbulo, aunque en el principio de todo, manifiesto el devocional agradecimiento a mi familia: Elena, Ignacio y Mark, que son todo para mí. También a mis hermanos y descendientes, y singularmente a mi nonagenaria madre, Antonia con quien he llegado hasta aquí.



## EXORDIO

*Cuando los dioses quieren aniquilar a los hombres,  
primero los confunden.*

Proverbio antiguo, erróneamente atribuido  
a Eurípides.

La enfermedad de Alzheimer (EA) lleva confundiendo a los científicos desde que en 1910, cuatro años después de que Alois Alzheimer presentara el caso de la paciente Auguste D, Emil Kraepelin, fundador de la psiquiatría moderna; inmortalizara el epónimo para referirse a la demencia presenil en la 8ª edición de su *Tratado de Psiquiatría* (Kraepelin, 1910), iniciando así la confrontación entre la concepción clásica de la arterioesclerosis como causa única de la demencia senil e incluso frente al propio concepto de demencia propiamente dicha, controversia que persistirá durante gran parte del siglo XX.

No fue hasta las décadas de los años 1960 y 1970, como consecuencia de los meticolosos trabajos de Roth,

Tomlinson y Blessed cuando se eliminaría la brecha que separaba la EA, o “demencia presenil”, de la demencia que afectaba a las personas mayores, o “demencia senil”. Sus estudios demostraron la existencia de un mismo patrón clínico e idéntico sustrato anatomopatológico para la mayoría de las demencias, sin existir diferencias significativas entre las que aparecían antes o después de los 65 años (Roth, 1966; Tomlinson 1968, 1970; Blessed, 1968). En concreto, el trabajo de Blessed y cols., fue fundamental. Este estudio combinaba las meticulosas descripciones neuropatológicas de los cerebros de sujetos con demencia con datos clínicos, neuropsicológicos y conductuales. Tras estudiar los cerebros de 60 pacientes, hallaron una estrecha relación entre el número de placas seniles (PS) encontradas y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y funcionales. Por primera vez un análisis sistemático del comportamiento podía asociarse directamente con la patología, validándose en consecuencia la metodología clínico-patológica propuesta por Kraepelin (Libon, 2006).

El péndulo había oscilado al extremo opuesto de su trayectoria, produciéndose una absoluta “alzheimerización” de las demencias e imponiéndose la alteración de la memoria, definida como dificultad en la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida, como criterio clínico diagnóstico *sine qua non*, tal y como recogía

el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales<sup>1</sup>, desde el DSM III (García Zabaleta, 2019) e inspiraría el *Mini Mental State Examination*, el test diagnóstico breve más utilizado para la evaluación del deterioro cognitivo (Folstein, 1975).

Poco después, a mediados de la década de 1970, se concluía que, con independencia de la edad del individuo, la EA era la causa más frecuente de demencia, y esta realidad suponía un desafío para la salud pública al enfrentar a la comunidad científica y la sociedad con un “asesino en serie” (Katzman, 1976), un potencial aniquilador de nuestra especie.

Luego se nos alertaría de la silenciosa epidemia de demencia que se extendería por un mundo cada vez más envejecido (Beck, 1982; Henderson, 1983).

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo, que representa una pérdida respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía

<sup>1</sup> Se considera a Kraepelin el padre de la clasificación de los trastornos mentales tal como los consideramos actualmente, puesto que elaboró un sistema para constituir grupos de pacientes con sintomatología homogénea que constituían un síndrome. Sus criterios se fundaban en las causas orgánicas: hereditarias, metabólicas, endocrinas y alteraciones cerebrales. Por eso las clasificaciones actuales comenzaron sólo por las enfermedades mentales con causa orgánica. (Del Barrio V. (2009). *Raíces y evolución del DSM. Rev Hist Psicología*. 30:81-90).

funcional. Desde la epidemiología se considera que la enfermedad de Alzheimer, paradigma de las demencias degenerativas, es la causa de demencia más frecuente ( $\approx 60\%$ ); seguida de la demencia por patología mixta, en la que coexiste patología vascular y patología tipo Alzheimer (20%), ocupando el tercer lugar la demencia vascular (12%).

Sorprende la similitud de estas cifras con los hallazgos neuropatológicos de la serie de 50 cerebros de sujetos con demencia estudiados por Tomlinson y colb., en los que el 55% eran casos de demencia senil tipo EA, 17% demencia vascular arterioesclerótica y 12% demencia mixta.

Las demencias degenerativas y vasculares constituyen un problema de gran magnitud, gravedad y complejidad bio-psico-político-social según enuncia la *Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud*, publicada en 2016 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El primer paso para abordar un problema de salud es entender su alcance. Una medida común de la carga de una enfermedad son los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), que representan el impacto de la misma en el funcionamiento y la expectativa de vida. Si bien se trata de una medida imperfecta, brinda una instantánea espeluznante del daño que trae emparejado la demencia.

Actualmente, la demencia supone el sexto factor más importante que contribuye a la carga de discapacidad a nivel mundial entre las personas mayores de 55 años. Esta carga se intensifica con el envejecimiento de la población, así, la demencia representó 33,1 millones de AVAD en 2019, y si la carga sigue creciendo en la misma proporción que en la década pasada, supondrá en AVAD 55,1 millones en 2030, 81,1 millones en 2040 y 115,8 millones en 2050.

En síntesis, la carga global de la demencia aumentará en más de tres veces en los próximos 30 años y se convertirá en el quinto factor contribuyente a la carga mundial de discapacidades en este grupo etario (Bloom, 2021; Li, 2022).

Dadas las tendencias previstas de envejecimiento y crecimiento de la población, el número de personas con demencia aumentará en todo el mundo. Para España, un análisis del Estudio Global sobre la carga mundial de enfermedades publicado en 2019 estimó que ese año la prevalencia era de 826.686 casos (734234 - 937050) con una proyección para el año 2050 de 1.516.523 casos (1.290677 - 1.764312), lo que supone un incremento del 83% (67 - 101) (GBD, 2019).

Según el Instituto Nacional de Estadística, en conjunto la EA y otras demencias, con 35.930 defunciones en 2022 son la primera causa de muerte en España, (<https://ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>) y probablemente las cifras están infraestimadas.

Además de la afectación a nivel personal, la demencia impone una carga económica asfixiante y todos los estudios pronostican aumentos sustanciales de su impacto socioeconómico en las próximas décadas. En opinión de muchos autores, la factura subirá más del doble entre 2020 y 2050.

Datos proporcionados por un reciente metaanálisis que incluyó 113 estudios en 17 países europeos, que recogieron información sobre costes a nivel individual en más de 300.000 personas con demencia, establece el coste medio total anual por paciente con demencia en los países del sur de Europa en 35.866€ (15.865–55.867), incluyendo el nuestro (Jönsson, 2023).

Este escenario comienza preocupar al mundo económico; ya en 2018, la revista Forbes, especializada en el mundo de los negocios y las finanzas se hacía eco de la *epidemia silenciosa* de demencia (*The silent epidemic: Dementia's global impact*. 2018 <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2018/05/11/the-silent-epidemic-dementias-global-impact/?sh=1f00ec9f6195>), y recientemente el Fondo Monetario internacional alertaba sobre una *tormenta de demencias en el horizonte* (Nathaniel Counts. *Dementia storm on the horizon*. *Finance & Development* 2021.

<https://www.imf.org/en/Publications/fandd/issues/2021/12/Dementia-Storm-Horizon-Counts-Nandi-Seligman-Tortorice>).

No obstante, el impacto más brutal de la demencia en general y la EA en particular sucede sobre el paciente y su entorno. Trasladémonos por un momento a la ficción.

Los viajes de Gulliver, es un clásico de la literatura universal (*Travels into Several Remote Nations of the World, in Four Parts. By Lemuel Gulliver, First a Surgeon, and then a Captain of Several Ships. 1726. London*). Se trata de una sátira en prosa en la que su autor, el clérigo Jonathan Swift, se burla del subgénero literario de los relatos de viajes. El libro se nos presenta como la narración de un viajero llamado Lemuel Gulliver, quien fue *al principio un cirujano, y luego capitán de diversos barcos*, y está dividido en cuatro partes en las que se relatan diferentes viajes. En la tercera parte, capítulo X, subtítulo *Un viaje a Laputa, Balnibarbi, Luggnagg, Glubbudrib y Japón*, se nos describe a los *struldbrugs, que quiere decir inmortales...* El viajero que idealiza esta condición, es devuelto a la realidad por su interlocutor: *Díjome que ordinariamente se conducían como mortales hasta que tenían unos treinta años, y luego, gradualmente, iban tornándose melancólicos y abatidos [...] Cuando llegaban a los ochenta años [...] no sólo tenían todas las extravagancias y flaquezas de los otros viejos, sino muchas más [...] No guardan memoria sino de aquello que aprendieron y observaron en su juventud, y para eso, muy imperfectamente [...] Los menos miserables parecen los que caen en la chochez y pierden enteramente la memoria... ..Cuando hablan olvidan las denominaciones corrientes de las cosas y los nombres de las personas, aun de aquellas que*

*son sus más íntimos amigos y sus más cercanos parientes. Por la misma razón no pueden divertirse leyendo, ya que la memoria no puede sostener su atención del principio al fin de una sentencia [...] Constituían el espectáculo más doloroso que he contemplado en mi vida, y las mujeres, más aún que los hombres.*

Cualquiera que esté familiarizado con la enfermedad de Alzheimer reconocerá cercana esta descripción (Lewys, 1993).

El horror de Gulliver al conocer la verdad sobre los “inmortales” de Luggnagg no es diferente de los sentimientos de quienes, en la actualidad, se enfrentan cara a cara con la enfermedad de Alzheimer.

Así, según el informe *Actitudes y percepciones de la población española sobre el Alzheimer*, publicado por la Fundación Pascual Maragall en 2023, la EA es uno de los problemas de salud que más preocupa a la población española, situándose en segunda posición (63%), cinco puntos por debajo del cáncer, siendo también la segunda enfermedad más temida, de nuevo por detrás de aquella.

[https://fpmaragall.org/wp-content/uploads/2023/09/Actitudes-y-percepciones-de-la-población-española-sobre-el-Alzheimer\\_2023.pdf](https://fpmaragall.org/wp-content/uploads/2023/09/Actitudes-y-percepciones-de-la-población-española-sobre-el-Alzheimer_2023.pdf).

## DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

*Los descubrimientos científicos son casi siempre el resultado de un ambiente intelectual. Se trata de una labor colectiva en la que a menudo es difícil atribuir el mérito a un científico concreto.*

Santiago Ramón y Cajal. *Recuerdos de mi vida*. 1923.

*Todo lo sabemos entre todos, nadie puede hoy decir "esto es mío".*

Miguel de Unamuno. *Epistolarios a Clarín*. 1900

Alois Alzheimer nació en 1864 en el pequeño pueblo de Marktbreit-am-Main en Franconia, una región administrativa del estado de Baviera. En 1883 comenzó la carrera de medicina en Berlín, trasladándose posteriormente a Tübingen y Würzburg donde se licenció, obteniendo *summa cum laude*, en el examen estatal para la habilitación médica. En diciembre de 1888 se incorporó como médico asistente en el *Städtischen Heilanstalt für Irreund Epileptische* (Asilo Municipal para

*Enfermos Mentales y Epilépticos*) de Frankfurt-am-Main, donde trabajó con Emil Sioli (que creía que el progreso de la psiquiatría dependía de la investigación científica, según el *dictum* de Wilhelm Griesinger *de que las enfermedades mentales son enfermedades cerebrales* y Frank Nissl). En marzo de 1903 se desplazó a Heidelberg para trabajar con Nissl en el Centro Psiquiátrico dirigido por Kraepelin, donde escribe, con objeto de seguir en la carrera académica su Memoria de Habilitación docente titulada *Histologische Studien zur Differential diagnose der progressiven Paralyse* (*Estudios histológicos sobre el diagnóstico diferencial de la parálisis progresiva*). En octubre de ese mismo año, al haber obtenido Kraepelin la cátedra de Psiquiatría en la Universidad Ludwig-Maximilian de Múnich, se trasladó al Instituto Psiquiátrico de dicha ciudad donde se incorporó como neuropatólogo y jefe del Laboratorio de Neuroanatomía. No obstante, él siempre remarcó que se consideraba no sólo neuropatólogo, sino principalmente un psiquiatra clínico al cuidado de pacientes, que buscaba, en palabras de Kraepelin; *ayudar a la psiquiatría con el microscopio*, de forma que uno de sus objetivos fue *fomentar el conocimiento científico de la psiquiatría* y encontrar una correlación anatomoclínica de las enfermedades mentales. En 1912, Alzheimer fue nombrado catedrático de Psiquiatría y Neurología en la Universidad de Breslau donde siguió con su proyecto docente y de investigación dedicado en particular a la búsqueda de la organicidad de los trastornos mentales, dada su convicción de que las enfermedades psíquicas

eran enfermedades cerebrales específicas. En esta ciudad falleció el 19 de diciembre de 1915 (Ramírez-Bermúdez, 2012; Pérez-Trullen, 2013).

La enfermedad existía antes de su epónimo, así fue como este se forjó.

Los días 3 y 4 de noviembre de 1906 se celebró en Tübingen la trigésimo séptima Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania (Berríos, 1990; Pérez-Trullen, 1996). Durante las sesiones del segundo día, Alzheimer presentó la undécima comunicación tras anunciar la mesa el título de su ponencia *Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde*, (Sobre una enfermedad peculiar grave del córtex cerebral) (Alzheimer, 1906).

En su presentación, describía el caso clínico patológico de Auguste D cuya enfermedad había evolucionado con un sorprendente conjunto de síntomas cognitivos progresivos, así como un trastorno del lenguaje, desorientación, comportamiento impredecible, delirios, alucinaciones auditivas y una marcada incompetencia psicosocial. La paciente falleció en 1906 a los 56 años en estado de una profunda demencia. En el estudio post-mortem se describía atrofia cerebral, cambios arterioescleróticos en los vasos cerebrales, y, mediante la tinción de plata de Bielchowsky; la presencia de placas seniles y alteración de las neurofibrillas. En las actas de la reunión se incluye una anotación entre paréntesis acerca de que la conferencia *no era apropiada para su publicación*.

Pero la historia había comenzado el 25 de noviembre de 1901, cuando Alzheimer, por entonces subdirector médico ingresó a Auguste D., de 51 años, como paciente en el Hospital de Enfermedades Nerviosas de Frankfurt. Esta había experimentado durante el año anterior un marcado declive en su capacidad para formar nuevos recuerdos, había desarrollado un miedo a las personas conocidas y se había vuelto paranoica y excesivamente celosa de su marido (Goedert, 2007).

Auguste D, cuya documentación clínica fue descubierta dos días después del 80 aniversario del fallecimiento de Alzheimer en el sótano del Hospital Clínico de Frankfurt, archivada erróneamente entre la documentación del año 1920 (Maurer, 1997); había estado bajo los cuidados de Hermann Paul Nitsche como médico subalterno, Alzheimer (hasta marzo de 1903) y posteriormente de Sioli, a quién tras haber sido informado de su fallecimiento, Alzheimer pidió que le enviase el cerebro para su análisis. Consta su entrada el 28 de abril de 1906 en el laboratorio sólo veinte días después del deceso.

No fue hasta el año siguiente, en 1907, cuando Alzheimer publicó su conferencia bajo el título “Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”, *Sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral* (Alzheimer, 1907). En el artículo describió *el caso de un paciente sometida a estrecha observación durante su internamiento en el Hospital de Frankfurt y cuyo sistema nervioso central me ha sido entregado por el director Sioli para un examen*

*más detallado. Prácticamente la publicación se divide en dos partes de similar extensión; la primera resume la historia clínica y la segunda la descripción patológica que según la traducción de Pérez Trullen dice: La autopsia mostró una atrofia general y uniforme del cerebro sin focos macroscópicos. Los vasos cerebrales más gruesos presentan cambios arterioscleróticos [...] Los preparados, teñidos según el método de Bielschowsky, muestran importantes cambios en las neurofibrillas. En el interior de algunas células [...] resaltan una o varias fibrillas por su especial espesor y capacidad de impregnarse. Posteriormente aparecen muchas fibrillas unas junto a otras [...] Luego se juntan en densos haces [...] (y) finalmente desintegran el núcleo y la célula y solamente un ovillo de fibrillas indica el lugar donde previamente ha existido una neurona [...] Diseminados en toda la corteza, especialmente abundantes en las capas superiores, se encuentran pequeños focos miliares los cuales están producidos por el depósito de una sustancia peculiar en la corteza cerebral [...] La glía ha producido abundantes fibras [...] Falta completamente una infiltración de los vasos...*

*Y concluye: Todo ello configura un proceso patológico peculiar. Tales procesos se han puesto de manifiesto en los últimos años en mayor número. Esta observación hace que no debamos quedar conformes con clasificar sin esfuerzo los casos clínicos poco claros según los síndromes conocidos.*

En 1998, tras haber sido hallado el material histológico original en el Instituto de Neuropatología de Múnich, se publicaba una nueva descripción de la

histopatología y el genotipo apolipoproteína E (APOE) de Auguste D. Como había descrito Alzheimer en su artículo, había numerosos ovillos neurofibrilares (ONF) y muchas placas amiloides, especialmente en las capas corticales superiores de esta paciente. Sin embargo, no había indicios de lesiones vasculares. En concreto, se nos dice *no se observaron cambios arterioscleróticos de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales* (recordemos que en la publicación de 1907 se decía literalmente que *los vasos cerebrales más gruesos presentan cambios arterioscleróticos*), ni lesiones isquémicas del parénquima cerebral. Curiosamente, las preparaciones histológicas de Alzheimer no incluían el hipocampo ni la región entorrinal. El genotipo APOE de la paciente resultó ser  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (Graeber, 1998). Más tarde, en 2013 Muller y cols., publicaron que habían analizado el ADN de una sección histológica de las muestras originales de Auguste D, e identificaron una mutación en uno de los genes responsables de la EA autosómica dominante de inicio precoz (EOAD), localizada en el exón 6 del gen de la presenilina 1 (PSEN1) *consistente con los hallazgos clínicos y descubriendo la causa de esta enfermedad en este importante caso histórico* (Muller, 2013).

¡Eureka!, ¡caso cerrado!... pues no exactamente. Un año después Rupp y cols., informan que su intento de replicar y reproducir el hallazgo de Müller ha sido en vano y expresan: *nuestro análisis de secuenciación no validó la mutación informada y por tanto no apoyan el diag-*

nóstico de que Auguste D fuera portadora de una mutación de EOAD” (Rupp, 2014)<sup>2</sup>.

Pero volvamos a los tiempos de Alois y la forja de su epónimo por Kraepelin.

¿Qué había de original en el caso para que Kraepelin lo inmortalizara?<sup>3</sup>

*¿Fue su observación sobre las placas, los ovillos, la edad de inicio, los síntomas “focales” o sus combinaciones? (Berríos, 1990; Ramírez Bermúdez, 2012).*

<sup>2</sup> En conjunto, la repetibilidad y la reproducibilidad son fundamentos principales de las Ciencias Naturales. Replicar metódicamente un procedimiento y reproducir el resultado son pilares del método científico, desde Galileo y Francis Bacon en los orígenes del método a las fronteras de la investigación en el siglo XXI que, como afirma Karl Popper en **La lógica del descubrimiento científico**, *los sucesos únicos no reproducibles no tienen importancia para la ciencia*. Keohane K, Grace V. (2019). “What is “Alzheimer’s Disease”? The ‘Auguste D’ Case Re-opened”. *Cult Med Psychiatry*. 43:336-359.

<sup>3</sup> La enfermedad de Alzheimer sigue siendo un misterio, no sólo en términos de causalidad sino además a nivel ontológico. A la cuestión ¿existe realmente la “enfermedad” de Alzheimer?, Gaines y Whitehouse sostienen que la EA no es de hecho una enfermedad biológica natural, sino más bien una construcción social e histórica que se ha vuelto *cosificada en una fenómeno de enfermedad supuestamente distinto del envejecimiento normal (aunque problemático a veces. [...] Sugerimos que la EA aparece más como una formación discursiva que como una entidad patológica* (Gaines A, Whitehouse PJ. (2006). Building a Mystery: Alzheimer’s Disease, Mild Cognitive Impairment, and Beyond. *Philosophy Psychiatry and Psychology*. 13:61-74.

Respecto a las PS y los ONF, supuestamente, el principal logro de Alois Alzheimer fue descubrir nuevos marcadores patológicos para un concepto muy antiguo de demencia. Sin embargo, este hecho es difícil de aceptar porque ya en 1892, Paul Blocq y Georges Marinesco en el Hospital Salpêtrière de París, habían descrito la presencia de “nódulos de esclerosis neuroglial” en el cerebro de pacientes epilépticos de edad avanzada, descripción que se considera la primera reseña inequívoca de placas en el cerebro senescente. Más tarde, Emil Redlich trabajando en el Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Viena demostró la presencia de placas en el cerebro de dos pacientes con demencia senil ocho años antes que Alzheimer las describiera en su paciente. Redlich, utilizando una tinción rojo carmín informa de una extensa formación de placas en la corteza cerebral y describe estas estructuras como formadas por un núcleo de sustancia incierta junto con astrocitos y sus procesos (Savvaidou, 2016). Al microscopio se asemejaban a semillas de mijo, refiriéndose a ellas como “esclerosis miliar” o “placas”, término que Simchowicz matizó denominándolas “placas seniles” en 1911 (Ohri, 2015).

El mismo año que Alzheimer, Oskar Fischer, que trabajaba en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Praga, dirigido por Arnold Pick; publicó un estudio clinicopatológico de 16 casos de demencia senil, describiendo la presencia de placas en 12 y aportó la primera descripción de lo que hoy se conoce como la placa neurítica (Fischer, 1907). A diferencia de

Blocq, Marinesco y Redlich, Fischer no creía en un origen glial de las placas y llegó a la conclusión de que eran una característica específica de la demencia senil. El propio Alzheimer utilizará en sus comunicaciones el término placas de Redlich o de Fischer (Goedert, 2009).

Unos meses antes de la reunión de Tubingen, en junio de 1906, se había celebrado en Boston la Reunión de la Asociación Médico-Psicológica Americana, donde Solomon Carter Fuller (1872-1953), antiguo colaborador de Alzheimer, presentó su estudio en el que detalla alteraciones de las neurofibrillas en una serie de procesos, incluyendo tres casos de demencia senil. Todos sus pacientes presentaban además a nivel histológico lesiones vasculocerebrales (Pérez-Trullen, 2007). La comunicación fue publicada en abril de 1907 (Fuller, 1907), por ello; se ha sugerido que Fuller pudo haber sido el primero en describir los ONF. Sin embargo, a diferencia de Alzheimer, no describió *el engrosamiento anormal de las neurofibrillas*, ni mencionó su acumulación en el interior de las células nerviosas (Goedert, 2007).

A la vista de estos dudosos inicios, cabe preguntarse ¿por qué la enfermedad de Alzheimer llegó a alcanzar un estatus independiente?

Siguiendo al profesor Germán Berrios, podemos preguntarnos: *¿Era tal vez, la descripción de Alzheimer un nuevo síndrome clínico?*

A lo largo del siglo XIX eran bien conocidos los estados de deterioro cognitivo persistente que afectaban a personas ancianas y se acompañaban a menudo de delirios y alucinaciones, utilizándose el término “demencia” para designar cualquier estado de deterioro psicológico asociado a una enfermedad cerebral crónica.

Ya en 1845, Jean-Etienne Esquirol había realizado una descripción relativamente clara de la demencia senil, siendo las características clínicas muy similares a las de la demencia de Alzheimer (Goedert, 2007).

Previamente, en 1835, el médico y etnólogo británico James Cowles Prichard (1786-1848) había incluido en su *A Treatise on insanity and others disorders affecting the mind* un síndrome que denominó *incoherencia o demencia senil*. Su descripción de la primera fase de la enfermedad es impresionante, aunque ahora nos resulte tópica: *La primera etapa se caracteriza por el olvido de las impresiones recientes, mientras que la memoria retiene de manera comparativamente firme las ideas guardadas de tiempos pasados...<sup>4</sup>.*

<sup>4</sup>...la segunda etapa conlleva una total abolición de la capacidad de razonar y puede denominarse estado de irracionalidad. En el tercer grado, el individuo afectado es incapaz de comprender cualquier cosa que se le diga y puede designarse como estado de incomprensión. El cuarto grado conlleva la incapacidad de poder realizar actos voluntarios o instintivos... (pág. 89). Más adelante en el texto, se nos describe un caso: *La siguiente descripción de un caso de demencia senil servirá tal vez de ejemplo del estado de las facultades mentales de esta afección. A.M. de cerca de 70 años [...] nos dice que su memoria ha sufrido un deterioro gradual. Cuando se le pregunta sobre objetos o circunstancias presentes*

Prichard escribía esto 71 años antes que Alzheimer expusiera su caso clínico-patológico.

Aunque ya todos sabemos que Emil Kraepelin, director de la Real Clínica Psiquiátrica de Múnich, donde trabajó Alzheimer de 1903 a 1912, introdujo el epónimo en la 8ª edición de su libro de Psiquiatría, siguen siendo confusos los motivos por los que diferenció la EA y la demencia senil<sup>5</sup>.

---

*por lo general proporciona respuestas claras, pero rara vez puede acordarse de los que ha ocurrido poco tiempo antes. Media hora después de haber sido visitado por su médico, a quién conoce perfectamente, dice, si se le pregunta al respecto que no lo ha visto desde hace varios días...* (págs. 91-92). J.C Prichard. *A Treatise on insanity and others disorders affecting the mind*. London: Sherwood, Gilbert and Piper, 1835.

<sup>5</sup> La fuerza del concepto de enfermedad mental específica de la edad se debió probablemente a su arraigo en la consideración más amplia, expresada por primera vez por Hipócrates, según la cual *cada periodo de la vida es susceptible de padecer ciertas enfermedades*. A lo largo de los siglos, esta idea siguió siendo popular. Hipócrates dividió la vida en cuatro períodos correspondientes a las estaciones del año. El concepto de un periodo específico para la vejez, el senium, también tiene raíces antiguas. Para Hipócrates, el senium comenzaba a los sesenta y tres años, mientras que Avicena, Roger Bacon y la mayoría de otros autores clásicos, situaban la transición a los sesenta años. La extensión de la idea general de enfermedades específicas de la edad a las enfermedades psiquiátricas fue probablemente natural; Clouston afirmó en 1898 que *cada período tiene su propio tipo de trastornos psicológicos, al igual que tiene sus tipos especiales de enfermedad ordinaria*. El término demencia praecox reforzó este concepto (Beach TG, 1987).

En el texto menciona la edad temprana de los pacientes, las alteraciones del lenguaje, los signos focales y la demencia como principales características distintivas y definió la EA como una forma rara de demencia presenil.

El término *senium praecox* tuvo una gran arraigo y durante casi sesenta años se mantuvo el paradigma de que la EA era siempre una enfermedad presenil. Como sabemos, no fue sino hasta el inicio de la década de 1970 que se aceptó de forma generalizada que la mayoría de los pacientes con demencia senil definida clínicamente (inicio de la de la enfermedad después de los 65 años) presentaban en sus cerebros cambios patológicos similares que los pacientes con enfermedad de Alzheimer<sup>6</sup>. Como resultado, en lugar de cambiar el nombre de la enfermedad, se amplió significativamente el concepto de enfermedad de Alzheimer (Goedert, 2009).

Pudiera haber sido que la precocidad en el inicio de la enfermedad y su clínica unido a la sorprendente patología cortical en el cerebro de Auguste D., convencieran a Kraepelin de que la EA era totalmente distinta de la demencia senil (Goedert, 2007).

<sup>6</sup> En una reunión de la Sociedad Neurológica de Nueva York en 1916, James Ramsay Hunt se dirigió al presentador de un caso de "enfermedad de Alzheimer" solicitándole una explicación, ya que *le gustaría entender claramente si el ponente hacía alguna distinción entre la llamada enfermedad de Alzheimer y la demencia senil más allá de la magnitud patológica y la edad* (Berrios, 1990).

Entonces, ¿por qué omitió Kraepelin los síntomas no cognitivos como las alucinaciones y delirios en su descripción de la nueva enfermedad? Berrios sugiere que es posible que la creación de un nuevo paradigma centrado en los dominios cognitivos fuera más eficiente si se excluyeran los síntomas no cognitivos (Berrios, 1990). Durante el siglo XIX, se había establecido el paradigma cognitivo de la demencia como un proceso gradual que se estereotipó en términos de un trastorno irreversible de las funciones intelectuales.

Hasta donde se conoce Kraepelin nunca *demonstró* la independencia de la enfermedad en el sentido de ofrecer pruebas científicas adicionales; lo que hizo fue hacer valer su reputación y considerable poder académico a una de las dos interpretaciones de los datos del Alzheimer que él mismo había formulado creando un *dogma difícil de cambiar* (Berrios, 1990).

Pero lo más curioso es que cuando Kraepelin bautizó la enfermedad (es probable que terminara de escribir esa sección del Manual en 1909) basó su nosología en la autopsia de Auguste D y unos pocos casos adicionales descritos hasta finales de 1909 por Bonfiglio (1908, un caso), Sarteschi (1909, un caso) y Perusini (1909, dos casos), que resultaron ser bastantes diferentes entre sí, tanto por la edad de inicio de la enfermedad (51, 63, 67, 45 y 65 años) como por unos hallazgos de autopsia bastante indefinidos y con diferencias en la carga de placas y ovillos.

Interesa subrayar además, que el primer caso de Perusini (1909) (reportó cuatro en su artículo de 1909) es, de hecho, el primer caso de Alzheimer en el que algunos de los hallazgos originales han sido modificados (por ejemplo ya no se refieren los cambios arterioscleróticos en la descripción *postmortem*). Asimismo, el cuarto caso de Perusini (en el mismo artículo) fue el de Bonfiglio (1908) quien tituló su aportación original como *Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale*.

Es una cuestión histórica importante preguntarse por qué estos casos tuvieron que reescribirse. La respuesta es que, probablemente, en su departamento existía una gran presión para acumular pruebas a favor de la nueva *enfermedad* (Beach, 1987).

Esta presión debe considerarse en el contexto de la época.

Según el relato oficial de la EA, no hay dudas sobre que Alois Alzheimer hizo un auténtico descubrimiento que cambió el paradigma clínicopatológico de las demencias, y en este caso, Emil Kraepelin hizo un valioso reconocimiento de su trabajo y una contribución incuestionable a la medicina científica estabilizando el paradigma de una enfermedad cognitiva degenerativa libre de alteraciones vasculares.

Sin embargo, también se puede considerar un escenario alternativo, según el cual la formación y estabilización de tal paradigma no estaría puramente

relacionada con el descubrimiento científico. Ya ha sido comentada la *autoritas* del mentor, consideremos otros.

Así, se ha argumentado que la presión económica que soportaba el departamento de Kraepelin, necesitado de justificar la creación de un costoso laboratorio patológico en Múnich; pudo haber influido en la decisión de bautizar con tanta prisa una nueva enfermedad basada en el estudio de un solo caso, llegando a omitir características relevantes del mismo como los síntomas no cognitivos y las posibles anomalías vasculares, aspectos que habrían comprometido la validez del nuevo concepto.

Un motivo más documentado aduce que la rivalidad entre los departamentos de Emil Kraepelin y de Arnold Pick<sup>7</sup>, así como el deseo de prestigio para su escuela de neuropatología y neuropsiquiatría<sup>8</sup>, pudieron

<sup>7</sup> También habría que considerar tensiones históricas, políticas y culturales más amplias entre la hegemonía imperial alemana y el nacionalismo subalterno checo; e incluso tensiones sectarias latentes: Kraepelin y Alzheimer eran respectivamente protestante del norte de Alemania y católico del sur, mientras que Pick y Fischer eran judíos bohemios. Y esto era más que una rivalidad.

Kehoane K, Grace W (2019). What is 'Alzheimer's Disease'? The 'Auguste D' Case Re-opened. *Cult Med Psychiatry*. 43(2):336-359.

<sup>8</sup> Torack han invocado una supuesta rivalidad con Freud ya que el concepto orgánico de enfermedad mental se oponía frontalmente al concepto freudiano de psicoanálisis que considera la

tal vez también haber influido en Kraepelin para acuñar el epónimo como si las obras de otros médicos y patólogos anteriores o contemporáneos no hubiesen sido cruciales. Es muy probable que esta competencia entre las dos escuelas de neuropatología de Múnich y Praga, influyera en su decisión de separar la demencia presenil de la senil. Si la demencia presenil y la senil se consideraran una enfermedad caracterizada por placas seniles y ovillos neurofibrilares, podría haber surgido una rivalidad por el epónimo entre Alzheimer, Fuller y Fischer, que habían descrito ampliamente las placas seniles en pacientes con demencia senil. Kraepelin puso fin a la polémica en beneficio de su propia escuela. Apoya esta hipótesis el hecho que poco después de que Kraepelin denominara a la demencia presenil *enfermedad de Alzheimer*,

---

enfermedad mental como un conflicto entre lo consciente y lo inconsciente, una anomalía funcional sin relación con la fisiología cerebral, algo inaceptable para Kraepelin que como líder de la escuela orgánica de psiquiatría, sostenía que las enfermedades mentales deben tener una base orgánica y por lo tanto tener lesiones físicas demostrables en la autopsia. La escuela funcional, liderada por Freud, sostenía que sólo los factores psicológicos eran capaces de producir trastornos mentales. Torack RM (1979). Adult dementia: History, biopsy, pathology. *Neurosurgery* 4:434-442. *El abismo teórico que separaba a estos dos grandes hombres y el hecho de que Freud nunca renunció a sus inicios neurológicos; de hecho, creía que la psicología acabaría reduciéndose a la química y aceptaba el origen orgánico de la demencia, hacen bastante artificiosa esta supuesta rivalidad.*

este se convirtió en profesor titular de psiquiatría en la Universidad de Breslau (hoy Wroclaw) (Amaducci, 1986).

En todo caso, sin lugar a dudas, la paciencia y cuidadosas observaciones de Alois Alzheimer junto con su pasión por la neuropatología y las técnicas de tinción tisular (con la gran influencia de Franz Nissl y décadas de una joven tradición europea de neuropatología) fueron cruciales en la nueva comprensión de la demencia proveniente de la neuropsiquiatría alemana. Por otro lado, este conocimiento sólo fue posible con las observaciones originales de Beljadow, Redlich, Leri, Bianchi, Fisher, Fuller, Perusini y Bonfiglio.

Para concluir este capítulo analizaremos una de las más polémicas cuestiones que, desde su introducción en la clínica, ha suscitado la historia de la EA: ¿tiene la arteriosclerosis un papel causal en la enfermedad?

El debate sobre la presencia de cambios arterioscleróticos en el cerebro de Auguste, aún sigue vigente. Berrios sugiere que el documento original de Alzheimer es una prueba bibliográfica de que estos cambios fueron parte de la descripción patológica primaria, y como veremos más adelante Alzheimer tenía gran experiencia sobre esta patología. Por otra parte Maurer basa su argumento de que no debía haber cambios vasculares significativos en el hecho que Perusini,

reestudió el caso y no halló tales alteraciones arterióscleróticas<sup>9</sup>.

La confusión inicial sobre la naturaleza de la EA hasta su nominación se debió en parte al escaso número de casos, pero a finales de la década de 1920 ya se habían descrito suficientes casos para disponer de una perspectiva<sup>10</sup>.

Aunque la gran mayoría de ellos se incluían en el grupo de edad de 55-60 a., los autores aventuraron que la EA podría ser un síndrome resultante de más de un proceso etiológico, y si éste fuera el caso, no debería considerarse característico de un grupo etario concreto.

Así como la EA cayó en una controversia preexistente sobre el envejecimiento y la demencia, pronto se vio envuelta en la cuestión de si la demencia senil estaba causada por la arteriosclerosis cerebral.

<sup>9</sup> Es probable que Kraepelin prefiriera evitar ese debate en su anuncio de una nueva enfermedad y omitió la mención de estas alteraciones vasculares que posiblemente cambiaría toda la dirección del descubrimiento y por lo tanto complicaría la validación de su epónimo.

<sup>10</sup> Incluso D. Santiago Ramón y Cajal escribió un artículo sobre un caso de "dementia praecox" en 1926 probablemente en un paciente procedente del Sanatorio de Ciempozuelos, con cuyos médicos mantenía relaciones. García-Martin V et al. (2007) Cajal's Contributions to the Study of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 12: 161-174.

Durante todo el siglo XIX, la arterioesclerosis era un reconocido mecanismo patogénico. Jean Nötzli propuso en 1895 que la causa fundamental de la demencia senil era la arteriosclerosis cerebral y expuso en 1910 la opinión de que la atrofia cerebral se debía también a la arteriosclerosis. *El proceso de la enfermedad cerebral se considera puramente degenerativo y comparable a la arteriosclerosis...*

El caso emblemático de Alzheimer de 1907 mostraba cierta arteriosclerosis en los grandes vasos cerebrales, pero esto no se consideró importante desde el punto de vista etiológico. Sin embargo, en los casos posteriores se descubrió que varios tenían arteriosclerosis cerebral grave, y algunos autores llegaron a considerar que la EA, al igual que la demencia senil, se debía al trastorno vascular. Entre 1920 y 1947, el tratado de Osler *The Principles and Practice of Medicine* consideró la enfermedad de Alzheimer bajo el epígrafe *Arteriosclerosis senil*, a pesar de que se expresaron algunas reservas sobre la teoría arteriosclerótica de la demencia.

A pesar de las primeras dudas sobre la teoría arteriosclerótica de la demencia, el concepto se negaba a morir. Muchos médicos, y la mayoría de profanos, siguieron creyendo que la demencia senil estaba causada por el *endurecimiento de las arterias*. Fue principalmente como resultado de los paradigmáticos estudios de Tomlinson, Blessed y Roth, que la arteriosclerosis

fue rechazada como causa principal de la demencia (Beach TG, 1987), y se convertiría en un criterio de exclusión para el diagnóstico de la EA.

No podemos acabar este capítulo sin hacer mención al segundo caso publicado por Alzheimer (Alzheimer, 1911). En 1907, Johann F., ingresó en la sala del Dr. Alzheimer a la edad de 56 años con demencia. También él presentaba síntomas de olvido, desorientación e incapacidad para realizar tareas sencillas, síndrome clínico que fue complicándose hasta su muerte en 1910, y al igual que Auguste D. su cerebro mostraba extensos depósitos amiloides en la corteza cerebral pero no ONF, además de lesiones importantes de sustancia blanca (que hoy sabemos se asocian de forma característica con portadores de mutaciones autosómicas dominantes en la EA). Las secciones cerebrales de archivo de Auguste D. y Johann F. fueron redescubiertas en Alemania y el análisis molecular reveló que ambos eran homocigotos para la apolipoproteína  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (Graeber et al. 1997, Graeber et al. 1998). Pero la secuenciación genética del ADN extraído de la sección de tejido archirrival de Auguste D reveló que era portadora de una mutación en el gen PSEN1 que conduce a la sustitución del aminoácido Phe176Leu (Müller et al. 2013).

Y el análisis del pedigrí de Johann F insinuó que su trastorno de demencia posiblemente corría en su familia a través de una herencia autosómica dominante (Klunemann et al. 2002). Parece pues probable, que los casos originales descritos por Alzheimer eran formas familiares y no casos de EA esporádica que representa más del 95% de la enfermedad (Tse, 2016).

## EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO

*Así que, paradójicamente, cuantos más detalles científicos se han acumulado sobre la enfermedad de Alzheimer, más esquivada se ha vuelto la “enfermedad”. En un esfuerzo por hacer de ella una entidad aparte, sus creadores pudieron haber estrechado indebidamente sus límites clínicos, y así los investigadores actuales están atrapados en un círculo vicioso y sólo encuentran lo que ellos mismos pusieron allí en primer lugar.*

Germán Berrios, *Alzheimer and the dementias (Eponymists in Medicine)*, London 1991.

*Kraepelin fue responsable de la formación de un estereotipo científico difícil de integrar con la actual complejidad molecular, genética, patológica y la heterogeneidad clínica de la enfermedad.*

Jesús Ramírez-Bermúdez, 2012.

La enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un problema nosológico: la etiqueta diagnóstica del término es polisémica y cada significado representa un modelo que connota algún aspecto de la enfermedad (Knopman, 2019)

Con los estudios de Roth, Tomlinson y Blessed se inicia la modernidad de la EA y las distintas conceptualizaciones de la misma como entidad clínicopatológica,

patobiológica, clínicobiológica o simplemente biológica.

El modelo *clínicopatológico* cristalizó en 1984 con el término diagnóstico “EA probable” que integraba un síndrome clínico caracterizado por una alteración de la memoria invariablemente vinculada a una díada patológica (placas neuríticas o seniles compuestas por  $\beta$ -amiloide y ONF compuestos de proteína tau fosforilada), (McKhan, 1984). Se establecieron unos criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad que fue adoptado de forma universal por la comunidad científica. Esta definición y terminología era bastante similar a la del DSM-III-R que incluía el término “demencia degenerativa tipo Alzheimer”.

Básicamente, la EA se definía como una entidad clínicopatológica lo que significaba que, si una persona presentaba de forma gradual un trastorno cognitivo, normalmente con afectación de la memoria, que provocaba una pérdida de función para las actividades cotidianas, se consideraba que la persona padecía demencia. Una vez descartados otros procesos se le asignaba la etiqueta de “EA probable”. El trastorno sólo podía etiquetarse como *definitivo* cuando a la persona se le practicaba una autopsia y, en el examen *postmortem*, el cerebro mostraba las lesiones características. Entonces el cuadro clínico y la patología definían la enfermedad (Petersen, 2018).

El diagnóstico de *EA probable* se basaba casi exclusivamente en datos clínicos y semiológicos y excluía

explícitamente a los pacientes que presentaban pruebas evidentes de enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades neurodegenerativas, favoreciendo la creencia de que el diagnóstico de EA era de exclusión. La esencia de este modelo implicaba en consecuencia, que cualquier demencia sin alternativa diagnóstica obvia era una EA.

No obstante, los autores del documento de 1984 fueron explícitos en su nomenclatura al señalar que la asignación de etiología era provisional, de ahí el modificador *probable*, limitando el término EA *definitiva* a los casos con confirmación en la autopsia. Pasaron años antes de que estudios clínico-neuropatológicos rigurosos demostraran que el diagnóstico clínico de EA probable estaba, de hecho, a menudo asociado con las marcas patológicas de la enfermedad.

Pero con una sensibilidad de alrededor del 81% y especificidad de alrededor del 70%, la correlación clínico-patológica distaba mucho de ser ideal (Beach, 2012).

Además, un estudio clínicopatológico fundamental mostró que aunque el valor predictivo positivo del diagnóstico clínico de demencia por EA era elevado (81%), esta cifra contenía una falacia al incluir casos en los que la enfermedad de Alzheimer coexiste con otras enfermedades que afectan a la cognición (más del 50%) y un sesgo de verificación ya que los estudios que comunican estas cifras excluían los casos sin necropsia (Bowler, 1998).

También se hizo evidente otro desafío para la sensibilidad del diagnóstico de “EA probable” al reconocerse que varios síndromes no amnésicos se asociaban a patología tipo alzheimer tales como las variantes visual, logopénica o disejcutiva de la enfermedad.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, resulta incuestionable que el modelo diagnóstico *EA probable* se alejaba de ser ideal en términos de sensibilidad y especificidad en entornos epidemiológicos, clínicos o de investigación.

El modelo *biopatológico* surge con el reconocimiento de la coexistencia de múltiples patologías en las personas con demencia, y en consecuencia la inclusión del estado clínico como parte de un diagnóstico neuropatológico no podía limitarse a la EA. La comunidad neuropatológica adoptó una nueva definición de EA en 1997 basada únicamente en la patobiología, es decir, la combinación de un nivel sustancial de placas neuríticas y patología ONF observada en exámenes *postmortem* (Schneider, 2007).

El modelo clínicopatológico se mantuvo durante más de dos décadas, hasta que en 2007 fue revisado por un grupo de clínicos e investigadores reunidos bajo la denominación *International Working Group* (IWG) que ofrecieron una alternativa *clínicobiológica* para el diagnóstico de la EA aplicable en un marco de investigación (Dubois, 2007). Esta nueva conceptualización fue el resultado del esclarecimiento progresivo de las bases biológicas de la EA, lo que permitió una comprensión sin precedentes del proceso mórbido. Este modelo

implicaba la introducción de biomarcadores en el entramado diagnóstico de la EA<sup>11</sup>.

Desde 1990 grupos de investigadores escandinavos que medían en el líquido cefalorraquídeo (LCR) las marcas fisiopatológicas de la EA sugerían un patrón en el que, en comparación con controles, los sujetos con EA presentaban unos niveles disminuidos del péptido A $\beta$ 42 y un aumento de proteínas tau total y tau fosforilada. Estos datos, si bien aún no normalizados, se han reproducido por numerosos grupos. Veinte años después de los criterios clínicopatológicos se produce un cambio de paradigma que se inicia al demostrarse la utilidad del radioligando <sup>C11</sup>PET, compuesto B de Pittsburgh (PiB), para identificar placas amiloides en personas vivas.

El panorama cambió radicalmente, puesto que los clínicos ya no tenían que realizar una punción lumbar ni esperar a una autopsia para identificar la presencia de amiloide.

Lo que hizo el IWG fue adaptar el modelo clínico-patológico a la era de los biomarcadores. El fenotipo clínico ya no se describe en términos excluyentes, sino que puede caracterizarse de forma más definida. Esto fue lo que propuso el IWG con la publicación de sus sucesivos criterios de investigación para el diagnóstico de la EA (Dubois, 2014).

<sup>11</sup>Indicadores biológicos que puede medirse y cuya presencia, intensidad o modificación denota cambios estructurales y/o moleculares relacionados con un proceso patológico.

En paralelo al IWG, otro grupo con representación internacional convocado por el *National Institute of Aging* (NIA) y la *Alzheimer's Association* intentó integrar también los biomarcadores *premortem* en la formulación diagnóstica de la EA para personas sintomáticas o no. Las diversas comisiones del grupo propusieron un esquema diagnóstico que separaba la demencia de la EA desde el punto de vista de su definición, y adoptaron la mayoría de las características clínicas básicas del diagnóstico de la EA probable según los criterios de 1984. El enfoque de la NIA-AA de 2011 mantuvo el concepto de EA como una entidad clinicopatológica, al tiempo que utilizaba la presencia de biomarcadores amiloideos anormales o biomarcadores de neurodegeneración anormales para añadir certeza al vínculo clinicopatológico (Kponman, 2019)<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> En 2013, los criterios del DSM-5 para los trastornos cognitivos adquiridos, rompiendo con las formulaciones anteriores del DSM, separaron el diagnóstico del deterioro cognitivo del diagnóstico de su etiología. El DSM-5 fue probablemente el primero en reclamar la separación del síndrome clínico de la asignación de la EA como etiqueta diagnóstica. El DSM-5 ha modificado sustancialmente sus criterios con respecto a la versión anterior. Al ser una clasificación de enfermedades tampoco incluye los estadios preclínicos, pero sí contempla un estadio patológico predemencia al estilo del deterioro cognitivo leve de Petersen (Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*.56:303-308).

El **modelo biológico**, cuyo fundamento radica en considerar la EA como un proceso ininterrumpido, que incluye diferentes fases: preclínica y prodrómica que pueden preceder hasta tres décadas el desarrollo de la demencia; se inicia con el marco propuesto por Jack y cols., quienes diseñaron un cronograma evolutivo de los biomarcadores de la EA en sus relaciones entre sí y con la aparición y progresión de los síntomas clínicos (Jack, 2010). El modelo propuesto inicialmente relacionaba el estadio de la enfermedad con sus biomarcadores. En este proceso que se iniciaría aun siendo los sujetos cognitivamente normales, los primeros biomarcadores que se volverían anormales serían los de  $A\beta$  y tras un intervalo temporal variable de un sujeto a otro se volverían anormales los biomarcadores de neurodegeneración, lo que se correlacionaría con la gravedad de los síntomas clínicos. Este modelo se matizó dos años después con el reconocimiento de que las dos principales proteopatías subyacentes a los cambios en los biomarcadores de la EA, el  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y la tau, podrían

---

Se introduce el concepto de ‘trastorno neurocognitivo’, que ocupa el lugar de los ‘trastornos mentales orgánicos’ de ediciones anteriores. Así, los trastornos neurocognitivos se dividirán en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. El trastorno neurocognitivo mayor y el menor se diferencian en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.

iniciarse de forma independiente en la EA esporádica (Jack, 2013)<sup>13</sup>.

Ello dio lugar a un marco conceptual aplicable en investigación en el que la EA se define por sus procesos patológicos subyacentes que pueden documentarse bien *posmortem* o *in vivo* mediante biomarcadores. El marco se centra en el diagnóstico de la EA mediante biomarcadores en personas vivas y desplaza la definición de EA de un constructo sindrómico hacia un constructo biológico. Este modelo es agnóstico respecto a las consecuencias clínicas de la enfermedad (es decir no tiene en cuenta la presencia o no de síntomas o signos). Los biomarcadores se agrupan tres categorías: depósito de  $\beta$ -amiloide, tau patológico y neurodege-

<sup>13</sup> El modelo biológico propuesto por Jack fue matizado por un estudio basado en un análisis multifactorial de diversas patologías en sujetos sanos y con EA de inicio tardío (LOAD). La conclusión de este estudio fue que la desregulación vascular, es la patología cerebral más precoz e intensamente asociada con la LOAD, proponiendo la siguiente secuencia de acontecimientos: (a) desregulación vascular inicial, (b) deposición de  $A\beta$ , (c) disfunción metabólica, (d) deterioro funcional, y (e) atrofia cortical. No obstante reconocen que dados los umbrales de detección, el orden exacto de las patologías no es seguro, si bien el análisis “sugieren claramente que la desregulación vascular intracerebral es un acontecimiento patológico temprano durante el desarrollo de la enfermedad”. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC. (2016). Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer’s disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun.* 7:11934.

neración creándose así un sistema ATN, que clasifica a los individuos según la presencia de los biomarcadores que trazan las características fisiopatológicas centrales de la EA, a recordar, la vía amiloide ( $A\beta$ ), la fisiopatología mediada por tau (T) y la neurodegeneración (N), (Knopman , 2019).

Las limitaciones que supone este modelo, *verbi gratia* la incertidumbre del modelo patogénico de la EA, el valor umbral de los biomarcadores, su baja precisión predictiva, la dificultad de clasificación de sujetos cognitivamente normales con biomarcadores positivos y la presencia de otras patologías han sido revisadas en la últimas, quizás no definitivas recomendaciones del IWG, ahora ya aplicables al diagnóstico clínico de la EA (Dubois, 2021).

Irónicamente, la disponibilidad de biomarcadores *antemortem* ha ampliado el reconocimiento de otras patologías relevantes para el deterioro cognitivo. Así sujetos con  $\beta$ -amiloide anormal pero sin elevaciones en los biomarcadores tau podría ser que tuvieran enfermedad cerebrovascular arteriosclerótica u otras patologías.

Aunque los autores del constructo ATN lo consideran una etiqueta flexible en el sentido de que podrían añadirse nuevos biomarcadores a los tres grupos existentes cuando estén disponibles (ATXN) (Jack, 2018), el constructo fue criticado rotundamente por ignorar el papel de la disfunción o la patología vascular como

un acontecimiento precoz e importante en la fisiopatología de la EA (Sweeney, 2019).

En una especie de proceso infinito, durante la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer, celebrada en julio de 2023 en Ámsterdam, Clifford Jack propuso actualizaciones del actual sistema ATN. El nuevo borrador de criterios mantiene el amiloide (A) y la tau (T) como biomarcadores principales para el diagnóstico y la estadificación, pero relegan el marcador de neurodegeneración (N) a un segundo plano junto a la inflamación (I), reconociendo su contribución como reacciones inespecíficas porque se dan en otras muchas enfermedades neurodegenerativas. Los biomarcadores (N) validados incluyen los neurofilamentos (NfL), RM volumétrica y <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG PET; (I) sólo tiene por ahora como biomarcador la proteína ácido fibrilar glial (GFAP).

Por último, los criterios especifican marcadores de copatología. Los principales son el daño vascular (V) y la  $\alpha$ -sinucleína (S). Para el primero, los marcadores incluyen la presencia en RM cerebral de hiperintensidades de sustancia blanca, espacios perivasculares ensanchados e infartos. En cuanto a la segunda, se están realizando ensayos de amplificación de semillas de  $\alpha$ -sinucleína en muestras de LCR. Todavía no existen marcadores para los depósitos de TDP-43, otra copatología común.

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/revised-again-alzheimers-diagnostic-criteria-get-another-makeover>

Los médicos necesitaremos paciencia, pericia y con seguridad técnicas de inteligencia artificial<sup>14</sup> ante un hipotético conjunto completo de biomarcadores AT-NIVS para determinar que patología particular en un paciente determinado está impulsando el síndrome clínico de esa persona.

<i>Biomarcador</i>	<i>Fluido (LCR o plasma)</i>	<i>Imagen</i>
<b>Primarios</b>		
A (proteinopatía amiloide)	Cociente Aβ <sub>42</sub> / Aβ <sub>40</sub>	PET amiloide
T (proteinopatía tau)	p-tau 181, p-tau 217	PET tau
<b>Biomarcadores inespecíficos</b>		
N (daño, disfunción o degeneración del neuropilo)	NfI	RMN cerebral. PET- <sup>18</sup> FDG
I (inflamación, astrogliosis)	GAFP	
<b>Biomarcadores de copatología</b>		
V (daño vascular)		HSB, microinfartos, infartos Espacios perivasculares dilatados
S (α-sinucleína)	αSyn-SAA	

*Del constructo ATN al ATNIVS.*

<sup>14</sup> El campo de la neurología cognitiva y las demencias se enfrenta a múltiples retos, incluyendo la necesidad de realizar un diagnóstico lo más precoz y certero posible, y de encontrar tratamientos eficaces. Las técnicas de inteligencia artificial representan una metodología relevante con múltiples aplicaciones en el campo de la neurología cognitiva. Su implementación probablemente contribuirá de forma decisiva en la mejora diagnóstica, la búsqueda de tratamientos y el avance hacia una medicina de precisión. Matias-Guiu JA (2023). Inteligencia artificial en deterioro cognitivo y demencias. *Kranion*.18:52-56.

El 12 de enero de 2024, la FDA aprobó BrainSee, una plataforma de software impulsada por IA que utiliza datos de resonancia magnética, junto con puntuaciones de pruebas cognitivas rutinarias, para predecir la probabilidad de que una persona con deterioro cognitivo leve desarrolle demencia por EA en un plazo de cinco años.



## LA HIPÓTESIS CANÓNICA

*La ciencia debe comenzar con mitos, y con la crítica de los mitos...*

*...No nos interesa establecer teorías científicas como seguras, o ciertas, o probables... sólo nos interesa criticarlas y ponerlas a prueba, con la esperanza de descubrir en qué nos equivocamos...*

Karl Popper, *Conjectures and Refutations*, 1963

*Felix qui potuit rerum cognoscere causas.*

Virgilio, *Georgica* 2, 490.

La búsqueda del origen de la EA tiene cierto paralelismo con la búsqueda de las fuentes del Nilo, uno de los enigmas geográficos que estaba sin resolver en la época de la exploración científica del planeta. A las fuentes del Nilo, a las supuestas fuentes del Nilo, había llegado primero el jesuita español Pedro Páez Jaramillo en 1618, pero fueron los hermanos Antoine y Arnaud d'Abbadie, que arribaron el 19 de enero de 1847; los que escribieron cartas a las academias científicas y a las autoridades de París para comunicar su descubrimiento, y a su regreso recibieron medallas, fiestas y honores. Duró poco. Otros exploradores, sobre todo

los británicos, cuestionaron la reivindicación de los Abbadie. Lo que aquellos habían descubierto eran las fuentes del Nilo Azul, lo cual no carecía de interés; pero el Nilo Azul no es sino un afluente del Nilo. A mediados del siglo XIX los británicos Richard F. Burton y John Speke protagonizaron una fascinante aventura en el corazón de África intentando hallar la ubicación exacta del nacimiento del Nilo, hito alcanzado por Speke en 1862 al ubicar la cabecera del río en las cataratas Ripon una de las salidas naturales del lago Victoria.

Cerca de 80 años después de la descripción de las marcas neuropatológicas de la EA, se identificaron sus componentes moleculares. En 1984, George G. Glenner y su grupo de la Universidad de San Diego, demostraron que el principal componente de las PS y de la angiopatía cerebral  $\beta$ -amiloide (CAA-A $\beta$ ) era el  $\beta$ -amiloide (Genner, 1984). Al mismo tiempo, y por varios grupos a la vez, se identificaron las isoformas anómalas 3R y 4R que componen los filamentos helicoidales apareados de la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) como el principal componente de los ONF (Ferrer, 2023).

Entre 1991 y 1995 la británica *Nature* y la americana *Science* publicaban simultáneamente que en aproximadamente el 10%-15% de los casos de EA familiar de inicio precoz (EOAD), que suponen entre el 1% y el 5% del total de casos de la EA; las causas eran mutaciones monogénicas que afectan a la proteína precursora del

$\beta$ -amiloide (APP), cromosoma 21; PSEN1, cromosoma 14 o presenilina2 (PSEN2), cromosoma 1. Estas moléculas codifican proteínas de membrana, y todas están implicadas en la producción de A $\beta$  a través de la escisión de APP por la acción combinada de  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. Sin embargo, las mutaciones de MAPT no causan EA.

Estos hallazgos condujeron a que en 1992, Sir John Hardy y Gerald Higgins<sup>15</sup> escribieran, el documento más influyente de la investigación contemporánea sobre la EA, mérito atribuible a su precisión epistemológica, claridad y brevedad (apenas dos páginas).

Su artículo titulado *Enfermedad de Alzheimer: la hipótesis de la cascada amiloide* (HCA), fue publicado en *Science*. Ha sido citado cerca de 9000 veces en Google Scholar hasta marzo de 2024 y es en parte responsable del predominio de la estrategia terapéutica de eliminación del amiloide en la investigación clínica de la EA y de sus modestos resultados (la industria farmacéutica es ambiciosa pero tiene mala memoria).

La hipótesis formula el concepto de que la producción de fibrillas A $\beta$  es la fuerza impulsora primaria de

<sup>15</sup> Higgins, cuya publicación de un modelo de ratón transgénico en *Nature* 1991; 354(6353):476-8, que podría considerarse la inspiración de la hipótesis amiloide; fue retirada al comprobarse el fraude del modelo y supuso el fin de la carrera científica del autor que se reinventó como CEO de las carreras de coches NASCAR (Hardy J. (2006). *J Alzheimers Dis.* 9 (3 Suppl):151-3).

la enfermedad y que la formación de ONF y la progresión de la EA son eventos secundarios. Su *narratio* fue como sigue: *Nuestra hipótesis es que el depósito de la proteína  $\beta$ -amiloide, el principal componente de las placas, es el agente causante de la patología del Alzheimer y que los ONF, la pérdida celular, el daño vascular y la demencia son consecuencia directa de este depósito* (Hardy & Higgins, 1992).

Esta hipótesis sustentaría el marco conceptual del modelo biológico inicial para el diagnóstico de la EA (Jack, 2010).

Pero a lo largo de la década de los años 90, el análisis sistemático *postmortem* de las PS y los ONF en cerebros de individuos con y sin demencia mostraron como se distribuyen y progresan estas lesiones con la edad, concluyendo que había diferencias entre ambas. Los ONF se identificaban en regiones cerebrales específicas ya en personas jóvenes de veinte años. El número de ONF aumenta con la edad y afecta al 85% de los seres humanos a los 65 años, y alrededor del 98% de los individuos tienen ONF a los 80 años. Por el contrario, sólo alrededor del 30% tienen PS a los 65 años y en torno al 60% por encima de los 80 (Braak & Braak, 1991, 1995, Braak, 2011).

La discordancia temporo-espacial entre las ONF y las PS es intuitivamente poco coherente con la HCA en el envejecimiento cerebral y la LOAD. Considerando además la importancia de las asociación entre tau, neurodegeneración y deterioro cognitivo, algunos investigadores propusieron la *hipótesis tauista* sugiriendo que

el factor desencadenante de la patogénesis de la EA era tau y no el depósito de  $\beta$ -amiloide. Más adelante, en la década de 2010 las dos corrientes  $\beta$ -amiloidistas y tauistas sellarían un acuerdo al reconocer que la proteïnopatía dual subyacente de la EA podría iniciarse de forma independiente en la LOAD y que ambas patologías podrían ser sinérgicas (Jagust, 2023).

Entonces, Clifford Jack modificó el modelo biológico de la enfermedad (Jack, 2013).

Y en consonancia con la evidencia procedente de la neuropatología se acuñó el término taupatía primaria relacionada con la edad (PART) para designar los casos con ONF sin evidencia de placas  $\beta$ -amiloide (Crary, 2014).

La HCA, a la manera de un velero gobernado por un patrón experimentado tuvo que adaptar su rumbo al rolar del viento. En esencia la hipótesis original era un modelo para las formas familiares de la EOAD, no ocupándose de describir ni explicar el 95% de los casos esporádicos tardíos<sup>16</sup>.

Veinticinco años después de ser proclamada, la hipótesis se ajustó al conocimiento disponible, subrayando

<sup>16</sup> Sin embargo se ha demostrado que las formas esporádicas de inicio tardío de la EA comparten similitudes a nivel de biomarcadores con estas formas genéticas, lo que sugiere un proceso fisiopatológico similar. Morris JC, Weiner M, Xiong C, et al. (2022). Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer's disease share a common in vivo pathophysiology. *Brain*. 145: 3594–607.

la certeza convincente de que en la LOAD, la dishomeostasis de A $\beta$  es el origen de la alteración de otras proteínas y diversos tipos de células, lo que contribuye al desarrollo del fenotipo clínico de la EA (Selkoe & Hardy, 2016).

La versión actualizada de la HCA difiere en varios aspectos de la original al considerar no ya a las placas observadas al microscopio sino a los oligómeros solubles de A $\beta$  como causa del daño neuronal y contemplar el papel de los factores de riesgo que modulan la penetrancia, por ejemplo, la APOE y las interacciones A $\beta$ -tau (Lee, 2022).

El péptido A $\beta$ , da lugar a las PS a través de un proceso denominado amiloidogénesis, el cual incluye la agregación de monómeros del péptido, en oligómeros solubles y protofibrillas hasta formar un agregado fibrilar estable e insoluble que se ensambla y se deposita formando las placas amiloides que caracterizan histológicamente la enfermedad<sup>17</sup>.

<sup>17</sup> Se cree que la transición de monómeros de A $\beta$  a placas es un proceso dinámico y reversible, ya que la reducción de los niveles de A $\beta$  soluble puede cambiar el equilibrio y llevar a la disolución de la placa. Según esta convicción, los anticuerpos dirigidos frente a A $\beta$  tienen como objetivo unirse al péptido y promover la eliminación inmunomediada. Dependiendo del epítipo del antígeno al que se dirijan, difiere la forma de A $\beta$  unida por el anticuerpo. Dado que la secuencia N-terminal de A $\beta$  queda expuesta tras la agregación, los anticuerpos dirigidos al epítipo en esta región pueden unirse teóricamente a todas las formas de A $\beta$  (incluidos monómeros, oligómeros, protofibrillas y fibrillas amiloides). Dicho esto, la región central y C-terminal están ocultas

Durante décadas, la inducción de citotoxicidad se atribuyó predominantemente a las fibrillas de A $\beta$ ; sin embargo, se ha demostrado que los ensamblajes inestables y transitorios, denominados oligómeros, son la forma más tóxica y patogénica de A $\beta$  (Cline, 2018)<sup>18</sup>.

Los factores genéticos juegan un papel modulador en la génesis de la EA esporádica de aparición tardía. El polimorfismo APOE $\epsilon$ 4 es conocido como el factor de riesgo genético más común para la EA esporádica, siendo portadores el 15% de los caucásicos. Aunque

---

dentro de los agregados, lo que implica que los anticuerpos dirigidos a estas regiones se unan principalmente a los monómeros de A $\beta$ . Lu D, Dúo F, Guao J. (2023). Development of amyloid beta-directed antibodies against Alzheimer's disease: Twists and turns. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 17:440-444.

<sup>18</sup> La hipótesis de los oligómeros también genera problemas (Fessel J. (2018). Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 33:e14-21. Además, toxicidad no implica necesariamente patogenicidad según el principio de Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim aka Paracelso que reza "Dosis sola facit venenum" (la dosis hace el veneno").

A mediados de 2023 se produjo una gran conmoción en el campo de la EA tras las acusaciones de que en un artículo seminal sobre oligómeros publicado en 2006 (y ya retirado) se habían utilizado imágenes falsificadas de oligómeros Ab56 (las bandas de proteínas en los western-blot publicadas parecían estar duplicadas). El grupo afirmaba haber descubierto un nuevo oligómero, la "estrella beta amiloide 56" (Ab56), aislado de un modelo de ratón transgénico e inyectado en ratas, que posteriormente desarrollaron déficits de memoria, un rasgo. Con más de 2.000 citas sólo de esta investigación, los científicos creyeron que se había

APOE $\epsilon$ 4 no es necesario ni suficiente para el desarrollo de la EA, tener una o dos copias del alelo APOE $\epsilon$ 4 aumenta el riesgo de EA de aparición tardía entre 3 y 12 veces, respectivamente. APOE $\epsilon$ 4 exacerba la hiperfosforilización de tau e influye en la eliminación y depósito de A $\beta$  (Patel, 2024).

Curiosamente, APOE $\epsilon$ 4 es un alelo exclusivamente humano y el más ancestral. Su aparición en la evolución marca el espectacular aumento de la esperanza de vida humana<sup>19</sup>. Por el contrario, el alelo humano APOE $\epsilon$ 3 parece ser neutro con respecto al riesgo de EA, y su mutación surgió mucho más tarde en la evolución humana; su frecuencia aumentó progresivamente, y actualmente el 75% de los caucásicos son portadores. El alelo APOE $\epsilon$ 2 confiere un menor riesgo

---

descubierto una diana evidente para el tratamiento. El descubrimiento de este oligómero adicional hizo que pareciera obvio que la acumulación de amiloide provocaba una cascada de señales y daños neuronales que, en última instancia, causaban la EA y otras demencias relacionadas. Si esta especie de oligómero era, de hecho, la causa de la pérdida de memoria, la inhibición o degradación de la proteína podría prevenir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los experimentos de confirmación nunca han podido observar esta especie de en ratones ni incluso en fluidos o tejidos humanos. Osborne OM, Naranjo O, Heckmann BL, Derek Dykxhoorn D, Michal Toborek M. (2023). Anti-amyloid: an antibody to cure Alzheimer's or an attitude. *IScience*. 26: 107461.

<sup>19</sup>Para una revisión véase Raichlen DA, Alexander GE. (2014). Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan. *Trends Neurosci*. 37:247-55.

en relación con el alelo común APOEε3<sup>20</sup> (Verghese, 2011).

Hay pruebas sólidas procedentes de la investigación clínica y básica que sugieren que una de las principales vías por las que APOEε4 aumenta el riesgo de EA consiste en aumentar el acúmulo precoz de Aβ y tau en el cerebro de sus portadores. Sin embargo el número de vías dependientes e independientes de estas proteínas que se sabe están moduladas diferencialmente por las isoformas APOE es cada vez mayor. Por ejemplo, APOEε4 es patogénico o muestra una eficiencia reducida en múltiples vías homeostáticas cerebrales, como el transporte de lípidos, la integridad y

<sup>20</sup> ¿Por qué la selección natural no ha sustituido completamente el alelo APOEε4 por los alelos APOEε3 o APOEε2, más beneficiosos para la salud y que incluso parecen reducir el riesgo de EA?

Existen varias explicaciones posibles. Por ejemplo, se supone que los alelos que son perjudiciales para la salud en edades avanzadas podrían persistir en las poblaciones porque confieren, mediante pleiotropía antagonista, algún beneficio a los individuos más jóvenes. La ApoE es un importante proveedor del precursor del colesterol para la producción de estrógenos y progesterona. Según un estudio reciente, las mujeres portadoras de al menos un alelo ApoE4 tienen niveles significativamente más altos de progesterona luteínica media que las mujeres portadoras únicamente de alelos APOEε2 o APOEε3. Por tanto, la APOEε4 podría ser ventajosa en relación con la fertilidad y, por tanto, en el rendimiento reproductivo. Nehls M. (2016). Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy. *Journal of Molecular Psychiatry*. 4:3.

plasticidad sinápticas, el metabolismo de la glucosa y la función cerebrovascular (Yamazaki, 2019).

Uno de los mecanismos por los que APOE $\epsilon$ 4 contribuye al riesgo de EA, al menos en parte, es la regular la eliminación de compuestos de A $\beta$  solubles. Estudios recientes han sugerido que la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) es un biomarcador precoz de disfunción cognitiva humana. El principal gen de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer conduce a la aceleración de la ruptura de la BHE y a la degeneración de los pericitos capilares cerebrales que mantienen la integridad de la misma. Sin embargo, se desconoce en gran medida si los efectos cerebrovasculares de APOE4 contribuyen al deterioro cognitivo. Un estudio actual, ha demostrado que los portadores de APOE4 ( $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 y  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4) se distinguen de los no portadores ( $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3) por la ruptura de la barrera hematoencefálica en el hipocampo y el lóbulo temporal medio. Este hallazgo que era evidente en los portadores de APOE4 sin deterioro cognitivo, resultaba más grave en aquellos con deterioro cognitivo, pero no se relacionaba con las mediciones de patología de A $\beta$  o tau en LCR o tomografía por emisión de positrones (PET). Estos hallazgos permiten concluir a los autores que la disfunción de la BHE podría explicar por qué los portadores de APOE4 son susceptibles a la enfermedad de Alzheimer (Montagne, 2020).

Los vasos sanguíneos del cerebro aportan nutrientes esenciales y eliminan los productos de desecho me-

tabólicos. Aunque el cerebro humano sólo representa el 2% de la masa corporal total, consume el 20% del suministro de oxígeno y glucosa del organismo. La regulación adecuada del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es fundamental para la salud y la supervivencia del cerebro. La unidad neurovascular (UNV) regula con precisión el FSC para garantizar que se satisfagan las demandas del cerebro. La UNV se compone de varios tipos celulares, incluyendo el endotelio y los pericitos, las células musculares lisas, la glía y las neuronas. La BHE es una parte de la UNV que impide la entrada incontrolada de productos derivados de la sangre y agentes patógenos en el cerebro, y media en el intercambio de moléculas dentro y fuera del parénquima cerebral mediante un sistema de transporte especializado y específico para cada sustrato.

La UNV en conjunto con el sistema glinfático<sup>21</sup>, son los guardianes de la homeostasis cerebral (Natale, 2021).

<sup>21</sup> Se pensaba que el sistema nervioso central no contaba con sistema linfático. Recientemente se ha demostrado la existencia de un auténtico sistema linfático cerebral, denominado sistema glinfático, constituido por los espacios paravasculares arteriales y venosos y linfáticos dúrales, encargado de limpiar el espacio intersticial cerebral. La proteína acuaporina-4, localizada en los pies astrocitarios opuestos a los espacios paravasculares, juega un papel crucial en la eliminación de moléculas de desecho, tales como la proteína beta-amiloide o la tau. El sistema glinfático se

La cada vez más evidente contribución de la disfunción cerebrovascular a la demencia y la EA sostiene la *Two-hits vascular hypothesis*, hipótesis vascular de los dos golpes de la EA. Esta proclama que el daño cerebrovascular (“primer golpe”) supone el insulto inicial que es autosuficiente para iniciar la lesión neuronal y la neurodegeneración, pero también puede promover la acumulación de la toxina A $\beta$  de Alzheimer en el cerebro (“segundo golpe”).

---

activa durante el sueño, sobre todo durante la fase de ondas lentas, con el ejercicio físico y se deteriora con el envejecimiento. Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. (2020). El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades del sistema nervioso. *Med Clin*.156:339-343.

Los efectos de la privación aguda de sueño sobre el aclaramiento de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) en el cerebro humano se han documentado mediante PET de amiloide para medir la carga cerebral de A $\beta$  en 20 controles sanos examinados tras una noche de sueño reparador (basal) y después de una noche de privación de sueño, demostrándose que una noche de privación de sueño, en relación con la base, dio lugar a un aumento significativo de la carga de A $\beta$  en el hipocampo derecho y el tálamo. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. (2018).  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *PNAS*. 115 (17) 4483-4488

Los resultados de un reciente metaanálisis revelaron que los niveles más altos de AB cerebral (ratios AB42/40 más bajos) estaban relacionados con duraciones de sueño más cortas, lo que subraya la importancia del tiempo total de sueño para favorecer la eliminación de AB durante el sueño de ondas lentas. Harenbrock J, Holling H, Reid G, Koychev I. (2023). A meta-analysis of the relationship between sleep and  $\beta$ -Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. 9: 100168.

La alteración cerebrovascular, incluida la ruptura de la BHE y las reducciones del flujo sanguíneo cerebral, pueden conducir a la acumulación de moléculas circulantes neurotóxicas (por ejemplo, trombina, plasminógeno, fibrinógeno) y a la hipoperfusión en el cerebro, respectivamente, pudiendo inducir directamente la lesión neuronal. La disfunción vascular también puede influir en la vía amiloidogénica al disminuir el aclaramiento de  $A\beta$  y aumentar la producción de  $A\beta$ , lo que daría lugar al aumento de los niveles de  $A\beta$  en el cerebro. Así pues, vías independientes y dependientes de  $A\beta$  interactúan y pueden independientemente y/o sinérgicamente conducir a la aparición y progresión de la demencia de la EA (Nelson, 2016).

Este modelo ofrece una explicación elegante de la observación del porque no todos los individuos con acumulación de  $A\beta$  desarrollan síntomas clínicos, es decir sería también imprescindible la disfunción vascular.

Es crucial reconocer la importancia histórica de la HCA para establecer la EA como un único trastorno susceptible de ser abordada terapéuticamente. La hipótesis se basaba en una serie de observaciones, descubrimientos y razonamientos excepcionales y estaba respaldada por la mejor evidencia disponible en su momento. Sin embargo a la luz de los conocimientos actuales es necesario reemplazarla por una hipótesis más compleja que integre las múltiples teorías

poligénicas, epigenéticas, ambientales, neuroinflamatorias, metabólicas y vasculares en un modelo holístico y realista que pronostique las trayectorias individuales basadas en el riesgo agregado individual del paciente (Kepp et al, 2023).

## EL COMPONENTE VASCULAR

– Querido Adso – dijo Guillermo –, puedes afirmar cualquiera de las dos cosas, y nunca podrás decidir, sobre la base de los evangelios, si Cristo consideró o no propia, y hasta qué punto, la túnica que llevaba puesta.

Umberto Eco, *El nombre de la Rosa*. Quinto día. Prima.

En vida de Alois Alzheimer a principios del siglo XX, las demencias se percibían principalmente como una enfermedad vascular; esto se debía a la prevalencia de síntomas neurológicos focales en los sujetos con demencia y a la presencia de patología vascular en estos pacientes. Sin embargo, como ya se expuso, a finales de la década de 1960 se impone un cambio en la concepción predominante que se ha denominado “alzheimerización”, según el cual se considera al depósito de A $\beta$  como *primum movens* responsable de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la EA, relegando a la controversia cuando no al destierro la contribución vascular a esta enfermedad.

Antes de definirse la EA, los casos de demencia senil presentaban a nivel patológico dos tipos de alteraciones cerebrales. En algunos de los cerebros se podían observar numerosos infartos cicatrizados, en otros, el único cambio evidente era una atrofia generalizada. Se consideraba que los infartos eran consecuencia de la arterioesclerosis, y la atrofia consecuencia de la senectud. En 1899, Alzheimer publicó su primer artículo importante sobre la naturaleza de la demencia senil (entiéndase vascular) en el que sostenía que en los casos de atrofia sin infartos reconocibles, la enfermedad vascular era la causa; si bien afectaba a las arteriolas en vez de a las arterias y en consecuencia los infartos eran microscópicos (Alzheimer, 1899).

Alois Alzheimer se ocupó de estudiar en profundidad las afecciones vasculares del cerebro, dando a conocer su trabajo en una serie de conferencias y artículos publicados entre 1894 y 1902. Sus obras contribuyeron en gran medida a proporcionar información clave acerca del estado de conocimiento sobre el tema. Si bien no fue el único investigador que estudió este asunto, fue junto a Otto Binswanger<sup>22</sup>, quien enunció los conceptos, descripciones clínicas y análisis patoló-

<sup>22</sup>No está claro si Binswanger y Alzheimer trabajaron sobre los mismos materiales, pero llegaron a puntos de vista superpuestos, aunque no idénticos.

gicos más completos de la enfermedad vascular cerebral en su época (Alzheimer, 1894)<sup>23</sup>.

En dos artículos publicados en 1902, Alzheimer discriminaba entre dos estadios de gravedad en la arterioesclerosis cerebral: uno inicial, más leve; que denominó *fase nerviosa de la arterioesclerosis*, y un segundo, más grave consistente con una degeneración cerebral arterioesclerótica progresiva. No resulta difícil reconocer en estos dos grupos el concepto precursor de lo que más tarde se conocerá como el espectro del deterioro cognitivo vascular sin y con demencia (O'Brien, 2003).

Además su artículo de 1898 proporciona no sólo una exhaustiva revisión sobre el deterioro cognitivo vascular en el anciano sino posiblemente en opinión de algunos, el *verdadero primer caso* de la enfermedad que lleva su epónimo (Förstl, 1991; Engelhardt, 2015)

En resumen, Alzheimer afirmó que: *Hay casos típicos de las formas descritas, pero también casos mixtos*. Deja sin aclarar el por qué, en una situación determinada de arteriosclerosis vascular cerebral grave, unos casos

<sup>23</sup>Un artículo posterior "Alzheimer A. (1898). Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefässerkrankung basierenden Gehirnkrankheiten. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 3: 101-115.", puede considerarse un precursor de la escala isquémica de Hachinski. Hörstl H, Howard R. (1991). Recent Studies on Dementia Senilis and Brain Disorders Caused by Atheromatous Vascular Disease: By A. Alzheimer, 1898. *Alz Dis Ass Disord.*5:257-264.

solo desarrollan alteraciones corticales mientras en otros las lesiones quedan confinadas a la sustancia blanca: *Hemos visto que la enfermedad cerebral arteriosclerótica sin focos macroscópicamente visibles puede causar síntomas focales más numerosos y graves.* En su opinión sobre el mecanismo del daño cerebral isquémico, caracteriza las lesiones crónicas como *una forma de infarto incompleto que ocasionaba cicatrices rígidas,* mientras que la trombosis conducía a *una necrosis por licuefacción aguda,* y atribuye al primer mecanismo la causa principal de demencia vascular (Mast, 1995).

Recuperemos la controversia de la arterioesclerosis en su relación con la EA; debate poco menos fratricida que aquel que nos relata Umberto Eco en su famosa novela *El nombre de la Rosa*, en la que, en un pasaje capital se discute sobre la supuesta herejía de la doctrina de la pobreza apostólica que enfrenta a los delegados papales y los líderes de la orden franciscana.

Como sabemos, la “hipótesis vascular” inicial de la EA fue rechazada tras una serie de estudios anatómicos *postmortem* de mediados del siglo XX que mostraban una relación inconstante entre la aterosclerosis intracraneal y la EA. El descubrimiento de que el alelo APOE $\epsilon$ 4 era un factor de riesgo para la EA y también para la arterioesclerosis renovó el interés por esta asociación, resultando cada vez más sólida la evidencia de que la relación entre la EA, los factores de riesgo vascular (FRV) y la aterosclerosis no es espuria (Caserly, 2004).

La potencia de la asociación se asienta especialmente en la correlación neuropatológica existente entre la intensidad de la arterioesclerosis intracraneal y la graduación de la neuropatología de la enfermedad (Beach, 2007). Este hecho fue corroborado por otro estudio necrótico de cohortes que examinó la asociación entre la gravedad de la vasculopatía (leve, moderada y severa) con las expectativas de EA probable y posible, concluyendo que la aterosclerosis cerebral y la arteriolosclerosis se asocian con la demencia por EA y advirtiendo que podría ser un factor de riesgo poco reconocido de la misma (Arvanitakis, 2016).

Y ha sido reforzada por las conclusiones de un reciente metaanálisis de estudios observacionales y de autopsia (Sabayan, 2023).

La aterosclerosis intracraneal altera la hemodinámica cerebrovascular y la integridad estructural del cerebro<sup>24</sup>. Sus factores de riesgo potencialmente modificables consistentemente establecidos como independientes son, en orden de magnitud: el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la hipertensión y la elevación de las lipoproteínas LDLc (Maa, 2019).

<sup>24</sup> Las arterias del cerebro se originan en el círculo de Willis y atraviesan las leptomeninges antes de entrar en el parénquima cerebral para irrigar la sustancia gris y la sustancia blanca. La arterioesclerosis grave de estos vasos leptomeníngeos es un hallazgo frecuente en la EA, y ello provoca una hipoperfusión cerebral que conduce a un desajuste del metabolismo energético y aumenta el riesgo de ECV y demencia (Roher, 2004).

Comentaremos brevemente acerca de estos FR principales y su relacionan con la patología o los marcadores biológicos de la EA.

### **Síndrome metabólico**

El síndrome metabólico (SM) se define como un acumulo secuencial o no de alteraciones metabólicas y no metabólicas, que en conjunto, aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad arterioesclerótica o diabetes. Entre las alteraciones metabólicas se incluye la dislipemia aterogénica (↓ HDL, hipertrigliceridemia), hiperglucemia y obesidad central, incluyendo las alteraciones no metabólicas la HTA, un estado de inflamación crónica subclínica y fenotipo protrombótico (Casado-Naranjo, 2014).

La asociación entre el SM y la demencia resultaba inconsistente fundamentalmente por deficiencias metodológicas en los estudios que incluían muestras pequeñas seguidas durante un breve espacio de tiempo. El estudio de la cohorte UK-Biobank recientemente publicado, soslaya estas deficiencias y establece que el SM se asocia con un incremento del riesgo del 12% para demencia por cualquier causa (Qureshi, 2024)

Dos estudios comunitarios con diferente diseño y población han examinado la asociación del SM con biomarcadores de la EA y los resultados son opuestos.

Un estudio longitudinal que incluyó 165 participantes cognitivamente normales con una edad media de

76,4 años, seguidos durante una media de 2,6 años, mostró que aquellos con SM y PET de amiloide basal positivo presentaron una acumulación acelerada de A $\beta$ .

Sin embargo, un estudio transversal que incluyó 350 hispanos con una edad media de 64.2 años no encontró asociación entre la presencia de SM y depósito PET de A $\beta$  (Palta, 2021).

## **Diabetes tipo 2**

Aunque existen pruebas epidemiológicas sustanciales que relacionan la diabetes con un mayor riesgo de demencia, incluida la EA y la demencia vascular, e incluso se ha descrito la EA como una diabetes tipo 3, no se conoce con claridad el mecanismo subyacente entre ambos trastornos.

No parece que la carga neuropatológica de la EA aumente en diabéticos (Abner, 2016).

Sin embargo, una reciente revisión centrada en tres grandes clases de biomarcadores puede ayudarnos a descifrar las causas de los cambios cognitivos en personas con DM tipo 2. La primera clase incluye marcadores como  $\beta$ -amiloide y tau, que como sabemos reflejan el desarrollo de los sustratos neurobiológicos que definen la EA; y marcadores de las alteraciones cerebrovasculares que contribuyen a la demencia vascular. La segunda clase de biomarcadores abarca marcadores inespecíficos de lesiones parenquimatosas,

incluida la disminución del volumen cerebral, marcadores de lesión de la sustancia blanca, microsangrados o microinfartos. La tercera clase incluye marcadores de flujo sanguíneo cerebral, reactividad cerebrovascular y metabolismo, cuyas alteraciones reflejan fallos sinápticos y una deficiente captación neuronal de glucosa. Todos los marcadores aquí mencionados se han asociado con deterioro cognitivo en la diabetes de tipo 2.

La revisión concluye que la mayoría de las publicaciones sugieren que la DM tipo 2 no contribuye sustancialmente a los sustratos biológicos de la EA. Sin embargo, la mayoría de los biomarcadores vasculares son más prominentes o prevalentes en los cerebros de pacientes con DM tipo 2 en comparación con los pacientes sin ella (Biessels, 2020).

Otra interpretación procede de una flamante publicación que incluyó un subgrupo de 635 sujetos sin deterioro cognitivo, en el marco del estudio de cohortes longitudinal de Rotterdam; a los que se les realizó un PET-amiloide con el objetivo de estudiar qué FR vascular individuales, incluidos la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, la inactividad física y el tabaquismo, están asociados con la patología  $A\beta$ . El estudio concluye que la diabetes se asoció, con una significativa relación dosis-respuesta; con la patología  $A\beta$  independientemente del riesgo genético; y la hipertensión y la hipercolesterolemia mostraron una asociación con la patología  $A\beta$  principalmente en los portadores de riesgo APOE4.

Los autores discuten la controversia con los datos previos, argumentando la importancia de la edad de la cohorte (10 años menos en la suya) y que los estudios anteriores incluyeron una población en el espectro del *continuum* del deterioro cognitivo y no sujetos asintomáticos. Dado que  $A\beta$  se acumula 20 o más años antes de la aparición de los síntomas, las disfunciones relacionadas con la diabetes pueden afectar a la patología  $A\beta$  principalmente en la fase asintomática, pudiendo estas asociaciones pasar desapercibidas en los casos sintomáticos ya en una fase más avanzada (Van Arendon, 2023).

### **Hipertensión arterial**

En 2019, la prevalencia de hipertensión (HTA) en adultos de 30 a 79 años fue del 32% en mujeres y del 34% en hombres, y la fracción atribuible poblacional del 5.1% (Nguyen, 2021).

La HTA es sin duda el FRV más estrechamente relacionado con la patología cerebrovascular y también, especialmente en la mediana edad, se ha relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (Casado-Naranjo, 2008).

Una revisión sistemática de 15 estudios de autopsias de cohortes observacionales que incluyeron cerca de 6000 casos, y pese a la heterogeneidad metodológica de los estudios, muestra que la hipertensión parece asociarse a una mayor carga de placas y ovillos. Cuatro

estudios que suponen el 68% de la muestra, informaron de asociaciones claras entre hipertensión y las marcas patológicas de la EA. Otros cuatro sugirieron que la medicación antihipertensiva puede proteger contra esas lesiones. Los estudios más amplios y con un seguimiento más prolongado fueron los que mostraron una asociación más potente (Abdulrahman, 2022)

También se han encontrado depósitos de A $\beta$  similares a los de la EA en modelos animales de hipertensión, lo que se interpretó como una prueba de concepto de que las agresiones vasculares crónicas contribuyen a la formación de placas.

En cuanto a su asociación con los biomarcadores de EA, la literatura muestra resultados inconsistentes.

Un análisis transversal en 2.048 pacientes de la cohorte MEMENTO, un estudio clínico multicéntrico francés de pacientes ambulatorios con quejas cognitivas subjetivas o deterioro cognitivo leve evaluó la asociación entre la exposición a la HTA y biomarcadores de neurodegeneración y patología amiloide. Los participantes con HTA tenían una cognición significativamente menor en comparación con los controles. Esta asociación estaba mediada por una mayor neurodegeneración y una mayor carga de lesiones de la sustancia blanca (LSB), pero no por biomarcadores de la EA. Aparte de las limitaciones inherentes al diseño, los resultados de este estudio están lastrados por la alta tasa de datos no disponibles, particularmente biomarcadores de EA (85% para biomarcadores LCR, 71% para biomarcadores PET amiloide).

Sin embargo ya hemos citado en párrafos anteriores los resultados del estudio de cohorte longitudinal de Rotterdam, que observó una mayor carga de amiloide en sujetos con HTA, especialmente en aquellos con genotipo APOE4 (Van Arendon, 2023).

Otros estudios también apoyan la evidencia de que la hipertensión contribuye al depósito de amiloide, particularmente en el contexto de presencia de factores de riesgo adicionales (Jeon, 2019).

### **Colesterol LDL**

El colesterol desempeña un papel importante en el metabolismo del  $\beta$ -amiloide y en el desarrollo del proceso aterosclerótico y está demostrada tanto la asociación entre el LDLc y el desarrollo de la EA clínicamente definida como con las manifestaciones neuropatológicas subyacentes.

Un estudio prospectivo de 7 años de seguimiento que evaluó los lípidos sanguíneos premórbidos (LDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos) y 12 patologías cerebrales ajustando rigurosamente los efectos de APOE y otras variables clínicas relevantes, observó que mayores niveles de LDL-C se asociaban con más carga de la neuropatología característica de la EA (Wingo, 2022).

Esta asociación también ha sido observada *in vivo* por otro grupo que incluyó sucesivamente sujetos sin demencia en los que realizó una determinación de niveles plasmáticos lipídicos y un PET de amiloide, encontrando una asociación independiente entre el

aumento de los niveles de LDL-c y una mayor captación de A $\beta$  (Kang, 2023).

### **Factores de riesgo agrupados**

Los FRV afectan negativamente a la cognición con independencia de marcadores biológicos o estructurales (Casado Naranjo, 2015).

Varios estudios recientes han analizado la relación e interacciones entre varios FR vascular incluidos en escalas de riesgo con los marcadores biológicos de patología amiloide o neurodegeneración. Los resultados obtenidos permiten concluir que el riesgo vascular determinado por la escala de riesgo de Framingham se asocia con deterioro cognitivo en adultos mayores clínicamente normales, tanto de forma aislada como sinérgicamente con A $\beta$  (Rabin, 2018; Köbe, 2020). Así como también de forma aislada y sinérgica con los niveles plasmáticos de tau y neurofilamentos como marcadores de neurodegeneración (Jiang X, 2023).

Exploremos ahora el nivel patológico. La evidencia sobre que la EA se asocia muy a menudo con la patología cerebrovascular es sólida. Esta patología incluye la arterioesclerosis de vaso grande y pequeños vasos, microinfartos, microsangrados, LSB, infartos lacunares y angiopatía amiloide. Varios estudios en muestras de autopsias de pacientes con EA mostraron que la enfermedad vascular concurrente es muy común y contribuye y condiciona la disfunción cognitiva.

El primer estudio que demostró la contribución de la patología vascular cerebral a la expresión clínica de la EA fue el estudio de las monjas (*The NUN study*). Esta investigación, que incluyó inicialmente 102 hermanas que vivían en relativa homogeneidad en términos de entorno y estilo de vida, demostró que es posible tener una magnitud de lesiones que permitan establecer el diagnóstico neuropatológico de EA sin presentar síntomas, es más, incluso conservando una excelente función cognitiva<sup>25</sup>; y que para que se manifestará clínicamente la EA, la dimensión de estas lesiones

<sup>25</sup> La Hermana Mary, paradigma del estudio de las monjas, fue una mujer extraordinaria que obtuvo altas puntuaciones en pruebas cognitivas incluso poco antes de morir a los 101 años. Lo más destacable es que mantuvo este alto nivel a pesar de tener abundantes PS y ONF, las lesiones clásicas de la enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos de la Hermana Mary y de las 678 participantes en el estudio pueden aportar pistas únicas sobre la etiología del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, ejemplificar lo que es posible en la vejez y mostrar cómo puede evitarse la expresión clínica de algunas enfermedades. ...¿Y cuál era el secreto de su longevidad? Recuerdo que me dijo que un día preguntó a su médico si tal vez él le estaba dando medicinas para mantenerla viva, ya que al fin y al cabo, su deseo era estar con Jesús. Su médico le contestó: "Hermana, no es mi medicina la que la mantiene viva. Es su actitud". Y fue esa maravillosa actitud que todos amábamos. Era esa actitud que San Pablo describe tan bien de querer y no querer permanecer en la tierra. Nosotros todos sabemos cuánto anhelaba el cielo, pero todos vimos lo atenta e implicada que estaba en lo que sucedía a su alrededor. Estaba en el momento presente con todo su corazón (De la misa en memoria de la Hermana Mary). Snowdon DA. (1997) Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study. *The Gerontologist*. 37: 150-156.

era menor en los casos con infartos lacunares en los ganglios basales, el tálamo o la sustancia blanca profunda que en aquellas sin infartos, lo que sugería que la enfermedad cerebrovascular puede desempeñar un papel fundamental en determinar la presencia y gravedad de los síntomas clínicos (Snowdon, 1997).

Otros estudios también han demostrado que la patología cerebrovascular reduce el umbral de expresión de deterioro cognitivo para una determinada carga de patología alzheimer y que la patología cerebrovascular interacciona con A $\beta$  pudiendo resultar en un efecto aditivo o sinérgico sobre el deterioro cognitivo. Aunque investigaciones previas demostraron que el aumento de la carga vascular (*verbi gratia*: patología cerebrovascular, enfermedad vascular o riesgo vascular) se asociaba con un aumento de tau hiperfosforilada, ya sea independientemente o en interacción con A $\beta$ , otros estudios no observaron asociaciones significativas entre la carga vascular y la patología tau. Parte de la heterogeneidad de la literatura puede estar relacionada con diferencias en la métrica de la carga vascular, que va desde el gravamen neuropatológico hasta medidas de resonancia magnética *in vivo* de patología cerebrovascular o medidas de riesgo y salud vascular general.

Además, es importante tener en cuenta cuándo se midió la carga vascular (v. gr., mediana edad vs. edad avanzada) para alcanzar una mejor comprensión sobre si esta carga actúa como un modificador de la acumu-

lación de tau tanto en individuos con o sin deterioro cognitivo, ya que la patología tau está estrechamente asociada con el desarrollo de deterioro cognitivo y la progresión clínica a lo largo de todo el espectro de la enfermedad de Alzheimer.

La angiopatía amiloide cerebral (CAA) es una forma de patología cerebrovascular que resulta de la acumulación de  $A\beta$  en las paredes de los vasos. Esta patología suele coincidir con la patología tipo EA en el cerebro que envejece y aumenta el riesgo de que se manifieste clínicamente la enfermedad. Un estudio ha demostrado que la CAA interactúa con las placas neuríticas para acelerar la acumulación de ONF y el deterioro cognitivo. En concreto, aquellos sujetos con una patología CAA más grave y mayores niveles de placas neuríticas presentaban una mayor carga de tau y un deterioro cognitivo de evolución más rápido. También demostró que tau mediaba la asociación entre la CAA y el deterioro cognitivo entre los participantes con mayor carga de placa neurítica. Estos resultados ponen de relieve la interacción dinámica entre la angiopatía amiloide cerebral y la patología de la enfermedad de Alzheimer en la aceleración de la progresión hacia la demencia (Rabin, 2022).

El principal impacto de este estudio radica en demostrar que los procesos cerebrales relacionados con  $A\beta$  convergen con las vías vasculares para aumentar sinérgicamente la tau y acelerar el deterioro cognitivo. La CAA es sólo una forma de enfermedad vascular

que contribuye a la demencia. Otras formas, en particular la aterosclerosis y la arteriolosclerosis, también suelen coexistir con la patología del Alzheimer con y sin infartos. Una editorial que acompañaba al artículo de Rabin y cols consideraba de gran interés determinar si estas otras formas de enfermedad vascular también afectan a tau en el cerebro, y de qué manera, más allá de los cambios agudos en tau que sabemos se producen con el ictus isquémico agudo (Biessels, 2022).

Pues bien Coomans y cols. se plantearon un estudio con el objetivo principal de investigar si las patologías cerebrovasculares observadas y medidas en RM (microhemorragias, volumen de lesión de sustancia blanca, lagunas, infartos y hemorragias) y el riesgo vascular (Framingham Heart Study Score) interactúan con A $\beta$  tanto en la carga de tau inicial como en la acumulación longitudinal de esta proteína. Para ello, incluyeron 1.229 participantes con y sin deterioro cognitivo integrados en la cohorte sueca BioFINDER-2. En un esfuerzo por validar sus resultados primarios observados *in vivo*, también se incluyeron casos de autopsia de la cohorte del *Estudio de Envejecimiento y Trastornos Neurodegenerativos* de Arizona con datos neuropatológicos disponibles sobre enfermedades cerebrovasculares (LSB, angiopatía amiloide cerebral e infartos). Los hallazgos que obtuvieron sugieren que, en presencia de patología A $\beta$ , la patología cerebrovascular modifica la acumulación de tau en las primeras etapas de la EA, siendo un hallazgo clave que la coexistencia de microhemorragias y patología  $\beta$ -amiloide se asociaron con

una mayor acumulación de agregados de tau durante estas etapas (Coomans, 2023).

Entonces, estos hallazgos implican que los peldaños prototípicos hacia el síndrome clínico de la enfermedad de Alzheimer, es decir, amiloide, tau y neurodegeneración, no deben considerarse simples pasos secuenciales en un camino lineal hacia la demencia.

La aparente interacción a varios niveles entre la enfermedad cerebrovascular y la EA desafían el dogma de que las lesiones vasculares son el resultado de las primeras y la neurodegeneración de las segundas. Los avances en el desarrollo de biomarcadores de amiloide, tau, enfermedad de pequeño vaso, lesiones neuronales, neurodegeneración y procesos relacionados como la inflamación, junto con cohortes de estudios necróticos deberían permitir recomponer el rompecabezas para obtener una imagen verdaderamente integrada de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cerebrovascular en la demencia (Biesells, 2022).

Para concluir con la evidencia de interacción patología cerebrovascular-EA y utilizando el lenguaje del marco conceptual del modelo biológico, un novísimo estudio, aplicó el sistema ATN a una cohorte prospectiva de participantes con EA y enfermedad vascular cerebral subclínica concomitante (V+). Para determinar los biomarcadores, se realizaron a las participantes pruebas no invasivas mediante PET de A $\beta$  y tau y resonancia magnética estructural. Los principales hallazgos observados fueron: en primer lugar, dentro del

*continuum* de Alzheimer (A+), en comparación con la frecuencia del cambio patológico tipo alzheimer (A+T-), la frecuencia de EA (A+T+) fue menor en el grupo V+ que en el grupo V-. En segundo lugar cada componente del modelo ATN actuó como predictor del deterioro cognitivo tanto en el grupo V+ como en el grupo V-, lo que demuestra el valor pronóstico del sistema ATN en el grupo V+. Por último, las trayectorias de deterioro cognitivo del cambio patológico del Alzheimer (A+T-) se exacerbaban en el grupo V+. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la carga de V+ podría influir en las primeras fases de la fisiopatología del Alzheimer, contribuyendo de forma sinérgica al desarrollo del deterioro cognitivo. Además, este estudio sugiere el potencial de incorporar el biomarcador V al sistema ATN existente con el convencimiento de que el sistema ATVN pueda mejorar la comprensión de la heterogénea fisiopatología de la enfermedad y mejorar la predicción del pronóstico de los individuos con EA y carga (V) concomitante (Chun, 2024).

### **¿Podría ser la patología vascular el desencadenante de la EA?**

Los delegados papales, considerando nuevas fuentes de conocimiento, están dispuestos a reconocer mecanismos por los que A $\beta$  puede interactuar con la patología vascular. Los franciscanos sostienen plausible el escenario inverso, es decir, que la disfunción vascular podría iniciar y acelerar la EA.

Cada vez hay más pruebas de que la elevación de los niveles cerebrales de A $\beta$  en la EA podría ser consecuencia de problemas previos como la disfunción neurovascular (Drachman, 2014).

La eliminación de A $\beta$  es fundamental para mantener disminuida su concentración en el cerebro y la circulación cerebrovascular, y la disminución de su aclaramiento puede ser una de las principales causas del aumento del depósito de A $\beta$  en la EA. Los mecanismos que eliminan A $\beta$  del cerebro incluyen el transporte por la BHE y su circulación desde el LCR y el parénquima hacia la sangre. Si el sistema cerebrovascular se viera comprometido, podría impedir la eliminación de A $\beta$  y dar lugar a una mayor concentración en el cerebro. Así pues, se podría prever un círculo vicioso en el que A $\beta$  afecta negativamente a la circulación, lo que a su vez reduce la eliminación de A $\beta$  y aumenta sus efectos tóxicos (Strickland, 2018).

Considerando que la EA se inicia por la acumulación de A $\beta$  en el cerebro, múltiples líneas de investigación indican una importante contribución vascular a la EA. La acumulación de A $\beta$  induce disfunción neurovascular, que provoca cambios morfológicos y funcionales de la microvasculatura, aumentando la reactividad de los capilares en respuesta a la actividad neuronal. Un refinado artículo demuestra como los pericitos (células contráctiles que envuelven las células endoteliales de los capilares) vinculan el A $\beta$  con la disfunción vascular en la EA. Ross Nortley y cols., estudiaron el impacto de oligómeros de A $\beta$  exógeno en tejido cerebral humano

vivo obtenido durante biopsias neurooncológicas. En este modelo, A $\beta$  indujo la constricción de los pericitos, lo que redujo el diámetro de los capilares, correlacionándose la carga de A $\beta$  de las biopsias humanas con la reducción del diámetro vascular cerca de los pericitos, lo que sugiere una función causal de la carga de A $\beta$  en la vasoconstricción. Es decir A $\beta$  también presenta propiedades vasculotóxicas (Nortley, 2019).

De acuerdo con toda esta evidencia podemos no obstante seguir debatiendo si la interacción de lo vascular y la patogénesis de la EA es aditiva o sinérgica, si son mecanismos independientes o confluentes (Konc, 2018).

Ahora sabemos que el impacto de A $\beta$  sobre la cognición se produce a través de la deposición de tau y la neurodegeneración, la suposición de que la amiloidosis es una única causa determinista del declive cognitivo en la población no es cierta. Para predecir la evolución de este declive es fundamental tener en cuenta otros procesos clave que influyen sustancialmente en el envejecimiento junto con la amiloidosis: la salud vascular y los mecanismos de resiliencia. La patología alzheimer, la salud cerebrovascular y la resiliencia son vías que convergen y tienen un impacto precoz en el proceso y por tanto deben tenerse en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos de prevención (Vemuri, 2019).

Como recogía una editorial, el fracaso o los modestos resultados cognitivos en ensayos clínicos con anticuerpos frente a A $\beta$  (ninguno de los cuales incluyeron

parámetros vasculares)<sup>26</sup>, podría indicar que la reducción de A $\beta$  *per se* podría no ser la clave o quizás ni siquiera una causa directa de la neurodegeneración y la demencia. ¿Podría la disfunción vascular ser un proceso fisiopatológico intermedio entre la acumulación de A $\beta$  y la neurodegeneración? Ha llegado el momento de reevaluar la disfunción vascular como diana terapéutica relevante mediante terapias combinadas para mejorar el tratamiento de la EA (Liesz, 2019).

<sup>26</sup> El estudio de prevención secundaria A4 Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease cuyo objetivo fue determinar si, en comparación con placebo; solanezumab enlentecía el declive cognitivo en sujetos en estadio de riesgo, es decir asintomáticos, con evidencia de carga amiloide por PET (Sperling, 2023), no consideraba el estado de salud vascular entre las variables de la población incluida en el ensayo (Sperling RE, Donohue MC, Raman R, et al (2020). Association of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurol.* 77: 735-745).

Mientras tanto, el análisis del estudio SPRINT-MIND, un subestudio del original SPRINT que evaluó el efecto de la reducción intensiva de la presión arterial sistólica sobre el deterioro cognitivo leve y la demencia, e incluyó un subconjunto de participantes a los que se les realizó una RMN cerebral, mostró que aun careciendo de una potencia suficiente, la reducción intensiva de la presión arterial en comparación con el tratamiento estándar de la misma; si bien no produjo una reducción significativa de la incidencia de demencia, (objetivo primario del estudio) si se redujeron significativamente el deterioro cognitivo leve y el compuesto de deterioro cognitivo leve y demencia (objetivos secundarios del estudio) en el grupo de reducción intensiva. Esta reducción intensiva de la PA también se asoció con una significativa menor progresión de la carga lesiva de la sustancia blanca cerebral (Rashid T, Li K, Toledo JB, et al. (2023). Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Regional Changes in Cerebral Small Vessel Disease Biomarkers. Post Hoc Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open.* 6(3):e231055.



## LA PREVENCIÓN

*Las enfermedades no nos llegan de la nada. Se desarrollan a partir de pequeños pecados diarios contra la Naturaleza. Cuando se hayan acumulado suficientes pecados, las enfermedades aparecerán de repente.*

Hipócrates (c.460-370 AC).

La incidencia de la demencia está disminuyendo a pesar del aumento global de su prevalencia como consecuencia del crecimiento y envejecimiento de la población.

En 2016 se publicó un estudio de la cohorte *Framingham* que evaluó la tendencia temporal en la incidencia de demencia a lo largo de tres décadas. Se consideraron cuatro periodos divididos por décadas entre 1970 y 2010. En comparación con la primera década, la incidencia de demencia se redujo respectivamente en un 22%, 38%, y 44% durante la segunda, tercera y cuarta décadas. Se observó que la prevalencia de la mayoría de los FRV (excepto la obesidad y la diabetes), el ictus, la fibrilación auricular o la insuficiencia cardiaca habían disminuido con el tiempo, pero ninguna de estas

tendencias explicaba por completo la reducción de la incidencia de demencia (Satizabal, 2016)<sup>27</sup>.

Esta tendencia se ha reproducido en otras cohortes, así los datos acumulados de siete estudios poblacionales del *Alzheimer Cohort Consortium* que incluyeron a 49.202 individuos mayores de 65 años residentes de Estados Unidos y Europa, mostraron un descenso del 13% por década en la tasa de incidencia de la demencia a lo largo de dos décadas (Wolters, 2020).

Entre 1990 y 2019, la incidencia de la demencia disminuyó en 71 países; 18 de ellos, incluido el nuestro

<sup>27</sup> Este estudio sentó las bases para examinar las diferencias seculares en la salud cerebral y sus efectos sobre la estructura cerebral (volumen cerebral, superficie y grosor cortical, todos ellos fenotipos de neuroimagen que reflejan la salud del cerebro) determinada mediante resonancia magnética. Tras seguir a 3226 individuos sin ictus ni demencia con una edad media de 58 años nacidos durante las décadas comprendidas entre 1930 y 1970, hallaron un aumento del 15% en la superficie, del 8% en la sustancia blanca, del 6% en el volumen del hipocampo y una disminución del 21% en el grosor cortical en la década de nacimiento de 1970 en comparación con la década de nacimiento de 1930. Las tendencias observadas fueron similares en mujeres y hombres. Los sólidos métodos de armonización de datos y procesamiento de imágenes, junto con experimentos adicionales, refuerzan los hallazgos presentados en este trabajo. DeCarli C, Maillard P, Pase MP, et al. (2024) Trends in intracranial and cerebral volumes of Framingham Heart Study participants born 1930 to 1970. *JAMA Neurol.* Published online March 25, 2024.

mostraron descensos estadísticamente significativos, que oscilaron entre el -2.4% y -12,1% (Avan, 2023).

Para algunos fervientes adeptos a la definición de la EA como entidad biológica esta tendencia es un enigma. (Knopman, 2020).

Las evaluaciones neuropatológicas proporcionan información diagnóstica de referencia sobre la biopatología relacionada con la demencia. Un estudio de autopsias que incluyó 1599 sujetos y comparó la patología de la EA durante un período de 34 años (de 1972 a 2006) observó que la carga de placas amiloides había disminuido en los casos más recientes (Kovari, 2014).

Más cercano, un estudio cuyo objetivo fue caracterizar las tendencias en las patologías subyacentes a la demencia examinando la prevalencia de neuropatologías en dos cohortes que incluyeron 1.554 participantes nacidos entre 1905 y 1930 y fallecidos entre 1997 y 2022, concluye que la prevalencia del diagnóstico patológico de EA y el grado de patología global de EA se mantuvieron estables en todas las cohortes. Sin embargo, la carga amiloide y la densidad de ONF tau variaron, con un aumento inicial y posterior descenso de la carga amiloide y un aumento de la densidad de ONF en las cohortes de nacimiento secuenciales. La EA clínica mostró un ligero descenso en la prevalencia entre las cohortes de nacimiento, pero no fue estadísticamente significativo. En contraste a la estabilidad general de las patologías neurodegenerativas, el estudio identificó una reducción de la prevalencia de

aterosclerosis y arteriolosclerosis moderada o grave en cada cohorte según fecha de nacimiento, postulando los autores que las reducciones observadas en la enfermedad aterosclerótica a lo largo del tiempo probablemente sean el resultado de una mejor salud vascular.

En cambio, dados los niveles relativamente estáticos de patologías neurodegenerativas, sugieren que la reducción temporal del riesgo de demencia es el resultado de mejoras en la salud vascular y el aumento de la reserva cognitiva. En concreto, señalan que el aumento observado en la densidad de los ovillos de tau, una patología estrechamente relacionada con la demencia refuerza el argumento de que los niveles de reserva cognitiva han aumentado con el tiempo (Grodstein, 2023).

Esta información nos ayuda a comprender la reciente disminución de la incidencia de la demencia y respalda la hipótesis de que este descenso se debe a mejoras en la salud vascular y al aumento de la reserva cognitiva<sup>28</sup>, en ausencia de una reducción de la preva-

<sup>28</sup> El concepto de reserva cognitiva explica las diferencias entre las personas en cuanto a su susceptibilidad a los cambios cerebrales asociados a la edad o a la patología relacionada con la EA. Algunas personas pueden tolerar más cambios que otras y mantener su funcionalidad. Los estudios epidemiológicos sugieren que las experiencias a lo largo de la vida, incluidos el nivel educativo y profesional, y las actividades de ocio en la tercera edad, pueden aumentar esta reserva.

Por ejemplo, el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se reduce en las personas con un mayor nivel educativo o profesional. La reserva puede dividirse convenientemente en dos

lencia de patologías neurodegenerativas (Merrick, 2023).

A falta de tratamientos farmacológicos para detener la progresión de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, muchos investigadores han centrado su esfuerzo en identificar los factores de riesgo y los mecanismos que contribuyen al deterioro cognitivo.

Aunque sigue habiendo interrogantes críticos sobre los mecanismos patológicos subyacentes a la EA y su relación con los síntomas clínicos, hay indicios de que las intervenciones dirigidas a los factores de riesgo modificables pueden ralentizar o prevenir la aparición de la enfermedad, mientras continúa la búsqueda de una cura.

---

tipos: la reserva cerebral, que se refiere a las diferencias en la estructura del cerebro que pueden aumentar la tolerancia a la patología, y la reserva cognitiva, que se refiere a las diferencias entre los individuos en la forma de realizar las tareas que pueden hacer que algunas personas sean más resistentes a los cambios cerebrales que otras. Una mayor comprensión del concepto de reserva cognitiva podría conducir a intervenciones para ralentizar el envejecimiento cognitivo o reducir el riesgo de demencia (Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 11: 1006–12). El efecto de la reserva cognitiva sobre la incidencia de la demencia subraya la importancia de los factores de riesgo en edades medias de la vida en la prevención de la demencia. (Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Ross A. (2021). Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 31:233-250).

La prevención de la demencia no sólo es posible, sino que ya está funcionando (Frisoni, 2023).

De distintos informes que han analizado y sintetizado la evidencia procedente de múltiples estudios observacionales y epidemiológicos que relacionaron diversos posibles factores de riesgo de demencia, quizás el más reconocido sobre la prevención sea el de la Lancet Commission. Publicado por primera vez en 2017 y revisado en 2020, en él se identifican 12 factores de riesgo potencialmente modificables en diferentes etapas de la vida que podrían explicar aproximadamente el 40% del riesgo de demencia. En las primeras etapas, el principal factor de riesgo es la menor educación académica. En la mediana edad (definida entre 45-65 años) estos factores serían la obesidad, el exceso de alcohol, las lesiones cerebrales traumáticas, pérdida de audición e hipertensión; mientras que en edades más tardías se encontrarían el tabaquismo, la depresión, el aislamiento social, la inactividad física, diabetes mellitus y contaminación atmosférica. Las estimaciones sugieren que incluso una reducción del 10% de los factores de riesgo modificables mediante intervenciones eficaces puede reducir la carga mundial de demencia en más de un millón de personas para 2050 (Livingston, 2020).

En un escenario en el que, como comprobaremos en unos párrafos, los avances terapéuticos en la demencia son aún escasos, resulta estimulante el hecho de que

se pueda reducir una proporción tan significativa de casos de demencia.

Recientemente, el grupo de trabajo *UsAgainstAlzheimer's risk reduction* revisó la evidencia actualizada sobre la reducción del riesgo de deterioro cognitivo, acordando una serie de recomendaciones para aplicar a nivel de atención primaria. El grupo llegó al consenso de que todas las recomendaciones deberían aplicarse a partir de los 45, ya que algunos factores de riesgo de la mediana edad (por ejemplo, la HTA) están estrechamente asociados con la demencia y porque el proceso fisiopatológico de la EA comienza décadas antes de que aparezcan los síntomas (Sabbagh, 2022).

Resulta evidente que la asociación entre los FRV y la demencia varía con la edad, lo que dificulta la generalización de las normas de predicción del riesgo a individuos en diferentes etapas vitales. Participantes de la cohorte original del Framingham Heart Study agrupados en tres periodos de edad (55 años, 65-70 años y 75-80 años) fueron sometidos a un seguimiento del riesgo de demencia incidente a los 10 años. En los modelos escalonados, la presión arterial sistólica y la DM a los 55 años, la cardiopatía isquémica a los 65 años, la DM y el ictus a los 70 y 75 años, y la DM, ictus y uso de antihipertensivos a los 80 años eran los FRV más importantes para la demencia (McGrath, 2022).

Tras décadas de avances prácticos en la evaluación y el tratamiento de las enfermedades neurológicas, la era de la neurología preventiva ha comenzado. La

salud cerebral es esencial para la salud física y mental, el bienestar social, la productividad y la creatividad. La investigación neurológica actual se centra principalmente en el tratamiento de un cerebro enfermo y en la prevención de un mayor deterioro, más que en el desarrollo y mantenimiento de la salud cerebral. Un cerebro sano es fundamental para vivir una vida más larga y plena.

En este punto, quiero traer aquí una cita de Hipócrates que el profesor José María Ramírez incluyó en su discurso de ingreso en la Academia de Medicina de Extremadura: “Los hombres deben saber que del cerebro y solo del cerebro surgen nuestras alegrías, placeres, risas y bromas, así como nuestras penas, lamentaciones y lágrimas. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido...”

Una vez que se inicia el declive inducido por la patología, se dispone de pocas opciones terapéuticas. Por tanto, la prevención es primordial<sup>29</sup>.

<sup>29</sup> Podemos considerar la prevención de la demencia y la EA dentro de las tres categorías tradicionales de prevención: primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria pretende prevenir la enfermedad antes de que se manifieste. La prevención secundaria pretende evitar que la enfermedad se siga manifestando en personas que se encuentran en las fases más precoces del deterioro cognitivo y que aún son funcionalmente independientes en sus actividades cotidianas. La prevención terciaria se

En 2017 una declaración conjunta de la American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA), ofreció una definición inicial de salud cerebral óptima en adultos y orientaba sobre cómo mantener la salud en sí. Basándose en la propuesta realizada por la AHA en 2010 para definir la salud cardiovascular, se incluyeron siete medidas conocidas como Life's Simple 7 (*LS 7*) que se corresponden con cuatro conductas de salud ideales (no fumar, actividad física, dieta saludable e índice de masa corporal <25 kg/m<sup>2</sup>) y 3 factores biológicos (presión arterial (PA) sin tratar <120/ <80 mm Hg, colesterol total sin tratar <200 mg/dL y glucosa en sangre en ayunas <100 mg/dL) (Gorelick, 2017).

En 2022 se actualizó el constructo pasando a denominarse *LS 8*, siendo los componentes de salud, la dieta, actividad física, exposición a la nicotina y sueño y los componentes biológicos el índice de masa corporal, lípidos en sangre, glucosa en sangre y PA (Lloyd-Jones, 2022) .

Existe evidencia epidemiológica preliminar de que el cumplimiento de las recomendaciones de salud *LS7*

---

centra en retrasar la progresión o mejorar los síntomas de los pacientes que presentan signos clínicos precoces de la enfermedad, con deterioro cognitivo o funcional (Lee J, Howard RS, Schneider LS (2022). The Current Landscape of Prevention Trials in Dementia. *Neurotherapeutics* 19:228–247).

se asocia con un menor riesgo de demencia en etapas posteriores de la vida (Sabia, 2019).

Es posible que mantener una salud cerebral ideal óptima según estos criterios pudiese proteger contra el deterioro cognitivo, aunque sólo en adultos mayores jóvenes, posponiendo la aparición tanto del deterioro cognitivo (reducción del riesgo del 24%) como de la demencia (58%) y aumentando hasta tres los años de vida vividos sin deterioro cognitivo (Xia, 2023).

Existe además un estudio pionero, que tras analizar la asociación entre las puntuaciones del *LS 7* y los biomarcadores ATN en el LCR en una población cognitivamente intacta, demuestra que las puntuaciones *LS 7*, especialmente las métricas biológicas, estaban significativamente relacionadas con un perfil favorable del cociente  $A\beta_{42}/40$  y la patología relacionada con tau (Zhao, 2022).

También disponemos de información sobre la relación entre *LS 8* y el declinar cognitivo. Un estudio brasileño establece una asociación entre las puntuaciones iniciales más altas de *LS 8*, que reflejan una mejor salud vascular y un deterioro cognitivo global y específico de dominios cognitivos más lento durante 8 años de seguimiento, principalmente relacionado con los factores biológicos (Ferreira, 2024).

Una importante contribución a la evidencia de la influencia de un estilo de vida saludable sobre la prevención del deterioro cognitivo procede de un estudio

necrópsico que incluyó sujetos de una cohorte poblacional, y cuyo objetivo fue evaluar si los factores del estilo de vida (basados en una puntuación compuesta de conductas saludables para la prevención de la demencia incluyendo dieta, participación en actividades físicas y cognitivas, no fumar y limitar la ingesta de alcohol) se asociaba con la cognición en el momento próximo a la muerte, independientemente de las patologías cerebrales postmortem relacionadas con la demencia. Una característica única del estudio es la exhaustiva evaluación de las patologías cerebrales del envejecimiento, incluyendo la patología global de la enfermedad de Alzheimer, la carga de enfermedad vascular (infartos, arterioesclerosis y arterioesclerosis),  $\alpha$ -sinucleína, esclerosis del hipocampo y TDP-43, junto con el análisis longitudinal de la puntuación del estilo de vida y la función cognitiva próxima a la muerte entre 586 fallecidos seguidos durante 24 años. Una serie de análisis mostraron que 1 punto de aumento en la puntuación del estilo de vida saludable (intervalo de 0 a 5 puntos, reflejando puntuaciones más altas un estilo de vida más sano) se asoció con 0,22 unidades estandarizadas más en el rendimiento cognitivo ( $\beta = 0,22$ ; SE = 0,04; valor de  $p < 0,001$ ), 0,12 unidades menos de carga de  $\beta$ -amiloide en el cerebro ( $\beta = -0,12$ ; SE = 0,04; valor de  $P = 0,003$ ), y con una mejor cognición incluso después de la carga combinada de patologías cerebrales ( $\beta = 0,17$ ; SE = 0,03; valor  $P < ,001$ ). Los autores concluyen que estos cinco factores del estilo de vida pueden operar tanto a través de la

prevención como de la resiliencia, ya que se observaron beneficios cognitivos incluso en quienes padecían neuropatologías comunes de la demencia (Dhana, 2024). Estos interesantes resultados refuerzan el concepto de que los factores relacionados con la salud y el estilo de vida son una estrategia prometedora, barata y relativamente segura para reducir el riesgo de demencia (Leng & Yaffe, 2024).

Vasta es la literatura sobre las distintas intervenciones que, con distintos niveles de evidencia; pueden recomendarse para la prevención del deterioro cognitivo. Su comentario sobrepasa el marco de este discurso. El lector interesado puede consultar excelentes revisiones actualizadas (Coley, 2022).

Si quisiera comentar discretamente acerca de la HTA. Durante décadas, estudios observacionales han asociado la HTA en edades medias de la vida con un menor rendimiento cognitivo y un mayor riesgo de demencia, aunque es un hecho reciente la confirmación mediante estudios amplios y seguimientos prolongados. A estas edades, la HTA se asocia con un aumento aproximado del 60% del riesgo de demencia por cualquier causa y aproximadamente un 25% más de riesgo de demencia por EA (Palta, 2021).

Se ha estimado que, a nivel poblacional, entre 15%-20% de los casos de demencia a los 80 años se deben a una presión arterial no normal y que la asociación entre hipertensión y demencia persisten hasta los 75 años (Smith, 2023).

Ante este escenario, ¿podría el tratamiento antihipertensivo reducir este riesgo?

Los ensayos realizados hasta la fecha no fueron diseñados para probar el efecto de un tipo específico de antihipertensivos, y los datos procedentes de estudios observacionales son escasos. Un metaanálisis de seis estudios prospectivos de base comunitaria examinó el impacto de cinco antihipertensivos y observó que, frente a la ausencia de tratamiento, el uso de cualquier clase de antihipertensivo se asociaba con un 12% de riesgo menor de demencia sin poder probarse que una clase de medicación fuera más eficaz que otra (Palta, 2021).

El control de la presión arterial en la mediana edad (quizás a partir de los 30 años,) según las directrices actuales que sugieren el objetivo de una presión arterial sistólica <130 mmHg, es quizás la intervención preventiva del deterioro cognitivo que posee la mejor base empírica, y en sus directrices de 2019 sobre reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia, la Organización Mundial de la Salud incluyó una recomendación de tratar con antihipertensivos a los sujetos hipertensos (WHO. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>).

Conocemos bien que la patología de la EA está presente décadas antes de que se haga un diagnóstico clínico. La larga fase preclínica definida como la fase inicial de un proceso en la que los individuos presentan

biomarcadores de neuropatología de la EA, pero son en esencia cognitivamente normales, ofrece una oportunidad para la prevención secundaria mediante el control de los factores de riesgo y/o el tratamiento etiológico según la HCA (Dubois, 2016; Jack, 2018).

El reto estriba en determinar en una población preclínica concreta el grado en que el proceso objeto de estudio es causalmente necesario y suficiente para el desarrollo de un síndrome clínico. Sin embargo, tras décadas de investigación fisiopatología de la historia natural de la EA, aún carecemos de pruebas concluyentes de que estas condiciones se apliquen en cualquier momento de la fase preclínica de la enfermedad, y existe una incertidumbre residual sobre la especificidad de la positividad de los biomarcadores centrales de la EA (elegidos sobre la base de la HCA) y su exactitud predictiva para el posterior desarrollo de la enfermedad.

Inicialmente se consideró que aquellos individuos  $A\beta$  positivos (A+) se encontraban en la fase preclínica de la EA, estableciéndose más tarde para definir esta fase tanto la positividad de  $A\beta$  como de p-Tau (A+, T+).

La evidencia apoya que a nivel de grupo existe una correlación entre la carga de  $A\beta$  y los déficits cognitivos. Sin embargo, con la posible excepción de la EA monogénica, es posible que el  $A\beta$  no sea suficiente por sí solo para producir las manifestaciones clínicas de la EA. Si fuera este el caso, a pesar de las decenas de

miles de millones de dólares invertidos por varias organizaciones; la reducción de A $\beta$  por sí sola no prevendrá la aparición de demencia, y esto es coherente con el fracaso casi unánime de los ensayos clínicos anti-A $\beta$  para mostrar evidencia sustancial de beneficio clínico (Liu, 2023)<sup>30</sup>.

Nos centraremos entonces en comentar las estrategias de prevención dirigidas frente a A $\beta$ . Para una visión general de los proyectos de tratamiento de la EA véase Cummings, 2023; y para quien este interesado en la diana tau proporcionamos una revisión actualizada (Congdon, 2023).

<sup>30</sup> Aparte de la EA monogénica, la mayoría de las personas sin deterioro cognitivo que sólo padecen amiloidosis (A+) no desarrollarán demencia a lo largo de su vida. Por ejemplo, una mujer de 65 años de este grupo tiene un riesgo a 10 años y a lo largo de su vida de desarrollar demencia por EA del 2,5% y del 29,3%, respectivamente. La detección adicional de niveles de p-tau que representan cambios patológicos tempranos de tau se asocia con una mayor tasa de progresión clínica, pero no aumenta sustancialmente el riesgo de demencia a lo largo de 5-8 años en individuos cognitivamente normales A $\beta$ -positivos. Otros desafíos para los ensayos preclínicos de EA son que las diferencias en la reserva cognitiva y las comorbilidades relacionadas con la edad también influyen en la detección del deterioro cognitivo y la posterior expresión de la demencia en presencia de biomarcadores anormales, y los resultados de los ensayos que informan sobre el riesgo de progresión a EA prodrómica (deterioro cognitivo leve están limitados por la observación de que sólo una minoría de estos individuos evoluciona a demencia AD en un plazo de 5 años (Liu, 2023).

La dominancia de la hipótesis amiloide de la EA ha impulsado el desarrollo de fármacos con la intención de ralentizar el curso clínico de la enfermedad. La terapia con anticuerpos monoclonales anti-A $\beta$  es el paradigma de tratamiento más avanzado que se ha probado hasta la fecha en pacientes con EA. Prácticamente la tasa de fracaso con esta estrategia implementada en ensayos clínicos metodológicamente deficientes se acerca al 100%. Casi ninguno ha demostrado ser eficaz clínicamente ni han demostrado una seguridad sólida, presentándose efectos secundarios que van desde la toxicidad a alteraciones en la neuroimagen relacionadas con el amiloide (ARIA), como edema cerebral, derrame sulcal y depósitos hemorrágicos de hemosiderina (Zhang, 2023).

Sin embargo dos ensayos recientes que usaron anticuerpos dirigidos frente a la secuencia N-terminal de A $\beta$  han demostrado resultados claramente positivos y han generado una notable expectativa. Así, el ensayo Clarity que enfrentó lecanemab frente a placebo en sujetos con DCL o demencia leve por EA ha demostrado ser capaz de eliminar los depósitos cerebrales de amiloide y cierta eficacia al conseguir reducir el declive cognitivo un 27% en 18 meses, si bien la relevancia clínica de estos resultados es discutible, calificando los propios autores el efecto como moderado (Van Dyck, 2023). También el ensayo Trailblazer-Alz2, que incluyó sujetos con EA sintomática en fases precoces con patología amiloide y tau, en el que donanemab redujo con potencia la carga amiloide y ralentizó significati-

vamente la progresión clínica al reducir el declive cognitivo y funcional un 33% a los 18 meses (Sims, 2023). No obstante los dos ensayos mostraron problemas similares en cuanto a la seguridad.

Aunque estos resultados representan un auténtico avance en el tratamiento de la EA, sigue habiendo dudas sobre su importancia clínica. Además, actualmente no está claro qué pacientes se beneficiarían más de estos costosos fármacos, dado el riesgo de efectos secundarios y las dificultades logísticas actuales relativas a la administración del fármaco y selección de los pacientes (Beveridge, 2024).

Cabe preguntarse si es posible que estas cuestiones puedan resolverse a través de ensayos de prevención secundaria, es decir en sujetos con evidencia de biomarcadores de amiloide y/o tau, asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

Uno de tales ensayos acaba de publicar sus resultados, se trata del ensayo A4, que comparando solanezumab frente a placebo en sujetos asintomáticos con niveles elevados de A $\beta$  en PET, fracasó en su objetivo de enlentecer el declive cognitivo a lo largo de cuatro años y medio. Hay que subrayar que el PET de amiloide mostró que A $\beta$  continuaba acumulándose por encima de los niveles basales en ambos grupos del ensayo (Sperling, 2023).

Están en desarrollo otros seis ensayos con estas características y sus resultados se esperan para dentro de

3 o 4 años. Además hay muchos más estudios en fase 2 en curso. La mayoría (cinco de siete) de los ensayos de fase 3 están investigando anticuerpos monoclonales anti-A $\beta$ , uno de los cuales está reclutando específicamente participantes preclínicos con EA de herencia dominante. Dos ensayos de fase 3 se centran en FR vascular: uno con un fármaco a base de aceite de pescado omega-3, y el segundo mediante el efecto del ejercicio con o sin una combinación de losartán, amlodipino y atorvastatina.

La prevención secundaria tiene el potencial de evitar la progresión de la enfermedad y detener o retrasar el deterioro cognitivo en personas con biomarcadores de la enfermedad. A hombros de los avances obtenidos en los últimos 3 años, existe una posibilidad realista de desarrollar, conseguir la aprobación reglamentaria y generalizar el acceso a terapias preventivas en los próximos años (Reinman, 2024).

## EPÍLOGO

*Nuestro hermoso deber es imaginar que hay un laberinto y un hilo.*

Jorge Luis Borges. *Los Conjurados*, 1985.

La carpeta de color azul hallada en perfecto estado de conservación en el sótano del hospital de Frankfurt por Maurer en diciembre de 1995, contenía fotografías de Auguste D y diversas páginas manuscritas por Alzheimer donde se documentaba con gran detalle el contenido de la entrevista clínica durante los primeros cinco días de su ingreso. En la entrada correspondiente al día 29 de noviembre de 1901 puede leerse el siguiente fragmento:

Alzheimer: *¿Dónde está usted?*

Auguste D: *De momento temporalmente, como he dicho,*

*No tengo medios. Simplemente...*

*Me he perdido, no me conozco... querido*

*¿Qué me está pasando?*

La angustia e impotencia que emana del relato de Auguste D, es la misma que contemplamos, a veces en silencio, en el rostro de los pacientes con demencia y otras verbalizada en palabras, cuando “la enfermedad de las palabras” en expresión de la escritora Coral Bracho convierte *el alzheimer en poesía pura*.

En 1910, Kraepelin posiblemente conocedor del expresionismo alemán, movimiento artístico vanguardista que deforma la realidad para expresar de forma más subjetiva la naturaleza y el ser humano, creo un *golem* y le llamó *enfermedad de Alzheimer*.

La materia inacabada que nos ofreció continua siendo moldeada, pero se vislumbra el momento de ordenarle “¡habla!”.

La tragedia personal y social que supone la EA ha motivado un esfuerzo mundial cada vez mayor para comprender y tratar este complejo trastorno.

La enfermedad de Alzheimer, ya tenemos certeza; contiene *multitudes*, es una enfermedad heterogénea y plurifactorial con múltiples mecanismos que contribuyen a su patogénesis y progresión.

Nuestro conocimiento sobre las bases biológicas de la EA recuerda a la parábola de los ciegos y el elefante, siendo los ciegos una metáfora de los científicos y el animal la metáfora de la enfermedad. Cada grupo conoce sólo una parte de la complicada criatura y describe lo que ve, perdiéndose la mayor verdad interconectada del asunto.

Aunque ampliamente aceptado, cada vez está más claro que el modelo clínico de demencia construido sobre los cimientos de la hipótesis de la cascada amiloide sólo describe una parte del elefante. Supondría un gran avance trascender de los paquidermos a la medicina clínica, y dejar de considerar que el amiloide impulsa la demencia.

Podría ser que la acumulación de amiloide en el cerebro pueda estar relacionada con la EA como los niveles plasmáticos de colesterol lo están con la enfermedad coronaria o la HTA con el ictus. Son determinantes críticos, en ocasiones adecuados por sí solos, pero no concluyentes de todo el alcance de la patología de la enfermedad.

En última instancia, el envejecimiento y el deterioro cognitivo son mucho más complejos que la mera patología de la EA. Aunque esta patología contribuye de forma importante al deterioro cognitivo del envejecimiento, no es la única. Normalmente, cuando una persona mayor de 70 años sufre un cierto grado de deterioro cognitivo, fallece y se le practica una autopsia, el acúmulo de patologías es la regla. Aquí se incluyen otras proteinopatías como TDP-43 y  $\alpha$ -sinucleína y especialmente la fisiopatología vascular, acompañante común de la patogénesis de la EA que sigue aumentando a lo largo de la vida, y cuyo papel en la función cognitiva está bien documentado.

Desde esta perspectiva,  $A\beta$  es un componente importante, pero solo uno entre otros que contribuyen a la función cognitiva en el envejecimiento, y puede perder parte de su preminencia a medida que se desarrollen biomarcadores para las otras entidades patológicas. Sin embargo, por ahora la EA es un constructo útil para fines de salud pública y permite la comunicación entre médicos, pacientes, familiares y científicos. En el futuro, puede que sea sólo una fracción del cuadro patológico total de la cognición y el envejecimiento, y quizá sea mejor referirse a ella como el componente alzheimer.

Más cerca de lo que creemos, podemos imaginar una situación en la que una persona de 70 años con un incipiente declive cognitivo, asista a una consulta y se le realice un panel de biomarcadores para caracterizar el perfil patológico subyacente que contribuye al grado de deterioro cognitivo. Tras analizar los resultados obtenidos podremos decirle: creo que en su cerebro el amiloide contribuye al 20% de sus problemas cognitivos, así que le daré una terapia antiamiloides, también hay proteínas tau que contribuyen al 35% de sus problemas, y así sucesivamente, y a medida que conozcamos mejor la naturaleza polifacética de la enfermedad, se adaptará a cada persona lo más precozmente posible un régimen de tratamiento que incluirá terapias combinadas, que quizá resulten un tratamiento definitivo para la EA, lo que supondría uno de los descubrimientos más cruciales de la medicina moderna.

El hilo ha sido fuertemente asido y nos guía hacia el umbral del laberinto.

*...que aqieste no acordarme no es olvido sino una negación de la memoria.*

Sor Juana Inés de la Cruz.

He dicho.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abdulrahman H, van Dalen JW, den Brok M et al. (2022). Hypertension and Alzheimer's disease pathology at autopsy: A systematic review. *Alzheimer's Dement.* 18:2308-2326.
- Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, et al. (2016). Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimer's Dement.* 12: 882-89.
- Alzheimer A. (1894). Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. *Neurol Centralblatt.* 13:765-767.
- Alzheimer A. (1899). Beitrag zur Pathologischen Anatomie der Seelenstörungen des Griesenalters. *Neurol Zentralbl.* 18: 95.
- Alzheimer A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt.* 23: 1129-36.
- Alzheimer A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin.* 64: 146-48.

- Alzheimer A. (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 4:356–385.
- Amaducci LA, Rocca WA, Schoenberg BS. (1986). Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia. *Neurology*. 36: 1497–9.
- Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. (2016). Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 15:934-943.
- Beach TG. (1987). The history of Alzheimer's disease: three debates. *J Hist Med Allied Sci*. 42:327-49.
- Beach TG, Wilson JR, Sue LI et al. (2007). Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 113:13–21
- Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 71: 266-73.
- Beck JC, Benson DF, Scheibel AB, Spar JE, Rubenstein LZ. (1982). Dementia in the Elderly: The Silent Epidemic. *Ann Intern Med*. 97:231-241.
- Berrios GE. (1990). Alzheimer's disease: a conceptual history. *Int J Geriatr Psychiatry*. 5: 355–65.

- Beveridge J, Kaniecki E, Naidu A, Silverglate BD, Grossberg G. (2024). How promising are the latest monoclonal antibodies targeting amyloid- $\beta$  for the treatment of early Alzheimer's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2024 Jan 9. On line ahead of print.
- Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simo R, Scheltens P. (2020). Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: a biomarker perspective. *Lancet Neurol*. 19:699-710.
- Biessels GJ. (2022). Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia: lump, split or integrate? *Brain*. 145:2632-2634.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 114: 797-811.
- Bloom D, Chen S, Counts N, et al. (2021). Addressing Alzheimer's disease and related dementias to realise the promise of the UN's 'Decade of Healthy Ageing'. VOX-EU, March.
- Bowler JV, Muñoz DG, Merskey M, Vladimir Hachinski V. (1998). Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64:18-24.
- Braak H, Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol*. 82:239-59.

- Braak H, Braak E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 16:271-8.
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 70:960-9.
- Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, et al. (2012). Hypertension induces brain  $\beta$ -amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension*. 60:188-197.
- Casado Naranjo I, Ramírez Moreno JM. (2008). Hipertensión arterial y función cognitiva. *Med Clin*. 130: 542-552.
- Casado Naranjo I. (2014). Análisis de marcadores de inflamación y arterioesclerosis carotídea subclínica en la relación entre el síndrome metabólico y el deterioro cognitivo ligero. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura.
- Casado Naranjo I, Portilla Cuenca JC, Duque B et al. (2015). Association of vascular factors and amnesic mild cognitive impairment: a comprehensive approach. *J Alzheimers Dis*. 44: 695-704.
- Casery I, Topol E. (2004). Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cho-

lesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 363: 1139–46.

Chun MY, Hyemin Jang H, Kim SJ et al. (2024). Emerging role of vascular burden in AT(N) classification in individuals with Alzheimer's and concomitant cerebrovascular burdens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 94: 45-51.

Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. (2018). The amyloid- $\beta$  oligomer hypothesis: beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis*. 64:S567–610.

Congdon E, Ji C, Tetlow AM, Jiang X, Sigurdsson EM. (2023). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 19: 715–736.

Coley N, Giouli C, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. (2022). Randomised controlled trials for the prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 82: 101777.

Coomans EM, van Westen D, Binette AP, et al (2023). Interactions between vascular burden and amyloid- $\beta$  pathology on trajectories of tau accumulation. *Brain*. Sep 18:awad317. doi: 10.1093/brain/awad317. Online ahead of print.

Crary JF, John Q Trojanowski JQ, Julie A Schneider JA, et al. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*.128:755-66.

- Cummings J, Zhou Y, Li G, Zhong K, Fonseca, Cheng F. (2023). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimer's Dement.* 9:e12385.
- Dhana K, Agarwal P, James BD, et al. (2024). Healthy-lifestyle and cognition in older adults with common neuropathologies of dementia. *JAMA Neurol.* Published online February 5, 2024. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5491
- Drachman DA. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 10:372-80
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6:734-746.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13:614-629.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. (2016). Pre-clinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 12:292-323.
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB et al. (2021) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 20: 484-96.

- Engelhardt E, Grinberg LT. (2015). Alzheimer and vascular brain disease. *Dement Neuropsychol.* 9:81-84.
- Ferreira NV, Gonçalves NG, Szlejf C, et al. (2024). Optimal cardiovascular health is associated with slower cognitive decline. *Eur J Neurol.* 31:e16139
- Ferrer I. (2023). Hypothesis review: Alzheimer's overture guidelines. *Brain Pathology.* 33:e13122.
- Fischer O. (1907). Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Monatsschr Psychiatr Neurol.* 22:361-372.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975). "Minimal mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12:189-98.
- Förstl H, Levy R. (1991). On certain peculiar diseases of old ages. *History of Psychiatry.* 2: 71-101.
- Fuller SC. (1907). A study of the neurofibrils in dementia paralytica, dementia senilis, chronic alcoholism, cerebral lues and microcephalic idiocy. *Am. J. Insan.* 63:415-468.
- García Zabaleta O. (2019). La construcción del DSM: genealogía de un producto sociopolítico. *Theoria.* 34:441-446.
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis

for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 7: e105–25.

Genner GG, Wong CW. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 120:885–90.

Goedert M, Ghetti B. (2007). Alois Alzheimer: His Life and Times. *Brain Pathology*. 17: 57-62.

Goedert M. (2009). Oskar Fisher and the study of dementia. *Brain*. 132; 1102–1111.

Gomez G, Beason-Held LL, Bilgel M, et al (2018). Metabolic syndrome and amyloid accumulation in the aging brain. *J Alzheimer's Dis*. 65:629–639.

Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, et al (1997). Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*. 1: 73-80.

Graeber MB, Kösel S, Grasbon-Frodl E, Möller HJ, Mehraein P. (1998). Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient Auguste D. *Neurogenetics*. 1:223–228.

Hardy JA, Higgins GA. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 256:184–5.

Henderson AS (1983). The coming epidemic of dementia. *Aust N Z J Psychiatry*. 17:117-27.

- Hyman BT, Trojanowski JQ. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 56:1095-1097.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 9:119-128.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 12:207-216
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 14:535-562.
- Jagust WJ, Teunissen C, DeCarli C. (2023). The complex pathway between amyloid  $\beta$  and cognition: implications for therapy. *Lancet Neurol.* 22:847-857.
- Jeon SY, Byun MS, Yi D, et al. (2019). Influence of hypertension on brain amyloid deposition and Alzheimer's disease signature neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 75:62-70.
- Jiang X, O'Bryant SE, Johnson LA, et al. (2023). Association of cardiovascular risk factors and blood bio-

- markers with cognition: The HABS-HD study. *Alzheimer's Dement.* 15:e12394
- Jönsson L, Tate A, Frissel O, Wimo A. (2023). The Costs of Dementia in Europe: An Updated Review and Meta analysis. *Pharmacoeconomics.* 41:59–75.
- Kang SH, Yoo H, Cheon BK, et al. (2023). Distinct effects of cholesterol profile components on amyloid and vascular burdens. *Alzheimer's Research & Therapy* 2023; 15:19.
- Katzman R. (1976). The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease. A Major Killer. *Arch Neurol.* 33: 217-218.
- Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen, Sensi SL, Visser B. (2023). The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain.* 146:3969-3990.
- Klunemann HH, Fronhofer W, Wurster H, Fischer W, Ibach B, Klein HE. (2002) Alzheimer's second patient: Johann F. and his family. *Ann. Neurol.* 52, 520–523.
- Knopman DS, Petersen RC, Jack CR. (2019). A brief history of “Alzheimer disease”. *Neurology.*92:1053-1059.
- Köbe T, Gonneaud J, Pichet Binette A, et al. (2020). Association of Vascular Risk Factors With  $\beta$ -Amyloid Peptide and Tau Burdens in Cognitively Unimpaired Individuals and Its Interaction With Vascular Medication Use. *JAMA Network Open.* 3:e1920780.

- Koncz R, Sachdev P. (2018). Are the brain's vascular and Alzheimer pathologies additive or interactive? *Curr Opin Psychiatry*. 31:147-152.
- Kraepelin E. (1910). *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth, 593–632.
- Lee WJ, Brown JA, Kim HR, et al. (2022). Regional A $\beta$ -tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading. *Neuron*. 110, 1932–1943.
- Leng Y, Yaffe K. (2024). Harnessing Brain Pathology for Dementia Prevention. *JAMA Neurol*. Published online February 5, 2024.
- Lespinasse J, Chêne G, Mangin JF, et al. (2023). Associations among hypertension, dementia biomarkers, and cognition: The MEMENTO cohort. *Alzheimer's Dement*. 19:2332-2342.
- Lewys JM. Jonathan Swift and Alzheimer's disease. (1993). *The Lancet*. 342:504
- Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Hang F, Lu Y. (2022). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front. Aging Neurosci*. 14:937486.
- Libon DJ, Price C, Heilman KM, Grossman M. (2006). Alzheimer's "Other Dementia" *Cog Behav Neurol*. 19: 112-116.
- Liesz A. (2019). The vascular side of Alzheimer's disease. *Science*. 365:223-224.

- Liu KY, Thambisetty M, Howard R. (2023). How can secondary dementia prevention trials of Alzheimer's disease be clinically meaningful? *Alzheimer's Dement.* 19:1073–1085.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. (2022). Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 146(5): e18-e43.
- Maa YH, Xin-Yi Lengb XY, Dong Y et al. (2019). Risk factors for intracranial atherosclerosis: A systematic review and metaanalysis. *Atherosclerosis.* 281: 71-77.
- Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP. (1995). Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 132:4-10.
- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet.* 349: 1546–49.
- McGrath ER, Beiser AS, O'Donnell AL, et al. (2022). Determining Vascular Risk Factors for Dementia and Dementia Risk Prediction Across Mid- to Later Life. *Neurology.* 99:e142-e153.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of

- Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 34: 939–944.
- Montagne A, Nation DA, Sagare AP et al. (2020). APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 581:71-76
- Müller U, Winter P, Graeber MB. (2013). A Presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. 12:129–130.
- Natale G, Limanaqi F, Busceti CL, et al. (2021). Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration From Periphery to CNS. *Front Neurosci*. 15:639140.
- Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. (2016). Neurovascular Dysfunction and Neurodegeneration in Dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1862: 887–900.
- Nortley R, Korte N, Izquierdo P, et al. (2019). Amyloid  $\beta$  oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science*. 365:eaav9518.
- Nguyen TN, Chow CK. (2021). Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 398: 392-393.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2:89-98.

- Ohri A, Buda O. (2015). Teofil Simchowicz (1879–1957): the scientist who coined senile plaques in neuropathology. *Rom J Morphol Embryol*. 56:1545-8.
- Palta P, Rippon B, Tahmi M, et al. (2021). Metabolic syndrome and its components in relation to in-vivo brain amyloid and neurodegeneration in late middle-age. *Neurobiol Aging*. 97: 89–96.
- Palta P, Albert MS, Gottesman RF. (2021). Heart health meets cognitive health: evidence on the role of blood pressure. *Lancet Neurol*. 20: 854–67.
- Patel V, Edison P. (2024). Cardiometabolic risk factors and neurodegeneration: a review of the mechanisms underlying diabetes, obesity and hypertension in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* online first. doi:10.1136/jnnp-2023-332661
- Pérez-Trullen JM, LaFuente JV. (1996). La reunión neurológica de 1906 en Tübingen y el primer caso de enfermedad de Alzheimer. Estudio crítico. *Rev Neurol (Barc)*. 24:1283-1289.
- Pérez-Trullen JM. (2007). La descripción de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*. 40: 60-65
- Pérez-Trullen JM. (2013). Breve biografía de Alois Alzheimer. *Neurosciences and History*. 1:125-136.
- Petersen RC. (2018). How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Warthenberg lecture. *Neurology*. 91: 395–402.

- Qureshi D, Collister J, Allen NE, Kuzma E, Littejohns J. (2024). Association between metabolic syndrome and risk of incident dementia in UK Biobank. *Alzheimer's Dement.* 20:447–458.
- Rabin JS, Aaron P, Schultz AP, Hedden T, et al. (2018). Interactive Associations of Vascular Risk and  $\beta$ -Amyloid Burden With Cognitive Decline in Clinically Normal Elderly Individuals. Findings From the Harvard Aging Brain Study. *JAMA Neurol.* 75: 1124-1131.
- Rabin JS, Nichols E, La Joie R, et al. (2022). Cerebral amyloid angiopathy interacts with neuritic amyloid plaques to promote tau and cognitive decline. *Brain.* 145:2823–2833.
- Ramírez-Bermúdez J. (2012). Alzheimer's disease: Critical notes on the history of a medical concept. *Arch Med Res.* 43:595-599.
- Reinman EM, Cummings JL, Langbaum JB, Mattke S, Alexander RC. (2024). A chance to prevent Alzheimer's disease sooner than you think. *Lancet Neurol.* 23:144-145.
- Roher AE, Esh Ch, Afroza Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. (2004). Atherosclerosis of Cerebral Arteries in Alzheimer Disease. *Stroke.* 35(suppl 1):2623-2627
- Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. (1966). Correlation between scores for dementia and counts of 'senile

plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature*. 209: 109-10.

Rupp C, Beyreuther K, Maurer K, Kins S. (2014). A pre-senilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease: revisited. *Alzheimer's Dement*. 10:869-72.

Sabayan B, Goudarzi R, Ji Y et al. (2023). Intracranial Atherosclerosis Disease Associated With Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 12:e032506.

Savvaidou NE, Triarhou LC. (2016). Sesquicentennial Tribute to Emil Redlich (1866-1930), The "Embodied Conscience of Neurology". *Eur Neurol*. 76:267-277.

Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med*. 374:523-532.

Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community dwelling older persons. *Neurology*. 69:2197-2204.

Selkoe D, Hardy J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 8: 595-608.

Sims JR, Jennifer A, Zimmer JA, Evans CD, et al. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzhei-

mer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial *JAMA*. 330:512-527.

Smith JR, Sharrett AR, Pike JR et al. (2023). Dementia occurring over a 32-year follow-up attributable to hypertension observed at different ages: Implications for dementia prevention. *Alzheimer's Dement*. 2023. 19:3435–3447.

Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al. (2023). Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer's Disease. *N Eng J Med*. 389:1096-107.

Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. (2019). Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 15:158-167.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. (1968). Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci*. 7:331-56.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 11: 205-242.

Tse K, Herrup K. (2016). Re-imagining Alzheimer's disease – the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *J Neurochem*. 143:432-444.

Van Arendon J, Julia Neitzel J, Steketee RME et al. (2023). Diabetes and hypertension are related to amyloid-beta burden in the population-based Rotterdam Study. *Brain*. 146; 337–348.

- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 388: 9-21
- Vemuri P, Lesnick TG, Knopman DS, et al. (2019). *Amyloid, Vascular, and Resilience Pathways Associated with Cognitive Aging.* *Ann Neurol.* 86:866–877.
- Wingo AP, Selina M Vattathil SM, Liu J et al. (2022). LDL cholesterol is associated with higher AD neuropathology burden independent of APOE. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 93: 930-938.
- Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu Ch, Bu G. (2019). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature Rev Neurol.* 15: 501–518.
- Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. (2023). Amyloid  $\beta$ -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 8:248.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL  
ILMO. DR. D. JOSÉ MARÍA RAMÍREZ MORENO



*El recuerdo es el perfume del alma,  
y el olvido su tumba.*

Luis de Góngora.



## ENTRE MNEMÓSINE Y LETEO

Ilustrísimos miembros de la Real Academia de Medicina de Salamanca, excelentísimas e ilustrísimas autoridades, queridos amigos y compañeros, señoras, señores:

Habiéndome sentido profundamente honrado por el hecho de estar entre ustedes en esta hermosa ciudad de Salamanca, y formar transitoriamente parte de esta institución, fiel representante de la cultura ilustrada, más honrado aún me siento siendo el académico designado para dar contestación a la sobresaliente alocución, con la que acaba de refrendar su entrada en esta regia Casa el Dr. Casado Naranjo.

He de advertirles de la dificultad que tiene para mí esta empresa; porque en rápida sucesión acuden a mi memoria muchos recuerdos compartidos con el recipiendario. Mi estado de ánimo es de temor a defraudar, no estar a la altura, lo que equivale a entonar anticipadamente el mea culpa del Confiteor que, a modo de proemio, dice todo aquel que se halla en parecida situación, para recabar la indulgencia del auditorio.

Ignacio Casado Naranjo y yo nos conocemos desde hace muchos años y hemos compartido interés no solo por la neurología, también por la literatura y la música, pasión por las artes, las humanidades, los viajes,... Y aún más: nuestras vidas han estado ligadas a otra afición más tardía y complicada para los que somos de tierra adentro "El mar. La mar. El mar. ¡Sólo la mar! (...)". Y con nostalgia del tiempo pasado y siguiendo con Alberti, le digo: "(...) mi voz condecorada con la insignia marinera: sobre el corazón un ancla, y sobre el ancla, una estrella, y sobre la estrella, el viento, y sobre el viento, la vela".

Pero de ocurrencias marineras saben también los salmantinos, "trescientas conchas sin mar". Don Rodrigo Maldonado de Talavera, caballero vanidoso y con excedente de maravedíes, catedrático de Derecho, regidor de la ciudad, consejero de los Reyes Católicos y caballero de la Orden de Santiago, pudo encapricharse de lo que quiso y se empeñó en construir un palacio de ensueño en el corazón de Salamanca. Pero no pudo verlo terminado. A principios del siglo XVI su hijo, Arias Maldonado, terminó su construcción para que su amada Juana de Pimentel viviera como una reina. En un arrebató amoroso, el joven marido dio la orden de envolver la fachada del palacio con conchas de mar. El amor tiene estas cosas.

Pero vayamos al meollo del asunto.

Al estructurar mi disertación y rompiendo en parte la ortodoxia de las reglas, he titulado la réplica "entre

Mnemósine y Leteo". Algunos de ustedes, los más versados en mitología griega, habrán leído entre líneas mi motivación, para los que no, les pido un poco de paciencia hasta el final.

Creo que no tengo que aclarar que siento hacia Ignacio Casado un sólido afecto, que ha ido fraguándose y acrecentándose con el paso de los años, y doy por hecho que no me equivoco al suponer que el sentimiento de amistad y el cariño son recíprocos. Justificar su idoneidad para ocupar el sillón correspondiente en esta prestigiosa Real Academia de Medicina es tarea sencilla, ya que su competencia viene acreditada por sus numerosos méritos; pero al mismo tiempo es labor complicada, porque los argumentos a su favor son muchos y variados, y por ello difíciles de resumir. De cualquier modo, su currículum se adapta de principio a fin al del médico humanista, poniendo de manifiesto tanto su capacitación para el desarrollo de la actividad clínica como para la docencia y la investigación. Y notable es de destacar su interés por la literatura que le llevó a licenciarse en Filología Hispánica en la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Extremadura, siendo ya un acreditado neurólogo. Por este motivo, habrán notado que su discurso está preñado de literatura ejemplificadora, desde los viajes de Gulliver, pasando por el nombre de la Rosa, los sonetos de Sor Juana o los Conjurados de Borges.

Nacido en 1959, es madrileño circunstancial, ya que su familia es en su totalidad de origen extremeño y si

le preguntan, dirá que es de Montijo (Badajoz). Cursó sus estudios de bachiller en la Universidad Laboral de Sevilla donde recibió una formación excepcional y tuvo por compañero al que sería uno de los grandes neurólogos en términos científicos de nuestro país, Raúl de la Fuente Fernández, prematuramente fallecido. Estudió medicina en la Universidad de Extremadura, IV promoción (1976-1982). Se especializó en Neurología en el Hospital General Universitario de Valencia con el Dr. José Espín Herrero de formación teutónica y tuvo intensa relación con los prestigiosos neurólogos Jerónimo Sancho y José Miguel Láinez, ambos llegaron a presidir la Sociedad Española de Neurología.

En la provincia de Cáceres se creó en 1987 la primera Sección de Neurología con el Dr. Miguel Ángel Antolín Rodríguez como jefe de sección, formado también en Valencia. En 1991 obtuvo su plaza como F.E.A. en ese centro Ignacio Casado Naranjo, desplazándose desde Badajoz donde había iniciado su actividad profesional en 1989. En mayo de 1994 nos dejó Miguel Ángel tras una amarga enfermedad, siendo nombrado jefe de Sección el Dr. Casado, quién lideraría desde entonces una profunda transformación de la unidad hasta la época actual. La excelente dirección, la planificación estratégica del servicio y el trabajo en equipo cristalizaría en el que se considera el primer hito de la Neurología Extremeña moderna: la creación de la primera Unidad de Ictus y la implantación de asistencia continuada en Neurología en junio de 2007. Con su te-

nacidad, dedicación y confianza ha conseguido organizar uno de los mejores Servicios de Neurología del país, siendo un referente a nivel regional y nacional, como así se reconoce en medios especializados.

Otra razón posiblemente muy, por no decir más determinante para establecerse en Cáceres, debió ser conocer, a su compañera, Elena Luengo, enfermera de profesión y con la que ha tenido dos hijos maravillosos (Ignacio y Mark).

En cuanto a su Actividad Investigadora, destaca por sus méritos profesionales que son conocidos por todos y sus trabajos y publicaciones pueden ser consultados en revistas y libros, y ellos hablan por sí mismos y no precisan de mi modesto elogio. Tan solo comentar, que en este apartado se contabilizan más 140 publicaciones científicas, la mayoría en revistas con JCR, colaborador en más de 15 capítulos de libros, más de 300 comunicaciones libres a congresos nacionales e internacionales, ha dictado 28 ponencias en congresos nacionales y 22 ponencias en congresos internacionales.

Ha participado en más de diez Proyectos de investigación competitivos relacionados con su especialidad médica. Es miembro de múltiples comités científicos, editoriales y evaluadores. Ha sido presidente de la Sociedad Extremeña de Neurología y vicepresidente de la Sociedad Española de Neurología. Y nominado a los Premios Sanitaria 2000 a la Sanidad de Extremadura en la categoría mejor médico.

Y puedo acreditar que la Neurología asistencial en la CC.AA. de Extremadura tiene hoy el nivel de excelencia que se le reconoce, debido en gran parte al esfuerzo, entrega y dedicación que Casado Naranjo ha tenido en los planes de salud, estrategias sanitarias y procesos asistenciales en los campos de la patología cerebrovascular y trastornos neurodegenerativos en los que ha participado.

Su doctorado lo obtuvo en la Universidad de Extremadura, con un tema que viene a cuento y que ha sido su principal línea de investigación: *Análisis de marcadores de inflamación y arteriosclerosis carotídea subclínica en la relación entre el síndrome metabólico y el deterioro cognitivo ligero*, obteniendo la calificación de “*apto cum laude*” y premio extraordinario.

Y ahora, excelentísimo señor presidente, con su venia y antes de comenzar a glosar el Discurso de Ingreso del Dr. Casado, deseo dedicar unas palabras a quien considero mi mentor:

Querido Ignacio, supiste aprender para enseñarnos, con una capacidad didáctica privilegiada e incansable. Fuiste, eres, una fuente constante de inspiración y motivación. Tu orientación experta y constante apoyo han sido fundamentales en mi crecimiento profesional y creo que en el de muchos de los que han tenido la oportunidad de trabajar a tu lado. No tengo palabras suficientes para expresar mi gratitud. Y no debo dejar pasar la oportunidad en esta magnífico paraninfo, templo del intelecto, de hacerlo con palabras de Mi-

guel de Unamuno: *Cada nuevo amigo que ganamos en la carrera de la vida nos perfecciona y nos enriquece más aún por lo que de nosotros mismos nos descubre, que por lo que de él mismo nos da.*

En esta Academia te esperan nuevos desafíos que sabrás superar con tus brillantes conceptos y tus claros criterios, podrás enriquecerla y dignificarla con tu forma de actuar: consistente, constructiva, constante y cordial. Me atrevo a pronosticar que tu actividad académica será valiosa, porque posees todas las cualidades necesarias para ello.

En relación con su proposición —Sobre el factor vascular, un componente desdeñado de la enfermedad de Alzheimer—, dicen algunos que del exordio depende el éxito de todo el discurso, ya que con él se prepara el ánimo de los oyentes para lo restante. Lo ha logrado, ya que los veo a todos interesados, dóciles y afables. De la narración y la argumentación poco tendría que decir, ya que por brillantes que pudiesen ser mis acotaciones siempre quedarían oscurecidas por su magnífica exposición. Pero como forma parte del tributo de entrada la obligada replica, allá va.

El tema constituye una acertada elección, ya que tanto la Organización Mundial de la Salud como otros importantes organismos políticos, científicos y sociales reconocen la demencia como una prioridad de salud pública. Cada año se diagnostican diez millones de casos nuevos; es, en la actualidad, la séptima causa de defunción y una de las causas principales de discapacidad y

dependencia entre las personas de edad; tiene un costo para las economías de todo el mundo que supera el billón de dólares anuales y siendo obligada la visión de género hay que destacar que afecta de manera desproporcionada a las mujeres, tanto directa como indirectamente. Por último, en materia de prevención efectiva, es una necesidad insatisfecha ya que como enfermedad neurodegenerativa de lenta progresión es susceptible de un enfoque preventivo desde la Salud Pública, máxime cuando las estimaciones actualizadas indican que hasta el 40% de las demencias están asociadas a estilos de vida modificables (fundamentalmente factores de riesgo vascular y ambiental).

El discurso nos pone frente a la tragedia personal, social y económica que supone la enfermedad de Alzheimer. Y aunque los datos numéricos expuestos son incontestables, no superan la angustia e impotencia con la que contemplamos la progresión del deterioro de las funciones cognitivas de una persona concreta con demencia.

Con maestría, alarde lingüístico y sencillez, nos ha mostrado los entresijos de la compleja fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y las interrelaciones entre la inflamación, la disfunción vascular y la neurodegeneración. Y nos ha presentado nuevas estrategias preventivas y terapéuticas que podrían incluir enfoques antiinflamatorios, el control de factores de riesgo vascular y tratamientos que modularan la acumulación de amiloide en el cerebro y/o limiten la ex-

presión de tau, con la posibilidad de encontrar un tratamiento definitivo para detener la enfermedad.

En su discurso, a través de un paseo por diferentes hitos, anécdotas y referencias literarias nos ha relatado el impacto que para la Humanidad supone la enfermedad de Alzheimer. Y ha querido hacer un llamamiento a la cordura y a la toma de conciencia acerca de la fragilidad de nuestro cerebro y de los peligros que para él conlleva no el envejecimiento, sino los factores de riesgo vascular que se van acumulando a lo largo de la vida.

Históricamente, el vínculo entre la enfermedad de Alzheimer y el daño vascular cerebral ha sido objeto de investigación y evolución conceptual. En las décadas de 1970 y 1980, predominaba la idea de que ambos trastornos eran entidades totalmente separadas. Fue en los años 90 cuando se empezó a reconocer que los cambios vasculares podrían contribuir al deterioro cognitivo. El concepto de “hipoperfusión cerebral crónica” como factor de riesgo vascular en la enfermedad de Alzheimer surgió en esa época. Investigadores, como Zaven Khachaturian, propusieron la idea de que la disminución del flujo sanguíneo cerebral podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Desde entonces, los avances en neuroimagen han permitido estudios más detallados sobre la relación entre la enfermedad vascular cerebral y la de Alzheimer, que nos obligan a replantearnos la hipótesis conceptual canónica, aquella que decía: “el

depósito de la proteína beta-amiloide, es el agente causante de la patología del Alzheimer y los ovillos neurofibrilares, la pérdida celular, el daño vascular y la demencia son consecuencia directa de aquel depósito”.

Partiendo de la consideración de que los cuatro elementos principales – beta-amiloide, tau, disfunción colinérgica y pérdida neuronal – están en consistente interacción e implicados en la enfermedad, su discurso nos invita a reparar en la importancia de un contexto voluble e imprevisible, el componente vascular cerebral, que con sus cambios, a veces caprichosos, puede llegar a actuar desencadenando acontecimientos y sembrando el terreno para la catástrofe neurodegenerativa. Con la introducción en el debate de la denostada teoría vascular, pone de ejemplo el testimonio apabullante de los neurólogos clásicos (Alois Alzheimer u Otto Binswanger), que con la mera observación clínica y limitadas técnicas de anatomía patológica podían hacer hipótesis conceptuales, que más de 100 años después y al amparo del desarrollo tecnológico, acaban con nuestra arrogancia y demuestran nuestra vulnerabilidad y fragilidad intelectual. A estilo Cajalano, por supuesto.

En su discurso, el Dr. Casado Naranjo utiliza analogías soberbias. Especialmente sobresaliente, o a mí me lo parece, es su viaje por el Nilo, idealmente en faluca, y como si fuese el mismísimo Richard Feynman en su famoso discurso de 1974 *Cargo Cult Science* nos enseña la importancia de la rigurosidad, la curiosidad

y la autenticidad en la investigación científica. Su texto es ejemplo de responsabilidad científica, de estándar ético y de integridad. Si algo aprendí de mi buen amigo Ignacio, es que la verdad científica es alcanzada a través de un proceso honesto y crítico; que la transparencia y el escepticismo en la búsqueda de la verdad científica son fundamentales. Así, la perspectiva más valiosa para frenar la epidemia que supone la enfermedad de Alzheimer, es la conducta científica rigurosa.

Considerando este trastorno complejo y multifactorial, se debe tomar conciencia de la influencia que en lo relativo a la expansión de la demencia tienen determinados factores de riesgo vascular y la apertura de vías potencialmente efectivas de prevención. Factores que en nuestros días se pueden ver amplificados por otros como la polución, el cambio climático o el estrés. De acuerdo con su postulado podemos seguir debatiendo si la interacción de lo vascular y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer es aditiva o sinérgica, si son mecanismos independientes o confluentes. Pero quizás ha llegado el momento de reevaluar la disfunción vascular como diana terapéutica relevante mediante terapias combinadas para mejorar el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los más de 200 ensayos clínicos realizados en los últimos años han tenido una tasa de fracaso altísima. Actualmente, no existen en la práctica clínica agentes que puedan frenar el desarrollo de la enfermedad y

sólo se dispone de tratamiento sintomático. Una posible razón de la falta de eficacia en los ensayos es el estadio avanzado de la enfermedad en el momento de la intervención farmacológica, a pesar de disponer de biomarcadores viables que, combinados, nos permiten rastrear con notable precisión y especificidad el desarrollo de la enfermedad en fases muy precoces e incluso antes de la aparición de los síntomas. Parece plausible la hipótesis de que llegado un determinado umbral neuropatológico, el tratamiento ya no puede frenar el desarrollo de la enfermedad.

Las evidencias que el Dr. Casado ha puesto encima de la mesa sobre la inequívoca tendencia a la baja en la prevalencia e incidencia de la demencia, que se asocia con inversiones tempranas a nivel de la salud vascular poblacional refuerza la necesidad de la prevención, y aunque preocupan las fuentes esquivas de sesgo en la interpretación de los múltiples factores identificados, es urgente resolver con la suficiente consistencia y credibilidad el perfil de prevención ideal y más efectivo para esta terrible enfermedad.

Tras la peroración del discurso, terminaba el recitador al hilo de *Los Conjurados de Borges*, con un soneto de Sor Juana Inés de la Cruz (...que aqueste no acordarme no es olvido, sino una negación de la memoria...), permítanme desvelarles la motivación del título de mi alocución: “entre Mnemósine y Leteo”.

En la mitología griega, se habla de que en el Hades fluyen dos ríos, Leteo y Mnemósine. El primero reco-

rre el inframundo, un río cuyas aguas al ser bebidas producen un olvido, necesario para pasar a la siguiente vida. Así mismo beber de Mnemósine, provoca un recuerdo de lo pasado. Al pasar por el Hades deberíamos elegir de qué río beber, y habríamos de hacerlo de Mnemósine, para así acordarnos de lo pasado. Tanto Leteo como Mnemosine son dos ríos que producen efectos distintos, el olvido o el recuerdo. Todos ustedes estarán de acuerdo en que la memoria en particular y la cognición en general, es una capacidad maravillosa de la mente humana, con un papel omnipresente en nuestra vida. Nos permite evocar conversaciones, reconocer sabores, recordar citas y adquirir y actualizar conocimientos. Los griegos la divinizaron con el nombre de Mnemósina, madre de las musas. La memoria es poderosa y flexible, como decía Don Santiago Ramón y Cajal: “el don máspreciado y maravilloso de la vida”. Pero, ya ven qué frágil; oligómeros beta-amiloide tóxicos y agregados de proteínas por allí, ovillos neurofibrilares intraneuronales con proteína tau, disfunción sináptica y mitocondrial por allá, y la dinámica patología vascular que lo invade casi todo, son hechos suficientes para marcar el fatal declive cognitivo. El Dr. Casado nos ha mostrado claves y evidencias suficientes para saber de qué ríos debemos beber para intentar prevenir la demencia.

Termino.

Ignacio, estás donde debes; crecemos en escenarios faltos de aprecio y validación emocional, la travesía ha

sido dura, el trabajo intenso, pero has llegado. Jenofonte en el siglo V a. de C., relata en Anábasis el paso por territorio hostil de los supervivientes de la batalla de Cunaxa; remontaron el Tigris y atravesaron Armenia, hasta llegar a la colonia griega de Trapezunte, a orillas del mar Negro. Al alcanzar la costa, los soldados supervivientes empezaron a gritar de alegría: «*Thalassa, Thalassa*», «El mar, el mar».

No puedo negarles, ni ocultar la evidente emoción que he sentido al transitar por vez primera por este Paraninfo, y he tenido que echar mano de las palabras del escritor y aventurero Jack London para poder hacerlo sin desfallecer: ya que he pasado “(...) las nieblas, los vientos, las mareas y el arte de navegar, para visitar a mi amigo que vivía al otro lado de la bahía.”

Ilustrísimos miembros de la Real Academia de Medicina de Salamanca, conforme a lo que establecen sus Estatutos, basándome en sus méritos personales y profesionales y en la hermosa lección impartida, me complace la admisión como Académico de Número, con los derechos y deberes inherentes a dicha condición, del Dr. Ignacio Casado Naranjo, mi mentor, mi compañero de fatigas.

Muchas felicidades.

He dicho.



