

LIBRO BLANCO
SOBRE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
Y TRASTORNOS AFINES

**LIBRO BLANCO
SOBRE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
Y TRASTORNOS AFINES**

Obra Social Caja de Madrid

VOLUMEN I

Coordinadores:
Rocío Fernández-Ballesteros García y Juan Díez Nicolás.

Índice de Autores

Román Alberca

Jefe del Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos de Memoria. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Félix Bermejo Pareja

Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

Mercé Boada Rovira

Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Fundació ACE (Barcelona).

Ramón Cacabelos García

Centro de Investigación biomédica EuroEspes (CIBE).
Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central. Bergondo (La Coruña).

Juan Carlos Cejudo Bolívar

Fundació ACE. Institut Catalá de Neurociències Aplicades (Barcelona).

Ignacio Cruz Roche

Facultad de Económicas. Universidad Autónoma de Madrid (Madrid).

M.^a José De Domingo Ruiz de Mier

Miembro del Comité Asesor de CEAFA (Confederación Española de Asociación de Familias de Enfermos de Alzheimer y otras demencias) (Málaga).

Vladimir De Semir Zivojnovic

Observatorio de la Comunicación Científica y Médica
de la Universidad Pompeu Fabra (Barcelona).

Juan Díez Nicolás

Facultad de C.C. Políticas y Sociología. Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Rocío Fernandez-Ballesteros García

Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid (Madrid).

José Manuel Martínez Lage

Departamento de Neurología y Neurocirugía.
Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona).

Pablo Martínez-Lage Álvarez

Centro Psicogeriátrico Landazábal. Burlada (Navarra).

El uso en esta publicación de nombres descriptivos generales, registrados, comerciales, etc., no implica, aun en ausencia de una declaración específica, que tales nombres estén exentos de las leyes y regulación de protección pertinentes y, por lo tanto, libres para el uso legal.

Responsabilidad sobre el producto: Los editores no pueden garantizar la exactitud de toda la información contenida en este libro referida a la aplicación de técnicas quirúrgicas o medicamentos. En cada caso individual el lector deberá verificar esta información mediante la consulta de la literatura pertinente.

© 2001 CAJA MADRID Obra Social

© de los textos e ilustraciones: Los autores

Reservados todos los derechos

Prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización

REALIZACIÓN:
ASEP S.L.

COORDINADORES:
D.^ª Rocío Fernández-Ballesteros
D. Juan Díez Nicolás

PRODUCCIÓN EDITORIAL:
Editorial Médica Panamericana
C/ Alberto Alcocer 24. 28036 - Madrid

I.S.B.N.: 84-699-6716-9 Obra Completa
I.S.B.N.: 84-699-6717-7 Tomo I
DEPÓSITO LEGAL: M. 53497 - 2001

Antonio Martínez Maroto

Subdirección General del Plan Gerontológico.
Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (Madrid).

Miguel Ángel Moya Molina

Departamento de Neurología y Neurocirugía.
Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona).

Herminia Peraita Agrados

Facultad de Psicología.
Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) (Madrid).

Paloma Ramos Guzmán

Presidenta de CEAFA (Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Enfermos de Alzheimer y otras demencias) (Málaga).

Gregorio Rodríguez Cabrero

Departamento de Sociología. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

Catalina Rodríguez Ponce

Miembro del Comité Científico de CEAFA (Confederación Española de Asociación de Familias de Enfermos de Alzheimer y otras demencias) (Malaga).

Cristina Rodríguez Porrero

Directora del CEAPAT. Centro Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas.

María Roura

Redactora científica en el Observatorio de la Comunicación Científica (UPF).

Isidoro Ruipérez Cantera

Jefe de servicios de Geriátría. Hospital Central de la Cruz Roja (Madrid).

M.^a Teresa Sancho Castiello

Observatorio de Personas Mayores.
Instituto Nacional de Migraciones y Servicios Sociales (Madrid).

LLuís Tàrraga Mestre

Director de Alzheimer Centre Educacional y Fundació ACE.
Institut Català de Neurociències Aplicades (Barcelona).

VOLUMEN I

Prólogo	9
José M. ^a Segovia de Arana	

Introducción

El Envejecimiento de la Población Española	15
Juan Díez Nicolás, Rocío Fernández-Ballesteros García	

Primera Parte: **Contexto Social**

1. Historia de las Demencias Degenerativas y de la Enfermedad de Alzheimer	35
José Manuel Martínez Lage, Pablo Martínez-Lage Álvarez, Miguel Ángel Moya Molina	
2. La Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer	59
Félix Bermejo Pareja	
3. El Estado Mental de la Población Española	89
Rocío Fernández-Ballesteros García, Juan Díez Nicolás	
4. El Perfil del Cuidador del Enfermo de Alzheimer	121
Lluís Tàrraga Mestre, Juan Carlos Cejudo Bolívar	
5. Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines en los Medios de Comunicación	141
Vladimir de Semir Zivojnovic, María Roura	
6. Imagen, Conocimiento y Experiencia de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines	159
Juan Díez Nicolás, Rocío Fernández-Ballesteros García	

Segunda Parte: **Estado Actual de la Investigación**

7. Investigación Biomédica: Descubriendo las Causas, Buscando las Curas	183
José Manuel Martínez Lage, Miguel Ángel Moya Molina, Pablo Martínez-Lage Álvarez	

- 8. Estado Actual de la Investigación Psicosocial
Sobre la EA y Trastornos Afines en España** 227
Herminia Peraita Agrados

VOLUMEN II

Tercera Parte: **Atención, Tratamientos y Recursos**

- 9. Análisis de la Situación Actual en la
Atención Sociosanitaria** 259
Mercé Boada Rovira
- 10. Tratamientos Farmacológicos** 279
Román Alberca
- 11. Tratamientos de Psicoestimulación** 305
Lluís Tárraga Mestre
- 12. Catálogo de Recursos, Servicios y Ayudas Técnicas** 323
M.^a Teresa Sancho Castiello, Cristina Rodríguez Porrero

Cuarta Parte: **Condiciones Sociopolíticas**

- 13. Perspectivas Asistenciales en España** 355
Isidoro Ruipérez Cantera
- 14. El Impacto Socioeconómico
de la Enfermedad de Alzheimer** 375
Ignacio Cruz Roche, Gregorio Rodríguez Cabrero
- 15. Aspectos Legales y Consideraciones Éticas Básicas
Relacionadas con las Personas Mayores que Padecen
Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines** 391
Antonio Martínez Maroto
- 16. Familia y Comunidad en el Movimiento de Autoayuda** 427
Paloma Ramos Guzmán, M.^a José de Domingo Ruiz de Mier,
Catalina Rodríguez Ponce
- 17. Enfermedad de Alzheimer. Perspectivas de Futuro** 449
Ramón Cacabelos García

Prólogo

Prof. José M.^a Segovia de Arana

Uno de los fenómenos sociosanitarios más importantes de nuestros días es la atención creciente que se está dando a las enfermedades neurodegenerativas y en especial a la enfermedad de Alzheimer como la más representativa e inquietante de todas ellas. El interés se manifiesta en numerosos sectores tanto médicos como sociales, económicos, políticos, etc. La enfermedad de Alzheimer es un buen ejemplo de la forma en que la asistencia médica ha ido evolucionando desde la inicial y simple relación del médico con su enfermo a la complejidad actual en la que intervienen numerosos protagonistas, diversas instituciones y múltiples intereses todos los cuales constituyen la sanidad moderna. Ésta se ha convertido en el gran escenario social en el que desarrollamos nuestras vidas con una creciente exigencia de bienestar y el deseo de los más altos

niveles de salud. La idea actual es que la salud, además de ser una preocupación personal es también un bien colectivo que debe ser atendido y cuidado por la sociedad dentro de la filosofía política del estado benefactor.

Hasta hace pocos años las enfermedades neurodegenerativas que cursaban con demencia se encuadraban sólo en los campos neurológicos y psiquiátricos y se englobaban en el amplio concepto de demencias seniles. La propia enfermedad de Alzheimer descrita por este autor en 1906 se denominó inicialmente demencia presenil. Fue sólo a partir de los años ochenta del pasado siglo XX cuando empezó a producirse un renovado interés por esta enfermedad, interés que ha ido creciendo continuamente en sus diferentes aspectos, componentes y protagonistas. Posiblemente no existe ningún otro pro-

ceso patológico que en el momento actual haya convocado tantos intereses como la enfermedad de Alzheimer que junto a las demás enfermedades neurodegenerativas se está colocando en las primeras líneas de la atención médica y social. Precisamente la excelencia y oportunidad de este libro reside en haber sabido desarrollar con profundidad los aspectos más significativos de esta enfermedad en capítulos elaborados por grandes expertos en sus respectivos campos.

Los trastornos cognitivos que constituyen la base de las demencias se están convirtiendo por su extensión y trascendencia en una verdadera epidemia silenciosa de los tiempos modernos. Las más importantes son, sin duda, las demencias degenerativas primarias a la cabeza de las cuales está la enfermedad de Alzheimer. Su frecuencia ha ido aumentando con el envejecimiento progresivo y masivo de la población. En recientes estadísticas de EEUU se admite que la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 10.000 personas mayores de 60 años que se convierte en uno por cada tres individuos a los 85 años. Se estima que en el año 2025 habrá en este país diez millones de enfermos de Alzheimer, cifra que se duplicará en el año 2050. Este crecimiento no afecta sólo a los países desarrollados, sino que un fenómeno parecido empieza a manifestarse tam-

bién en los que están en vías de desarrollo. Las cifras son escalofriantes si se consideran los aspectos socioeconómicos que este proceso puede suponer si antes no se encuentran soluciones a los graves problemas médicos, demográficos y económicos que origina y que de forma amenazante se cierne sobre el mundo actual en un auténtico proceso de «globalización» patológica. Expresión de este temor son las cifras manejadas en ciertas estadísticas según las cuales el coste de los cuidados de la enfermedad de Alzheimer alcanza la cifra anual de 100.000 millones de dólares en EEUU, cifra que se reduciría a la mitad si se retrasara en cinco años el promedio de edad en que suele comenzar la enfermedad. El desafío no consiste sólo en conseguir aplazar el comienzo de la enfermedad de Alzheimer, sino prevenirla y si ésta se presenta encontrar terapéuticas eficaces, tanto médicas como asistenciales, en las líneas que se analizan en los capítulos de la tercera parte de este libro. La esperanza en nuevos tratamientos se basa en los numerosos trabajos de investigación que se realizan en muchos países, incluido el nuestro y que están cambiando con rapidez los conocimientos sobre las diversas formas de demencia especialmente de la enfermedad de Alzheimer. Estas nuevas ideas están claramente expuestas en el capítulo escrito por el Dr. Martínez Lage y colaboradores que analizan de

forma exhaustiva el estado actual y las posibilidades terapéuticas de las investigaciones biomédicas. Los avances han sido considerables en los cinco últimos años ya que hasta hace poco tiempo las causas de los procesos degenerativos primarios eran desconocidas. Los progresos de la Medicina molecular están mostrando que éstas demencias son debidas a la destrucción de neuronas específicas por la acción de ciertas proteínas anormalmente producidas o degradadas. En la moderna Medicina genómica, el estudio de las enfermedades por proteopatías (presencia de proteínas nocivas para las células) está abriendo nuevos horizontes en la explicación patogénica de muchas enfermedades, y lo que es más importante, permite suministrar información para la elaboración de medicamentos llamados de "diseño", capaces de corregir defectos o anomalías funcionales en los circuitos del ciclo celular.

Los estudios genéticos en la enfermedad de Alzheimer se están sucediendo con rapidez demostrando que la puesta en marcha de la enfermedad, su progresión y mantenimiento, dependen de causas distintas de unos casos a otros, aunque una vez establecido el proceso presenta un síndrome común con pequeñas variantes en cuanto a la edad de presentación o de sus manifestaciones clínicas. Es un ejemplo más de enfermedades multigénicas que como la ateros-

clerosis, la diabetes, la hipertensión arterial, etc., pueden ser desencadenadas por diferentes causas genéticas y factores ambientales constituyendo procesos multifactoriales.

En la enfermedad de Alzheimer, la llamada hipótesis beta-amiloide parece una explicación correcta de la enfermedad y consiste en depósitos extracelulares de la proteína beta-amiloide de 42 aminoácidos que forman las placas seniles o neuríticas con destrucción inicial de ciertas neuronas del hipocampo. A este proceso contribuye también la formación de ovillos neurofibrilares de la proteína tau que desorganizan la red de microtúbulos neuronales.

El envejecimiento masivo de la población que comenzó a ser evidente en la segunda mitad del siglo XX es un fenómeno social sin precedentes en la historia de la humanidad cuya trascendencia aún no se ha valorado suficientemente. El envejecimiento generalizado se ha producido casi por sorpresa, bruscamente, sin que la sociedad, las instituciones y los individuos estuvieran preparados para vivir tanto. Las expectativas de vida que a principios del pasado siglo eran en nuestro país de unos 34 años son ahora de 82 años para las mujeres y de 74 años para los hombres. Aceleradamente se está intentando corregir los desfases entre la situación anterior y las nuevas demandas de la prolongación de la vida.

Habrán que revisar los criterios de las condiciones sociolaborales de la jubilación, la dinámica familiar, el empleo del tiempo de ocio, etc. También en el organismo humano tendrán que producirse cambios en el uso funcional de algunos órganos y sistemas como el cerebro o el aparato locomotor adaptados secularmente a períodos de vida más cortos que los actuales. Nuevos estilos de vida, físicos y mentales, nuevos hábitos de alimentación, de ideas y de conductas harán, incluso lo están haciendo ya, que con independencia de sus años, existan cada vez más viejos-jóvenes con posibilidades de vida activa, que no dependan de los demás o lo hagan en menor grado que en la actualidad. Este fenómeno alentador ya ha empezado a producirse pues como señalan en su introducción los profesores Díez Nicolás y Fernández-Ballesteros en su análisis del envejecimiento y estructura social en España «lo importante no es que la esperanza de vida ahora al nacer sea de 82 años para las mujeres y de 74 para los hombres sino que las personas que llegan a esas edades, tienen muy buena salud física y mental».

Lo deseable es que a este grupo se vayan incorporando los individuos que ahora son candidatos posibles de enfermedades neurodegenerativas y que la enfermedad de Alzheimer deje de ser el ejemplo paradigmático de las mismas.

Este libro blanco de la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines constituye una valiosísima fuente de información en todos los aspectos significativos de los procesos demenciales. En sus diferentes capítulos y en la bibliografía de los mismos se puede encontrar la información más reciente sobre estas enfermedades, posiblemente las más tremendas de nuestro tiempo.

Hay que felicitar a los autores y agradecer la colaboración de Obra Social CAJA MADRID, que ha hecho posible la realización y publicación de esta obra, que será sin duda una fuente de consulta y referencia sobre la enfermedad de Alzheimer.

Introducción

El Envejecimiento de la Población Española

Juan Díez Nicolás, Rocío Fernández-Ballesteros García

ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

El volumen de población de España estimado para 1999 (Council of Europe, 2000) es de 39.394.258 habitantes (19.261.461 hombres y 20.132.797 mujeres). La distribución total de la población por grupos de sexo y edad se muestra en la tabla 1. La población de 65 y más años es de 6.467.462, o el 16,4% de la población total (2.696.365 hombres y 3.771.097 mujeres). La población de 80 y más años (1.414.965, de los cuales 471.570 son hombres y 943.395 son mujeres) representa el 21,9% de la población de 65 y más años (el 17,5% de los hombres y el 25% de las mujeres de 65 y más años, respectivamente). Hay que tener en cuenta que la proporción de la población de 65 y más años era del 7,2% en 1950 y del 9,7% en 1970, en contraste con el 16,4% de 1999,

lo que supone que el porcentaje se ha más que duplicado en tan sólo 50 años. Esto es resultado de una tasa de crecimiento de la población mayor más alta que la del resto de la población. De hecho, mientras que la media anual de crecimiento de la población total en España entre 1970 y 1999 ha sido de 0,6%, la media de crecimiento de la población de 65 y más años durante el mismo período ha sido aproximadamente del 3,4%, es decir, más de cinco veces superior (Fernández Ballesteros, Díez Nicolás y Ruiz Torres, 1999; Fernández Ballesteros y Díez Nicolás, en prensa).

El envejecimiento de la población española se ha desarrollado, más o menos, de forma paralela al de otros países europeos, y ha sido el resultado de dos procesos demográficos diferentes pero complementarios: el continuo descenso de la mortalidad (y el correspondiente

Tabla 1
POBLACIÓN POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO A 1 DE ENERO DE 1999

Grupo de edad	Hombres		Mujeres		Total	
	19.261.461	%	20.132.817	%	39.394.258	%
0-19	4.499.190	23,4	4.254.817	21,1	8.754.007	22,2
20-44	7.803.439	40,5	7.640.714	38,0	15.444.153	39,2
45-64	4.262.467	22,1	4.466.169	22,2	8.728.636	22,2
65-79	2.224.795	11,6	2.827.702	14,0	5.052.497	12,8
80 o más	471.570	2,4	943.395	4,7	1.414.965	3,6

Fuente: Council of Europe. «Recent demographic developments in Europe 1999». Estrasburgo, 2000.

aumento de la esperanza de vida) y el descenso de la fecundidad. Como resultado del descenso de la mortalidad desde comienzos del siglo XX, aumenta la proporción de aquellos que sobreviven hasta edades más y más altas, hasta el punto de que España cuenta con una de las esperanzas de vida más altas, incluso entre países europeos. Tal y como se muestra en la tabla 2, la esperanza de vida en 1997 era de 74,3 años para los hombres y 81,5 años para las mujeres, en contraste con los 72,5 y 78,6 años en 1980 y los 69,2 y 74,8 años en 1970. Otro indicador relevante, la mortalidad infantil, confirma que España tiene uno de los niveles más bajos de mortalidad: sólo 5,5 defunciones de menores de un año por cada 1.000 nacidos vivos en 1997, en comparación con 28,1 en 1970 (una tasa baja, pero no una de las más bajas entre los países europeos en aquel momento). Además, la esperanza de vida para los hombres a los 65 años ha aumentado de 14,8 años en 1980 a 16 años en 1997, y de 17,9 años a 19,8 años

para las mujeres durante el mismo período. Se estima que la esperanza de vida aumente hasta 77,7 años para los hombres y 83,8 años para las mujeres en 2020, según proyecciones medias (Instituto de Demografía, 1994). Un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2000) sitúa a España en el quinto lugar en cuanto a la esperanza de vida saludable, es decir, sin enfermedades ni discapacidades.

Tabla 2
ESPERANZA DE VIDA AL NACER, POR SEXO, 1900-2020

Año	Hombres	Mujeres
1900	33,8	35,1
1960	67,4	72,2
1970	69,2	74,8
1980	72,5	78,6
1990	73,3	80,4
1997	74,3	81,5
Proyecciones:		
2000	75,8	82,2
2010	76,9	83,1
2020	77,7	83,8

Fuente: Para 1900-1997: Council of Europe. «Recent demographic developments in Europe 1999». Estrasburgo, 2000. Para 2000-2020: Instituto de Demografía. «Proyección de la población española, vol. I». Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1994.

En cuanto al descenso de la fecundidad, España ha experimentado un declive rápido durante los últimos 20 años. Todavía en 1970, España tenía una tasa total de fecundidad de 2,9 nacimientos por mujer, el nivel más alto en Europa Occidental con la excepción de Irlanda (3,93 nacimientos por mujer). En 1998, con una tasa total de fecundidad de 1,2 nacimientos por mujer, España tenía una de las tasas más bajas del mundo, y de momento no se atisban razones para que aumente este bajo nivel de fecundidad. El efecto combinado del descenso de la fecundidad y el aumento de la esperanza de vida se traduce en una población envejecida tanto en la base (pocos nacimientos) como en la cúpula (altas proporciones de supervivientes) de la pirámide de población (Díez Nicolás, en prensa).

Otros datos demográficos relevantes y relacionados con este tema que ayudan a explicar la estructura y la dinámica de la población española se pueden resumir como sigue: una tasa de crecimiento de la población muy cercana al 0 —exactamente 0,12% en 1998, en comparación con el 1,04% en 1970 e incluso 1,06% en 1980—. Este bajo crecimiento resulta de una tasa muy baja de crecimiento natural (0,01% en 1998) y una tasa neta positiva de migración de 0,11% en el mismo año, lo que contrasta con el incremento natural del 1,13% y una tasa neta negativa de migración de

0,09% en 1970. Esto implica que España, que tradicionalmente ha sido un país con tasas de migración negativas, se ha convertido recientemente en un país «receptor» de inmigrantes. La baja fecundidad de España desde los años 80 es el resultado de un descenso en la tasa de matrimonios, además del aumento en el uso de métodos anticonceptivos.

La tasa de matrimonios ha descendido, como en otros países desarrollados, y se suele atribuir a muchas variables diversas pero relacionadas entre sí (Castro Martín, 1993), entre las que se encuentran el desempleo entre los jóvenes, el difícil acceso a una vivienda para los jóvenes, tasas más altas de participación de las mujeres en el mercado laboral, cambios en los valores sobre la familia y sobre los papeles de hombres y mujeres, etc. En cualquier caso, la tasa de matrimonios ha descendido desde 7,3 matrimonios por 1.000 habitantes en 1970 hasta 5,1 en 1998, y la edad media de las mujeres en su primer matrimonio se ha retrasado de 24,7 años en 1970 a 27,3 en 1996. La tasa de divorcios en España es muy baja: 0,9 divorcios por 1.000 habitantes en 1997 (0,5 en 1985), los nacimientos fuera del matrimonio también son menos frecuentes que en otros países europeos (Díez Medrano, 1984), sólo 11,7 por cada 100 nacimientos con vida en 1996 (1,4% en 1970) (Council of Europe, 2000).

El tamaño de los hogares se ha visto también muy afectado por el envejecimiento de la población. La proporción de hogares formados por un solo miembro ha aumentado del 7,5% en 1970 al 13,4% en 1991, sobre todo debido al creciente número de personas mayores que siguen viviendo con independencia de sus parientes (solos o con su pareja) hasta una edad avanzada. Así, del más de un millón y medio de hogares unipersonales registrados en el Censo de 1991, el 35% lo formaban mujeres de más de 70 años y el 8% lo formaban hombres de la misma edad; el 26% lo formaban mujeres entre 40 y 69 años, y el 16% lo formaban hombres de esas mismas edades; sin embargo, sólo el 15% de esos hogares correspondían a hombres o mujeres menores de 40 años (Díez Nicolás, 1997).

Según proyecciones realizadas por el Instituto de Demografía (1994), la población española estimada para 1995 (39.329.000) era superior en 160.000 habitantes a la población estimada por el Instituto Nacional de Estadística (una diferencia del 0,4%). La diferencia, tanto en cifras absolutas como relativas, no es demasiado importante para la fecha del informe (1995) pero es muy significativa para entender el método de proyección para años sucesivos. De hecho, las poblaciones estimadas por el ID para los años 2011 y 2021 son de 41.109.900 y 41.142.500, respec-

tivamente (como variantes medias), lo que implica una tasa media anual de crecimiento del 0,28% y del 0,17% para los períodos 1995-2011 y 1995-2021, respectivamente. Parece plausible estimar que el crecimiento de la población será más bajo en el futuro de lo que ha sido durante el período 1970-1995 (0,65% anual medio), por lo que las proyecciones del ID están probablemente sobrestimadas, debido a una sobrestimación de la fecundidad futura. De hecho, las estimaciones medias del ID se basan en un declive del índice de fecundidad hasta 1993 (1,308 nacimientos por mujer) y en pequeños aumentos desde esa fecha hasta el año 2008 (1,728 nacimientos medios por mujer). No obstante, los datos oficiales para 1998 son más bajos (1,2 nacimientos por mujer), y no hay indicios de un cambio en esta tendencia durante los próximos años debido a cambios en la población femenina en cuanto a tasas específicas de fecundidad por edad. Por lo tanto, parece apropiado asumir que las poblaciones totales estimadas por el ID para España en los años 2011 y 2021 están sobrestimadas y que, por consiguiente, los nacimientos y los grupos más jóvenes de edad para esos años pueden estar también sobrestimados, y los grupos de más edad, subestimados. La población de 65 y más años estimada por el ID para el año 2011 representa el 17,5%, y la estimada para el año 2021 representa

el 19,3% de la población total en España en esos dos años. Hay que subrayar que las variantes altas y bajas para el año 2021, 19,2 y 19,1%, no son significativamente diferentes de la variante media, 19,3%. Pero si la fecundidad no aumenta, tal y como estas tres variantes indican, el envejecimiento de la población será mayor de lo esperado. La proporción que la población de 85 y más años representará sobre la población de 65 y más años, según la variante media, en los años 2011 y 2021 se estima en un 12 y un 13,9%, respectivamente (comparados con el 9,1% de 1995).

Como se puede observar, las estimaciones de población se basan casi únicamente en los cambios previstos en la fecundidad, sin hacer apenas referencias a cambios en la mortalidad. Así, los cambios estimados en la esperanza de vida de los hombres desde 1994 hasta 2020 son insignificantes, y los cambios estimados en la esperanza de vida de las mujeres muestran una variación de igual importancia. El envejecimiento de la población española continuará, pues, como consecuencia del mantenimiento de una baja fecundidad (muy inferior al nivel de reemplazo), o incluso de un ligero aumento, y de una esperanza de vida bastante estable tanto para hombres como para mujeres.

Un informe reciente de las Naciones Unidas (1999) señala que España era ya, en 1999, el séptimo

Tabla 3
INDICADORES DE ENVEJECIMIENTO
DE LA POBLACIÓN EN 1999 Y 2050,
EN PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA

	% de la población total con 60 y más años		% de la población de 80 y más años sobre la de 60 y más años	
	1999	2050	1999	2050
Alemania	23	35	16	32
Austria	20	37	16	31
Bélgica	22	34	16	30
Dinamarca	19	38	12	20
España	22	43	17	31
Finlandia	20	32	17	31
Francia	20	31	18	30
Grecia	24	41	15	29
Irlanda	15	29	17	23
Italia	24	41	15	29
Luxemburgo	19	33	14	28
Países Bajos	18	34	18	33
Portugal	21	37	15	26
Reino Unido	21	31	20	30
Suecia	22	33	22	31

Fuente: Naciones Unidas. «Population ageing, 1999». Nueva York, 1999.

país en el mundo según la proporción de su población con 60 y más años. Los países más envejecidos actualmente son Italia y Grecia (el 24% de su población tiene 60 y más años), seguidos de Alemania, Japón, Suecia, Bélgica y España (22%), y el país más envejecido dentro de 50 años será España (el 43% de su población tendrá 60 y más años), suponiendo que se mantengan constantes las actuales tendencias de natalidad y mortalidad (Tabla 3).

Evidentemente, se trata de un gran cambio en la estructura de la población, pero un cambio que

afectará a todas las poblaciones europeas, a medio plazo, y a las poblaciones del resto del mundo después, debido a la reducción de la fecundidad y al incremento en la esperanza de vida en todas partes. En efecto, la proporción de población con 60 y más años en 2050 en el conjunto europeo será, según esas mismas estimaciones, del 35%, con variaciones entre el norte (32%) y el sur de Europa (39%). Pero es que la proporción de población de 60 y más años en el conjunto de la población mundial será del 22%, es decir, la misma proporción que se observa actualmente en España. Puesto que el envejecimiento de la población va a ser muy similar en todos los países europeos, el caso español no representa nada atípico ni excepcional, aunque, debido a que las proyecciones se basan en las actuales tasas de fecundidad y mortalidad, cualquier pequeña variación en éstas posiblemente repercutirá en que España no sea necesariamente el país más envejecido, sino que ese lugar pueda ocuparlo cualquier otro país europeo.

ENVEJECIMIENTO Y ESTRUCTURA SOCIAL

Hasta aquí hemos tratado de presentar los datos bajos del fenómeno del envejecimiento en España. Si se pretendiera reducir este envejecimiento, las únicas formas

de evitarlo serían aumentar la mortalidad (solución que nadie en su sano juicio puede defender), aumentar la fecundidad (solución que, en nuestra opinión, no es necesariamente deseable, pero sobre todo no es previsible, al menos en la cuantía en que ese incremento debería producirse para reducir el envejecimiento de la población española) o aumentar la inmigración (solución que, para ser efectiva en la reducción del envejecimiento, debería ser de una cuantía anual extraordinaria, y sostenida durante muchos años). Parece que lo más lógico es comenzar a pensar en los cambios que se requieren en las estructuras sociales para acomodarse a ese inevitable (y no necesariamente indeseable) cambio en las estructuras demográficas de las sociedades futuras. En efecto, parece bueno, y no malo, que la mayor parte de los que nacen sobreviva hasta edades cercanas a los 100 años, que por el momento parece seguir siendo el techo de la vida humana, aunque existen fundadas esperanzas de que ese techo se romperá pronto. El envejecimiento de la población no debe considerarse un «problema social» sino un gran logro de las sociedades actuales. Por otra parte, todas las investigaciones conocidas, en España y en otros países, demuestran que el cambio que se ha producido no sólo implica que la proporción de los integrantes de cada cohorte que llega a los 65 o a los

80 años es cada vez mayor, sino que llega en mejores condiciones físicas y mentales. Lo importante no es que la esperanza de vida media al nacer en España sea actualmente de 82 años para las mujeres (sólo superada por Japón, Suiza y San Marino, e igualada por Francia, Suecia, Islandia, Australia, Hong Kong y Martinica) y 74 años para los hombres (Population Reference Bureau, 2000), sino que las personas que llegan ahora a esas edades tienen muy buena salud física y mental. No es exagerado afirmar que el estado físico y mental de una persona de 75 años en la actualidad es similar (incluso mejor) que el de una persona de 65 años hace sólo 30 o 40 años.

Consecuentemente con todos estos hechos, creo que ha llegado el momento de reconocer que no se pueden seguir utilizando las divisiones de edad tradicionales, teniendo en cuenta que se ha más que duplicado la esperanza de vida media al nacer. En efecto, cuando la esperanza de vida media en España, a principios del siglo XX, era de 35-40 años, se consideraba jóvenes a los menores de 15 años, y mayores a los que sobrepasaban los 65 años. Aplicar esas mismas divisorias a la población actual es un despropósito, debido a que la esperanza de vida ahora es de alrededor de 80 años y a que la emancipación de los jóvenes se produce alrededor de los 30 años. Por ello, parecería más lógico considerar

jóvenes a los menores de 25 años, y mayores a los que sobrepasan los 75 años. Y, por tanto, habría que retrasar la edad de jubilación, al menos voluntariamente, hasta los 75 años. En realidad, y teniendo en cuenta que la jubilación ha sido un derecho conquistado por los trabajadores (y no un castigo que se les ha impuesto), no se entiende muy bien que ese derecho haya pasado a convertirse en obligación, como es la jubilación hoy en día. El actual ciclo de la vida aconsejaría, más bien, aceptar la jubilación siempre como algo voluntario, y sólo como obligatoria en caso de incapacidad física o mental para desarrollar un determinado tipo de trabajo. La pensión de jubilación se debería calcular siempre de forma proporcional a los años que se hubiesen cotizado a la Seguridad Social (aunque debe haber un mínimo garantizado a todos, como ahora sucede con las pensiones no contributivas). Lo que resulta de todo punto inimaginable es que la sociedad española del año 2050 esté pagando pensiones de jubilación a un 43% de mayores de 60 años. Pero sí es perfectamente imaginable que esté pagando pensión de jubilación a un 18-20% de mayores de 75 años, que es más o menos lo que resultaría de la previsión antes citada de las Naciones Unidas. Ha llegado el momento de aceptar que el envejecimiento de la población, la española y la de los países más desarrollados primero, pero después la

de todos los demás, va a producirse inevitablemente en las próximas décadas, debido a dos cambios deseables: la reducción de la mortalidad y el incremento de la esperanza de vida hasta cerca de los 100 años, y la reducción de la fecundidad para frenar el excesivo y agobiante crecimiento de la población mundial. El único modo de mantener la actual distribución proporcional de la población por edades, sin reducir la esperanza de vida, no puede ser otro que el de casi duplicar la actual tasa de fecundidad, y por tiempo indefinido, pues en cuanto disminuyese la fecundidad volvería a producirse un incremento de la proporción de personas mayores. Y ese incremento de la fecundidad, con independencia de que se considere deseable o no, no parece que vaya a producirse en las próximas décadas.

Por ello, lo que hay que debatir no es cómo evitar lo que es una consecuencia inevitable de nuestros propios deseos, sino cómo acomodar la sociedad a esa nueva realidad y, más aún, cómo la sociedad puede beneficiarse de su propio envejecimiento. Ello comporta comenzar ya a cambiar la idea de que a los mayores de 65 años hay que «aparcarlos» de la mejor forma posible para que esperen plácidamente a que les llegue la muerte, espera que puede durar ahora 20 años, o incluso más, desde la jubilación o la prejubilación (o el paro indefinido para muchos de los ma-

yores de 55 años). Lo que hay que hacer es comenzar a cambiar las estructuras sociales para que los individuos sean ciudadanos de pleno derecho sin sufrir discriminación a causa de la edad (y ello implica tener una ocupación mientras su estado físico y mental lo permita) y puedan decidir por sí mismos cuándo y cómo desean pasar a formar parte de las denominadas «clases pasivas». Si se ha aceptado el retraso de la juventud a causa del más largo período de formación que requieren las sociedades actuales, habrá que aceptar también el retraso de la jubilación para adaptarse a la mayor esperanza de vida y a las mejores condiciones de salud de la población mayor. Cada vez es más aceptado (y funcionalmente necesario) que la formación dura mientras dura la vida y que el constante reciclaje de los saberes no sólo ocurre en los primeros años de la edad laboral sino a través del ciclo vital.

Finalmente, debe indicarse que si se siguiesen los consejos de quienes piden un incremento de la fecundidad para contrarrestar el progresivo envejecimiento de la población española, probablemente se provocarían otros problemas más graves y, al final, no se evitaría el envejecimiento demográfico. En efecto, como ya hemos señalado, si durante los próximos años se incrementase significativamente la fecundidad, durante esos próximos años la población española continuaría teniendo una alta proporción

de mayores de 65 años (debido al mantenimiento de una alta esperanza de vida) y aumentaría significativamente también la proporción de los jóvenes, de manera que el peso que soportaría la población adulta en edad de trabajar sería muy superior al que se quiere evitar, pues no se reduciría la población dependiente mayor y aumentaría la población dependiente joven. Este período de mayor dependencia permanecería, probablemente, durante los próximos 50 años. Pero, a partir de ese momento, la fecundidad tendría que mantenerse en ese nivel alto indefinidamente (e incluso aumentar), pues en cuanto disminuyese, la población estaría nuevamente en la situación actual, pues no debe descartarse que la esperanza de vida siga aumentando, aunque sea levemente, durante las próximas décadas. En realidad, la única forma de reducir el envejecimiento de la población sin tener que aumentar la fecundidad ni provocar un indeseable alto crecimiento de la población sería aumentar la mortalidad de los mayores, y, como he repetido una y otra vez, no parece que nadie en su sano juicio quiera proponer esa solución.

Cualquier experto en demografía sabe que, después de la II Guerra Mundial, cuando la mortalidad comenzó a reducirse drásticamente en todos los países en vías de desarrollo, su efecto sobre la estructura por edades de la población no fue el de

un progresivo envejecimiento, como parecería lógico esperar, sino de un fuerte rejuvenecimiento de su población (pues la reducción de la mortalidad fue proporcionalmente mayor en los grupos de edad jóvenes que en los de más edad, como cualquier experto en salud pudo anticipar y comprobar), así como de un fuerte crecimiento demográfico. Después, la continuada disminución de la mortalidad y la posterior reducción de la fecundidad han llevado a tasas de crecimiento más bajas y a una reducción de la población joven y un incremento de la población mayor.

Las sociedades desarrolladas actuales tienen que aceptar que durante unas décadas se producirá un cierto desequilibrio en la distribución por edades de su población, pero, pasado ese período, la distribución volverá a una situación muy similar a la actual, aunque con una sostenida baja fecundidad y muy alta esperanza de vida al nacer, y lógicamente con un crecimiento demográfico casi cero o incluso negativo. Además, si se acepta socialmente que la juventud se retrasa hasta los 25-30 años, y que la vejez se retrasa hasta los 75-80 años, la comparación real entre la distribución de la población española en los años 80 y la de 2050 resultará muy similar, pues en ambos casos la población en edad de trabajar (30-75 años) será del 55-65%, como ha sido habitual en la población española, y además con una muy superior participación

real de la mujer en la población activa. En cualquier caso, los que defieren reducir el impacto social del envejecimiento (sobre todo los supuestos efectos sobre las pensiones de jubilación) mediante un incremento de la fecundidad deberían tener en cuenta que los hechos demográficos tienen muchas relaciones recíprocas entre sí, y con efectos que perduran en la población durante muchas décadas.

Hasta aquí el presente del envejecimiento en España y unas pinceladas de lo que probablemente ocurrirá por lo que se refiere a cambios en la estructura social como acomodación al envejecimiento. Nos queda examinar de qué forma el fenómeno del envejecimiento puede influir en el tema esencial de esta monografía: la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines.

ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y TRASTORNOS AFINES

La alarma social que existe en torno a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias está asociada al envejecimiento de nuestra población. La gente corriente se sorprende de que una patología de la que en el pasado nada se hablaba se haya tornado en una de las grandes amenazas de nuestra sociedad. Y es que este grupo de enfermedades, si bien *no son una consecuencia de*

la edad, están fuertemente *asociadas a ellas*. En definitiva, esta alarma social está producida por el incremento de la incidencia y prevalencia de estas patologías asociadas al envejecimiento. De hecho, cuanto más alto es el índice de envejecimiento de una población determinada se puede predecir una mayor prevalencia (porcentaje de casos existentes) e incidencia (número de casos que ocurren en una unidad de tiempo) de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Un buen ejemplo lo suministra Estados Unidos, donde se estima que, en el supuesto de que el índice de crecimiento demográfico se mantenga cualitativa y cuantitativamente, el crecimiento del número de personas con enfermedad de Alzheimer se duplicará cada 20 años (Khachaturian y Radebaugh, 1996).

Las demencias suponen un grupo de síntomas caracterizados por un insidioso deterioro, inicialmente cognitivo, que, poco a poco, compromete todo el funcionamiento psicológico del individuo, que paulatinamente ve mermadas las capacidades mnésicas, el pensamiento abstracto, la orientación temporoespacial, la ejecución de tareas de la vida diaria, el lenguaje y la comunicación, la capacidad de cálculo y resolución de problemas e incluso el propio concepto del sí mismo y las relaciones interpersonales, y todo ello ocurre con tal severidad, que interfiere el funcionamiento cotidiano del individuo.

Este deterioro del funcionamiento psicológico es el producto de una polipatología del sistema nervioso central y ha de ser distinguido de lo que ocurre normalmente a lo largo del proceso de envejecimiento. El funcionamiento intelectual humano sufre un fuerte crecimiento, en todas sus facetas, desde el nacimiento hasta la juventud y, a partir de aproximadamente los 30 años, experimenta un leve declive en el funcionamiento cognitivo esencialmente asociado a los tiempos de reacción o velocidad de procesamiento (aproximadamente, declive de 1 ml/sg anual). Este declive, que es difícil de apreciar sin métodos científicos precisos y que, desde luego, no es percibido por el propio individuo o sus allegados, tan sólo compromete lo que se ha venido a considerar inteligencia «fluida» (o inteligencia biológica, en conceptualización de Hebb), mientras que la inteligencia cristalizada (o inteligencia cultural) parece mantenerse intacta (o incluso puede crecer) hasta edades muy avanzadas (para una revisión, ver Fernández-Ballesteros, 1996).

El declive «normal» del funcionamiento cognitivo presenta, además, una extraordinaria variabilidad interindividual; es decir, mientras algunos experimentan este declive en algunas áreas de su funcionamiento, otros no se ven afectados en absoluto (por ejemplo, ver Schaie, 1996). En definitiva, no todas las personas mayores presentan declive del funcionamiento intelectual ni

deterioro intelectual o, lo que es lo mismo, estados demenciales. De todo ello se deriva que las demencias han de ser diferenciadas del declive intelectual «normal» y que, por su extraordinaria variabilidad, este declive, en algunos sujetos, puede presentarse en forma de leve déficit (problemas en el funcionamiento mnésico) cuya diferenciación con el deterioro se realiza, esencialmente, porque estos últimos no tienen incidencia sobre el funcionamiento independiente del individuo o sobre su vida cotidiana¹.

¿Qué hace que unas personas presenten una patología insidiosa del sistema nervioso central como para desarrollar un deterioro patológico demencial del funcionamiento psicológico? La respuesta a esta pregunta pasa por la consideración, nada menos, que de las causas o etiología de las demencias, cuestiones que el lector deberá buscar en las páginas siguientes; sin embargo, sí es necesario examinar aquí aquellos *factores de riesgo* que comprometen a estas condiciones sociodemográficas, como son la edad y la educación.

Edad y EA y otras demencias

Los autores están «universalmente» de acuerdo en que la edad

¹ Algunos autores suponen que los déficit moderados del funcionamiento mnésico terminan inexorablemente en demencia.

es el más importante factor de riesgo de las demencias y en que al producirse en una población determinada el llamado «envejecimiento del envejecimiento» (incremento de los grupos de edad más mayores), van a derivarse un mayor número de casos, correspondientes a los índices epidemiológicos y sociodemográficos. Veamos estas cuestiones.

La prevalencia de la demencia se incrementa de manera exponencial con el incremento de la edad. En otras palabras, el porcentaje de la población afectada por este grupo de enfermedades se duplica cada década después de la edad de 65 años. Así pues, si estimamos que el 10% de los mayores de 65 años padecen la EA u otras demencias, los mayores de 75 años se verían afectados en un 20% y los mayores de 85, en un 40%. Hemos de remitirnos al capítulo 10 para ubicar en nuestro contexto estos datos suministrados por diversos autores, esencialmente norteamericanos, pero, cualquiera que sea la cifra de partida (prevalencia en el grupo de mayores más jóvenes), parece mantenerse este incremento exponencial (ver, también, Lobo y cols, 2000; Laínez y Bueno, 2000).

Teniendo en cuenta que el envejecimiento de la población española está repercutiendo en un incremento mayor de los grupos de población mayores de 85, las proyecciones que pudieran hacerse sobre número de casos de la EA

y otras demencias en el futuro se verían afectadas por este fenómeno demográfico.

Anteriormente se han comentado las proyecciones de población elaboradas por el Instituto de Demografía, señalando que en nuestra opinión se basan en unos supuestos de progresivo incremento de la fecundidad que no se han visto confirmados por la realidad y que pronosticaban un envejecimiento de la población inferior al que realmente se está produciendo. Por el contrario, las proyecciones más recientes de Naciones Unidas para España se basan en una casi continuidad del actual bajo índice de fecundidad durante los próximos 50 años, lo que derivaría en un decrecimiento del volumen de la población española y un envejecimiento crecientemente acelerado, hasta el punto de que pronostican una población de 30 millones de habitantes para esa fecha de 2050 (nueve millones menos que en la actualidad), y una población mayor de 60 años del 43% sobre la población total. La proporción de población con 65 y más años proyectada por el Instituto de Demografía para los años 2011 y 2021 sería del 17,5 y el 19,3%, respectivamente, mientras que la de Naciones Unidas sería, para los años 2010 y 2020, del 17 y el 18,4%, respectivamente, a pesar de basarse en hipótesis tan dispares respecto a la fecundidad futura. Pero ninguna de las dos proyecciones

Tabla 4
PROYECCIONES DE POBLACIÓN POR GRUPOS DE EDAD, ESPAÑA,
2000-2050

	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Población total*	39.630	39.089	37.627	35.611	33.200	30.226
65 y más años	17%	18,4%	21,1%	26,4%	33,2%	36,9%
Población 65 y más*	(6.746)	(7.210)	(7.944)	(9.415)	(11.028)	(11.153)
65-74 años	57,1%	49,2%	52,2%	53,9%	50,9%	42,5%
75-84 años	33,2%	37,7%	32,3%	32,5%	34,6%	38,5%
85 y más años	9,7%	13,1%	15,5%	13,6%	14,5%	18,9%

* En miles de habitantes.

Fuente: Elaborado a partir de los datos en Naciones Unidas. «World population prospects, the 1998 revision». Nueva York: Population Division, UN, 1999.

toma en cuenta la posible incidencia de la inmigración, componente del crecimiento que, como se ha indicado, constituye actualmente (y muy posiblemente en las próximas décadas) la aportación casi exclusiva al crecimiento de la población española. Y esa población inmigrante va a engrosar los grupos de edad de adultos jóvenes (18-40 años) y, en cierta medida también, los de la infancia (a través de su aportación a la natalidad), lo que implicará un cierto rejuvenecimiento (o un menor envejecimiento) de la población española (Tabla 4).

En cualquier caso, lo que sí debe esperarse, sean cuales sean las hipótesis respecto a la futura evolución de la fecundidad y de la inmigración, es que se acelerará el proceso de «envejecimiento del envejecimiento», es decir, que continuará aumentando el peso relativo de los mayores de 85 años sobre el total de la población mayor de 65 años, pues este proceso de-

pende de la evolución de la mortalidad (y, por tanto, de la esperanza de vida), y no existe ningún dato que haga previsible un incremento de las tasas específicas de mortalidad o una reducción de la esperanza de vida en los grupos de edad más altos, sino más bien al contrario. Como vemos en la tabla 5, mientras que del año 2000 al 2050 el grupo de 65-74 años disminuye y el grupo de 75-80 casi se mantiene, el grupo de 85 y más años, prácticamente, se doblará en esos 50 años.

En resumen, el envejecimiento del envejecimiento llevará consigo —si se mantienen las mismas tasas de prevalencia que las actuales— un incremento de las demencias. Sin embargo, la estimación que pudiéramos hacer del número de casos no podrá, en modo alguno, transportar la prevalencia actual a las proyecciones de los grupos de edad en el futuro, y ello por dos razones: 1) ya hemos hablado de

Tabla 5
**NIVEL EDUCATIVO DE LA POBLACIÓN MAYOR DE 60 AÑOS,
 POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO, Y PROYECCIONES PARA AÑOS SELECCIONADOS,
 ESPAÑA, 2000-2050**

	Estudios primarios	Estudios secundarios	Estudios universitarios	Sin respuesta
Año 2000				
60-69 años	76%	19%	5%	*
70-79 años	83%	13%	4%	*
80 años y más	80%	14%	5%	1%
Año 2030				
60-69 años	21%	59%	20%	*
70-79 años	38%	48%	14%	*
80 años y más	62%	31%	7%	*
Año 2050				
60-69 años	10%	60%	30%	-
70-79 años	12%	68%	20%	-
80 años y más	21%	59%	20%	*

* Menos de 1%
 - Sin datos, 0

Fuente: Elaborado por los autores a partir de los datos del INE, «Censo de la población española de 1991», y del Archivo de Datos de ASEP.

la dificultad de estimación de la fecundidad y de la emigración, que pueden alterar cualquier proyección sociodemográfica expresada en índices relativos; 2) paralelamente a lo anterior, existe una dificultad añadida, a saber, la de proyectar datos epidemiológicos al futuro, debido a la constante evolución de los conocimientos científicos, condiciones culturales y otros factores de regresión a las condiciones promedio que hacen fracasar las proyecciones epidemiológicas.

Educación y EA y otras demencias

En los últimos años se ha discutido la falta de escolaridad como

un factor de riesgo para la EA y otras demencias. Véamos una revisión reciente realizada por Katzman (1996).

Uno de los estudios más concluyentes es el realizado por Salomon y colaboradores, junto con Liu, Levy y Yu, en una población china de 5.055 mayores, seleccionada al azar, en un distrito de Shanghai. Los niveles de esa muestra de población china de esa edad eran extraordinariamente bajos en educación (muy semejantes, por cierto, a los de las generaciones de mayores actuales en España), de forma tal que un 27,2% no había ido nunca a la escuela, el 36,7% había recibido educación primaria —varios de ellos habían ido a la escuela no más de uno o dos años— y el 36,1% tenía educación secundaria o supe-

rior. En la primera fase de diagnóstico, los investigadores detectaron que aproximadamente el 90% de los que no tenían educación formal no eran capaces de copiar debidamente las dos figuras del examen Minimal de Folstein (ver capítulo 10), que fue el instrumento diagnóstico elegido.

En la segunda fase, aquellos sujetos que habían superado en más de un 5% la puntuación de corte, teniendo en cuenta su escolaridad, en la versión del Minimal, fueron sometidos a un estudio intensivo a través del DSM-III y del NINCDS-ADRD. El estudio intensivo incluyó una historia clínica, examen físico y neurológico, entrevista psiquiátrica, escalas de depresión y tests neuropsicológicos. Los resultados ponen de relieve un extraordinario efecto de la educación en la prevalencia de la demencia y de la EA, sobre todo en las mujeres. Por ejemplo, entre las mujeres entre 75 y 84 años la prevalencia de la demencia fue un 3,9% superior entre aquellas que tenían una educación secundaria, un 12,6% en las que tenían educación primaria y un 18% en aquellas que no habían tenido ninguna escolaridad. Los autores realizan una serie de análisis a la hora de diferenciar los efectos de la escolaridad en el diagnóstico separadamente de los efectos de la escolaridad en la enfermedad, concluyendo que, aunque se tenga en cuenta un punto de corte matizado según los años de

escolaridad, la escolaridad sigue siendo un factor de riesgo a la hora de contraer esta patología.

La revisión de Hatzman establece que, con excepción del informe de Framingham —que no encontró efectos significativos de la educación—, otros muchos estudios llevados a cabo en distintas partes del mundo siguen avalando la idea de que la baja escolaridad es un factor de riesgo de la EA y otras demencias (por ejemplo, White y cols., 1994).

Estos hechos se ven, además, avalados por estudios en el ámbito de la psicología. Existen múltiples investigaciones que ponen de relieve la importancia de los procesos educativos en el desarrollo intelectual del individuo. Desde una perspectiva psicológica, el funcionamiento intelectual puede ser conceptualizado como un conjunto de repertorios comportamentales básicos que van desarrollándose en la interacción del individuo (en su sentido biológico) y el ambiente a lo largo del ciclo de la vida (Staats, 1975). Un ambiente educativo es, lógicamente, el contexto propicio para el desarrollo de esos repertorios en la infancia y en la adolescencia, pero, a su vez, esos repertorios son la base para la adquisición de otros cada vez más complejos repertorios cognitivo-lingüísticos, emocionales-motivacionales y sensomotrices a todo lo largo del ciclo de la vida. Si, por ejemplo, una persona no adquiere competencias lecto-escritoras, ello repercutirá

exponencial y negativamente en su desarrollo psicológico, esencialmente cognitivo-lingüístico pero también sensomotriz y motivacional (Fernández-Ballesteros, Juan-Espinosa, Colón y Calero, 1997; Fernández-Ballesteros y Juan-Espinosa, 2000). Pero no sólo en el desarrollo psicológico sino también en la adquisición de nuevos conocimientos y competencias; así, en el ámbito de la salud, cualquier programa de promoción de la salud requiere de competencias lecto-escritoras. Es fácil comprender la importancia que la escolaridad tiene, por ejemplo, en la prevención de las patologías cardiovasculares y, con ello, en la demencia vascular.

En definitiva, la educación primaria, secundaria o superior, así como el aprendizaje de nuevos sistemas de conocimiento a lo largo de la vida, son medios para una maximización de las potencialidades del individuo y para su máximo desarrollo personal. Las ganancias en puntuaciones intelectuales a todo lo largo de este siglo a la vez que mejoran los sistemas sociales de «estimulación adecuada» (entre ellos, la escolaridad) son una buena prueba de ello (Fernández-Ballesteros y Juan-Espinosa, 2000).

Desde una perspectiva neuropsicológica, conocemos bastante bien las repercusiones de la estimulación en el desarrollo neuroanatómico del individuo; ello avala que una mayor estimulación educativa podemos predecir que con-

lleva una mayor plasticidad neuronal y mayores capacidades de reserva (Mortimer, 1988). A su vez, las capacidades de reserva son elementos esenciales a lo largo del proceso de envejecimiento a la hora, en el caso de que se requiera, de que el individuo deba afrontar potenciales declives, lo cual se hace crítico cuando ha de compensar un deterioro progresivo de su funcionamiento neurocognitivo (Baltes y Baltes, 1990). Como se ha puesto de relieve recientemente en sujetos de alto funcionamiento intelectual (alta capacidad de reserva), se lentifica el proceso neuropatogénico (con base en estudios post mortem) de forma tal, que la aparición de síntomas (de alteraciones cognitivas) parece dilatarse en el tiempo en relación con grupos control.

En definitiva, cualquier estimación o predicción de qué ocurrirá con la EA y otras demencias en el futuro habrá de tener en cuenta el nivel educativo de la población de personas mayores, así como una estimación de la evolución de la escolaridad en las próximas generaciones. Por todo ello, parece importante hacer referencia a los niveles educativos de las personas mayores en España y su comparación con lo que ocurre en generaciones más jóvenes para poder realizar estimaciones futuras.

Todas las investigaciones realizadas en España demuestran la extraordinaria relación negativa entre

edad y nivel educativo. El nivel educativo de las personas mayores en España es muy bajo, debido a que hasta la Ley de Educación de 1970 no fue obligatoria la enseñanza hasta los 14 años (ampliada posteriormente por la LOGSE hasta los 16 años). Esto afecta especialmente a las mujeres. Todavía en el año 2000, más de tres cuartas partes de la población española mayor de 60 años no tiene completados los estudios primarios u obligatorios, pues pertenecen a cohortes que en 1970, cuando se hizo obligatoria la educación hasta los 14 años, tenían ya 30 o más años. No obstante, y teniendo en cuenta las tendencias actuales, y de manera específica el nivel educativo de los diferentes grupos de edad en la actualidad, pueden elaborarse proyecciones para el futuro, partiendo de la hipótesis más conservadora, que es la de que el nivel educativo que tienen los actuales grupos de edad no varíe en los próximos años.

En la tabla 5 podemos observar las tasas de población con estudios primarios, secundarios y universitarios de 2000 a 2050. Con base en ello, la cohorte de los que tengan 60-69 años en 2030 es la de quienes actualmente tienen 30-39 años, cuyo nivel educativo en la actualidad es de 21% con estudios primarios, 59% con estudios secundarios y 20% con estudios universitarios. Ese es el nivel de estudios que se ha tomado como propio de los de 60-69 años en 2030, y como el de los de 80 y más años en 2050. La hipótesis es conserva-

dora y, por tanto, debe aceptarse como mínima, puesto que no toma en cuenta la muy posible mayor importancia de la educación permanente en las décadas futuras.

En esta proyección vemos cómo de 2000 a 2050 se incrementan extraordinariamente los individuos con estudios secundarios y universitarios con la paralela disminución de los que sólo tienen estudios primarios. Así pues, y en resumen, el factor de riesgo que supone una baja escolaridad disminuirá drásticamente en los años venideros, por lo que cualquier proyección que se desee realizar sobre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias deberá tenerlo en cuenta.

Concluyendo, los efectos nocivos, del creciente envejecimiento de la población española y la conocida asociación entre patologías demenciales y edad habrán de verse matizados por el incremento que un factor protector como es la educación, ejercerá en el futuro sobre la prevalencia de la EA y otros trastornos afines.

BIBLIOGRAFÍA

- Baltes PB, Baltes MM (eds.). «Successful aging». Nueva York: Pergamon Press, 1990.
- Castro Martín T. «Changing nuptiality patterns in contemporary Spain». *Genus*, vo. II, 1993; 1-2: 79-95.
- Council of Europe. «Recent demographic developments in Europe 1999». Estrasburgo, 2000.
- Díez Medrano J. «Reflexiones teóricas sobre la evolución de la ilegitimidad en Europa: 1945-1984». *Reis*, 1984; 27: 79-106.

- Díez Nicolás J. «Los mayores en la Comunidad de Madrid». Madrid: Fundación Caja Madrid, 1996.
- Díez Nicolás J. «La estructura de los hogares españoles». En: Rafael Puyol (ed.). *Dinámica de la población en España. Cambios demográficos en el último cuarto del siglo*. Madrid: Editorial Síntesis, 1997.
- Díez Nicolás J. «Demografía y cambio social: causas y consecuencias del reciente descenso de la fecundidad en España». Madrid: Consejería de Bienestar Social, CAM (en prensa).
- Fernández-Ballesteros R. «Envejecimiento psicológico. Crecimiento y declive». Madrid: Universidad Autónoma Madrid, 1996.
- Fernández-Ballesteros R, Díez-Nicolás J, Ruiz-Torres A. «Aging in Spain». En: Shroots JJ, Fernández Ballesteros R, Rudinger G (eds.). *Aging in Europe*. IOS Press, 1999.
- Fernández Ballesteros R, Díez Nicolás J. «Psicosociología del anciano». Madrid: Congreso sobre el Alzheimer (en prensa).
- Fernández-Ballesteros R, Juan-Espinosa M, Colón R, Calero MD. «Contextual and personal sources of individual differences in intelligence: empirical results». En: Carlson JS, Kingma J, Tomić W (eds.). *Advances in cognition and educational practice: reflections on the concept of intelligence*. Greenwich, CT: JAI Press, 1997.
- Fernández-Ballesteros R, Juan-Espinosa M. «Socio-historical changes and intelligence gains». En: Sternberg R, Grigorenko ML (dirs.). *Environmental factors in intelligence*. Nueva York: Cambridge Press, 2000.
- Instituto de Demografía. «Proyección de la población española, vol. 1». Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1994.
- Instituto Nacional de Servicios Sociales. «Las personas mayores en España». Madrid: Inerso, 1995.
- Katzman R. «Current research on Alzheimer's disease in a historical perspective». En: Khachaturian ZS, Radebaugh TS (eds.). *Alzheimer's disease. Cause (s), diagnosis, treatment and care*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
- Khachaturian ZS, Radebaugh TS. «A synthesis of critical topics in Alzheimer's disease». En: Khachaturian ZS, Radebaugh TS (eds.). *Alzheimer's disease. Cause (s), diagnosis, treatment and care*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
- Laínez JM, Bueno AM. «Epidemiología de la demencia». En: Martínez-Lage JM, Laínez Andrés JM (dirs.). *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000.
- Lobo A y cols. «Estudios de salud mental de tercera edad en España». En: FIS (ed.). *Epidemiología del envejecimiento*. Madrid: Fondo para la Investigación Sanitaria, 1991.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L y cols. «Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts». *Neuropsychology*, 2000; 54 (5): S4-S9.
- Mortimer JA. «Do psychosocial risk factors contribute to Alzheimer's disease?». En: Henderson AS, Henderson JH (eds.). *Etiology of dementia of Alzheimer's disease*. Nueva York: Wiley & Son, 1988.
- Population Reference Bureau. «2000 world population data sheet». Washington DC: PRB, 2000.
- Schaie. «Intellectual development in adulthood: The Seattle Longitudinal Study». Cambridge, England: Cambridge Univ Press, 1996.
- Staats AW. «Social behaviorism». Nueva York: Harper & Row, 1975.
- United Nations. «Population aging 1999». Nueva York: UN, 1999.
- White L y cols. «Association of education with incidence of cognitive impairment in three populations for epidemiologic studies of the elderly». *J clinical epidemiology*, 1994; 47: 363-373.
- World Health Organization. «The World Health report 2000». Geneve: World Health Organization, 2000.

PRIMERA PARTE

Contexto Social

Historia de las Demencias Degenerativas y de la Enfermedad de Alzheimer

José Manuel Martínez Lage, Pablo Martínez-Lage Álvarez, Miguel Ángel Moya Molina

INTRODUCCIÓN

La realidad clínica es que existen muchos tipos de demencia. Los tratados de neurología (Rossor, 1991; Bermejo, 1994; Zarranz, 1994) ordenan la exposición de los temas relativos a las demencias presentando, por un lado, las degenerativas primarias, en las cuales el deterioro cognitivo es el hecho más representativo de la enfermedad, y, por otro, los síndromes de demencia plus, en los que el fallo intelectual se incrusta en un proceso neurológico más amplio. El progreso nosológico que representó esta nueva taxonomía (Zarranz, 1994; Blessed, 1994) («demencia como síndrome» y «enfermedades que cursan con demencia») es bastante similar al que ocurrió con «las epilepsias» (epilepsia como síndrome y epilepsia como enfermedad, por ejemplo, la de Lafora), con «las cefa-

leas» (cefalea como síntoma y cefalea como enfermedad, por ejemplo, la migraña, enfermedad de neurotransmisores), y con los parkinsonismos (temblor-acinesia-rigidez como síndrome y como enfermedad, por ejemplo, la de Parkinson).

El conocimiento actual del hecho demencia es descriptivo de cómo es. El término demencia es un universal semántico y representativo que se aplica a determinados estados mentales patológicos y trastornos del comportamiento del ser humano. Traduce el fallo, la insuficiencia o disfunción de unas estructuras cerebrales concretas por alteración histopatológica o neuroquímica, con múltiples facetas clínicas responsables de incompetencia psicosocial del individuo que tiene alterado su razonamiento (Cummings, 1995).

El concepto de demencia, su representación mental, es aún hoy

difícil de aprehender. No puede extrañar que los criterios o normas que la juzgan y definen —siempre por convencionalismo y consenso de quienes los establecen y acuerdan— estén sujetos a periódicas revisiones.

Es relativamente reciente el concepto actual de demencia, aunque su historia es larga. En el prefacio de los volúmenes 3 y 4 del *Handbook of clinical neurology*, publicados en 1969, dedicado el primero a los trastornos de la actividad nerviosa superior y el segundo a los trastornos del lenguaje, la percepción y la conducta simbólica, editados por Vinken y Bruyn, con la colaboración de McDonald Critchley y Frederiks, se puede leer que ambos volúmenes «cubren los trastornos de la actividad nerviosa superior o neuropsicológica, un campo para el cual no existe una definición precisa pero que, en la práctica, está constituido por las materias antes mencionadas, todas las cuales abarcan el territorio frontera de la neurología con la psiquiatría». Sin embargo, ni en uno ni en el otro volumen se dedica capítulo alguno al tema de la demencia, ni en particular ni en general. Hubieron de pasar más de 15 años desde entonces para que, en 1985, esta obra cumbre de la neurología mundial, en su volumen 46 (el segundo de la serie revisada), con Frederiks como coeditor de Vinken, Bruyn y Harold Klawans, consagrara 15 de sus 35 capítulos a la de-

mencia y a las diversas demencias porque «...durante las escasas últimas décadas ha habido un marcado aumento en el número de enfermos que sufren demencia [...], una mayor expectativa de vida [...], un número mayor de enfermedades neurológicas envejecimiento-dependientes [...], un incremento significativo en la suma total de nuestro conocimiento sobre los trastornos geriátricos en general».

RECORRIDO HISTÓRICO

Orígenes

El término demencia fue usado con diversos significados conceptuales a lo largo de los siglos. La propia palabra demencia, derivada del latín (*demens, dementatus*), se encuentra en el largo poema *De rerum natura de Titus Lucretius* (Berrios, 1994) (siglo I a.C.). Cicerón (106-43 a.C.), en su ensayo *De senectute*, defendía que la pérdida de memoria del viejo es una enfermedad cerebral añadida a la ancianidad (Baltes y Baltes, 1990). Se ha de tener en cuenta que la edad media de expectativa de vida en el imperio romano era inferior a 30 años (Mahendra, 1987). En estos tiempos tempranos, la palabra demencia (literalmente fuera de la mente de uno, locura) se aplicaba a cualquier estado de deterioro cognitivo y conducta anormal incomprensible. Por eso se utilizaban a la

par términos como insania, imbecilidad, estupidez, idiotez, etcétera.

La primera vez que se utilizó el término demencia en un contexto médico fue probablemente en la enciclopedia de Celsus en el siglo I a.C. Areteo de Capadocia, un siglo más tarde, habló ya de demencia senil. Juvenal, en el siglo II, se refirió a la demencia senil con mucho pesimismo y amargura. Oribasius describió en el siglo IV la atrofia cerebral e intentó conjeturar sobre su origen más o menos específico, distinto de la mera vejez. Pablo de Aegina, en el siglo VII, intentó distinguir el deterioro cognitivo debido a demencia del de la amencia que acompaña al retraso mental. Los médicos del Islam, en la Edad Media, tuvieron conceptos y terminologías semejantes a las de los grecorromanos, tanto sobre la naturaleza del envejecimiento cerebral como sobre la demencia. Fueron ideas comunes en los tiempos del Renacimiento la inevitable decrepitud y el carácter melancólico que acompaña a la vejez. El recuerdo histórico de las relaciones entre demencia y envejecimiento, desde el siglo XIX hasta nuestros días, está descrito magistralmente por Germán E. Berrios (Berrios, 1994), el gran psiquiatra del Addenbrooke's Hospital de Cambridge. Los estudiosos de la historia del concepto de demencia y su relación con el envejecimiento tienen fuentes bibliográficas inestimables en el libro de Rosen (Rosen, 1961).

Inicio nosológico

La historia de los trastornos cognitivos desde mediados del siglo XVI a mediados del siglo XIX está recogida en el excelente libro de Hunter y Macalpine (Hunter, 1963). Thomas Willis, en su *De anima brutorum*, incluyó lo que ahora se llama demencia bajo el título «estupidez o locura». Empezaba así a diferenciarse el significado de demencia como un defecto del intelecto y del juicio con un comportamiento marcadamente irracional. Pero no se vislumbraba por entonces el concepto de demencia presenil. Algunos autores distinguieron entre la insania de la vejez y la locura de enfermos más jóvenes, sin aventurar que podía existir una relación entre ambas.

Señala Berrios (Berrios, 1994) que la palabra demencia apareció por primera vez en lengua vernácula en el popular diccionario de Blancard *Physical dictionary* (1726) con el significado de «deficiencia mental extrema, sin mente o extinción de la imaginación y el juicio». En el *Oxford English dictionary* (OED) de 1644 constaba el uso adjetivado de «demente». En el Diccionario español-francés de Sobriño (1791) se definía demencia como locura, extravagancia, extravío, alineación del espíritu. En el *Tesoro de la lengua castellana o española*, de 1610, no aparece la voz demencia aunque sí se encuentra entre los significados de locura

(De Covarrubias, 1979). La misma ausencia se comprueba en el diccionario de Corominas (Corominas, 1980). No obstante, la raíz latina *demens* (sin mente) adquiere una connotación médica a mediados del siglo XVIII, según puede verse en la Enciclopedia francesa (Diderot y d'Alembert, 1754). En esta Enciclopedia hay una definición médica y legal de demencia que se distingue ya bien de manía y de *delirium*, aceptándose su reversibilidad en algunos casos, la posibilidad de presentación a cualquier edad y su carácter plurietiológico, con lo que queda iniciada la visión sindromática actualmente vigente.

El psiquiatra Philippe Pinel fue el gran nosólogo de finales del siglo XVIII. Él usó el término demencia para designar una de las cinco enfermedades mentales que conllevarían la abolición de la facultad del pensamiento. Esta nosología influyó notablemente en su discípulo favorito, Jean Étienne Dominique Esquirol, con quien se inicia la importante colaboración de los médicos franceses en el siglo XIX en el tema de la demencia.

Etiología orgánica

El término demencia (aguda, crónica y senil) lo empleó Esquirol para describir los estados de pérdida de razonamiento. Sus puntos de vista sobre la demencia cambiaron más tarde debido a la controversia que

tuvo con Bayle (Berrios, 1994; Mahendra, 1987). Frente al enfoque puramente descriptivo de Esquirol, Bayle presentó en 1822 su trabajo clinicopatológico en el que demostraba que los síntomas físicos y mentales de la parálisis general progresiva de la sífilis —traída por la gente de Cristóbal Colón desde Haití en 1493 y propagada poco después a toda Europa como una auténtica plaga— eran debidos a una aracnoiditis crónica. Esto hizo cambiar el concepto de demencia en el sentido de considerarla a partir de entonces el resultado de una enfermedad orgánica, lesional, estructural del cerebro. En los primeros años del siglo XIX, la parálisis cerebral progresiva era muy prevalente en París. Recuérdese que fue Esmarch, en 1857, el que propuso que la etiología específica de esta enfermedad era la sífilis. En 1904, Alzheimer describió por completo su neuropatología, justo el mismo año en que Kraepelin señaló que la infección sifilítica era esencial para su aparición. Quinke descubrió la punción lumbar y el análisis de líquido cefalorraquídeo en 1890. El test diagnóstico de Wassermann no llegó hasta 1906. En 1912 se practicaba ya la curva del oro coloidal de Lange. Un año más tarde se descubrió la presencia del *Treponema pallidum* en las lesiones cerebrales neurológicas.

En 1838 Esquirol recapituló las diferencias entre el sujeto demente y el discapacitado mental en este

epigrama: «El demente es un hombre que se ve privado de las facultades de que anteriormente disfrutó, es un hombre rico que pasa a ser pobre. Sin embargo, el discapacitado mental ha vivido sin un duro y en la miseria mental toda su vida». No se puede decir de manera más sucinta la noción de déficit adquirido que implica la demencia en nuestro tiempo (Mahendra, 1987). Las contribuciones de otros miembros de la escuela francesa, como Georget, Calmeil, Guislain, Marc y Morel, están ampliamente descritas en excelentes revisiones (Berrios, 1994; Berrios, 1994).

Wilhelm Griesinger, en su *Tratado de Psiquiatría* de 1845, incluía una clasificación de demencia apática bajo el título general de estados de debilidad mental. La demencia senil era un ejemplo de tal condición que se creía que estaba originada por enfermedad de las arterias cerebrales, punto de vista que persistió hasta los tiempos de Alzheimer. Griesinger fue la quintaesencia de la escuela de psiquiatría orgánica. A él se atribuye la frase de que «todas las enfermedades mentales son enfermedades cerebrales». Emile Kraepelin, estudiante de Griesinger, acuñó el término de «demencias orgánicas» para designar todas aquellas psicosis originadas por una enfermedad del sistema nervioso central. Se iba estrechando así el alcance y significado de la palabra demencia. Binswanger introdujo el término de demencia presenil en 1898. Puede

decirse que, con el cambio de siglo, el término demencia cobraba una significación más limitada. El trastorno aparecía tanto en la edad senil como presenil; estaba causado por una enfermedad cerebral, lo que lo separaba clarísimamente de las neurosis que preocupaban a Freud y a los psicoanalistas de Viena; y existía una distinción razonable entre demencia debida a parálisis general progresiva, enfermedad arterioesclerótica y senilidad patológica. A su vez, el concepto de demencia había adquirido la connotación de un trastorno mental irreversible e inexorablemente progresivo (Mahendra, 1987).

Delimitaciones

Hacia 1900, estaban bien individualizadas la demencia senil, la demencia arterioesclerótica y algunas formas de demencia subcortical, entre ellas la enfermedad de Huntington, descrita en 1872. Sin embargo, no se ubicaban en esta clasificación tripartita enfermedades tan clásicas como la parálisis general progresiva, demencia precoz, demencias alcohólicas, epilépticas, por daño cerebral postraumático, mixedema, envenenamiento por plomo, etc. Persistía, por tanto, una ambigüedad clínica que fue resolviéndose de distintas maneras (Berrios, 1994). Algunos autores consideraron que se trataba de enfermedades independientes (por

ejemplo, el síndrome de Korsakoff) y otros eligieron nombres diferentes (por ejemplo, la demencia precoz pasó a llamarse esquizofrenia), y aún otros comenzaron a hablar de pseudodemencias. La parálisis general progresiva, ya comentada anteriormente, nunca se convirtió en un paradigma de enfermedad, es decir, en un modelo para el estudio de las demencias.

Bleuler, bajo la influencia de Jung, «psicologizó» la demencia precoz. Para muchos psiquiatras la nueva enfermedad, esquizofrenia, dejó de formar parte de las demencias orgánicas. Para otros, sin embargo, las bases biológicas de la esquizofrenia continúan vivas de manera que puede tratarse de un auténtico trastorno cognitivo. En la etiología de la esquizofrenia son muy importantes los factores genéticos. La influencia genética de un DNA aberrante está mediada por la modificación de la expresión de un gen vía mRNA, el cual, a su vez, conduce a cambios en la anatomía molecular cerebral. Tales cambios podrían explicar la vulnerabilidad de una persona para padecer esquizofrenia (Sedvall y Farde, 1995). La neurobiología de la esquizofrenia se desarrolla hoy sin cesar.

El concepto de pseudodemencia apareció hacia 1880 aplicándolo a los casos de demencia que eventualmente regresaban y se recuperaban. El nombre más común por aquella época era el de demencia melancólica (Berrios, 1994). Ante-

riormente, estos casos se denominaban demencia vesánica, es decir, demencias causadas por una psicosis funcional. La palabra pseudodemencia fue utilizada primeramente por Carl Wernicke para designar estados histéricos crónicos que mimetizaban situaciones de debilidad mental. Por este motivo fue poco empleada. El significado presente de pseudodemencia es bastante ambiguo puesto que, cuando menos, se refiere a tres situaciones clínicas diferentes: deterioro cognitivo real aunque reversible que puede acompañar algunas psicosis, imitación de tal deterioro o déficit cognitivo que acompaña al *delirium*. Por esta época, las demencias vesánicas se consideraron pseudodemencias. Este término ha desaparecido ya de la literatura médica.

Desde comienzos del siglo XIX se sucedieron las descripciones sobre el reblandecimiento cerebral (infarto) que producía fallo cognitivo. Hacia 1910 se tendía a incluir todas las demencias bajo el título de trastornos mentales de la arteriosclerosis cerebral. Pierre Marie denunció el círculo vicioso de los alienistas de la época que defendían que el envejecimiento cerebral estaba causado por arteriosclerosis y, a su vez, ésta era originada por el envejecimiento. La hipótesis de una isquemia global crónica cerebral ganó partidarios y llegó hasta nuestra época. La demencia apopléptica originada especialmente por reblandecimientos del cuerpo

estriado, ínsula y lóbulo temporal, más frecuente si ocurrían en el hemisferio derecho, fue un diagnóstico frecuente, aceptado incluso por Charcot, a finales del siglo XIX.

La palabra presbiofrenia (Kahlbaum, 1863) se utilizó para designar una forma de parafrenia senil caracterizada por amnesia, desorientación, ideas delirantes y confabulación. Lafora, en 1935, estimó que la desinhibición y la conducta presbiofrénica estaban causadas por una combinación de patologías seniles y arterioescleróticas.

Sin la más mínima duda, la enfermedad de Alzheimer se ha convertido en el prototipo y el arquetipo histórico y semiológico de demencia degenerativa. Los textos originales de Alzheimer, Fischer, Fuller, Lafora, Bonfiglio, Perusini, Ziveri, Kraepelin y otros protagonistas de la época se encuentran excelentemente compendiados en una reciente publicación (Bick, 1999). Es probable que la única intención que tuvo Alzheimer al describir la nueva enfermedad fuera poner de manifiesto que ésta podía presentarse en personas jóvenes o más jóvenes que las descritas hasta entonces.

En los primeros 25 años de este siglo ya se había constituido el clásico cuarteto de la demencia presenil: enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Mahendra, 1987). Arnold Pick llamó la atención sobre

una forma de atrofia localizada del lóbulo temporal en contraposición a las atrofas corticales difusas. La asociación de la enfermedad de Pick con los lóbulos frontales fue hecha por el neuropsiquiatra de Praga cuando describió su cuarto caso en 1906 (Berrios, 1994).

Las descripciones originales de Creutzfeldt, en 1920, y Jakob, en 1921, de casos con demencia, signos piramidales y extrapiramidales correspondían —no la primera pero sí la segunda— al grupo de las encefalopatías espongiiformes subagudas transmisibles emparentadas con el Kuru de Papúa-Nueva Guinea.

Como colofón de este recuerdo histórico, hay que afirmar que la palabra demencia no debe ser confundida con los conceptos en ella involucrados a lo largo de los años. Las definiciones iniciales de demencia implicaban incompetencia psicosocial como hecho central. El deterioro cognitivo se asociaba a otros trastornos del comportamiento. En un principio, ni la vejez ni la irreversibilidad del cuadro eran condiciones exigidas para hablar de demencia. La aplicación del método anatomoclínico permitió a los neuropatólogos ir delimitando el concepto. Desde 1970, la enfermedad de Alzheimer se ha convertido en el buque insignia de las demencias. En la actualidad, el paradigma cognitivo se ha convertido en un auténtico obstáculo en el estudio de las demencias (Berrios, 1994).

Afortunadamente, se está produciendo un replanteamiento gradual de la sintomatología de la demencia que resultará fecundo y fructífero.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enferma Auguste D.

El 21 de diciembre de 1995, dos días después de celebrarse el 80 aniversario de la muerte de Alois Alzheimer en la casa-museo de su nacimiento en Markbreit, los psiquiatras Konrad Maurer, Stephan Volk y Hector Gerbaldo (Maurer, Volk y Gerbaldo, 1997) encontraron, tras prolongada y afanosa búsqueda, la carpeta azul con la historia clínica de la señora Auguste D., la enferma que propició la descripción por primera vez, por parte de Alzheimer, de una forma de demencia que posteriormente fue bautizada con su nombre por Kraepelin en la octava edición (1910) de su famoso *Tratado*. La enfermedad de Alzheimer pasó a ser con el tiempo la degenerativa por excelencia (Lishman, 1994; Martínez Lage y Martínez-Lage Álvarez, 1996). Tan importante documentación clínica, que estaba extraviada desde 1909, apareció en los archivos del Departamento de Psiquiatría de la actual Johann Wolfgang Goethe University en Francfort del Meno.

La paciente Auguste D., a sus 51 años, ingresó en ese hospital en

noviembre de 1901 por presentar un llamativo cuadro clínico constituido por progresivas delusiones (celotipia), deterioro cognitivo, disminución de memoria, síntomas focales (afasia), alucinaciones auditivas, paranoia (alguien quería matarla), trastornos de conducta, llanto frecuente e incompetencia psicosocial. En el expediente había notas manuscritas de Alzheimer y varias fotografías de la enferma. Las observaciones neuropsicológicas del médico se acompañan de respuestas escritas por la paciente. En 1903, Alzheimer se trasladó a Múnich. La evolución clínica de Auguste fue anotada concisamente por médicos anónimos hasta su muerte en abril de 1906, cuatro años y 134 días después de su ingreso. El *exitus letalis* había ocurrido por septicemia debida a úlceras de decúbito y neumonía.

La descripción del caso

Alzheimer recibió en Múnich, a través de Sioli, el cerebro de la enferma y procedió a su estudio minucioso con las nuevas técnicas histopatológicas que le había procurado Franz Nissl cuando trabajaron juntos en Francfort. Eran las técnicas desarrolladas genuinamente por Cajal y por Bielchowsky (Braak y Braak, 2000). El 4 de noviembre de 1906 —1211 días después de la muerte de Auguste D.—, en el curso de la XXXVII Conferencia de

Psiquiatras Alemanes del Sudeste celebrada en Tübingen, presentó su prístina observación anatomoclínica con la descripción de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos cerebrales. El trabajo fue publicado en 1907 con el título *Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral* (Alzheimer, 1907). Alzheimer describió así los peculiares cambios de las neurofibrillas: «En el centro de una célula por lo demás normal, aparecían llamativamente una o varias fibrillas destacando por su característico grosor y peculiar impregnación». Se veían «numerosos focos miliares pequeños en las capas superiores. Están determinados por el almacenamiento de un material singular en la corteza». Eran las típicas placas descritas con anterioridad por otros autores.

El epónimo

La enfermedad de Alzheimer pudo llamarse enfermedad de Fischer, Fuller o Perusini. Para entender por qué se adoptó tal epónimo hay que conocer cómo se originaban entonces las categorías nosológicas (Berrios y Freeman, 1991). La denominación era el resultado de un fenómeno social, un lenguaje descriptivo y unos hallazgos anatomoclínicos. Refieren Maurer y cols. (Maurer, Volk y Gerbaldo, 1997) que Kraepelin, además de tener buen conocimiento de la descrip-

ción de Alzheimer y de la de Perusini en 1909 (que reexaminó el cerebro de Auguste D.), había de conocer las publicaciones de Bonfiglio en 1908 sobre un caso semejante al de Alzheimer y al de Fischer, que en 1907 hizo una detallada descripción de la histopatología de la demencia. En su *Manual de Psiquiatría*, Kraepelin mencionó por primera vez la «enfermedad de Alzheimer» (Kraepelin, 1910), aunque advirtió de que su interpretación clínica no estaba aclarada. Siguen Maurer y cols. afirmando que las otras hipótesis que circularon sobre el motivo que llevó a Kraepelin a bautizar la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, por la rivalidad entre las escuelas de Múnich, de Kraepelin y Alzheimer, y la de Praga, de Pick y Fischer, o por el afán de demostrar ante el psicoanálisis de Freud que había base orgánica para la demencia) no son más verosímiles que la estrecha colaboración existente entre él y el propio Alzheimer, a quien reconoció el mérito de su descripción anatomoclínica.

Se han extendido dudas sobre el diagnóstico de la enfermedad de Auguste D., especialmente por el hallazgo de lesiones vasculares arterioescleróticas que Alzheimer mencionó. Incluso se ha aventurado que podía tratarse de una leucodistrofia metacromática (Amaucci, 1997). Perusini, al reestudiar el cerebro de Auguste D. por indicación de Alzheimer, aseguró que «los grandes vasos cerebrales, el

polígono de Willis y las arterias silvianas no mostraban signos significativos de arterioesclerosis» (Maurer, Volk y Gerbaldo, 1997); había solamente «algunas alteraciones regresivas de la pared arterial». Sin embargo, ahora que se ha reavivado el interés por la interacción entre los infartos lacunares en los ganglios basales y la expresión clínica (síntomas y gravedad de los mismos) de la enfermedad de Alzheimer (Snowdon y cols., 1997), ha sido una enorme fortuna haber encontrado las piezas anatómicas del cerebro de Auguste D. y reexaminarlas (Graeber y cols., 1998). No se comprobaron lesiones microscópicas vasculares.

Enfermedad «rara»

El epónimo de Alzheimer fue adoptado pronto en la literatura sobre demencia (Bick, 1999). El laboratorio de Múnich (1904-1912) recibió a estudiantes de todo el mundo: Cerletti y Fulci, además de Perusini y Bonfiglio, de Italia; Simchowicz y Rosental, de Polonia; Achúcarro, de España; Creutzfeldt y Jakob, de Alemania; Donikow, Farworsky y Omorokow, de Rusia, etc. Todos tenían como principal propósito «el estudio de la anatomía patológica de las psicosis». Alzheimer describió a su segundo enfermo (Johann F.) en 1911. El mismo año, Fuller hizo una revisión de los casos publicados sobre

«Alzheimer's disease» (*senium praecox*) (Lishman, 1994) por parte del propio Alzheimer, Perusini, Bonfiglio, Sarteschi, Barret, Bielchowsky, Lafora, Betts, Schnitzler y Jansen. Eran 13 observaciones cuya edad media era de 50 años y la duración media de la enfermedad, de siete años. Es importante recordar que, desde los tiempos clásicos, la senilidad comenzaba a los 60 años. Cuando el canciller Bismark introdujo en Alemania el seguro de ancianos (1887), fijó la edad de 65 para comenzar a percibirlo. Esto ayudó a perpetuar durante algunos años que la enfermedad de Alzheimer ocurría en edades preseniles, antes de los 65 años. Era, por tanto, una enfermedad «poco frecuente» (Bick, 1999). Todavía en 1940 se presentaron series de seis casos (McMenemey, 1940). Se consideraba que las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares eran patognómicos del proceso. Aún entonces, la tendencia era contemplar la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer como procesos distintos y separados. Habían de pasar muchos años hasta que la misma patología de la demencia presenil de Alzheimer pasara a ser la causa más frecuente de demencia senil (demencia senil tipo Alzheimer) y que, definitivamente, la enfermedad de Alzheimer se dicotomizara en formas de inicio precoz (antes de los 60 años) y formas de inicio tardío (después de los 60 años).

«Dementia-boom». El redescubrimiento de la enfermedad en la época 1960-1980

En la década de 1950 comienza en el mundo occidental un desarrollo imponente, con crecimiento exponencial, del estudio de las demencias. Llegó a producir cierta perplejidad la febril actividad investigadora que hoy por hoy se está desarrollando en torno a las demencias (Lishman, 1994). Muchos neurólogos, psiquiatras, geriatras, neuropsicólogos, epidemiólogos, neuropatólogos y toda una legión de personas de laboratorio dedican su principal actividad a las demencias. Las más modernas disciplinas, como la biología celular y la genética molecular, están descifrando rápidamente aspectos clave de los problemas que las demencias plantean. Sus dimensiones socioeconómicas y políticsanitarias colocan esta patología como un problema prioritario de salud pública.

Sir Martín Roth publica en 1955 el trabajo capital que marca el inicio del estudio científico actual de la demencia senil (Roth, Tomlinson y Blessed, 1967; Roth, 1995). Él estudió con todo detalle dos cohortes de ancianos ingresados en un hospital por padecer trastornos mentales. Hizo una clasificación de los mismos utilizando criterios operativos. De esta forma comprobó que, en la gran mayoría de los casos, la demencia senil era semejante a la

demencia presenil de Alzheimer. Desde entonces, este punto de vista se fue aceptando poco a poco de manera generalizada. El grupo de Roth, en Newcastle, hizo una destacadísima contribución al demostrar que la intensidad clínica de la demencia se correlaciona bien con el número y densidad de placas seniles y ovillos neurofibrilares (Roth, Tomlinson y Blessed, 1967). Los mismos autores y en la misma época demuestran la correlación entre el volumen de tejido cerebral infartado y la intensidad de la demencia arterioesclerótica (Roth, 1995). Sin embargo, estos trabajos pioneros no aclararon si la demencia senil, tanto de origen parenquimatoso como de origen vascular, era distinta o no del proceso de envejecimiento cerebral. También en 1956 se inicia el estudio genético clínico de la demencia senil parenquimatosa, comprobándose una alta concordancia (43%) en gemelos monocigóticos frente a una concordancia de sólo un 8% en gemelos dicigóticos (Kallmann, 1956).

Estaba claro que, en estas décadas de 1950, 1960 y, mucho más, de 1970 (Tomlinson, Blessed y Roth, 1970), la enfermedad de Alzheimer «had been rediscovered once again» (Katzman y Bick, 2000).

A mediados de la década de 1970, se sabía ya con certeza que la enfermedad de Alzheimer era la causa más frecuente de demencia senil. En 1976 se publica la famo-

sa página editorial de Katzman en *Archives of Neurology* (Katzman, 1976) en la que se aseguraba que entre el 48 y el 58% de los casos de demencia senil estaban causados por enfermedad de Alzheimer, a la que califica como maligna (causa de muerte). Se convirtió esta enfermedad en un modelo de demencia para estudiar todos sus aspectos clínicos, epidemiológicos, sociales, bioquímicos, etiopatogénicos, etc. En 1977, el Medical Research Council (MRC) declaró el estudio de las demencias área prioritaria (Medical Research Council, 1977). El Royal College of Physicians nombró una comisión en su sección de geriatría en 1981 para examinar el conocimiento existente entonces en el tema de demencias (Royal College of Physicians, 1981).

Avances científicos básicos

Mientras crecía el interés de diversos organismos públicos sobre la investigación de las demencias, se produce en 1977 el descubrimiento importante de la marcada depleción colinérgica que aparece en determinadas neuronas corticales del cerebro de sujetos con demencia de Alzheimer, tanto presenil como senil. Correspondió este mérito a tres grupos ingleses (Edimburgo, Newcastle y Londres) (Davies y Maloney, 1976). Esto dio pie para imaginar una terapéutica colinérgica sustitutiva en la enfer-

medad de Alzheimer de la manera que ya se hacía con el déficit dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson (Lishman, 1994). A principios de 1980, se descubre la pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert y en el *locus coeruleus*, responsables respectivamente en apariencia del déficit colinérgico y del defecto noradrenérgico que existe en la enfermedad de Alzheimer (Whitehouse y cols., 1981). Años más tarde se descubrió que el déficit de neurotransmisores es múltiple y que el daño cortical neuronal es primario (Martínez Lage, 1998).

Ocupando la enfermedad de Alzheimer más del 90% de la investigación sobre demencias, la genética molecular comenzó a centrarse en los casos de enfermedad de Alzheimer familiar, obteniendo pronto resultados muy llamativos. La proteína amiloide constitutiva de las placas se descubre en 1984 (Glennner y Wong, 1984) y su precursora, la proteína precursora de amiloide (APP), en 1987 (Kang y cols., 1987). Pronto se localizó el gen de la APP en el cromosoma 21, cuya primera mutación, responsable de enfermedad de Alzheimer familiar, es descrita en 1991 (Goate y cols., 1991). La relación entre las proteínas tau y los ovillos neurofibrilares se publica en 1991 (Goedert, Spillantini y Crowther, 1991). En 1993 se descubre que la apolipoproteína E (apoE), isoforma 4, localizada en las placas

seniles, ovillos neurofibrilares y amiloide vascular, codificada en el cromosoma 19, es el factor de riesgo predictivo más importante para padecer enfermedad de Alzheimer en todas sus formas (Poirier y cols., 1993; Saunders y cols., 1993; Martínez Lage, 1999). En el curso de 1995, se logra obtener un modelo transgénico en el ratón (Games y cols., 1995) de enfermedad de Alzheimer y se descubre en el cromosoma 14 la mutación del gen de la presenilina 1, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz (Sherrington y cols., 1995), y en el cromosoma 1 la mutación del gen de la presenilina 2, responsable de determinadas formas familiares de enfermedad de Alzheimer entre los «alemanes del Volga» (Levy Lahad y cols., 1995).

El puzzle etiopatogénico de la enfermedad se va encajando poco a poco (Martínez Lage, Moya y Martínez-Lage, 2000) y los tratamientos anti-amiloide ya han iniciado fases I de ensayo clínico (Martínez Lage, Moya y Martínez-Lage, 2000) una vez que los fármacos anticolinésterásicos (donepezilo, rivastigmina y pronto galantamina) ya han mostrado sobradamente su eficacia y beneficio sobre la función cognitiva, capacidad funcional, comportamiento y realización de las actividades cotidianas del enfermo y sobre la calidad de vida del cuidador (Sancho, 2000).

DEFINICIONES

Pearce y Miller, citados por Trimble (Trimble, 1981), decían que «demencia es un síntoma originado por una enfermedad cerebral, con frecuencia progresiva, caracterizado por un declinar del intelecto y de la personalidad, que refleja un trastorno de memoria, orientación, capacidad de pensamiento abstracto y a menudo del afecto». Lishman definió la demencia como «un deterioro global adquirido de la inteligencia, memoria y personalidad sin alteración del nivel de conciencia» (Lishman, 1978). Marsden (Marsden, 1978) propuso esta definición: «Síndrome adquirido de alteración difusa persistente de las funciones mentales superiores debido a enfermedad física, en un paciente vigil, que produce incapacidad funcional». El Comité de Geriatría del Royal College of Physicians, en 1981, dio una definición más detallada: «Demencia es el deterioro global del funcionamiento cortical superior incluyendo déficit de memoria, capacidad para resolver los problemas cada día, ejecución de habilidades perceptivo-motoras aprendidas, el correcto uso de los hábitos sociales y el control de las reacciones emocionales, en ausencia de una grosera alteración de conciencia. El estado es con frecuencia irreversible y progresivo» (Royal College of Physicians, 1981). Comenta Garry Blessed (Blessed, 1994) que esta impresionante lista

de déficit es mucho más representativa de los casos de demencia en enfermos hospitalizados que en aquellos otros que viven en una comunidad, que son la inmensa mayoría. Las demencias son una excepción a la regla de clasificación de la mayoría de las enfermedades mentales, que forzosamente ha de basarse especialmente en las diferencias fenomenológicas observadas. Esto es lo que ha originado la nueva taxonomía, actualmente en curso de desarrollo, al lograrse el acuerdo sobre la constelación de síntomas y trastornos que constituyen demencia, es decir, los criterios diagnósticos consensuados.

Cummings y Benson (Cummings y Benson, 1983), en su ya clásico libro definen la demencia como un síndrome de deterioro intelectual adquirido producido por disfunción cerebral. De manera operativa, estos autores ofrecen la definición de un deterioro persistente adquirido de la función intelectual con compromiso al menos de una de las siguientes esferas de actividad mental: lenguaje, memoria, aptitudes visoespaciales, emoción o personalidad y cognición (abstracción, cálculo, juicio, etc.). Esta definición —dicen estos autores— se basa en que la evaluación de estos trastornos puede ser realizada pronta y fácilmente en la sala de consulta o en la habitación del hospital del enfermo.

Probablemente, la primera definición y explicación del concepto de

demencia en castellano se encuentra en el libro de *Neuropsicología* de Jordi Peña Casanova y Lluís Barraquer Bordas (Peña, Juncadella y Sabidó, 1983). Para ellos, el concepto clásico de «demencia (estado patológico global adquirido que cursa con un déficit en el conjunto de las actividades psíquicas y con normalidad en el nivel de conciencia, siendo su evolución crónica y progresiva) ha de ser considerado inicialmente un síndrome en el cual se ha de investigar una posible etiología curable». Con anterioridad, el concepto de demencia expuesto por Lishman y Ron estaba descrito en una monografía en castellano (Lishman y Ron, 1980). Sorprende un poco que en un libro dedicado a la semiología clínica psiquiátrica (Gayral y Barcia, 1991), publicado en 1991, se siga hablando de estados demenciales como cuadros de decaimiento psíquico que aparecen por lesiones cerebrales crónicas, tanto si son primarias como secundarias. En 1989, el Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología, coordinado por Nolasco Acarín (Acarín, Alom y Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología, 1989), editó un documento denominado *Declared* (definición, clasificación y metodología de estudio de las demencias), realizado por consenso de neurólogos expertos en la materia.

En la obra póstuma de Jean-Louis Signoret (Signoret y Hauw, 1991) se

propone que las demencias son el resultado de enfermedades cerebrales que deterioran progresivamente el funcionamiento cognitivo (o intelectual), que comprometen la adaptación y que alteran la personalidad del sujeto enfermo. Estas enfermedades que cursan con demencia tienen unos rasgos semiológicos comunes, por lo que, con toda propiedad, puede hablarse de estado o de síndrome demencial. McKeith (McKeith, 1994), en el magnífico libro de Burns y Levy (Burns y Levy, 1994), insiste en que la mayoría de las definiciones de demencia describen un síndrome caracterizado por un trastorno global adquirido de la memoria, intelecto y personalidad. En estas definiciones se incluyen el criterio de normalidad de conciencia (para excluir el *delirium*) (Martínez Lage y Martínez-Lage, 1995), el progreso gradual de la enfermedad y la repercusión de la misma sobre la función social del individuo. Con alguna frecuencia, se hace mención en la definición a la exclusión de otros trastornos psiquiátricos primarios. Martín Rossor (Rossor, 1994) define la demencia como «el síndrome clínico de deterioro de múltiples áreas de la función cognitiva que aparece en un enfermo alerta y vigil». No se considera criterio necesario que el deterioro cognitivo sea progresivo, puesto que una demencia postencefálica o postraumática es estática y no evoluciona con el paso del tiempo.

Idéntica definición es la que de manera muy resumida enuncia Cummings (Cummings, 1995).

De manera que la definición de demencia está sólidamente establecida. Cualquier neurólogo, psiquiatra o geriatra puede poner fácilmente de manifiesto el trastorno de la inteligencia y de la memoria de un determinado sujeto planteándose enseguida un diagnóstico provisional de demencia. Sin embargo, el diagnóstico clínico de demencia ha de hacerse sobre criterios universalmente convenidos y aceptados, criterios estandarizados para permitir la comparación de resultados de los diversos estudios realizados en centros o en países diferentes. Esto afecta particularmente a la investigación clínica, biológica y epidemiológica.

Criterios diagnósticos internacionales

Ya en 1987 el MRC, en Inglaterra, hizo unas recomendaciones sobre los datos clínicos mínimos requeridos para sustentar un diagnóstico de demencia, establecer la graduación de su intensidad y presumir su causa (Medical Research Council, 1977). En el mismo año, en Estados Unidos, los National Institutes of Health publicaron un documento consensuado que establecía las bases del diagnóstico diferencial de las demencias (National Institutes of Health, 1987).

Al especificarse los criterios diagnósticos de demencia, los errores no han de ser atribuidos al médico que diagnostica sino a la aplicación correcta de los criterios establecidos en el momento del diagnóstico. El síndrome demencial o de demencia es una entidad clínica que se asienta en la asociación de síntomas y signos característicos establecidos por criterios explícitos. Las dos criteriologías más extensamente empleadas y aplicadas en la mayoría de los países son la elaborada por la American Psychiatric Association (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10), clasificación oficial de las enfermedades realizada por la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud, 1992; Organización Mundial de la Salud, 1994). Se puede encontrar el texto exployado de estos criterios en el clarificador libro de Bermejo y Del Ser (Bermejo y Del Ser, 1993), así como en otros lugares (Martínez Lage y Martínez-Lage Álvarez, 1996; Martínez Lage, 1998).

LA HISTORIA Y EL FUTURO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los criterios diagnósticos actuales tienen varias limitaciones (Cumings y Khachaturian, 1999). Uno de sus mayores fallos es que ca-

recen de indicaciones operativas. Aunque su fiabilidad diagnóstica es aceptable, es necesario que las definiciones y los criterios sean más finos, más eficientes y eficaces, estableciendo incluso la especificidad diagnóstica respectiva de los datos clínicos, de neuroimagen y neuropsicológicos hasta que se disponga de marcador diagnóstico enfermedad por enfermedad. Es de esperar también que las criteriologías DSM y CIE converjan y aun se unifiquen.

Dentro de pocos años, bien 2006 bien 2007, se cumplirá el centenario de la presentación científica clinicopatológica en una reunión de psiquiatras alemanes del caso de Auguste D. y de la publicación de tal observación, respectivamente. Hoy por hoy, la opinión pública ha tomado conciencia de que la enfermedad de Alzheimer, para la que todavía no hay curación, representa una terrible amenaza para la calidad de vida del paciente, que, años antes o años después, va a terminar en la más penosa situación para un ser humano, como es la demencia. El convivir con un enfermo que va perdiendo facultades cognitivas de todo tipo va alterando su comportamiento y su estado de ánimo, lo que dificulta en extremo su cuidado, es una enorme carga para la familia y para los cuidadores, cuya calidad de vida se va a ver también menguada.

Las previsiones son que, en el año 2025, casi un porcentaje muy alto contará con más de 65 años.

Se calcula que para entonces el número de personas con demencia se elevará a 24 millones en los países en vías de desarrollo y diez millones en los países industrializados. Si dentro de cinco lustros en España vivirán casi diez millones de personas mayores de 65 años, proyectando datos epidemiológicos de aceptación universal, la prevalencia de sujetos dementes en España será de un millón de personas, 700.000 de las cuales sufrirán enfermedad de Alzheimer (Martínez Lage, 1997). Estas tasas de población demenciada a causa de la enfermedad de Alzheimer han de ser críticas y cruciales para que la sociedad y las personas individualmente reflexionen sobre las respuestas que hay que encontrar para este gran problema (Whitehouse, 2000).

En este momento da la impresión de que el modelo biomédico, tratando de descubrir tratamientos curativos y aun preventivos de la enfermedad, predomina sobre el modelo social de cuidados y asistencias de los enfermos, sus familias y sus cuidadores. Esta tendencia puede llevar a una confrontación entre la visión medicobiológica y las políticas de planificación integral para estos pacientes y su entorno. La ciencia propugna un progreso lineal, pero las presiones de la población crecen en progresión aritmética, lo que puede llevar a una gran crisis en los sistemas de salud y en los esquemas de bienestar

social. Siguiendo con el pensamiento de Whitehouse, son muchas las fuerzas que están moldeando el futuro a través de la computorización, globalización, geriatrización y genetización molecular del mundo. La enfermedad de Alzheimer, extrínsecamente ligada al envejecimiento de manera rotunda (la edad es el mayor factor de riesgo), es uno de los procesos morbosos que están conduciendo a la revolución molecular de la medicina. Así, van apareciendo difíciles y complicadas dianas para el avance terapéutico. Existe el riesgo de dejarse seducir por los genes y la terapia génica, minorizando el deterioro comunitario y la importancia de la salud ambiental de las familias y los grupos.

Es patente la necesidad actual y próxima futura de cuidar mejor al mayor número de sujetos dementes que van a existir. Si se tiene contacto con las asociaciones de familiares de enfermos, con las residencias de pacientes en fase avanzada, centros de día terapéuticos y niveles de atención médica primaria, se puede comprobar que cada día es más potente la perspectiva psicosocial que domina el panorama. Se impone por tanto lograr una integración del panorama biológico y el sentimiento social evitando la polarización que, con frecuencia, se produce cuando se dan a conocer un progreso científico o planes políticos de actuación con escasa viabilidad de financiación.

Si se exagera la capacidad de la investigación científica para encontrar curaciones a la enfermedad de Alzheimer, se puede caer en la deformación de perder de vista la dimensión social de la enfermedad de Alzheimer y el cuidado comunitario que requiere.

Hay ciertos aspectos históricos recurrentes que ponen de manifiesto las limitaciones del modelo biológico de enfermedad. A veces, los descubrimientos científicos crean más dudas éticas y políticas de las que pueden aclarar. En algún país se ha abierto ya la puerta a los test genéticos, permitiendo conocer el resultado de los mismos a las compañías aseguradoras, con la consiguiente marginación.

Muy probablemente, en el futuro, los clínicos y los científicos habrán de cambiar sus categorías tradicionales de conocimiento para promover el trabajo en equipo de manera inter y transdisciplinar. Los sistemas de información van a guiar la innovación. La enseñanza y el aprendizaje, contando con los ordenadores y el aprendizaje a distancia, pueden permitir una adaptación más flexible a los cambios que se avecinan. Por ejemplo, con el envejecimiento de la población pueden surgir comunidades de aprendizaje intergeneracional. Los recursos sociales para hacer frente a los problemas derivados de la demencia en la gente mayor pueden disminuir, lo cual chocará con una demanda creciente para que

la investigación y los sistemas de salud sean más eficientes y más eficaces. Los «consumidores» de lo que produce la investigación y lo que proporcionan los sistemas sanitarios ganarán en influencia política y en poder de decisión para configurar los objetivos y los métodos de la ciencia y del cuidado médico. Hay que evitar, por tanto, las respuestas simples a las cuestiones complejas, las respuestas que implican un divorcio entre el modelo biológico y el modelo psicosocial de la demencia.

La enfermedad de Alzheimer, asociada con las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares, las mutaciones genéticas y los factores de susceptibilidad genética, la pérdida de función colinérgica, la neuroinflamación, etc., es, en primer lugar y sobre todo, una noción humana y únicamente humana. Lo que define al ser humano es su memoria, su lenguaje, su capacidad de razonar, abstraer y discernir, su capacidad volitiva en el presente y en el futuro. Estas propiedades son las que poco a poco se van perdiendo durante el proceso de la enfermedad de Alzheimer, aunque siempre persistirá en todo enfermo la condición de persona y la capacidad emocional, por muy menguada que parezca. El cambio conceptual ante la enfermedad de Alzheimer quizá va a ejercer un importante papel en el futuro del mundo y en la consideración de persona humana. La pérdida del intelecto es quizá el reto

mayor en medio de la sociedad hipercognitiva e hiperproductiva actual (Post, 1995). La neurociencia va a desempeñar un papel fundamental pero no dominante en afrontar esta amenaza que supone la demencia. A medida que los ciudadanos continúan envejeciendo y el ambiente está cada vez más amenazado por el progreso económico, aparece clara la oportunidad de reevaluar la situación de las personas con demencia. La resolución de estos retos va a depender de una mejor comprensión de la historia, la cultura y el espíritu humano al mismo tiempo que va desarrollándose el avance científico.

Estas ideas de Whitehouse, aquí espigadas, llevan a evocar los famosos viajes de *Gulliver*, escritos por Jonathan Swift en 1727. Este personaje iba a visitar el pueblo generoso y educado de los *luggaggians* para conocer a aquellos niños nacidos con un punto rojo en su frente y que tenían la condición de inmortales. En un principio, Gulliver se alborozó al saber de esta condición de inmortalidad que conllevaba que tales personas no tenían sufrimientos espirituales como los demás causados por el continuo temor a la muerte. Pero tristemente ocurría que tales sujetos inmortales dejaban de recordar todo lo que habían aprendido y observado en su juventud y en su vida adulta, incluso lo que era inadecuado. Los *struldbrijs* que menos sufrían eran aquellos que habían perdido por

completo su memoria, olvidando cómo se llamaban las cosas, los nombres de las personas, incluso de sus familiares y amigos más íntimos. Perdían la capacidad de entretenerse con la lectura porque no recordaban los textos que leían. Tales seres inmortales fueron despreciados y odiados por todos los demás. Swift, probablemente enfermo de Alzheimer, hizo puntualizaciones sobre nuestra propensión a despreciar el olvido que sufren nuestros semejantes. Él legó su pequeña fortuna para una residencia de discapacitados psíquicos. Todo el mundo desea «cumplir muchos años sin llegar a viejo», como Swift dijo, y son pocos los que piensan en la necesidad de contar con centros especializados para el cuidado de las personas con Alzheimer en todas sus fases, para que sean atendidas con respeto a su dignidad y a sus vidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Acarín N, Alom J. «Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Definición, clasificación y estudio del paciente demenciado». Barcelona: Sociedad Española de Neurología, 1989.
- Alzheimer A. «Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde». *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 1907; 64: 146-148.
- Amaducci L. «Alzheimer's original patient». *Science*, 1997; 274: 328.
- American Psychiatric Association. «Diagnostic and statistical manual of mental disorders

- (4th Edition. DSM-IVTM). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994; 133-155.
- Baltes PB, Baltes MM. «Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation». En: Baltes PB, Baltes MM (eds.). *Successful aging*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990; 1-34.
- Bermejo F. «Demencias». En: Codina A (ed.). *Tratado de Neurología*. Barcelona: ELA, Libro del Año, 1994; 421-437.
- Bermejo F, Del Ser T. «Demencias. Conceptos actuales». Madrid: Díaz de Santos, 1993.
- Berrios GE. «Dementia: historical overview». En: Burns A, Levy R (eds.). *Dementia*. London: Chapman Hall, 1994; 5-19.
- Berrios GE. «Dementia and aging since the nineteenth century». En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor W (eds.). *Dementia and normal aging*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; 15-40.
- Berrios GE, Freeman HL (eds.). «Alzheimer and the dementias». London: Royal Society Medical Service, 1991.
- Bick KL. «The early story of Alzheimer's disease». En: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia S (eds.). *Alzheimer's disease, second edition*. New York: Raven, 1999; 1-8.
- Blessed G. «Nosology. Section III: Dementia». En: Copeland JRM, Abou-Saleh MT, Blazer DG (eds.). *Principles and practice of geriatric psychiatry*. Chichester: John Wiley, 1994; 261-266.
- Braak H, Braak E. «Neurofibrillary changes. The hallmark of Alzheimer disease». En: Whitehouse P, Maurer K, Ballenger JF (eds.). *Concepts of Alzheimer disease, biological, clinical and cultural perspectives*. Baltimore: Johns Hopkins, 2000; 53-71.
- Burns A, Levy R. «Dementia». London: Chapman Hall, 1994; 874.
- Corominas J. «Breve diccionario etimológico de la lengua castellana». Madrid: Gredos, 1980.
- Cummings JL. «Dementia: the failing brain». *Lancet*, 1995; 345: 1.481-1.484.
- Cummings JL, Benson DF. «Dementia: A clinical approach». Boston: Butterworths, 1983; 1-3.
- Cummings J, Khachaturian Z. «Definitions and diagnostic criteria». En: Gauthier S. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease (2th ed.)*. London: Martin Dunitz, 1999; 3-15.
- Davies P, Maloney JR. «Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease». *Lancet*, 1976; 181 (2): 1.403-1.406.
- De Covarrubias S. «Tesoro de la lengua castellana o española». Madrid: Turner, 1979.
- Games D, Adams D, Alesandrini R y cols. «Alzheimer type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717 F amyloid precursor protein». *Nature*, 1995; 373: 524-527.
- Gayral L, Barcia D. «Semiología clínica psiquiátrica». Madrid: ELA, Arán, 1991; 111.
- Glenner CG, Wong CW. «Alzheimer's disease: initial report of purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein». *Biochem Biophys Res Commun*, 1984; 122: 885-890.
- Goate AM, Chartier-Harlin MC, Mullan M y cols. «A missense mutation in the amyloid precursor protein gene segregates with familial Alzheimer's disease». *Nature*, 1991; 349: 704-709.
- Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. «Tau proteins and neurofibrillary degeneration». *Brain Pathology*, 1991; 1: 279-286.
- Graeber MG, Kosel S, Grasbon-Frodl E, Moller HM. «Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient Auguste D». *Neurogenetics*, 1998; 1: 223-228.
- Hunter RA, McAlpine I. «Three hundred years of psychiatry, 1535-1860». London: Oxford University Press, 1963.
- Kallmann FJ. «Genetic aspects of mental disorders in later life». En: Kaplan OJ (ed.). *Mental disorders in later life*. Stanford: Stanford University Press, 1956; 26-46.
- Kang J, Lemaire HG y cols. «The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor». *Nature*, 1987; 325: 733-737.
- Katzman R. «The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer». *Arch Neurol*, 1976; 33: 217.
- Katzman R, Bick KL. «The rediscovery of Alzheimer disease during 1960s and 1970s». En: Whitehouse P, Maurer M, Ballenger JF. *Concepts of Alzheimer disease, biological, clinical and cultural perspectives*. Baltimore: Johns Hopkins, 2000; 104-114.
- Kraepelin E. «Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte». Leipzig: Barth, 1910; 593-632.
- Levy Lahad E, Wijsman EM, Nemens y cols. «A candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus». *Science*, 1995; 269: 973-977.
- Lishman WA. «The history of research into dementia and its relationship to current concepts». En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor DW (eds.). *Dementia and normal aging*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; 41-56.
- Lishman WA. «Organic Psychiatry». Oxford: Oxford University Press, 1978.
- Lishman WA, Ron MA. «El concepto de la demencia». En: Portera A, Bermejo F (eds.). *Demencias*. Madrid: Editorial Mayoría, 1980; 11-23.
- Mahendra B. «Dementia: a survey of the syndrome of dementia (2th ed.)». Lancaster: MTP, 1987; 1-18.
- Marsden CD. «The diagnosis of dementia». En: Isaacs AD, Post F (eds.). *Studies in geriatric psychiatry*. Chichester: Wiley, 1978; 95-118.
- Martínez Lage JM. «Patología bioquímica en la enfermedad de Alzheimer: déficit de neurotransmisores». En: Alberca R, López-Pousa S (eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana, 1998; 203-216.
- Martínez Lage JM. «Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer». *Med Clin (Barc)*, 1999; 113: 449-451.
- Martínez Lage JM. «Demencias: historia y concepto». En: Alberca R, López-Pousa S (eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana, 1998; 23-32.
- Martínez Lage JM, Martínez-Lage Álvarez P. «Concepto, criterios diagnósticos y visión general de las demencias». En: López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J (eds.). *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science, 1996; 14-44.
- Martínez Lage JM, Martínez-Lage P. «Delirium (acute confusional states) in the elderly». En: Cacabelos R, Frey H, Nishimura T, Winkler B (eds.). *Neurogerontology and Neurogeriatrics*, vol. 1. Barcelona: Prous Science, 1995; 281-289.
- Martínez Lage JM, Moya M, Martínez-Lage P. «El puzzle etiopatogénico en la enfermedad de Alzheimer». En: Martínez Lage JM, Láinez JM. *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 25-46.
- Martínez Lage JM, Moya M, Martínez-Lage P. «Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: estrategias antiamiloides y neuroprotectoras». En: Martínez Lage JM, Láinez JM. *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 205-216.
- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D. «Alzheimer's disease». *Lancet*, 1997; 349: 1.546-1.549.
- McKeith I. «The differential diagnosis of dementia». En: Burns A, Levy R (eds.). *Dementia*. Londres: Chapman Hall, 1994; 39-57.
- McMenemey WH. «Alzheimer's disease: a report of six cases». *J Neurol Psychiatry*, 1940; 3: 211-240.
- Medical Research Council. «Senile and pre-senile dementias». *A report of the RMC*

- subcommittee, compiled by WA Lishman. Londres: Medical Research Council, 1977.
- National Institutes of Health. «Differential diagnosis of dementing disorders». *JAMA*, 1987; 258: 3.411-3.416.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-10. «Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico». Organización Mundial de la Salud. División de Salud Mental, Ginebra. Madrid: Meditor, 1992; 63-84.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-10. «Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación». Organización Mundial de la Salud. División de Salud Mental, Ginebra. Madrid: Meditor, 1994; 49-60.
- Peña J, Juncadella M, Sabido FJ. «Introducción a los síndromes de deterioro neuropsicológico». En: Peña-Casanova J, Barraquer Bordas LI (eds.). *Neuropsicología*. Barcelona: Toray, 1983; 407-433.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D y cols. «Apolipoprotein E phenotype and Alzheimer's disease». *Lancet*, 1993; 342: 697-699.
- Post SG. «The moral challenge of Alzheimer disease». Baltimore: Johns Hopkins, 1995.
- Rosen G. «Cross cultural and historical approaches». En: Hoch PH, Zubin J (eds.). *Psychopathology of aging*. Nueva York: Grune and Stratton, 1961; 46-53.
- Rosser M. «The dementias». En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.). *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991; 1.407-1.441.
- Rosser MN. «Management of neurological disorders: dementia». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57: 1.451-1.456.
- Roth M. «The natural history of mental disorders in old age». *Journal of Mental Science*, 1995; 101: 281-301.
- Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. «The relationship between quantitative measures of dementia and of degenerative changes in the cerebral grey matter of elderly subjects». *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1967; 60: 254-259.
- Royal College of Physicians. «Organic mental impairment in the elderly: implications for research, education and the provision of services. Report of the Royal College of Physicians by the College Committee on Geriatrics». *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 1981; 15: 141-167.
- Sancho J. «Fármacos anticolinesterásicos». En: Martínez Lage JM, Láinez JM. *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 183-192.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D y cols. «Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease». *Neurology*, 1993; 43: 1.467-1.472.
- Sedvall G, Farde L. «Chemical brain anatomy in schizophrenia». *Lancet*, 1995; 346: 743-749.
- Sherrington R, Rogaer EI, Liang Y y cols. «Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease». *Nature*, 1995; 375: 754-760.
- Signoret JL, Hauw JJ. «Maladie d'Alzheimer et autres démences». Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1991.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. «Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study». *JAMA*, 1997; 277: 813-817.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. «Observations on the brains of demented old people». *Journal of Neurological Sciences*, 1970; 11: 205-242.
- Trimble M. «Chichester: Neuropsychiatry». Wiley, 1981; 115.4
- Whitehouse PJ. «History and the future of Alzheimer disease». En: Whitehouse PJ, Maurer K, Ballenger JF. *Concepts of Alzheimer disease, biological, clinical and cultural perspectives*. Baltimore: Johns Hopkins, 2000; 291-305.
- Whitehouse PJ, Price DJ, Struble RG, Clark AW, Coyle TJ, DeLong MR. «Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis». *Ann Neurol*, 1981; 10: 122-128.
- Zarranz JJ. «Demencias». En: Zarranz JJ (ed.). *Neurología*. Barcelona: Mosby-Doyma, 1994; 527-544.

La Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

Félix Bermejo Pareja

INTRODUCCIÓN

El estudio de las enfermedades crónicas como la demencia y la enfermedad de Alzheimer (EA) requiere las técnicas epidemiológicas. La epidemiología analiza la carga socio-sanitaria que una enfermedad acarrea y la necesidad de recursos para su control mediante estudios descriptivos de su frecuencia en la población (prevalencia, mortalidad, incidencia), así como los factores de riesgo (FR) o causales asociados con ella, mediante estudios especializados que permiten analizar en los casos su exposición a factores de riesgo o protectores. Estos estudios son complejos y precisan, en el caso de la EA, del seguimiento de una cohorte de individuos en los que se produzcan nuevos casos con frecuencia (cohorte de ancianos) y el análisis de la exposición a potenciales factores de riesgo en los casos

y en los controles (sujetos sin la enfermedad). Además, la epidemiología permite delimitar el espectro clínico de una enfermedad concreta y de enfermedades relacionadas y, con frecuencia, precisar el riesgo de individuos concretos a padecerla. También permite analizar los patrones de frecuencia de un padecimiento a lo largo de décadas (Morris, 1975).

La EA, en particular, y la demencia, en general, han sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos, la mayoría de los cuales se han tenido que realizar en la población general, pues muchos ancianos afectados de EA o demencia no acuden a los servicios de salud. Así pues, el conocimiento real de la cuantía de casos en la población no ha podido deducirse de estudios clínicos. También el perfil clínico y evolutivo de la EA y sus FR han tenido que ser precisados en estudios

de cohortes poblacionales, clínicas y patológicas, pues la verdadera duración de la enfermedad es más larga de lo que podría deducirse de su apariencia clínica, y los FR son poco aparentes. Estudios en la población y análisis de cohortes han sido estrategias necesarias para el estudio epidemiológico de esta enfermedad, que ha sido complejo.

En esta revisión se analiza brevemente la epidemiología descriptiva y analítica de la EA con datos sobre nuestro país.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

Introducción

Uno de los mayores problemas sanitarios de la Unión Europea está producido por el progresivo envejecimiento de su población. Se calcula que en el año 2000 más del 20% de la población europea supera los 60 años (Bermejo, Rivera, Trincado y cols., 1998), y en el año 2025 esta población de personas mayores se va a doblar porcentualmente, y en los países en vías de desarrollo el aumento va a ser mucho más notable (Bermejo, Rivera, Trincado y cols., 1998; Jorm, 1990). Este incremento de la población anciana conlleva un espectacular incremento de demencias, pues las principales enfermedades que la determinan, la EA y la demencia vascular (DV), son enfermedades asociadas al envejecimiento (Jorm, 1990). Véase

la tabla 1. El incremento de personas ancianas y demencias va a afectar también a nuestro país de forma clara (Bermejo, Rivera, Trincado y cols., 1998; Bermejo, 1993).

La investigación de la prevalencia (casos existentes en una población dada) de demencia requiere un estudio en una población amplia (en general, de varios millares), habitualmente de ancianos y, por motivos de factibilidad (económicos sobre todo), de un estudio en dos fases: una fase de «detección» de casos posibles, mediante test psicométricos sencillos que se aplican a toda la población en estudio, y una fase diagnóstica realizada por un especialista (neurólogo u otro), en la que se confirman o no los casos positivos en los test de detección de demencia. Unos 100 estudios de este tipo se han verificado en el mundo, existiendo datos en la mayoría de los países (Jorm, 1990). Los estudios de incidencia de demencia (casos nuevos que aparecen en una población concreta en una unidad de tiempo, en general, en un año) son más escasos, pues precisan del análisis de una misma población al menos dos veces, con una separación de varios años. La incidencia mide el verdadero riesgo de demencia en la población, y permite analizar causas o factores de riesgo de la misma, pero estos estudios son costosos. Se han efectuado en varios países; los más conocidos son los realizados en Estados Unidos, Rochester, cohorte de

Tabla 1
AUMENTO DE POBLACIÓN ANCIANA Y DEMENCIA EN VARIOS PAÍSES EUROPEOS

Datos previstos (Jorm, 1990) ¹	1980 ²	1990 ³	2000 ³	2025 ³
España				
Población total	37.430	6,19	12,84	22,85
Población > 60 años	5.565	20,2	40,4	80,97
Demencias	—	23,86	49,14	100
Francia				
Población total	53.714	3,28	6,42	8,78
Población > 60 años	9.242	9,84	20,13	63,73
Demencias	—	-0,75	3,63	42,39
Italia				
Población total	57.070	0,86	2,76	0,19
Población > 60 años	9.846	16,06	30,55	55,87
Demencias	—	17,05	30,57	68,09
Rep. Fed. Alemania⁴				
Población total	61.566	-2	-3,38	-13,12
Población > 60 años	11.888	5,22	11,94	40,01
Demencias	—	7,92	11,25	40,73
URSS⁴				
Población total	265.493	9,92	18,55	38,7
Población > 60 años	34.711	25,44	58,81	119,2
Demencias	—	18,76	42,9	116,9

Tomada de Jorm y resumida por Bermejo.

¹ Datos abreviados

² Año base, con datos en millares

³ Incremento en porcentaje sobre el año base

⁴ En la actualidad es un estados diferente con población distinta

Framingham; Inglaterra, y Suecia, estudio de Lundby (Jorm, 1990); pero existen otros más recientes y también se están realizando en España. Los estudios de mortalidad tienen un interés indicativo, pues con frecuencia la causa fundamental de la muerte no se expone en los certificados de defunción (Jorm, 1990).

Además de las dificultades inherentes a cualquier estudio epidemiológico en la población, los estudios de demencia y EA tienen la dificultad añadida de que el diagnóstico (sindrómico y etiológico)

no depende de ninguna prueba biológica y debe ser efectuado por un especialista. La dificultad del diagnóstico sindrómico se debe, en esencia, a la distribución continua del rendimiento cognitivo en los ancianos, que se extiende desde la normalidad a la demencia intensa, pasando por múltiples estadios intermedios. Esta distribución es de carácter dimensional (Bermejo y Del Ser, 1993), no tiene índole categorial (demencia sí/no), por lo que este diagnóstico conlleva una cierta distorsión de la realidad y es

difícil en ancianos muy mayores y en los estudios transversales que no conllevan un seguimiento de los pacientes. Muchos de los estudios de prevalencia realizados diagnostican desigualmente las formas leves de demencia o de alteración cognitiva leve, y esto ha determinado prevalencias muy dispares. La utilización de protocolos diagnósticos estructurados en la década de los 80 con el objeto de un diagnóstico psicométrico, no clínico (Bermejo y Del Ser, 1993), no ha obviado estos inconvenientes. Los diagnósticos de demencia basados en metodología psicométrica suelen incrementar su prevalencia (Larrea, Fisk, Graham y Stadnyk, 2000).

También el diagnóstico etiológico (causal) es problemático en muchas ocasiones, sobre todo por la separación entre la DV y la EA, que es, con frecuencia, difícil en los estudios poblacionales, dado que, habitualmente, no se cuenta con técnicas de neuroimagen. Se han establecido criterios de probabilidad para el diagnóstico de EA (NINCDS-ADRDA) (McKhan, Drahnman, Folstein y cols., 1984) y de DV (Román, Tatemichi, Scheinbeg y cols., 1993) que han aumentado su validez diagnóstica, pero ésta es aún limitada, sobre todo para la DV.

Prevalencia de demencia y EA

Las cifras de prevalencia de una enfermedad (personas que pade-

cen la enfermedad en un momento dado y en una población concreta) son las que tienen más interés para el cálculo de los recursos sanitarios y sociales que una enfermedad requiere. La tabla 2 incluye una selección de estudios en los que se analiza la prevalencia de la demencia como síndrome multicausal, categorizada según su intensidad e incluyendo demencia leve. La inclusión de esta tabla permite comentar la variabilidad de la prevalencia de demencia en diversos países, que oscila en los datos expuestos entre el 4,8 y el 36%, en mayores de 65 años, aunque existen cifras más extremas. En general, se admite que la prevalencia de la demencia moderada y/o severa es de 2-5% y la que incluye demencia grave, moderada y leve, de 5-10% en personas mayores de 65 años (Henderson, 1994; Jorm, Korten y Henderson, 1987). La variabilidad obtenida en muchos estudios se explica por los diferentes criterios diagnósticos de demencia (sobre todo, de demencia leve), metodología epidemiológica y estructura etaria de las poblaciones. Jorm y cols. (Jorm, Korten y Henderson, 1987) han señalado cómo pese a los diversos métodos diagnósticos y metodologías de investigación, resulta constante el hecho de que la prevalencia de demencia se dobla aproximadamente cada cinco años a partir de los 65. La demencia resulta excepcional por debajo de los 45 años (salvo la demencia

Tabla 2
PREVALENCIA DE DEMENCIA SEGÚN SU INTENSIDAD
personas mayores de 65 años

Autor/año	País	Prevalencia (%)			
		Grave	Moderada	Leve	Total
Williamson, 1964	Escocia	1,5	6,5	15,5	23,5
Parsons, 1965	Gales	4,5	9,7	21,9	36
Hasegawa, 1974	Japón	1,3	1,1	2,4	4,8
Shibayama, 1986	Japón	0,8	1,9	4,1	6,8
Evans, 1989	EEUU	2,7	5,2	2,4	10,3
Bermejo, 1991	España	1,5	2,7	6	10,2

Tomada y resumida de Bermejo, 1992.

asociada al sida), muy poco frecuente hasta los 65 años, y con el envejecimiento su incidencia y prevalencia se incrementan de manera exponencial, afectando por encima de los 80 años a más de la cuarta parte de los que superan esta edad y siendo cercana al 50% en los centenarios (Henderson, 1994; Jorm, Korten y Henderson, 1987; Bermejo, 1992; Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres, 1999; Blansjaar, Thomassen y Van Schaick, 2000). En una revisión de los estudios publicados en los últimos diez años, la prevalencia en personas de 60-64 años era de 0,3-1%, y en sujetos mayores de 95 años alcanzaba el 42,3-68,3% (Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres, 1999).

Desde la década de los 60 hasta la actualidad se ha tendido a incluir en los estudios de prevalencia de demencia casos de demencia cada vez más leve (Colsher y Wallace, 1991; Bermejo, Vega, Olazarán y cols., 1998). La inclusión en los es-

tudios de casos de demencia cada vez más leves y la mayor supervivencia de las personas que sufren demencia (Bermejo, 1993) han motivado un incremento en la prevalencia de esta enfermedad. Y es posible que esta tendencia siga en esa dirección, incluyendo en este epígrafe el deterioro cognitivo leve del anciano sin demencia, sobre todo si sobre él se comienzan a ejercer terapias preventivas de la EA y DV. Entre el 15 y el 25% de la población anciana padece alteración o deterioro cognitivo leve sin demencia (Bermejo, Vega, Olazarán y cols., 1998). En la figura 1 se expone la prevalencia de demencia en estudios de todos los continentes y en todos ellos aquélla se incrementa de forma semejante con el envejecimiento. Las cifras de prevalencia son menores en los países africanos verosímilmente por la menor supervivencia de los que sufren esta enfermedad (Jorm, 1990; Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres, 1999).

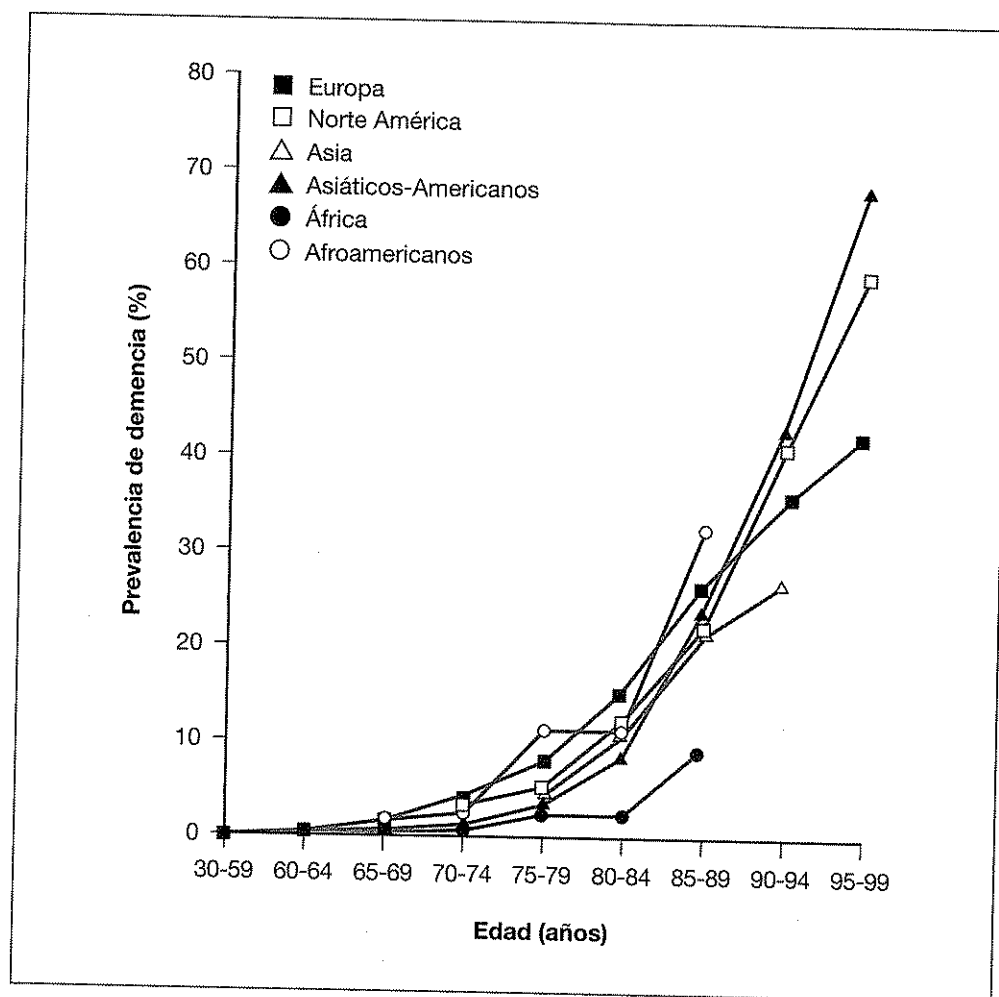


Figura 1: Prevalencia de demencia en diferentes contingentes: prevalencia por 100 personas, tomada de Fratiglione y cols.

La información sobre la prevalencia de EA es más precaria, pues los estudios de este tipo de demencia con definiciones operativas (DSM, NINCDS-ADRDA) sólo se han realizado desde bien entrada la década de los años 80. En los países occidentales, la EA supondría el 50-80% de todas las demencias (Henderson, 1994; Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres, 1999; Rocca,

Hofman, Brayne y cols., 1991; Lobo, Launer, Fratiglioni y cols., 2000). En Rusia, Japón, y en general en Asia, se ha descrito una prevalencia de EA y DV semejante, debido a un incremento de la DV en esos lugares. No obstante, los últimos estudios tienden a reflejar patrones de prevalencia más occidentales con mayor prevalencia de la EA (Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres,

1999). El incremento de la DV en Asia puede ser debido a criterios diagnósticos y/o a mayor incidencia de DV por un más elevado riesgo de lesiones vasculares cerebrales (Fratiglioni, De Ronchi y Agüero-Torres, 1999). En los estudios europeos de prevalencia de EA que reúnen datos de diversos países realizados con metodología semejante se ha puesto de manifiesto que las prevalencias de EA de varios países son comparables. En la tabla 3 se expone la prevalencia de EA por grupos de edad en dos estudios poblacionales que precisan la prevalencia de EA senil y pre-senil (Bermejo, 1992). En todos los estudios, la prevalencia de EA crece con el envejecimiento y en la mayoría existe un predominio de prevalencia de EA en mujeres sobre hombres (Lobo, Launer, Fratiglioni y cols., 2000), sobre todo en mujeres muy ancianas.

Tabla 3
PREVALENCIA DE
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
basada en datos de diferentes series

Intervalos de edad	Prevalencia ¹
45-54	25 ²
55-65	72 ²
65-69	590 ³
70-74	1.780 ³
75-79	4.110 ³
80-84	8.620 ³
85-90	17.030 ³
90-94	31.630 ³
95 o más	53.610 ³

Tomado de Bermejo.
¹ Por 100.000 habitantes
² Datos de Mólisa
³ Estudio Prospectivo de Baltimore

Prevalencia de demencia y EA en España

En España existen aceptables datos sobre prevalencia de demencias en varias regiones del país, datos sobre mortalidad por demencia y muy recientes datos de incidencia, aún no publicados *in extenso* (Bermejo, Rivera, Trincado y cols., 1998; López-Pousa, Vilalta y Llinás, 1995; Fratiglioni, Launer, Andersen y cols., 2000). Se han verificado varios estudios sobre prevalencia de demencias; los más destacables son los realizados en Zaragoza, Pamplona, Girona, Tarragona, Madrid, Segovia y Ávila. Estos estudios se han realizado predominantemente en sujetos mayores de 65 años, oscilando la prevalencia entre un 14% en Girona y un 6%, aproximadamente, en Zaragoza. Los datos sobre prevalencia de demencia en España son bastante discordantes (Bermejo y Morales; 1994) (Tabla 4). El estudio con más población se ha efectuado en dos barrios de Madrid y en Arévalo, Ávila (estudio Nedices), con un contingente de ancianos superior a 5.000 (Bermejo, Portera, Gabriel y cols., 1997), y ha arrojado una prevalencia cercana al 7%, que sustancialmente no difiere de los estudios de Pamplona y Zaragoza. Este estudio, que aún no se ha publicado *in extenso*, ha puesto también de manifiesto que cerca de un 20% de los ancianos sufre alteración cognitiva leve o pérdida de memoria objetiva pero

Tabla 4
PREVALENCIA DE DEMENCIA EN ESPAÑA

Autor/año	Población (n1)	Instrumento diagnóstico	Edad (>)	Prevalencia (%)
Lobo, 1989	Zaragoza (334)	GMS-AGECAT	64	5,4
Lobo, 1989	Zaragoza (1.080)	GMS-AGECAT	64	7,4
Pérez, 1989	Pamplona (393)	DSM-III	64	8,9
Bermejo, 1989	Madrid (379)	DSM-III-R	64	10,3
Coria, 1990	Segovia (210)	DSM-III-R	64	5,2
López-Pousa, 1990	Girona (244)	CAMDEX	64	13,9
López-Pousa, 1990	Girona (1.581)	CAMDEX	70	16,3
Manubens, 1991	Pamplona (1.374)	CAMDEX	70	14,2
Pi, 1992	Tarragona (440)	DSM-III-R	64	14,9

Tomado y resumido de López-Pousa y cols., 1995.

sin demencia (Bermejo, Portera, Gabriel y cols., 1997). Lo que es común a todos estos estudios es que la mayoría de los casos (60-80%) de las demencias son EA y que las cifras de prevalencia son globalmente asimilables a las de otros países occidentales (Bermejo y Morales; 1994). En la tabla 5 se exponen los datos de prevalencia de EA (posible y probable) del estudio Nedices (Bermejo, Portera, Gabriel

y cols., 1997), y en las tablas 6 y 7, la prevalencia de demencia (todas las etiologías) y de EA para la población calculada de España (Instituto Nacional de Estadística-INE) para el año 2000. Hay que tener en cuenta que a los datos expuestos en las mencionadas tablas hay que sumar un pequeño contingente de casos de demencia y EA en menores de 65 años. La cuantía de estos casos no es importante (unos 4.000 casos

Tabla 5
PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (POSIBLE Y PROBABLE)
ESTUDIO NEDICES

Grupos de edad (años)	Sexo			
	Mujeres	% (IC95%)	Hombres	% (IC95%)
65-69	10/909	1,1 (0,6-2,1)	3/738	0,4 (0,1-1,3)
70-74	11/785	1,4 (0,7-2,6)	12/622	1,9 (1,1-3,4)
75-79	22/556	4,0 (2,6-6,0)	9/404	2,2 (1,1-4,3)
80-84	39/459	8,5 (6,2-11,5)	22/279	7,9 (5,1-11,9)
85-89	43/237	18,1 (13,6-23,8)	14/148	9,5 (5,5-15,7)
90 y más	23/89	25,8 (17,8-36,4)	12/46	26,1 (14,8-41,1)
Total	148/3.035	4,9 (4,2-5,7)	72/2.237	3,2 (2,5-4,1)

Datos provisionales. Bermejo et al, 1997.

Tabla 6
PROYECCIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO PARA LA POBLACIÓN CALCULADA EN ESPAÑA (INE) 2000

Años	Población total	Demencia (IC95%)	Hombres	Demencia en hombres (IC95%)	Mujeres	Demencia en mujeres (IC95%)
65-69	1.976.551	37.554 (25.695-53.367)	911.028	10.021 (4.555-20.043)	1.065.523	26.638 (18.114-40.490)
70-74	1.671.802	56.841 (43.467-75.231)	735.926	28.701 (18.398-42.684)	935.876	29.012 (18.718-43.050)
75-79	1.235.978	87.754 (69.215-110.002)	506.870	28.892 (18.754-43.084)	729.108	59.058 (43.746-78.744)
80-84	718.539	114.248 (95.566-134.367)	259.354	30.604 (21.786-42.534)	459.185	84.031 (68.419-101.939)
85-89	371.638	101.457 (85.105-119.296)	121.041	28.566 (20.819-38.128)	250.597	73.926 (61.042-89.714)
> 89	168.612	62.286 (48.729-77.224)	50.130	19.601 (12.783-27.371)	118.482	42.654 (31.042-55.568)
Total	6.143.120	485.306 (442.305-534.451)	2.584.349	162.814 (139.555-191.242)	3.558.771	327.407 (291.819-362.995)

Tomado de Bermejo, Continua Neurológica 1998, 1: 3-16

Tabla 7
PROYECCIÓN DE LA PREVALENCIA DE EA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO PARA LA POBLACIÓN CALCULADA EN ESPAÑA (INE) 2000*

Años	Población total	EA (IC95%)	Hombres	EA en hombres (IC95%)	Mujeres	EA en mujeres (IC95%)
65-69	1.976.551	15.812 (7.906-27.672)	911.028	3.644 (911-11.843)	1.065.523	11.721 (6.393-22.376)
70-74	1.671.802	30.092 (20.062-45.139)	735.926	15.454 (8.831-26.493)	935.876	14.038 (7.487-25.269)
75-79	1.235.978	43.259 (30.899-61.799)	506.870	13.685 (7.096-25.344)	729.108	29.893 (19.686-45.205)
80-84	718.539	63.231 (49.579-80.476)	259.354	20.489 (13.227-30.863)	459.185	43.163 (35.835-57.398)
85-89	371.638	57.976 (45.340-73.213)	121.041	12.225 (7.262-19.972)	250.597	47.613 (35.835-61.897)
> 89	168.612	45.019 (33.048-59.183)	50.130	13.084 (7.419-20.754)	118.482	31.990 (21.801-44.549)
Total	6.143.120	270.279 (239.582-307.156)	2.584.349	87.868 (69.777-111.127)	3.558.771	185.056 (156.586-213.526)

Tomado de Bermejo, Continua Neurológica 1998, 1: 3-16

Tabla 8
INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Estudio europeo ¹		Estudio de Rochester ²	
Edad (años)	Incidencia	Edad (años)	Incidencia
65-69	1,2 (0,6-2,3)	30-59	19,2
70-74	3,3 (2,2-4,3)	60-69	130
75-79	9,1 (7,1-10,7)	70-79	740,8
80-84	21,8 (16,6-24)	80 y más	2.175,1
85-89	35,3 (25,5-36,3)		
90 y más	53,5 (36,5-55,8)		

¹ Incidencia por 1.000 personas-año de la cohorte.

² Incidencia por 10.000 habitantes.

con EA presenil en España), pero sí socialmente porque determinan gran angustia familiar.

Para precisar la etiología de la demencia en nuestro país se estableció un registro multicéntrico de casos incidentes en las consultas de neurología intra y extrahospitalarias (Bermejo, Alom, Peña-Casanova y cols., 1994) del que se obtuvo información de distribución estatal de las causas más frecuentes de las demencias en medio clínico. Con este estudio se corroboró que la etiología de demencia en nuestro ámbito es muy similar a la de otros países occidentales, siendo la EA la demencia más frecuente.

Incidencia de demencia

El estudio de la incidencia de demencias y de EA requiere la investigación de una población concreta con un estudio transversal y su reexamen varios años después (dos-cinco años) para detectar los

casos nuevos (incidentes) (Bermejo, 1993). En la tabla 8 se exponen los datos agrupados del reciente estudio europeo (integrado por varios subestudios, dos de ellos españoles) sobre incidencia de demencia tipo EA. La incidencia de demencia (de cualquier etiología) se acerca al 1% anual en grupos de edades superiores a 60-65 años. Tanto las series expuestas en la tabla 8 como las de otros estudios han mostrado que la incidencia de demencias, pero sobre todo de EA, se incrementa exponencialmente con la edad a partir de los 40 años (el declive en algunos estudios en los grupos de más edad puede ser motivado por el escaso número de sujetos en esos grupos de edad) (Figura 2). Los recientes datos del estudio europeo confirman hallazgos previos, la incidencia de demencia asciende de 2,4 casos por 1.000 personas-año en el grupo de 65-69 años hasta los 70 casos por 1.000 personas-año en el grupo de los mayores de 90 años. Los

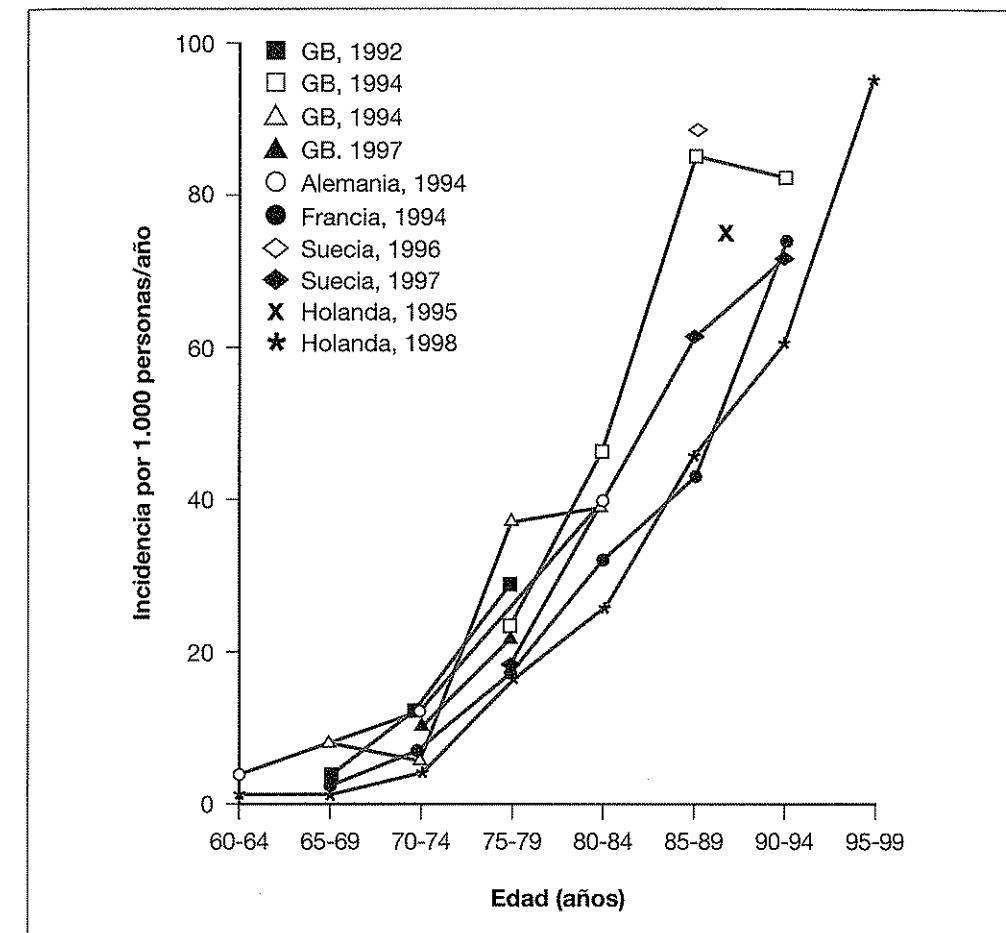


Figura 2: Incidencia de demencia (por 1.000 personas/años en varios estudios europeos). Traducido de Fratiglione y cols.

datos para la EA son, lógicamente, algo menores (véase la Tabla 8) (Fratiglioni, Launer, Andersen y cols., 2000). Este estudio confirma que la incidencia sigue creciendo incluso en los grupos de edad más ancianos y que con arreglo a este patrón de incidencia la EA se ajusta al esquema de una enfermedad crónica relacionada con el envejecimiento con un modelo gompertziano (Rocca, 2000). Este incre-

mento continuo de la incidencia se observa también en otros estudios recientes de incidencia (Cope-land, McCracken, Dewey y cols., 1994; Kawas, Gray, Brookmeyer y cols., 2000; Ganguli, Dodge, Chen y cols., 2000). Además, la incidencia de EA en los datos agrupados del estudio europeo antedicho (Fratiglioni, Launer, Andersen y cols., 2000) es mayor en las mujeres (en los grupos muy ancianos) que

en los hombres. Este hecho no se ha mostrado en otros estudios americanos. La incidencia de EA es mayor que la de DV en todas las cohortes europeas, a pesar de los diferentes criterios diagnósticos de DV utilizados en los diversos estudios (Fratiglioni, Launer, Andersen y cols., 2000). No obstante, los datos en el grupo de personas muy ancianas (mayores de 90 años) requieren nuevos estudios con más precisión de la existente en la actualidad, no sólo para precisar la cuantía de la incidencia sino también para analizar el tipo etiológico de demencia, pues en los grupos de sujetos muy ancianos el porcentaje de casos de etiología no bien establecida y que no es característica de demencia tipo EA ni DV es más elevada que en otros grupos de edad (Xuereb, Brayne, Dufouil y cols., 2000; Crystal, Dickson, Davies y cols., 2000).

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA. LAS POSIBLES CAUSAS DE LA EA

Introducción

A la luz de los datos de la clínica, epidemiología descriptiva y analítica, biología molecular y estudios experimentales en modelos animales, la EA parece una enfermedad crónica edad-dependiente que se inicia décadas antes de su aparición clínica (Linn, Wolf, Bachman y

cols., 1995; Elias, Beiser, Wolf y cols., 2000), por lo que su estudio epidemiológico es complejo; aun así, nuestro estado de conocimiento sobre la etiología de la EA es comparable al del cáncer (Katzman y Kawas, 1994). La EA se conceptúa como una enfermedad crónica cerebral de largo tiempo de gestación (estudios de autopsias en jóvenes, estudios neuropsicológicos en cohortes) y origen multicausal en la que ejercen un papel el envejecimiento y factores genéticos, determinantes en algunos casos familiares y más sutiles en casos esporádicos, y en la que existen factores de riesgo y protectores ambientales, muchos, aún no bien caracterizados (Rocca, 2000; Katzman y Kawas, 1994; Blas y Poirier, 1996; Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999). En la tabla 9 se expone un resumen de los FR en la EA.

Formas genéticas de la EA

Las anomalías genéticas detectadas en las formas familiares de EA ni siquiera suponen un 10% de todos los casos de EA. El factor de riesgo genético que tiene más influencia en la población es el alelo ApoE4, que podría explicar poco más de un 15% de los casos de EA en la población general (Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999). Pese a esta discreta cuantía de casos de EA en los que se ha hallado una causa o un factor de riesgo genético, los estudios genéticos en la EA han sido de

Tabla 9
FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1. **Definidos**
 - a) Edad/envejecimiento
 - b) Genéticos:
 - Anomalías monogénicas precisas:
 - Mutaciones de genes en cromosomas 1, 14, 21
 - Herencia multifactorial:
 - Alelo ApoE4
 - Historia familiar de demencia
 - c) Asociación con síndrome de Down
2. **Probables**
 - a) Trauma craneal serio
 - b) Bajo nivel educativo
 - c) Sexo femenino/deficiencia de estrógenos
 - d) Terapia con antiinflamatorios (factor protector)
 - e) Factores de riesgo vascular:
 - Hipertensión, diabetes, infarto de miocardio y otros
3. **Posibles**
 - a) Edad avanzada de los padres/herencia vía materna
 - b) Estilo de vida:
 - Hábito tabáquico (f. protector)
 - Alcoholismo moderado y hábito tabáquico (f. protector)
 - Dieta rica en antioxidantes, vitaminas (E) (f. protector)
 - Ambiente desfavorable infantil (escaso perímetro craneal)
 - c) Asociación con otras enfermedades:
 - Enfermedad de Parkinson (y de cuerpos de Lewy)
 - Enfermedad tiroidea
 - Cefalea severa (f. protector)
 - Depresión
 - d) Factores genéticos diversos:
 - Genes en el cromosoma 12 (EA senil)
 - ApoE2 y otros genes (f. protectores)
 - HDL-2 y otros genes¹
 - e) Tóxicos (exposición al aluminio)
 - f) Exposiciones profesionales (campos electromagnéticos)
 - g) Factores étnicos (raza negra africana)

f.: factor o factores.

¹ Véase el texto.

gran importancia para la comprensión de su biología molecular.

Existen formas familiares de EA (FEA), generalmente preseniles, con un patrón de herencia autosómica dominante en las que (en poco más de un 10% de éstas) se han encontrado diversas anomalías genéticas: a) gen del cromosoma 14,

locus 14q24.3, que codifica la presenilina 1, al menos cinco mutaciones diferentes se han descrito en el gen; b) también se han hallado varias alteraciones en el gen de la proteína precursora del amiloide (cromosoma 21), las mutaciones más frecuentes están ubicadas en el codon 717 de dicho gen; c) otras formas de

FEA se encuentran ligadas a alteraciones genéticas en el cromosoma 1 (presenilina 2), y es probable que alteraciones en el cromosoma 12 sean responsables de formas familiares de comienzo tardío (Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999; Blacker y Tanzi, 1998; Pérez-Tur, 2000). A muchas FEA aún no se les ha encontrado ubicación genética, lo que indica que en un futuro nuevos genes se pueden unir a los ya conocidos. Diversos datos sugieren que existen interacciones genes-genes (herencia poligénica) que facilitan la aparición de algunas formas de FEA (Katzman y Kawas, 1994; Blas y Poirier, 1996; Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999; Blacker y Tanzi, 1998; Pérez-Tur, 2000). Además de estas formas de FEA, claramente genéticas, se ha descrito que la posesión de uno o dos alelos de la Apolipoproteína E4 (ApoE4), ubicados en el cromosoma 19, conlleva un incremento de susceptibilidad a padecer esta enfermedad (aumento del riesgo, disminución de la edad de aparición, aumento de la densidad de placas seniles y otros caracteres histológicos asociados con EA), sobre todo en casos de EA de comienzo tardío, aunque no en los casos de ancianos muy ancianos (mayores de 80-85 años), en los que la ApoE4 no supone un factor de riesgo (Riley, Snowdon, Saunders y cols., 2000; Juva, Verkoniemi, Viramo y cols., 2000). La importancia de este factor de riesgo varía sustancialmente en diversas poblaciones. En ciertas poblaciones

de origen africano en Estados Unidos y en África apenas conlleva riesgo. Se ha sugerido que el alelo ApoE4 es un alelo de *la frugalidad* y sólo el contacto con las poblaciones bien alimentadas, mediterráneas y occidentales conlleva un incremento de riesgo para infarto de miocardio y EA (Corbo y Scacchi, 1999).

Hay muchos (más de 12) genes y alelos genéticos que se han descrito como factores de riesgo, fundamentalmente con la EA de comienzo tardío. Dos están ubicados en el cromosoma 12, el alelo de la alfa-2-macroglobulina (A2M) y el de la LRP (acrónimo inglés de «receptor de la proteína relaciona con la lipoproteína de baja densidad»), alelo alfa-1-antiquimotripsina (ACT), el alelo K de gen de la butirilcolinesterasa, polimorfismo del gen de la transferrina, el alelo de la HLA-A2, del enzima convertidor de la angiotensina, de la hidrolasa de la bleomicina y varios otros (Edwards y Morris, 1998), e incluso recientemente se han descrito factores genéticos protectores para EA (Bagli, Papassotiropoulos y Knapp, 2000; Chagnon, Gee, Filion y cols., 1999) y un polimorfismo en el gen de la tau que constituye un factor de riesgo de EA (Bullido, Aldudo, Frank y cols., 2000). La acción de algunos de estos alelos estaría en sinergismo con la ApoE4. Ninguno de estos alelos tiene aún una demostración incontrovertible de su acción, por lo que están incluidos como posibles en la tabla 9.

A pesar de la acumulación familiar de EA, los estudios en gemelos muestran un riesgo similar para esta enfermedad en los gemelos idénticos y en los fraternales. Lo que quiere decir que factores ambientales deben ejercer un papel en el desarrollo de la enfermedad. O, en otras palabras, hay casos genéticos de EA (monogénicos y poligénicos), casos en los que la herencia facilita su aparición (herencia multifactorial) y otros en los que el envejecimiento y múltiples factores ambientales parecen su causa (Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999; Bermejo y Berbel, 1998).

Factores de riesgo demográficos y ambientales en la EA

La literatura sobre este tema es muy extensa y compleja y ha generado revisiones amplias en inglés (Katzman y Kawas, 1994; Tol, Roks, Slooter y Van Duijn, 1999; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Cummings, Vinters, Cole y Khachaturian, 1998; Hendrie, 1998) y en español (Bermejo y Berbel, 1998).

Algunos de estos factores están firmemente establecidos: envejecimiento e historia familiar de demencia y de síndrome de Down. Otros se pueden considerar «probables» FR de EA: trauma craneal grave, bajo nivel educativo; y fac-

tores protectores, como terapia con fármacos antiinflamatorios y con estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. Los FR vascular como FR de EA, a pesar de haber sido descritos hace pocos años, disponen de una amplia literatura bastante consistente en la última mitad de la década de los 90 y pueden considerarse «probables» (Bermejo y Berbel, 1998). Finalmente, hay una larga serie de *posibles* FR en la EA que requieren más investigación y que son analizados más brevemente.

Factores de riesgo bien establecidos

Edad/envejecimiento

Es el factor de riesgo mejor conocido. La asociación entre EA y envejecimiento es tan notoria, que se llegó a plantear si la EA no era simplemente un envejecimiento prematuro o exagerado (Bermejo y Berbel, 1998). Hoy existe consenso sobre el carácter de enfermedad de la EA, y la cuestión está planteada en si la EA es una enfermedad dependiente del envejecimiento o si el efecto de éste se produce sólo hasta una determinada edad, 90-95 años (Jorm, 1990; Bermejo y Berbel, 1998). Los datos recientes indican que la EA es dependiente del envejecimiento incluso en los muy, muy ancianos (Rocca, 2000).

Historia familiar de demencia

Alrededor de un 40% de los sujetos afectados de EA presentan un cúmulo familiar de demencia, y este porcentaje se eleva al 50% si los probandos son muy longevos (85-90 años) (Mohs, Breitner, Silverman y Davis, 1987; Breitner, Silverman, Mohs y Davis, 1988). La mayoría de los estudios caso control en la EA constatan un sensible aumento del riesgo (entre dos y siete veces) de padecer demencia entre los familiares de los probandos con EA, en especial cuando ésta comienza antes de los 70 años (Bermejo y Berbel, 1998).

Síndrome de Down

Los pacientes con trisomía 21 expresan con mucha frecuencia, en edades medias, los caracteres clínicos y sobre todo patológicos de la EA. Además, muchos estudios, aunque no todos, han descrito una mayor prevalencia de síndrome de Down en familiares de probandos con EA. Se ha puesto de manifiesto un incremento de EA en las madres de pacientes con síndrome de Down, lo que hablaría en factores genéticos aún no bien determinados que se heredan vía materna; se ha sostenido que la EA y el síndrome de Down serían dos expresiones potenciales de un mismo fenómeno aún no bien caracterizado (Bermejo y Berbel, 1998).

Factores de riesgo probables

Sexo femenino/deficiencia de estrógenos

La prevalencia de EA es superior en mujeres (en razón 2:1) en los estudios poblacionales, pero este hallazgo es verosímilmente causado por la mayor supervivencia de las mujeres. También en la mayoría de los estudios de incidencia se ha observado este hecho, pero no en todos, por lo que sólo es probable que el ser mujer sea un factor de riesgo de EA (Bermejo y Berbel, 1998). El reciente estudio europeo de incidencia precisa que existe una clara mayor incidencia de EA en las mujeres muy ancianas (Fratiglioni, Launer, Andersen y cols., 2000). El hallazgo de la capacidad protectora de los estrógenos en las mujeres menopáusicas (menor riesgo de EA en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos) por el estudio prospectivo de Paganini-Hill y Henderson (Paganini-Hill y Henderson, 1994) ha sido corroborado en otros estudios poblacionales, observándose una asociación protectora en función de la dosis de estrógeno recibida (Bermejo y Berbel, 1998). Existe, además, una sólida base fisiopatológica sobre los efectos protectores de estrógenos en la EA, acciones entre otras en enzimas colinérgicas, factor de crecimiento en el hipocampo, modulan la memoria, tienen efectos antioxidantes y se ha sugerido que

suprimen la ApoE4 y la actividad tóxica del betaamiloide (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Thomas, Rhodin, Sutton y cols., 1999). También la testosterona y otras hormonas sexuales tienen una posible actividad protectora en la EA (Gouras, Xu, Gross y cols., 2000). Por el momento, los estudios de tratamiento con estrógenos en mujeres con EA no han dado resultado positivo (Mullnard, Cotman, Kawas y cols., 2000; Henderson, Paganini-Hill, Miller y cols., 2000), pero existen las bases teóricas para estudios prospectivos en mujeres sometidas a terapia estrogénica postmenopáusica (Monk y Brodaty, 2000).

Trauma craneal

En la encefalopatía de los boxeadores (trauma craneal repetido) se han descrito lesiones semejantes a la degeneración neurofibrilar de la EA. Este hallazgo ha motivado una intensa investigación de las relaciones entre trauma craneal y EA (Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Cummings, Vinters, Cole y Khachaturian, 1998). En los estudios se ha evaluado el trauma craneal aparente (asociado con pérdida de conocimiento o ingreso hospitalario), pero este factor está sujeto al sesgo del recuerdo (incluso del informante), que puede valorar en los casos (pacientes con enfermedad de la «cabeza») como más grave cualquier trauma.

De los múltiples caso control realizados, unos han puesto de manifiesto una asociación con la EA, pero otros no (Bermejo y Berbel, 1998). El metaanálisis de Eurodem resultó positivo, como otros más recientes (Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). En otros estudios sólo se ha encontrado asociación positiva con EA en los casos con trauma craneal que eran portadores del gen de la ApoE4 o sólo en varones (Cummings, Vinters, Cole y Khachaturian, 1998; Salib y Hillier, 1997). La plausibilidad biológica de la hipótesis es elevada; se ha sugerido que el trauma craneal podría dañar la barrera hematoencefálica facilitando una hipotética respuesta autoinmune al cerebro, o dañar directamente glia o neuronas, y también incrementar la expresión cerebral de betaamiloide (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991).

Nivel educativo

La asociación demencia-bajo nivel educativo ha sido constatada prácticamente en todos los estudios de prevalencia de demencia en los que la población tenía un nivel educativo muy diversificado (Bermejo y Berbel, 1998), tanto en población occidental como oriental (Zhang, Katzman, Salmon y cols., 1990; Stern, Gurland, Tatemichi y cols., 1994; Chandra, Ganguli, Pandav y

cols., 1998), aunque es negativa en un estudio patológico (Munoz, Ganapathy, Eliasziw y Hachinski, 2000). La hipótesis de que el bajo nivel educativo pudiera ser un factor de confusión asociado (mayor detección de demencia en personas con bajo nivel cultural por su peor rendimiento en los test psicológicos) ha sido desechada por estudios rigurosos (Bermejo y Berbel, 1998). Se ha sugerido que la relación bajo nivel educativo-demencia es muy clara para la demencia en general por el peso en ella de DV, pero dudosa para la EA. Y este problema se acrecienta en los estudios de incidencia que han producido resultados conflictivos. En dos estudios de cohortes «muy educadas» (Rochester y Framingham) los resultados han sido negativos; pero en un estudio en Nueva York con una población culturalmente heterogénea se ha mostrado una asociación entre la incidencia de EA y bajo nivel educativo y actividad profesional no intelectual (Stern, Gurland, Tatemichi y cols., 1994). Los estudios de incidencia europeos indican una mayor incidencia de EA en mujeres con bajo nivel educativo (Letenneur, Launer, Andersen y cols., 2000), hallazgo observado también en la cohorte de Baltimore (Kawas, Gray, Brookmeyer y cols., 2000). No es posible, pues, con los datos existentes, obtener una conclusión definitiva sobre las relaciones bajo nivel educativo-EA porque esta asociación

no es consistente en la EA y porque su significado es elusivo. Se ha conjeturado sobre si esta asociación indicaría una «mayor reserva funcional» de los cerebros de las personas educadas frente a la EA, o si esta relación sería un marcador de estilos de vida (alcoholismo, nutrición, hipertensión y otros) o de la nutrición infantil. Lo que parece cierto es que si un elevado nivel educativo tuviera un papel protector de EA, tendría implicaciones sociosanitarias importantes. Las futuras cohortes más educadas sufrirían una menor incidencia de EA.

Inflamación y EA (protección con antiinflamatorios)

En varias cohortes de ancianos, los sujetos que sufrían artritis/artrosis y tomaban de forma crónica fármacos antiinflamatorios presentaban una relación inversa entre esta ingesta y el padecimiento de EA. En estos estudios se evaluaron tanto los esteroides como los antiinflamatorios no esteroideos y se encontró una relación de protección hacia la EA (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Stewart, Kawas, Corrada y Metter, 1997; Henderson, Jorm, Christensen y cols., 1997). La hipótesis de la capacidad protectora de los antiinflamatorios en la EA tiene plausibilidad biológica, pues por estudios de base experimental

se conoce que la EA se asocia con fenómenos agudos y crónicos de inflamación como parte de su fisiopatología (Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Cummings, Vinters, Cole y Khachaturian, 1998; Mackenzie y Munoz, 1998; Lim, Yang, Chu, Chen y cols., 2000) y, además, se han realizado ensayos positivos con indometacina en la EA, aunque intentos de tratamiento de la EA con esteroides han sido negativos (Bermejo y Berbel, 1998; Aisen, Davis, Berg y cols., 2000). Se requieren estudios prospectivos de terapia con antiinflamatorios en cohortes de ancianos sin demencia para validar la hipótesis de un papel protector de ciertos antiinflamatorios en la aparición de la EA.

Factores de riesgo vascular y EA

Diversos estudios han mostrado que la hipertensión crónica y la diabetes se asocian con deterioro cognitivo en el anciano (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). La explicación era obvia: estas enfermedades podrían causar deterioro intelectual debido a la leucoaraiosis isquémica o encefalopatía isquémica subcortical producida tanto por la hipertensión mantenida como por episodios hipotensivos añadidos. Pero varios estudios, fundamentalmente europeos (estudios pros-

pectivos de Gotemburgo y de Rotterdam) (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Skoog, Lernfelt, Landahl y cols., 1996), han puesto de manifiesto que la hipertensión crónica y otros factores de riesgo vascular (arterioesclerosis, diabetes) no sólo se asocian con deterioro cognitivo vascular sino con EA (Bermejo, Gabriel, Fernández y Hofman, 1999; Meyer, Rauch, Rauch y cols., 2000). Pese a que los datos son recientes y limitados (ausencia de confirmación necrópsica de los casos), han producido un giro copernicano en nuestra comprensión de la fisiopatología de la EA, y la investigación ha mostrado progresivamente que no sólo la hipertensión y diabetes sino otros FR vasculares, como la hipercolesterolemia, son FR de EA (Evans, Emsley, Gao y cols., 2000). En nuestra opinión, el problema a dilucidar claramente es si estos FR vasculares actúan mediante un componente vascular aditivo en la EA (lo que era y es bien conocido) o si realmente facilitan la fisiopatología de la EA, bien incrementando el depósito de betamiloide o facilitando algún otro mecanismo de daño neuronal específico de la EA (lesiones neurofibrilares, pérdida neuronal, etc.). Sea como fuere, con los datos existentes es probable que la terapia de FR vasculares prevenga no sólo la DV sino la EA. Es momento de demostrarlo en ensayos.

Factores de riesgo posibles

Edad de los padres/herencia vía materna

La edad de los padres en el momento del nacimiento se ha estudiado como potencial factor de riesgo de EA en los hijos, pero los datos no son consistentes, pese a que en el metaanálisis de Eurodem la edad materna tardía tuviera cierta positividad (Bermejo y Berbel, 1998). Un reciente estudio sostiene la posibilidad de que la herencia de factores genéticos en la EA se transmita fundamentalmente por vía materna, hallazgo evidenciado en otro estudio de síndrome de Down (Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). La edad materna de la madre y la historia materna de demencia deberían ser investigados más específicamente para aclarar estos hallazgos.

Hábito de fumar y EA

Una asociación negativa entre el hábito crónico de fumar y la presencia de EA y enfermedad de Parkinson ha sido detectada en varios estudios (Bermejo y Berbel, 1998), y aunque los resultados no han sido consistentes resultaron significativos en el metaanálisis de Eurodem (Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). En otros estudios existe una relación compleja con la ApoE4 o el

sexo (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Cummings, Vinters, Cole y Khachaturian, 1998). En el reciente estudio británico la relación fue poco importante (Doll, Peto, Boreham y Sutherland, 2000). Para explicar esta asociación se han formulado diversas hipótesis; una sostiene que esta asociación estaría causada por el tipo de personalidad inhibido que acompaña a estas enfermedades, y se podría considerar una manifestación precoz de las mismas. Otras mantienen que esta asociación comporta plausibilidad biológica porque la nicotina puede mejorar la memoria en animales de experimentación y en el hombre (estimulación de receptores nicotínicos). No obstante, la inconsistencia de los resultados requiere nuevos estudios para establecer una conclusión.

Estilo de vida (alcoholismo, dieta, antioxidantes y otros)

Existen varios estudios que analizan ciertos rasgos del *estilo de vida* y el riesgo de demencia. Algunos de estos estudios señalan que vegetarianos y comedores de pescado tienen menos riesgo de demencia, pero no hay, por el momento, datos consistentes (Bermejo y Berbel, 1998). Aunque un reciente trabajo otorga una discreta capacidad

protectora a la ingesta moderada de alcohol en la EA, los datos son contradictorios (Bermejo y Berbel, 1998). Se requerirían estudios prospectivos que evaluaran la cantidad de la ingesta alcohólica con precisión. En este epígrafe hay que reseñar que el estudio NHNES de Estados Unidos demostró una relación inversa entre el rendimiento mnésico y los niveles séricos de vitamina E (Perkins, Hendrie, Callahan y cols., 1999). Este hallazgo y otros datos experimentales y terapéuticos (Sano, Ernesto, Thomas y cols., 1997) mantienen la hipótesis de la abundante ingesta de antioxidantes como factor protector en la EA (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Sano, Ernesto, Thomas y cols., 1997; Nourhashemi, Gillette-Guyonnet y Andrieu, 2000). Estudios recientes indican que el estilo de vida (educación, dieta, ambiente rural) en la infancia puede tener importancia en el desarrollo de EA (Mocerri, Kukull, Emanuel y cols., 1997; Hall, Gao, Unverzagt y Hendrie, 2000) y ponen de manifiesto que la hipótesis de la «reserva funcional» del cerebro tiene apoyaturas reales como factor «protector», o posiblemente como mecanismo de defensa contra la aparición clínica de la EA. El menor tamaño de la cabeza como FR de EA es otro punto a favor de esta hipótesis (Schofield, Logroscino, Andrews y cols., 1997).

Asociación con otras enfermedades

Los datos sobre antecedentes familiares en la EA revelan que en probandos con EA está aumentada la historia de enfermedad de Parkinson en la familia. También existen hallazgos patológicos que muestran asociación entre las patologías tipo EA, Parkinson idiopático y demencia por cuerpos de Lewy difusos con más frecuencia de la que cabría esperar por azar (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). Estos datos podrían sugerir una cierta predisposición genética común de estas enfermedades. Estudios caso control iniciales encontraron asociación entre hipotiroidismo y EA (Bermejo y Berbel, 1998), pero otros posteriores no confirmaron estos hallazgos, aunque el metaanálisis de Eurodem produjo resultados significativos (Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). Otros estudios han asociado la enfermedad inmune tiroidea y la enfermedad de Graves con la EA. No es posible obtener conclusiones definitivas con los datos existentes. También se ha relacionado la historia familiar de depresión y la depresión previa con la EA (Bermejo y Berbel, 1998; Zalsman, Aizenberg, Sigler y cols., 2000). El primer hallazgo puede sugerir la existencia de factores genéticos comunes entre

depresión y EA; el segundo es de más difícil interpretación, pues la depresión puede ser una manifestación inicial de esta enfermedad (Chen, Ganguli, Mulsant y DeKosky, 1999).

Tóxicos (aluminio) y otras exposiciones profesionales

Existe una amplia literatura sobre aluminio y EA. Este metal está aumentado en los cerebros de los pacientes con EA y datos experimentales indican que pueden facilitar el depósito amiloideo. Por otra parte, el aluminio ejerce un papel etiológico en la encefalopatía dialítica. Los datos epidemiológicos han sido equívocos. Los estudios que evaluaron la exposición a anti-transpirantes y antiácidos (que contienen aluminio) no han producido resultados consistentes (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991), aunque fue positivo un estudio en mineros expuestos al polvo de aluminio y han sido positivos (aunque difíciles de interpretar) los estudios que relacionan la concentración de aluminio en el agua potable y la aparición de EA (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991). McLachlan realizó un ensayo terapéutico con desferrioxamina como quelante del aluminio, y ha sugerido que se

deberían revisar las concentraciones de aluminio en el agua que se bebe (McLachlan, Bergeron, Smith y cols., 1996). En la comunidad científica no hay una gran receptividad a estos datos, pero este tema requeriría mayor atención dada la frecuencia con que estamos expuestos a productos que contienen aluminio (Munoz, 1998).

Se han descrito otros estudios en los que ciertas profesiones tienen un mayor riesgo de EA (campos electromagnéticos) y hay otras que requerirían estudios de confirmación (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991; Katzman, 1993; Van Duijn, Stijnen y Hofman, 1991).

Miscelánea

Muchos potenciales FR de EA: anestesia general, operaciones, exposición a virus, alergias e incluso la transmisión a animales de experimentación y otros muchos han sido evaluados sin resultado positivo (Bermejo y Berbel, 1998; Van Duijn, 1991 y Katzman, 1993). Quizá los aspectos étnicos de la EA han sido poco explorados, a pesar de la evidencia de que la EA es infrecuente en personas negras africanas. Sin duda, los aspectos transculturales de la demencia no han producido resultados gratificantes, probablemente porque los factores ambientales que se asocian con EA deben de estar muy difundidos. No

obstante, la emigración de japoneses a ambientes occidentales parece incrementar la incidencia de EA y disminuir la de demencia vascular (White, Petrovicht, Ross y cols., 1999).

CONCLUSIONES Y RETOS

La prevalencia de la EA es notable (superior al 5% de la población mayor de 65 años). Y su incidencia se incrementa casi exponencialmente con el envejecimiento, siendo cercana al 50% en los centenarios. La EA tiene una distribución universal quizá con mayor incidencia en Occidente que en Oriente (donde la demencia vascular es quizá relativamente tan frecuente como la EA). Lo que es cierto es que la prevalencia de EA va a incrementarse en un futuro, debido al envejecimiento de la población y a la mayor esperanza de vida general. En España hay unos 4.000 pacientes con EA presenil y más de un cuarto de millón con EA senil (230.000-300.000), y estas cifras se elevarán en el próximo cuarto de siglo si no hay terapias preventivas para la EA.

En la actualidad se asume que la EA es una enfermedad crónica edad-dependiente de origen multicausal. Hay causas genéticas de EA muy heterogéneas. En algunas familias de EA presenil se ha detectado una causa monogénica (mutaciones genéticas en genes de los

cromosomas 1, 14, 21), y posiblemente existan dos genes en el cromosoma 12 responsables de ciertas formas de EA familiar de comienzo tardío. Estas formas genéticas representan menos del 1% de los casos de EA en la población general. Hay datos de que en formas familiares de EA existen interacciones genes-genes (herencia poligénica), y está comprobada la existencia de herencia genética multifactorial (posesión de alelo/s de la ApoE4, cromosoma 19) que facilita la aparición de esta enfermedad en ciertas poblaciones (podría explicar poco más de un 15% de la prevalencia de EA). También se han descrito recientemente rasgos genéticos protectores para el desarrollo de EA y se ha sugerido que la investigación de rasgos genéticos peculiares en familias muy longevas sin EA es una dirección futura de la investigación genética en la EA (Silverman, Smith, Marín y cols., 1999). Existen factores de riesgo de EA demográficos y ambientales bien probados: edad/envejecimiento, historia familiar de demencia, trauma craneal grave, escaso nivel educativo y, muy probablemente, factores de riesgo vasculares (hipertensión arterial, diabetes y otros). También se han descrito factores protectores de EA: ingesta crónica de antiinflamatorios y exposición a estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. Otros muchos requieren más estudios, como el tipo de dieta o la ingesta

de antioxidantes, que retrasaría su aparición o progresión. El estudio de factores de riesgo ambientales es un tremendo desafío en la epidemiología analítica de la EA porque probablemente su importancia patogénica se desarrolla varias décadas antes de la aparición de la enfermedad. Pero su importancia puede ser decisiva para la prevención o el retraso en la aparición de esta enfermedad (Hurley y Wells, 1999). Lograr un retraso de cinco años en la aparición de la EA reduciría su prevalencia por la mitad.

El primer reto lo constituye, probablemente, la más adecuada caracterización de la enfermedad mediante marcadores biológicos o de neuroimagen (atrofia de hipocampo u otros), sobre todo de marcadores presintomáticos. La heterogeneidad de la EA hace que sea difícil suponer que marcadores clínicos o psicométricos sean herramientas suficientes para el diagnóstico de esta enfermedad, sobre todo en los estadios iniciales.

La carencia de marcadores precoces de EA a nivel de demencia muy leve o alteración cognitiva con demencia dudosa, lo que el Clinical Dementia Rating ha calificado como CDR=0,5, es una limitación importante para el estudio epidemiológico y de terapia preventiva (prevención secundaria) del desarrollo de EA. Hay que tener en cuenta que mientras no se disponga de fármacos más eficaces para

la EA, el tratamiento muy precoz de la misma a nivel de demencia muy leve va a constituir una diana terapéutica para tratar de evitar o retrasar la aparición de la EA. Gran parte de los retos en la investigación epidemiológica de la EA van a lanzarse en el terreno de la detección y tratamiento precoz de la EA inicial para la década futura.

Otro gran desafío está representado por la caracterización genética de la EA, que es compleja (enfermedad poligénica y multifactorial). La investigación de factores genéticos protectores y de riesgo es un gran desafío, que ya se ha iniciado y que va a continuar. El problema es que la epidemiología genética es más compleja que la epidemiología clínica, pero los avances en el estudio del ADN posibilitan la realización de aquella en la actualidad.

Finalmente, el último reto está constituido por la intensificación de la investigación de factores de riesgo ambientales, que exige el establecimiento de más cohortes (de adultos y ancianos) con investigación específica de factores de riesgo ambientales (y genéticos) y la realización de nuevos estudios caso control. Recuérdese que la detección de factores de riesgo potencialmente protectores (antiinflamatorios y estrógenos) y, por consiguiente, el desarrollo de nuevas terapias preventivas es una conquista de los estudios de epidemiología analítica.

BIBLIOGRAFÍA

- Aisen PS, Davis KL, Berg JD y cols. «A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study». *Neurology*, 2000; 54: 588-93.
- Bagli M, Papassotiropoulos A, Knapp M. «Association between an interleukin-6 promoter and 3' flanking region haplotype and reduced Alzheimer's disease risk in a German population». *Neurosci Lett*, 2000; 7 (283): 109-12.
- Bermejo FP. «Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer; situación al comienzo de una década». *Eur J Gerontol*, 1992; (supl.): 5-18.
- Bermejo FP (ed.). «Nivel de salud y deterioro cognitivo en los ancianos». Barcelona: SG Editores, 1993.
- Bermejo F, Alom J, Peña-Casanova J y cols. «Registro multicéntrico de casos incidentes de demencia. Un estudio del grupo de demencias de la Sociedad Española de Neurología». *Neurología*, 1994; 9: 401-406.
- Bermejo FP, Berbel AG. «Epidemiología analítica de la enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo». En: Alberca R, López-Pousa S (eds.). *La enfermedad de Alzheimer*. Madrid: SB Edits (1998; 169-178).
- Bermejo FP, Del Ser T. «Concepto de demencia y deterioro cognitivo». En: Bermejo FP, Del Ser T (eds.). *Demencias: conceptos actuales*. Madrid: Díaz de Santos S.A., 1993; 1-11.
- Bermejo F, Gabriel R, Fernández C, Hofman A. «Vascular risk factor and cognitive impairment in the elderly». *Int J Cardiovasc Risk Factors*, 1999; 9: 39-49.
- Bermejo FP, Morales JM. «Dementia and door-to-door studies in Spain». *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1994; 57: 874.
- Bermejo FP, Portera A, Gabriel RS y cols. «The prevalence of dementia and cognitive impairment in three sites in Central Spain. A door-to-door study in the elderly». *Neuroepidemiology*, 1997; 16: 7.
- Bermejo FP, Rivera J, Trincado RS y cols. (eds.). «Aspectos sociales y familiares del paciente con demencia». Madrid: Díaz de Santos S.A., 1998.
- Bermejo FP, Vega S, Olazarán J y cols. «Alteración cognitiva leve del anciano». *Rev Clin Esp*, 1998; 198: 159-165.
- Blacker D, Tanzi RE. «The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects». *Arch Neurol*, 1998; 55: 294-296.
- Blansjaar BA, Thomassen R, Van Schaick HW. «Prevalence of dementia in centenarians». *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15: 219-225.
- Blas JP, Poirier J. «Pathophysiology of Alzheimer's disease». En: Gauthier S (ed.). *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martín Dunitz Ltd, 1996.
- Breitner JCS, Silverman JM, Mohs RC, Davis KL. «Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early- and late-onset cases and among male and female relatives in successive generations». *Neurology*, 1988; 38: 207-212.
- Bullido MJ, Aldudo J, Frank A y cols. «A polymorphism in the tau gene associated with risk for Alzheimer's disease». *Neurosci Lett*, 2000; 278: 49-52.
- Chagnon P, Gee M, Filion M y cols. «Phylogenetic analysis of the mitochondrial genome indicates significant differences between patients with Alzheimer disease and controls in a French-Canadian founder population». *Am J Med Genet*, 1999; 85: 20-30.
- Chandra V, Ganguli M, Pandav R y cols. «Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US Study». *Neurology*, 1998; 51: 1.000-1.008.
- Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. «The temporal relationship between

- depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study». *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 261-266.
- Colsher PL, Wallace RB. «Epidemiological considerations in studies of cognitive function in the elderly: methodology and non-dementing acquired dysfunction». *Epidemiol Rev*, 1991; 13: 1-34.
- Copeland JR, McCracken CF, Dewey ME y cols. «Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age-and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study». *Br J Psychiatry*, 1999; 175: 433-438.
- Corbo RM, Scacchi R. «Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a "thrifty" allele?». *Ann Hum Genet*, 1999; 63: 301-310.
- Crystal HA, Dickson D, Davies P y cols. «The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50% in nonagenarians». *Arch Neurol*, 2000; 57: 713-719.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. «Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities». *Neurology*, 1998; 51 (suppl. 1): S2-S17.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. «Smoking and dementia in male British doctors: prospective study». *BMJ*, 2000; 320: 1.097-1.102.
- Edwardson J, Morris C. «The genetics of Alzheimer's disease. The number of genetic risk factors associated with this disorder is increasing steadily». *BMJ*, 1998; 317: 361-2.
- Elias MF, Beiser A, Wolf PA y cols. «The pre-clinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort». *Arch Neurol*, 2000; 57: 808-813.
- Evans RM, Emsley CL, Gao S y cols. «Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans». *Neurology*, 2000; 54: 240-242.
- Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. «Worldwide prevalence and incidence of dementia». *Drugs Aging*, 1999; 15: 365-375.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K y cols. «Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group». *Neurology*, 2000; 54 (suppl. 5): S10-S15.
- Ganguli M, Dodge HH, Chen P y cols. «Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the Movies Project». *Neurology*, 2000; 54: 1.109-1.116.
- Gouras GK, Xu H, Gross RS y cols. «Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's beta-amyloid peptides». *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 1.202-1.205.
- Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Hendrie HC. «Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans». *Neurology*, 2000; 54: 95-99.
- Henderson AS. «Dementia. Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales». *OMS*, 1994 (Madrid: La versión en español está publicada por Meditor, 1996).
- Henderson AS, Jorm AF, Christensen H y cols. «Aspirin, anti-inflammatory drugs, and risk of dementia». *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12: 926-930.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL y cols. «Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *Neurology*, 2000; 54: 295-301.
- Hendrie HC. «Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease». *Am J Geriatr Psychiatry*, 1998; 6: S3-S18.
- Hurley AC, Wells N. «Past, present, and future directions for Alzheimer research». *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999; 13 (suppl. 1): S6-S10.
- Jorm AF. «Epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders». Londres: Chapman & Hall, 1990 (existe traducción en español publicada por SG Edits. Barcelona, 1994).
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. «The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature». *Acta Psychiatr Scand*, 1987; 76: 465-479.
- Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P y cols. «APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old». *Neurology*, 2000; 54: 412-415.
- Katzman R. «Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease». *Clin Neurosci*, 1993; 1: 165-170.
- Katzman R, Kawas C. «The epidemiology of dementia and Alzheimer's disease». En: Terry RD y cols. (eds.). *Alzheimer disease*. NY: Raven Press, 1994; 105-122.
- Kawas C, Gray S, Brookmeyer R y cols. «Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging». *Neurology*, 2000; 54: 2.072-2.077.
- Larrea FA, Fisk JD, Graham JE, Stadnyk K. «Prevalence of cognitive impairment and dementia as defined by neuropsychological test performance». *Neuroepidemiology*, 2000; 19: 121-129.
- Letenneur L, Launer LJ, Andersen K y cols. «Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. Eurodem pooled analyses. Eurodem Incidence Research Group». *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 1.064-1.071.
- Lim GP, Yang F, Chu T, Chen P y cols. «Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease». *J Neurosci*, 2000; 20: 5.709-5.714.
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DE y cols. «The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort». *Arch Neurol*, 1995; 52: 485-490.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L y cols. «Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group». *Neurology*, 2000; 54 (suppl. 5): S4-S9.
- López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. «Epidemiología de las demencias en España». *Rev Gerontol*, 1995; (suppl. 1): 28-33.
- Mackenzie IR, Munoz DG. «Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging». *Neurology*, 1998; 50: 986-990.
- McKhan G, Drahnman D, Folstein M y cols. «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force in Alzheimer's Disease». *Neurology*, 1984; 34: 939-944.
- McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE y cols. «Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories». *Neurology*, 1996; 46: 401-405.
- Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA y cols. «Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia». *Ann N Y Acad Sci*, 2000; 903: 411-423.
- Moceri VM, Kukull WA, Emanuel I y cols. «Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease». *Neurology*, 2000; 54: 415-420.
- Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM, Davis KL. «Alzheimer's disease: morbid risk among first degree relatives approximates 50% by 90 years of age». *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 44: 405-408.
- Monk D, Brodaty H. «Use of estrogens for the prevention and treatment of Alzheimer's disease». *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000; 11: 1-10.
- Morris JN. «Uses of epidemiology». Edinburgo: Livingstone, 1975.

- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C y cols. «Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study». *JAMA*, 2000; 283: 1.007-1.015.
- Munoz DG. «Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease?». *No Arch Neurol*, 1998; 55: 737-739.
- Munoz DG, Ganapathy GR, Eliasziw M, Hachinski V. «Educational attainment and socioeconomic status of patients with autopsy-confirmed Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 85-89.
- Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S. «Alzheimer disease: protective factors». *Am J Clin Nutr*, 2000; 71: 643S-649S.
- Paganini-Hill A, Henderson WW. «Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women». *Am J Epidemiol*, 1994; 140: 256-261.
- Perez-Tur J. «La genética y la enfermedad de Alzheimer». *Rev Neurol*, 2000; 30: 161-169.
- Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM y cols. «Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey». *Am J Epidemiol*, 1999; 150: 37-44.
- Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM y cols. «Cognitive function and apolipoprotein E in very old adults: findings from the Nun Study». *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2000; 55: S69-S75.
- Rocca WA. «Dementia, Parkinson's disease, and stroke in Europe: a commentary». *Neurology*, 2000; 54 (suppl. 5): S38-S40.
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C y cols. «Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings». *Ann Neurol*, 1991; 30: 381-390.
- Román GC, Tatemichi TK, Scheinbeg P y cols. «Vascular dementia. Diagnostic criteria for research studies». *Neurology*, 1993; 43: 250-260.
- Salib E, Hillier V. «Head injury and the risk of Alzheimer's disease: a case control study». *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12: 363-368.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RC y cols. «A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment of Alzheimer's disease». *New Eng J Med*, 1997; 336: 1.216-1.222.
- Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF y cols. «An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia». *Neurology*, 1997; 49: 30-37.
- Silverman JM, Smith CJ, Marín DB y cols. «Identifying families with likely genetic protective factors against Alzheimer disease». *Am J Hum Genet*, 1999; 64: 832-838.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S y cols. «15-year longitudinal study of blood pressure and dementia». *Lancet*, 1996, 347: 1.141-1.145.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK y cols. «Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease». *JAMA*, 1994; 271: 1.004-1.010.
- Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. «Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use». *Neurology*, 1997; 48: 626-632.
- Thomas T, Rhodin JA, Sutton ET y cols. «Estrogen protects peripheral and cerebral blood vessels from toxicity of Alzheimer peptide amyloid-beta and inflammatory reaction». *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1999; 31: 571-579.
- Tol J, Roks G, Slooter AJ, Van Duijn CM. «Genetic and environmental factors in Alzheimer's disease». *Rev Neurol (Paris)*, 1999; 155 (suppl. 4): S10-S16.
- Van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. «Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the collaborative re-analysis of the case-control studies». *Int J Epidemiol*, 1991; 20 (supl.): S4-S12.
- Van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. «Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the Eurodem collaborative re-analysis of case-control studies». *Int J Epidemiol*, 1991; 20: S4-S12.
- White L, Petrovicht H, Ross W y cols. «Prevalence of dementia in older Japanese-american men in Hawaii. The Honolulu-Asia Study». *JAMA*, 1996; 276: 955-960.
- Xuereb JH, Brayne C, Dufouil C y cols. «Neuropathological findings in the very old. Results from the first 101 brains of a population-based longitudinal study of dementing disorders». *Ann N Y Acad Sci*, 2000; 903: 490-496.
- Zalsman G, Aizenberg D, Sigler M y cols. «Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late-onset major depression». *J Nerv Ment Dis*, 2000; 188: 242-243.
- Zhang M, Katzman R, Salmon D y cols. «The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education». *Ann Neurol*, 1990; 27: 428-437.

El Estado Mental de la Población Española

Rocío Fernández-Ballesteros García, Juan Díez Nicolás

INTRODUCCIÓN

En términos generales, podríamos decir que las demencias, y la enfermedad de Alzheimer como caso particular, son detectadas por los más allegados al paciente¹ ya que éste presenta cambios en su conducta, como lo son fallos importantes en la memoria, errores de juicio, trastornos en el lenguaje y/o en el reconocimiento y la identificación de objetos y lugares comunes, los cuales, entre otros, constituyen comportamientos observables. De forma tal, que cuando un paciente llega a la consulta de un especialista (neurólogo, psiquiatra, geriatra o médico

generalista y, muy pocas veces, psicólogo) lo hace porque se han producido manifestaciones anormales que hacen sospechar de la existencia de una patología «física», del sistema nervioso, que se manifiesta en esos comportamientos alterados o anormales.

Pero la anormalidad hace referencia a varios tipos de definición operativa. De un lado, se basa en un sistema de categorías determinado por la comunidad científica y profesional de referencia; de tal forma, que lo observado en un paciente se ajuste o no a una determinada entidad nosológica presente en un sistema clasificatorio y diagnóstico. Además, existe un criterio estadístico basado en la continuidad entre normalidad y anormalidad y su distribución o, en otras palabras, en función de aquello que se desvía de la norma en una determinada medida. En este caso, se

¹ Con frecuencia es el propio paciente quien detecta que «algo no va bien» en su mente, aunque ello es muy controvertido y existen pocos estudios al respecto; se estima que aproximadamente en un 30% existe percepción de enfermedad.

requiere el establecimiento estadístico de hasta qué punto o en qué medida lo observado en una persona se desvía de lo normal en una población determinada.

Centrándonos en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, más allá de una caracterización nosológica propia del diagnóstico de las demencias se requiere una comparación del comportamiento del supuesto paciente con un grupo normativo. Dado que estamos hablando de perturbaciones en la memoria, en el razonamiento o en el reconocimiento de objetos, la clasificación y cuantificación dependerá de múltiples factores.

No cabe duda de que cuando la familia (y/o el propio sujeto) detecta cambios es porque están realizando comparaciones «intrasujeto»; en otras palabras, se perciben cambios negativos en el funcionamiento del sujeto al compararlo con otros momentos anteriores de su vida. Pero también ocurre que la familia (y el propio sujeto) duda sobre si esos cambios observados pudieran ser imputables a la edad o a cualquier otra condición ambiental pasajera (el estrés, la jubilación, etc.). Con el fin de precisar este extremo, ello requiere comparaciones interindividuales entre lo observado en el paciente y lo que ocurre en otras personas que se encuentran en sus mismas circunstancias pero que no presentan, en principio, comportamientos sospechosos de demencia. Recientemente, la Asociación Ame-

ricana de Psicología (APA, 1998) ha establecido unas *guidelines* para la evaluación de la demencia; tres de estas guías se refieren, precisamente, a la importancia de la estimación de la inteligencia premórbida, la importancia de utilizar instrumentos estandarizados así como de tener en cuenta las limitaciones y las fuentes de variación y de error de los instrumentos utilizados para el diagnóstico.

Pero, aún hay más, estamos hablando de que la enfermedad de Alzheimer, al igual que otras demencias, se detecta, en un primer momento, a través del funcionamiento cognitivo y sabemos que existen marcadas diferencias individuales en este funcionamiento. Así, son variables relevantes en esta diferenciación la edad, la escolaridad, la profesión y el estatus socioeconómico, entre las más importantes. En los últimos años, distintos autores españoles han puesto de relieve la importancia de condiciones como la edad y la escolaridad a la hora del diagnóstico de las demencias y cómo los puntos de corte criteriales han de ajustarse según las características del paciente diagnosticado (Bermejo y cols., 1999; Escribano-Aparicio y cols., 1999; Lobo y cols., 1999; Manubens y cols., 1998).

Ya se ha dicho que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias se realiza con base en un sistema clasificatorio comúnmente aceptado por la

comunidad científica (los DSM de la Asociación Americana de Psiquiatría o los CIE de la Organización Mundial de la Salud), en el que se recogen criterios comportamentales (esencialmente cognitivos). A la hora de categorizar éstos se requiere la realización de exámenes estándar que permitan la comparación de los comportamientos del paciente con un grupo normativo con el fin de considerar las distintas variables moduladoras del estado cognitivo del paciente amén de tener en cuenta una serie de condiciones sociodemográficas que podrán matizar lo esperado y, con ello, el diagnóstico.

Son muchos los instrumentos contruidos con el fin de evaluar el llamado *estado mental* y llegar a un primer diagnóstico del paciente (también llamados test de *screening*). En el apéndice 1 presentamos un listado de los más comunes exámenes del estado mental y escalas de apreciación en la evaluación de la demencia junto con el número de elementos que contienen, las funciones psicológicas que cada uno de ellos evalúa y las garantías científicas que los avalan. Dos formas de administración son las más comunes: 1) se administra al paciente como si fuera un examen, realizando preguntas y valorando éstas según unos criterios; 2) el examen al paciente se complementa con *escalas de apreciación* que son, generalmente, administradas a personas allegadas (fami-

liares o cuidadores formales) que conocen bien al paciente y han observado largamente su conducta y pueden facilitar información estándar.

Hay que resaltar que la mayor parte de los exámenes y escalas de apreciación han sido contruidos en poblaciones clínicas y cuentan con puntos de corte criteriales a la hora de llegar al diagnóstico, pero, en la mayoría de los casos, no permiten comparaciones normativas y cuando existen normas, éstas no han sido extraídas de muestras representativas de la población de referencia, según las condiciones potencialmente relevantes al funcionamiento que se trata de evaluar (edad, género, educación, etc.). Así, en muchos casos, los exámenes o escalas del estado mental llevan a un porcentaje alto de falsos diagnósticos (falsos positivos o falsos negativos) porque la persona evaluada se sale del margen de puntuación criterial (o punto de corte) debido no al problema que se trata de diagnosticar sino a sus características individuales o a la circunstancia en la que se encuentra (si vive en la comunidad o en una residencia).

Estas son las razones que nos han llevado a administrar tres de los más comunes instrumentos de evaluación del estado mental utilizados en España, dos de los cuales se derivan del llamado Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975)

según ha sido traducida y según la adaptación realizada por Lobo y colaboradores (1979), bautizada como Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), y el Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer (1975).

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

El MMSE fue elaborado por Folstein y cols. (1975) con el objetivo esencial de proveer de un instrumento breve de evaluación de funciones cognitivas como la orientación, memoria, atención, comprensión verbal (oral y escrita) y coordinación psicomotriz (copiado de dibujos) que permita discriminar patologías neuropsiquiátricas con afectación orgánica del funcionamiento cognitivo. Se administra en entrevista con una duración de entre cinco y diez minutos; el examinador asigna la puntuación en cada una de las áreas, que puede alcanzar un máximo de 30 puntos.

En España, existen distintas versiones de este instrumento (con muy leves variantes); de entre todas ellas cabe destacar la elaborada por Lobo, Ezquerro, Gómez, Sala y Seva (1979). En el Apéndice 2 se pueden apreciar las diferencias entre ambas versiones. En lo esencial, la versión de Lobo y cols. difiere dos nuevos elementos: 1) inclusión en el área de concentración y cálculo de una serie de tres dígitos

para ser repetidos en orden inverso, que —en la misma línea de lo que ocurre en la tarea de restar de tres en tres a 30— evalúa memoria de trabajo; 2) inclusión en el área de lenguaje y construcción de una tarea de formación de conceptos verbales al preguntar en qué se parecen dos colores y dos animales; en este sentido, muy acertadamente, se incorpora el razonamiento abstracto al conjunto de funciones evaluadas. La versión de Lobo y cols. tiene otras pequeñas modificaciones en la forma de administración, entre las que cabe destacar la eliminación como prueba alternativa en el área de concentración y cálculo del deletreo a la inversa de la palabra «mundo», tarea ésta de escaso uso en lenguas que, como el español, son fonéticamente y en forma escrita equivalentes. En definitiva, las modificaciones efectuadas en esta versión arrojan un cambio significativo en el número de puntos que pueden ser asignados: 35.

Existen múltiples estudios sobre las garantías científicas del MMSE (para una revisión, ver Tombaugh, McIntyre, 1992). Tratando de realizar un apretado resumen de los datos existentes respecto de la *fiabilidad* en su modalidad interjueces, ésta oscila entre 0,65 (Foster y cols., 1988) y 0,93 (Escribano-Aparicio y cols., 1999); la fiabilidad test-retest con variables intervalos de tiempo entre administraciones oscila entre 0,63 (Lobo y cols., 1999) y 0,95

(Tombaugh y McIntyre, 1992). No se han encontrado datos relativos a la fiabilidad según la consistencia interna de los elementos, lo cual nos ofrece una nueva área de investigación de interés.

Por lo que se refiere a la *validez* concurrente de estos instrumentos, el MMSE está asociado a otros test de *screening* como el Blessed Test, la Dementia Rating Scale y el SPSMQ. También aparecen (por ejemplo, ver Taussing y cols., 1996) correlaciones positivas con otros instrumentos de funcionamiento intelectual, memoria y atención (ver Compendio). En este sentido, entre nosotros, Escribano-Aparicio y colaboradores (1999) encontraron una correlación de 0,75 con la puntuación total de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler. Existen escasos estudios que hayan utilizado la validez de constructo como método y, cuando se han realizado estudios mediante análisis factorial, los resultados ponen de relieve que la estructura factorial del MMSE no se ajusta a las áreas

evaluadas, por lo que parece importante profundizar en este aspecto (Tombaugh y McIntyre, 1992).

Finalmente, la validez diagnóstica (utilizando como criterio el DSM) del MMSE y sus dos variantes *sensibilidad* (identificación de verdaderos positivos) y *especificidad* (identificación de verdaderos negativos) permiten establecer puntos de corte bastante diferentes según los autores y en dependencia de la edad y la educación.

Empezando por la influencia de la edad y la escolaridad en la puntuación del MMSE, en datos de Crum y cols. (1993), trabajando con amplias muestras de población (un total de 18.056 sujetos), podemos apreciar en la tabla 1 cómo la escolaridad determina siete puntos diferenciales (22 a 29), mientras que la edad tan sólo determina cuatro (28 a 24) en las puntuaciones promedio.

Teniendo en cuenta dos grupos de edad (65-69 y 80-89) y dos grupos de educación (de cero-ocho y más de nueve años de escolaridad)

Tabla 1
PUNTUACIONES PROMEDIO EN EL MMSE SEGÚN LA EDAD
Y LA EDUCACIÓN

Años Escolar.	Años								Total
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	
0-4	23	22	23	22	22	21	20	19	22
5-8	27	26	26	26	26	25	25	23	26
9-12	28	28	28	28	27	27	25	26	28
Univ.	29	29	29	29	28	28	27	27	29
Total	28	28	28	27	27	26	25	24	28

Adaptado de Crum y cols., 1993.

Tabla 2
**PROMEDIO EN EL MMSE DE PERSONAS CON Y SIN DEMENCIA
 SEGÚN SU NIVEL EDUCATIVO**

Media MMSE	Analfabetos	Sin estudios	Con estudios	Total
Con demencia	11,22	15,27	14,2	14,36
Sin demencia	19,9	24,9	26,54	24,37

Adaptado de Escribano-Aparicio y cols., 1999.

dad), Tombaugh y cols. (1996) establecen en 22 el punto de corte más eficiente (sensibilidad del 89% y especificidad del 81%) para sujetos de menos de ocho años de educación y 24 para personas con más de nueve años de educación (sensibilidad 82% y especificidad 86%). Ello mantiene el punto de corte en la tradicional marca de 23/24.

Hemos de considerar que si éstos son los puntos de corte de mayor eficiencia para un país que tiene un promedio de educación de ocho años de escolaridad, qué hemos de esperar en España, donde el 50% de personas pertenecientes a cohortes de más de 65 años no tienen estudios regulares y aproximadamente un 8% son analfabetos. Veamos datos recientes españoles.

Teniendo en cuenta la educación, Escribano-Aparicio y cols. (1999) examinan a 111 sujetos agrupados en tres categorías según su escolaridad (analfabetos, sin estudios y con estudios), agrupados según sean personas diagnosticadas de demencia o normales. En la tabla 2 pueden apreciarse las diferencias entre los distintos grupos.

En primer lugar, conviene señalar que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) en función de la edad entre las puntuaciones de las personas sin demencia (no así entre las que padecen demencia). Sin embargo, las diferencias entre los analfabetos (19,9) y las personas con estudios (24,37) son sensiblemente menores entre sí y de menor rango que las obtenidas por Lobo y cols. y que las muestras norteamericanas. Finalmente, también conviene destacar que en las personas diagnosticadas con demencia existen muy escasas diferencias en función de la edad entre los analfabetos (11,22) y las personas con estudios (14,29).

Estos autores establecen el punto de corte más eficiente en 17/18 para personas analfabetas (89% sens.; 100% espec.), 20/21 para los que no tienen estudios (85% sens.; 89% espec.), 23/24 para los que tienen estudios primarios o más (90% sens.; 91% espec.) y 19/20 para el total de la muestra (79% sens.; 95% espec.).

Por su parte, Lobo y cols. (1999) examinan a 588 sujetos según escolaridad y edad. Según podemos ver

Tabla 3
PROMEDIO EN EL MEC SEGÚN EDAD Y ESCOLARIDAD

Edad Escolar.	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
Sin estudios	24,6	25,3	25,1	25,7	19,5	24,7
Mínimos	27,1	26,9	25,4	25,8	24,2	26,2
Medios	28,2	28,0	27,7	24,3	26,0	27,5
Univ.	28,2	28,4	28,6	27,7	26	28,2
Total	27,1	27,0	25,7	25,9	24,0	26,3

Adaptado de Lobo y cols., 1999.

en la tabla 3, las diferencias debidas a la escolaridad (de 24,7 a 28,2) siguen siendo mayores que las debidas a la edad (de 24 a 27,1) pero mantienen menor diferencia que las que encontramos en muestras norteamericanas. En todo caso, la puntuación arrojada en sujetos sin estudios en España es mayor que la menor categoría de estudios en Estados Unidos pero la mejor puntuación para universitarios españoles es peor (28,2) que la de los mismos estudios en Estados Unidos (29) y esos mismos efectos se conservan por edad.

Lobo y cols. realizan comparaciones entre el MMSE y su adaptación, el MEC. A la hora de evaluar el punto de corte 23/24 (aceptado comúnmente) para las dos versiones, logra sensibilidad de 89,8% para ambas variantes (MMSE y MEC) y una especificidad de 75,1 para la versión original (clasifica erróneamente un 22,6% de casos) y 83,9 para el MEC (clasifica erróneamente un 15,2% de casos). Por su parte, en datos de Bermejo y cols. (1999) el MMSE obtuvo la

mayor concordancia diagnóstica (92%), muy cercana al MEC (90%).

A pesar de que los datos norteamericanos y los españoles procedentes de Lobo (con su MEC) son bastante semejantes entre sí, existen diferencias entre los datos de Escribano-Aparicio y cols. y Lobo y cols. en lo relativo al MMSE en la traducción de la versión original al español; mientras que para Lobo se conserva el punto de corte semejante entre las dos versiones, esto no ocurre en los resultados de Escribano-Aparicio y cols. Ello es debido a las diferencias en la extracción de la muestra y en su representatividad en cada uno de los estudios españoles y, sobre todo, a las diferencias en el número de ítems (y, por tanto, en los puntos máximos que se pueden conceder); es decir, el MEC permite cinco puntos más que el MMSE en su versión original, lo cual hace que no sea lógico ni comprensible que ambos se utilicen en forma intercambiable. Se requieren nuevos estudios para dilucidar estas cuestiones amén de ampliar el conoci-

Tabla 4
NÚMERO TOTAL DE ERRORES EN EL SPMSQ¹
(SÓLO SUJETOS «CAUCÁSICOS»²)

Errores	Educación primaria N=291	Educación secundaria N=160	Educación universitaria N=151	Muestra total N=602
0	20	42	66	37
1	35	35	23	32
2	20	15	7	15
3	14	6	3	9
4	6	2	0	4
5	2	0	0	1
6	1	0	0	0
7	1	0	1	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0

Adaptado de Pfeiffer y cols., 1975)

¹ El rayado corresponde a cada uno de los puntos de corte propuestos por Pfeiffer (1975).

² No se han incluido los resultados encontrados en la muestra de sujetos negros.

miento sobre estas escalas de tan común uso.

EL SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ)

El SPMSQ fue elaborado por Pfeiffer (1975) con el fin de detectar la presencia de una alteración o déficit intelectual y determinar su grado o medida. Consta de diez elementos de administración mediante entrevista, los cuáles pueden examinarse en el apéndice 2. Evalúa aspectos relevantes del rendimiento intelectual como son la orientación espaciotemporal, conocimientos, memoria y cálculo (incluyendo una prueba de memoria de trabajo mediante serie de restantes en orden inverso). La originaria

estandarización arroja las puntuaciones que se presentan en la tabla 4. A partir de este estudio de estandarización, Pfeiffer establece los siguientes puntos de corte:

- 0-2 = Intacto
- 3-4 = Deterioro leve
- 5-7 = Deterioro moderado
- 8-10 = Deterioro severo

- Permitiendo un error más si el sujeto sólo tiene estudios primarios o pertenece a grupos segregados.
- Permitiendo un error menos si el sujeto tiene una educación de grado medio o superior.

Existen múltiples estudios con poblaciones norteamericanas que ponen de relieve su validez diagnóstica así como su fiabilidad (para

Tabla 5
PORCENTAJE DE ERRORES EN EL SPMSQ (Fernández-Ballesteros y Zamarrón, 1999;
N=1.014; población mayor de 65 viviendo en el domicilio y en residencias)

Errores	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	34,3	24,1	22,9	11,1	3,9	2,0	1,0	0,2	0,2	0,3

una revisión, ver Compendio y, también, Fernández-Ballesteros y Zamarrón, 1999).

Tras una serie de estudios mediante muestras representativas de más de 65 años (N=1.014), establecimos la equivalencia de los elementos del SPMSQ, obteniendo la frecuencia de errores que podemos apreciar en la tabla 5.

El objetivo de la presente investigación es el de presentar datos poblacionales y psicométricos de los exámenes del estado mental más utilizados en España a la hora de llegar a un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Participantes

Han participado un total de 5.404 sujetos, de los cuales a 330 personas mayores de 50 años se les administró el MMSE de Folstein y a 299 les fue administrada la adaptación de Lobo y cols. De entre aquellos a los que se administró SPMSQ, 509 vivían en residencias de ancianos válidos y 4.266 vivían en sus propios domicilios, en la Comunidad de Madrid. A excepción hecha de la muestra de residen-

cias², todas las muestras fueron recogidas por el sistema de barrido por rutas y pueden ser consideradas muestras representativas de la población española mayor de 50 años por edad y sexo con un error muestral $\pm 2\%$ en los dos primeros casos, y las dos muestras de la Comunidad de Madrid son representativas de las personas mayores de 65 años con un error muestral de $\pm 1\%$. Las características socio-demográficas de las muestras utilizadas aparecen en la tabla 6.

Procedimiento

Tanto el MMSE (febrero 2000) como el MEC (mayo 2000) y el SPMSQ (mayo 1995) fueron administrados mediante entrevista personal en el domicilio de los entrevistados por entrevistadores especialmente entrenados. En todos los casos, las pruebas fueron aplicadas al final de un cuestionario

² Las muestras de residencias comprenden residencias públicas y privadas para válidos. Pueden ser entendidas como muestras representativas de la población de la Comunidad que vive en residencias para válidos.

Tabla 6
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES
(en porcentajes)

	MMSE N=330	MEC N=299	SPMSQ (residencia) N=509	SPMSQ (domicilio) N=4.266
Edad:				
50-54	18,8	18,4		
55-59	17,9	19,4		
60-64	19,7	16,1		
65-69	17,9	16,7	13,9	34,3
70-74	10,6	13	18,9	27,9
75-79	8,8	11,4	22,6	20
80-84	5,2	3,3	22,8	11,8
85 o más	1,2	1,7	2,8	6
Género:				
Hombre	44,5	44,1	34,8	40,8
Mujer	55,5	55,9	65,2	59,2
Educación:				
No sabe leer	4,6	5,7	6,2	7,6
No Ed. Primaria	34,3	29,4	52,5	53,9
Ed. Primaria ¹	30,4	35,5	20,8	27,9
Ed. Media ²	25,2	24,1	12,4	6,9
Ed. Superior ³	5,5	5,4	8,2	3,7
Posición social:				
Media alta	2,2	2,8	11,1	3,7
Media	46,6	50,3	44,1	50,8
Media baja	36,2	37,2	29	29,2
Baja	15	9,7	15,8	16,3

¹ Tiene certificado escolar.

² Tiene bachiller elemental, formación profesional, BUP o PREU/COU.

³ Tiene estudios de grado medio o superior.

sobre temas diversos. Las dos primeras pruebas fueron administradas al final de cuestionarios que contenían preguntas sobre temas de actualidad, mientras que el SPMSQ fue administrado en un estudio sobre envejecimiento (Fernández-Ballesteros, 1996). En la administración del MMSE, en sus dos versiones, el entrevistador explicaba a aquellas personas mayores de 50 años seleccionadas (a lo

largo del muestreo polietápico por rutas) que iban a hacerse una serie de preguntas sobre conocimientos generales. En aquellos hogares en los que el entrevistado tenía menos de 50 años se preguntaba a éste si en el hogar vivía una persona mayor de 50 años que pudiera ser entrevistada. En ese caso, se administraban, además del MiniMental que correspondiera, las preguntas correspondientes a sus

características sociodemográficas. El SPMSQ fue administrado a todos los sujetos al seleccionar (mediante muestreo polietápico por rutas) una muestra representativa de personas mayores de 65 años de la Comunidad de Madrid. En todos los casos, tan sólo se han tenido en cuenta aquellos protocolos en los que han sido contestadas todas las preguntas.

Análisis estadístico

Con el fin de presentar los resultados, pregunta a pregunta, se han utilizado porcentajes de acierto por ítem y puntuaciones promedio por grupo total y en función de la edad y la educación. También se han baremado las puntuaciones a través de puntuaciones percentiles. Para estimar la fiabilidad en función de la consistencia interna, se ha utilizado el estadístico Alpha de Cronbach para el total de las tres pruebas, así como el Alpha cuando se elimina cada uno de los elementos de cada una de las pruebas. Con el fin de establecer la estructura factorial de cada uno de los instrumentos y comprobar si éstas son concordantes entre los dos MMSE y las dos muestras del SPMSQ, así como si son coincidentes con las agrupaciones teóricas (orientación, codificación, etc.) apriorísticas, se han utilizado análisis factoriales de componentes principales con rotación Varimax. Para

examinar las potenciales diferencias entre las puntuaciones en los tres instrumentos utilizados en función de las distintas variables sociodemográficas, se han utilizado análisis de varianza. Para todo ello, se ha empleado el paquete de programas estadísticos SPSS³.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 7 se presenta el porcentaje de casos que alcanzan una puntuación directa determinada, así como la puntuación promedio en cada uno de los instrumentos y muestras utilizadas. Así, por lo que se refiere a los MMSE, para el total de las dos muestras, las puntuaciones promedio son de 24 (MMSE de Folstein) y 29,1 (MEC de Lobo y cols.). Encontramos, pues, una diferencia de cinco puntos entre las dos versiones que parece corresponder a los cinco puntos más que permite el segundo test sobre el primero. Si comparamos la puntuación del MMSE de Folstein con las arrojadas en los estudios de Crum y cols. (1993), encontramos cuatro puntos menos que en la muestra norteamericana, lo cual, como veremos más tarde, parece —en su mayor parte— atribuible al nivel global de escolaridad, mucho más bajo en la mues-

³ Nuestro agradecimiento a la Dra. María Dolores Zamarrón por su colaboración en este apartado.

Tabla 7
PUNTUACIONES DIRECTAS
EN EL MMSE, MEC Y SPMSQ
(domicilio y residencia)

	MMSE	MEC	SPMSQ (domic.)	SPMSQ (resid.)
Total puntos	N=330 %	N=299 %	N=4.266 %	N=509 %
0			2	4
1				4
2				4
3			2	1,4
4			2	1
5			8	1,6
6			1,9	2,7
7		3	4,3	8,2
8	3		12,1	14,3
9			17,3	21,1
10			63	48,9
11	3	3		
12	3	1		
13	3	3		
14				
15	1,8			
16	1,2			
17	1,2	1,3		
18	2,4	1		
19	4,5	1		
20	2,7	1,3		
21	4,5	3,7		
22	10	1,7		
23	7,6	2,3		
24	12,7	3,7		
25	14,8	3,3		
26	8,8	3,3		
27	8,5	3,3		
28	7,3	9		
29	6,7	8,7		
30	3,9	8		
31		8		
32		7,7		
33		7,7		
34		8,4		
35		14,4		
Media	24	29,1	9,29	8,84

tra española, que cuenta con sujetos iletrados y sin estudios, cosa que no ocurre en las muestras de Crum.

Por otra parte, si comparamos ambas puntuaciones promedio con las obtenidas en otros estudios españoles, nos encontramos con grandes semejanzas en el MMSE. Así, como se pudo observar en la tabla 2, Escribano-Aparicio y cols. (1999) informan también, para el MMSE de Folstein, en sujetos sin demencia, de una puntuación de 24,37. Por lo que se refiere al MEC, la puntuación promedio de nuestra muestra es significativamente más alta que la obtenida por Lobo y cols. (1999), ya que difiere casi en tres puntos.

Por lo que se refiere al SPMSQ, las puntuaciones promedio son 9,29 (puntuación de acierto; puntuación error equivalente de 0,71) para personas que viven en su domicilio y 8,84 (puntuación de error de 1,16) para las que lo hacen en residencias lo cual es coincidente con otros estudios realizados tanto en España (Fernández-Ballesteros, Zamarrón y Maciá, 1996; Fernández-Ballesteros y Zamarrón, 1999) como en Estados Unidos (por ejemplo, Pfeiffer, 1975; ver Compendio).

Por lo que se refiere a la distribución porcentual de casos, según el número de puntos que obtienen y comparándolos con los puntos de corte propuestos por los distintos autores, nos encontramos en

Tabla 8
PERCENTILES OBTENIDOS EN EL MMSE DE FOLSTEIN,
EL MEC DE LOBO Y EL SPMSQ DE PFEIFFER

Escalas	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	99%
MMSE de Folstein	19	21,7	22,7	24	24,6	25	26	27	29	30
MEC de Lobo	21	25	28	29	30	31	33	34	35	35
SPMSQ (domicilios)	8	9	9	10	10	10	10	10	10	10
SPMSQ (residencias)	7	8	8,6	9	9	10	10	10	10	10

la Tabla 8 con los porcentajes de sujetos que una determinada puntuación deja por encima y por debajo.

De los percentiles hallados⁴ podemos sintetizar lo siguiente:

- El MMSE de Folstein deja el 62,7% de los casos por encima del punto de corte de 23/24; en otras palabras, el 37,3% de los sujetos que pertenecen a un grupo normativo de la población española serían, cuanto menos, sospechosos de padecer un cuadro demencial. Sin embargo, si adoptamos el punto de corte propuesto por Escribano-Aparicio y cols. (1999) para la muestra total de 19/20, el número de casos que obtienen puntuaciones superiores es del 87,5% y, por lo tanto, el número de personas

⁴ Vamos a referirnos a los concretos percentiles de cada uno de los puntos de corte propuestos por los autores. El lector puede encontrar en la tabla 8 una mayor especificación.

con sospecha de presentar alteraciones en su funcionamiento cognitivo es del 12,5%, más acorde que el anterior con otros datos de base de discriminación y de prevalencia, aunque hay que tener en cuenta que hablamos de personas con más de 50 años. Dado que este estudio no trata de probar la bondad diagnóstica de estos instrumentos, conviene tan sólo destacar qué ocurriría si generalizáramos a la población general los puntos de corte utilizados en la clínica.

- El MEC, en la versión de Lobo y cols. (1979), utilizando el punto de corte propuesto de 23/24 (Lobo y cols., 1999), deja al 85,5% de los sujetos por encima de esa puntuación, lo cual implica que el 14,5% de una muestra de población española mayor de 50 años sería sospechosa de alteración cognitiva y de padecer una demencia.
- Por lo que se refiere al SPMSQ en su administración a per-

sonas mayores de 65 años que viven en la comunidad, y utilizando el punto de corte propuesto por Pfeiffer (1975), el cual implica 8/9 puntos (o, en otros términos la comisión de 0/2 errores), la prueba deja al 80,3% como población intacta o, en otros términos, establece que en casi el 20% de población existe sospecha de deterioro mental. Si se establece el punto de corte en 7/8 (menos de tres errores); podríamos considerar como población intacta al 92,1% de la población y, por tanto, con posible deterioro cognitivo al 7,9% de la población, lo cual es coincidente con otros datos de prevalencia. Teniendo en cuenta que casi el 80% de nuestra muestra tiene estudios primarios o menores (Tabla 6), ello sería coherente con la especificación de Pfeiffer de aceptar un error más en sujetos sólo con estudios primarios.

Finalmente, el SPMSQ, en su administración en residencias de personas mayores válidas, arroja puntuaciones mucho más bajas. Así, tan sólo queda por encima del punto de corte de 8/9 el 70% de la población mayor de 65 años que vive en residencias, lo cual implica que en el 30% de esa misma población existe sospecha de pre-

sentar deterioro mental. Si bajamos el punto de corte a 7/8 (menos de tres errores), situamos al 84,3% de la población y, por tanto, con sospecha de deterioro sólo se encontraría el 15,7%, lo cual está más en consonancia con los datos de prevalencia en contextos residenciales y con la baja escolaridad de nuestros sujetos (el 88,4% tienen escolaridad primaria o inferior).

Por lo que se refiere al índice de dificultad de los elementos, medido éste a través de los porcentajes de acierto, en las tablas 9 y 10 podemos observar la similaridad de porcentajes en casi todos los elementos presentes en ambas muestras (lo cual habla de la semejanza entre todos ellos). Si encontramos diferencias en la prueba en la que se solicita a los sujetos que resten de siete en siete o de tres en tres; como podemos apreciar, es significativamente más fácil la prueba propuesta por Lobo que la de Folstein. Así, también podemos apreciar cómo la prueba introducida por Lobo y cols. de contar dígitos en sentido inverso (memoria de trabajo) resulta de muy semejante dificultad que la resta de tres en tres dígitos (que también evalúa memoria de trabajo). Los dos elementos introducidos por Lobo y cols. que evalúan formación de conceptos verbales (semejanzas) obtienen una dificultad promedio. En resumen,

Tabla 9
PORCENTAJE DE RESPUESTAS CORRECTAS EN EL MMSE DE FOLSTEIN Y EN EL MEC

Ítem	MMSE (Folstein)	MMSE (Lobo)
Dígame en qué año estamos	96,9	97,4
Dígame en qué estación estamos	90,9	92,7
Dígame en qué mes	96	95,8
Dígame en qué día del mes	84,6	86,1
Dígame en qué día de la semana	94,4	96
País	96,4	95
Región	93,1	97,2
Ciudad	96,9	98,2
Hospital o lugar	93,2	95,6
Piso		98
Repita peseta	97,5	97,8
Repita caballo	97,4	97,6
Repita manzana	97,4	97,6
Serie de 7 elementos (Folstein)	5 aciertos: 19,4%	5 aciertos: 36,7%
Restar de 3 en 3 (Lobo)	4 aciertos: 5,7%	4 aciertos: 7,1%
	3 aciertos: 6,7%	3 aciertos: 13,6%
	2 aciertos: 14,7%	2 aciertos: 11,9%
	1 acierto: 32,3%	1 acierto: 17,8%
Repetir números hacia atrás (Lobo)		3 aciertos: 47,8%
		2 aciertos: 20,9%
		1 acierto: 19,4%
Recordar las tres palabras memorizadas con anterioridad	3 aciertos: 32,4%	3 aciertos: 47,2%
	2 aciertos: 22,6%	2 aciertos: 13,9%
	1 acierto: 19,5%	1 acierto: 11,4%
Nombrar lápiz	99,6	99,4
Nombrar reloj	99	99,6
Repetir la frase «.....»	85,6	82,4
¿Qué son el rojo y el verde? (Lobo)		80,8
¿Qué son un perro y un gato? (Lobo)		87,2
Coja un papel con la mano derecha	98,1	95,8
Dóblelo por la mitad	96,8	95,6
Póngalo en el suelo	93,9	95,3
Cierre los ojos	87,9	82,8
Escriba una frase	30,8	63,5
Copie este dibujo	58,5	64,1

los elementos más sencillos del MMSE (en sus dos versiones) son los de nombrar y repetir, así como los que llevan consigo una orientación temporoespacial —con excepción hecha del día del mes—. Todos ellos son acertados por más del 90% de nuestros sujetos. Obede-

cer órdenes, escribir y repetir una frase, copiar un dibujo y abstraer conceptos mantiene un nivel de dificultad intermedio, entre 80 y 60% de aciertos. Finalmente, memoria reciente, cálculo (restar bien de siete en siete o de tres en tres) y repetir dígitos al revés (ambas

Tabla 10
**PORCENTAJE DE RESPUESTAS CORRECTAS
 EN EL SPMSQ ADMINISTRADO A
 PERSONAS QUE VIVEN EN SU
 DOMICILIO O EN RESIDENCIA**

Junio 2000	Domic.	Resid.
Día y fecha de hoy	92,1	85,4
Nombre de la ciudad o pueblo	99,2	97,5
Nombre del barrio	97,8	95,1
Señas del domicilio	98,3	91
Nombre del Rey	97,3	92,4
Nombre del pte. Gobierno	96,7	96,4
Anterior pte. Gobierno	79,2	63
Color de la bandera española	96	90,3
Apellido de su madre	98,4	96,5
Restar 3 de 20 hasta el final	71,1	60,9

conlleven memoria de trabajo) son los elementos más difíciles, que han resuelto entre el 20 y el 50% de nuestros sujetos (en un primer ensayo).

Lo que ocurre en el SPMSQ es muy semejante si tenemos en cuenta los ítems relativos a la orientación espaciotemporal (Tabla 10). El elemento más difícil de los que evalúan memoria y conocimientos es el que cuestiona quién fue el anterior presidente del Gobierno, fundamentalmente en la muestra en Residencias⁵. También podemos constatar que restar series más pequeñas (3 desde 20 hasta hacia atrás) es más fácil que restas más prolongadas (3 de 30). La

⁵ En el momento de realizar el SPMSQ (1995), el anterior presidente de Gobierno —gobernando Felipe González— era Calvo Sotelo, que fue presidente de Gobierno por un corto período de tiempo en 1981-1982.

conclusión es que el SPMSQ es una prueba más sencilla, con escasa variabilidad en la dificultad de sus elementos.

Comparemos ahora lo que ocurre cuando matizamos, según la edad y la escolaridad, las puntuaciones en los test aplicados. En la tabla 11 encontramos las puntuaciones promedio correspondientes al MMSE en la versión original de Folstein según la edad y la educación. Como era de prever, la puntuación disminuye en función de una mayor edad y una menor educación. Sin embargo, en nuestros datos y con la versión original del MMSE, las diferencias que produce la edad son mucho menores que las debidas a la educación. Así, mientras disminuye la puntuación según la educación en siete puntos, desde los que no saben leer (17 puntos) a los que tienen estudios universitarios (24 puntos), la puntuación en función de la edad sólo disminuye 5,3 puntos desde el grupo de 50-54 años (25,2 puntos) al grupo mayor de 85 años (20,5 puntos). Hay que resaltar que entre los mayores de 85 años no existen sujetos ni con educación secundaria ni universitarios, lo cual es coherente con lo que pasa a nivel poblacional pero parece producir efectos diferenciales en la educación sobre la edad.

Al comparar nuestros resultados relativos al MMSE de Folstein con otros estudios, nuestras puntuaciones medias son relativamente más

Tabla 11
**PUNTUACIONES PROMEDIO EN EL MMSE DE FOLSTEIN
 SEGÚN LA EDAD Y LA EDUCACIÓN**

Años Escolar.	Años								Total
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	
No sabe leer	22	15,5	18,75	15	17	18,2	14,4	19	17
Sin estudios	24,4	22,7	24,1	22,5	21,8	21,1	21,5	21,5	22,8
Primarios	25,1	24,9	24,9	25,1	25	23	21,5	20	24,7
Secundarios	26,1	26,2	25	25,4	25	25,2	23,15	—	25,5
Universitarios	26,7	25,4	28,25	25	30	29	27	—	27,1
Total	25,2	24,8	24,8	23,8	23,1	22	21,05	20,5	24

bajas que las halladas por autores norteamericanos (por ejemplo, Crum y cols., 1993; ver tabla 11 en comparación con tabla 1), aun cuando no se tengan en cuenta las puntuaciones procedentes de aquellos sujetos que son iletrados. Así, como señalábamos anteriormente, la puntuación promedio total varía en cuatro puntos (24 para nuestra muestra y 28 en la de Crum) y, mientras las puntuaciones en sujetos con bajos estudios es la misma en la muestra norteamericana que en la muestra española, en todas las demás categorías educacionales la muestra norteamericana obtiene entre uno y dos puntos más que la

muestra española. Nuestros resultados son también más bajos que los de Escribano-Aparicio y cols. (1999), aunque la puntuación promedio es muy semejante (24 frente a 24,37) (véase Tabla 11 en comparación con Tabla 2).

Por lo que se refiere al MEC, tal y como puede apreciarse en la tabla 12, las puntuaciones también disminuyen según se va incrementando la edad y disminuyendo el nivel de escolaridad. La diferencia en función de la edad es de 14,05 desde los sujetos en el rango de 50-55 a los mayores de 85; la mayor caída se aprecia, precisamente, entre los sujetos clasificados en el

Tabla 12
PUNTUACIONES PROMEDIO EN EL MEC SEGÚN LA EDAD Y LA EDUCACIÓN

Años Escolar.	Años								Total
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	
No sabe leer		21	25	23	21	11	17	13	20,35
Sin estudios	27	29	29	28	25	24	29	15	26,77
Primarios	34	31	32	30	26	28	28	19	30,5
Secundarios	32	31	30	30	31	29	28	30	30,9
Universitarios	33	34	34	29	34	28	—	—	33,13
Total	32,25	30,22	30,52	28,8	26,85	25,47	26	18,2	29,1

Tabla 13
PUNTUACIONES PROMEDIO EN EL SPMSQ SEGÚN LA EDAD Y EL NIVEL DE EDUCACIÓN
(muestra residencias)

Años Escolar.	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
No sabe leer	5	7,1	7,7	7,1	8,3	7,1
Sin estudios	8,7	8,8	8,8	8,7	9,6	8,6
Primarios	9,5	9,5	9,3	9	9,3	9,4
Secundarios	9,4	9,7	9,7	9,8	9,7	9,5
Universitarios	10	10	9,7	9,9	-	9,8
Total	8,8	9	8,9	8,7	8,6	8,8

rango de 80-84 a los mayores de 85 (de casi ocho puntos). Por lo que se refiere a la escolaridad, un hecho a resaltar es que no contamos con ningún sujeto analfabeto en el rango de edad de 50-54 y tampoco con personas de alta educación entre los dos grupos mayores. Contrariamente a lo que ocurre en el MMSE, el MEC parece producir un efecto significativo contrario, ya que aumenta las diferencias debidas a la edad —pasando de 32,25 en el grupo de edad de 50-54 a 18,2 a la edad de más de 85 años (14,05 puntos)— mientras que las debidas a la educación se matizan, pues esta diferencia es de 12,78 puntos entre los que no saben leer (20,35) y los universitarios (33,13).

Si se comparan nuestros resultados (Tablas 12 y 3) con los de Lobo y cols. (1999), nos encontramos —al tratar de realizar comparaciones asimilando categorías de educación— que nuestros resultados son sensiblemente superiores a los de Lobo. Así, nuestra puntua-

ción promedio es de 2,8 por encima de la de Lobo y eso ocurre en todas las categorías de edad, lo cual no puede ser justificado por el hecho de que Lobo tenga sujetos con más bajos estudios que los nuestros ya que Lobo y cols. no informan tener sujetos analfabetos y nosotros sí.

En las tablas 13 y 14 podemos examinar lo que ocurre según la edad y la educación en la puntuación del SPMSQ en sujetos que viven en residencias y aquellos que lo hacen en sus domicilios. En primer lugar, hay que enfatizar que existe muy baja variabilidad (lógicamente, la prueba brinda un máximo de diez puntos), pero aún así las puntuaciones disminuyen (se trata de número de aciertos) en función de la edad y de la educación. En el caso de las personas que viven en sus domicilios, las diferencias relativas a la edad son mayores (en 1,3) que las diferencias debidas a la educación (0,9). Lo contrario ocurre en las residencias, en las que existe una enorme

Tabla 14
PUNTUACIONES PROMEDIO EN EL SPMSQ SEGÚN LA EDAD Y EL NIVEL DE EDUCACIÓN
(muestra domicilios)

Años Escolar.	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
No sabe leer	9,1	8,7	8,5	8,1	7,3	8,4
Sin estudios	9,5	9,3	9,2	8,6	8,2	9,2
Primarios	9,7	9,6	9,5	9,3	8,8	9,5
Secundarios	9,8	9,7	9,6	9,3	8,9	9,6
Universitarios	9,9	9,7	9,7	9,6	9,7	9,7
Total	9,6	9,4	9,2	8,8	8,3	9,3

consistencia en las puntuaciones obtenidas en las distintas edades (0,2 desde los sujetos entre 65 y 69 años y los mayores de 85), mientras que se da un promedio de más de 2,7 puntos en los sujetos universitarios respecto a los que no saben leer y escribir. Ello expresa la homogeneidad que se da en los sujetos que habitan en residencias en comparación con los que lo hacen en la comunidad.

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en muestras norteamericanas en función de distintos niveles de educación (Tablas 13 y 4), podemos apreciar una gran semejanza, por lo que los baremos propuestos por Pfeiffer parecen adecuados a la población española; por supuesto, corrigiendo ésta en función de la educación como así está, por otra parte, prescrito.

Una de las formas de evaluar la fiabilidad de una prueba que contiene una serie de elementos en «agregado» es examinando hasta qué punto los distintos elementos

son consistentes entre sí. Además, la consistencia interna nos permite averiguar si eliminando uno de esos elementos se puede incrementar o disminuir la consistencia entre ellos. En la tabla 15 encontramos los índices de fiabilidad Alpha de cada uno de los instrumentos utilizados. Prueba más fiable es el MEC de Lobo y cols., con un Alpha de 0,81; por el contrario, la prueba menos fiable es el MMSE en su versión original, con un Alpha de 0,58. El SPMSQ presenta índices de fiabilidad intermedios de 0,67 (en la muestra domiciliaria) y 0,75 (en la muestra residencial). Si examinamos Alpha, si cada uno de los ítems es eliminado nos encontramos que si en el MMSE el ítem 12 (restar de siete en siete) es eliminado el valor de la consistencia aumenta. Hemos de recordar que es ése el ítem de mayor índice de dificultad. Por lo que se refiere al MEC, si eliminamos el ítem 14 (nombrar el bolígrafo), la consistencia aumenta a su máximo expone, lo cual es coherente con que

Tabla 15
**FIABILIDAD (Alpha de Cronbach) DEL MMSE DE FOLSTEIN,
 EL MEC DE LOBO Y COLS. Y EL SPMSQ DE PFEIFFER**

Ítems	MMSE	MEC	SPMSQ (domicilio)	SPSMQ (residencia)
	α sin el ítem	α sin el ítem	α sin el ítem	α sin el ítem
01	0,57	0,77	0,63	0,72
02	0,57	0,76	0,66	0,74
03	0,58	0,76	0,65	0,72
04	0,57	0,76	0,65	0,72
05	0,58	0,76	0,65	0,73
06	0,58	0,76	0,64	0,74
07	0,58	0,76	0,61	0,72
08	0,58	0,76	0,65	0,72
09	0,57	0,76	0,66	0,73
10		0,76	0,64	0,73
11	0,57	0,76		
12	0,64	0,76		
13	0,55	0,76		
14	0,59	0,81		
15	0,59	0,74		
16	0,56	0,76		
17	0,58	0,75		
18	0,58	0,75		
19	0,57	0,77		
20	0,56	0,76		
21	0,57	0,76		
22	0,56	0,76		
23		0,76		
24		0,76		
25		0,76		
26		0,75		
27		0,75		
28		0,75		
Alpha total	0,58	0,81	0,67	0,75

ese ítem ha sido el más fácil de ese instrumento.

Pero las pruebas empíricas sobre la validez de un instrumento no sólo descansan sobre su valor diagnóstico; algunos instrumentos (como los que nos ocupan) tienen una base racional con la que se han construido. Así, los distintos autores han elaborado cada uno de sus elementos en la suposición de que

evalúan funciones psicológicas que se suponen alteradas cuando se produce un deterioro de las funciones cognitivas. Así, por ejemplo, Folstein, Lobo y Pfeiffer han supuesto que están evaluando orientación temporoespacial como función distinta de codificación, recuerdo, cálculo o atención. Si esto fuera así, ello podría ser refrendado mediante procedimientos matemáticos a

través de los cuáles examinar la estructura conceptual del conjunto de elementos constituyentes de un determinado test o instrumento. Esta es la razón por la que hemos examinado las puntuaciones procedentes de nuestros tres exámenes del estado mental mediante el análisis factorial (concretamente, componentes principales con rotación Varimax) en la suposición de que íbamos a contrastar la estructura teórica que los autores han supuesto subyace a esos instrumentos.

En la tabla 16 se presentan los factores obtenidos mediante el análisis de componentes principales (rotación Varimax) del MMSE. En él podemos apreciar que se obtienen tres factores que permiten explicar el 47% de la varianza total. El primer factor (el más potente, con el que se explica el

25,442% de la varianza) agrupa a los elementos que tienen que ver con ejecuciones (como doblar el papel, ponerlo en el suelo, etc.), por lo que lo hemos llamado «ejecución». El segundo factor explica el 11,627% de la varianza total y en él saturan todo un conjunto de elementos de escasa significación cognitiva —y que hemos denominado «varios»—, ya que se entremezclan aquellos ítems que tienen que ver con orientación temporoespacial con aquellos otros que evalúan memoria, repetición, lenguaje, etc. Finalmente, el tercer factor explica el 10,181% de la varianza y en él saturan dos elementos que evalúan y hemos bautizado «nombrar». Queda claro que a través del análisis factorial no se replica la existencia de las funciones cognitivas que supuestamente evalúa en MMSE.

Tabla 16
**ANÁLISIS FACTORIAL (componentes principales, rotación Varimax)
 DEL MMSE DE FOLSTEIN**

Ítems	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Orientación	07	589	03
Serie de 7 elementos o «mundo» al revés	051	590	03
Recordar las tres palabras memorizadas con anterioridad	16	538	09
Nombrar lápiz	-01	-017	771
Nombrar reloj	-01	-01	827
Repetir la frase «.....»	243	573	06
Coja un papel con la mano derecha	830	136	-06
Dóblelo por la mitad	919	122	-01
Póngalo en el suelo	845	142	-06
Cierre los ojos	374	516	-04
Escriba una frase	004	463	-126
Copie este dibujo	07	547	04
% de varianza explicada	19.134	17.910	10.203
Autovalor	3.308	1.511	1.324

Tabla 17
ANÁLISIS FACTORIAL (componentes principales, rotación Varimax)
DEL MME

Ítems	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Orientación	874	313	08
Repita peseta	679	-06	128
Repita caballo	750	313	08
Repita manzana	745	-002	06
Restar de 3 en 3	618	350	-04
Repetir números hacia atrás	636	299	05
Decir manzana	237	133	826
Decir caballo	151	09	819
Decir peseta	187	09	805
Nombrar lápiz	08	-01	-06
Nombrar reloj	03	03	-06
Repetir la frase «.....»	174	622	-03
¿Qué son el rojo y el verde?	388	167	242
¿Qué son un perro y un gato?	303	281	135
Coja un papel con la mano derecha	-01	608	367
Dóblelo por la mitad	-06	783	193
Póngalo en el suelo	-07	797	134
Cierre los ojos	330	607	07
Escriba una frase	441	332	-08
Copie este dibujo	300	458	-148
% de varianza explicada	19,64	15,79	11,78
Autovalor	3,93	3,15	2,35

Como podemos ver en la tabla 17, algo semejante ocurre con el MEC, aunque en este caso hemos forzado a tres la factorización. Esos tres factores repiten los hallados en el MMSE. Encontramos un primer factor que explica el 26,5% de la varianza total que está saturado por una mezcla de elementos muy semejante al factor 2 del MMSE y al que hemos denominado «varios»; en él saturan elementos que evalúan la formación de conceptos verbales, la memoria de trabajo junto con la simple tarea de repetir un nombre. El segundo factor, que explica el 11,319% de la varianza, tiene más significado

psicológico ya que está saturado por elementos que evalúan ejecución motora y es coincidente con el factor 1 del MMSE, bautizado como «ejecución». Finalmente, el tercer factor explica el 9,4% de la varianza total, estando saturado por elementos que evalúan la capacidad de «nombrar» y, por tanto, son coincidentes con el factor 3 del análisis factorial realizado con las puntuaciones del MMSE.

Por lo que se refiere a los análisis factoriales ejecutados con las puntuaciones del SPMSQ (administrados en el domicilio o en residencias de ancianos), se presentan en las tablas 18 y 19. En ambas

Tabla 18
ANÁLISIS FACTORIAL DEL SPMSQ,
MUESTRA DOMICILIO
(componentes principales,
rotación Varimax)

	Factor 1	Factor 2
Día y fecha de hoy	194	578
Nombre de la ciudad o pueblo	736	08
Nombre del barrio	620	115
Señas del domicilio	673	09
Nombre del Rey	378	399
Nombre del pte. Gobierno	363	479
Anterior pte. Gobierno	03	791
Color de la bandera española	36	31
Apellido de su madre	628	08
Restar 3 de 20 hasta el final	03	780
% de varianza explicada	29,55	13,6
Autovalor	2,95	1,35

muestras aparece una factorización de dos factores muy semejante en ambas muestras. El primero de ellos explica el 29,55% de la varianza en la muestra del domicilio y el 34,5% en la muestra en residencias, que está saturado por cuatro elementos que evalúan orientación básica temporoespacial. El segundo factor explica el 13,6% de la varianza en la muestra del domicilio y el 12,8% en la muestra en residencias, estando saturado por aquellos elementos, esencialmente conocimientos (o memoria a largo plazo), como, por ejemplo, nombre del Rey de España y del presidente del Gobierno, con la sola excepción del día y la fecha de hoy que, siendo un elemento de orientación temporal, no aparece correctamente ubicado.

Tabla 19
ANÁLISIS FACTORIAL DEL SPMSQ,
MUESTRA RESIDENCIA
(componentes principales,
rotación Varimax)

	Factor 1	Factor 2
Día y fecha de hoy	318	588
Nombre de la ciudad o pueblo	671	104
Nombre del barrio	832	139
Señas del domicilio	784	192
Nombre del Rey	295	491
Nombre del pte. Gobierno	212	438
Anterior pte. Gobierno	02	782
Color de la bandera española	279	514
Apellido de su madre	562	273
Restar 3 de 20 hasta el final	01	744
% de varianza explicada	34,5	12,8
Autovalor	3,45	1,28

Hasta aquí hemos comparado las influencias de la edad y de la educación en las puntuaciones del MMSE, el MEC y el SPMSQ; sin embargo, no hemos analizado hasta qué punto las diferencias debidas a esas y otras condiciones socioeconómicas influyen significativamente en las puntuaciones de esos exámenes del estado mental. En la tabla 20 se presentan los análisis de varianza (estadístico F y probabilidad) de las puntuaciones promedio de los tres instrumentos utilizados. La mayor parte de las condiciones socioeconómicas (género, edad, educación y posición social) ejercen un papel significativo en las puntuaciones de nuestros tres instrumentos, siendo el género el que ejerce un menor papel, que inclu-

Tabla 20
ANOVA DE LAS PUNTUACIONES TOTALES DEL MMSE, EL MEC Y EL SPMSQ EN FUNCIÓN DEL GÉNERO, LA EDAD, EL NIVEL DE EDUCACIÓN Y LA CLASE SOCIAL DEL ENTREVISTADO

	Total	Género		P<	F	Edad								P<	F	
		Varón	Mujer			50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 o +			
MMSE de Folstein	N	147	183			62	59	65	59	35	29	17	4			
	dt	3,68	3,68			3,13	3,33	3,14	3,33	3,88	4,59	4,99	2,38			
	M	24,6	23,5	0,001	6,64	25,25	23,85	24,76	23,85	23,07	22	21,05	20,5	0	5,92	
MEC de Lobo	N	4,78	5,32			55	58	48	50	39	34	10	5			
	dt	30,5	28	0	17,72	3,33	4,39	3,92	4,04	5,41	6	6,46	7,2			
	M	29,1	333			32,25	30,22	30,52	28,8	26,85	25,47	26	18,2	0	14	
SPMSQ (residencias)	N	1,63	1,55			72	72	96	2,02	1,44	1,53	1,57	1,69			
	dt	8,84	8,85	0,82	0,05	1,463	8,79	9,01	8,96	8,77	8,54	507	257			
	M	4,275	1,748			0,81	0,81	1,08	1,17	1,56	1,89	1,89	1,89	0,55	0,75	
SPMSQ (domicilios)	N	1,2	1,1			9,57	9,57	9,38	9,38	9,38	9,26	8,79	8,29			
	dt	9,48	9,15	0	75,26											
	M	9,29												0	96,15	
	Total	No sabe leer	Sin estudios	Primarios	Secundarios	Universitarios	Educación								P<	F
MMSE de Folstein	N	15	113	100	83	18	7	149	116	48	190	125	69			
	dt	4,6	3,38	3,12	2,71	2,3	1,38	3,1	3,78	3,1	3,1	3,78	4,3			
	M	17	22	24,7	25,5	27,1	25	24,6	23,9	23,9	24,6	23,9	22,7	0,003	4,12	
MEC de Lobo	N	17	88	106	72	16	8	145	107	145	107	28	6			
	dt	5,59	5,38	3,98	3,57	2,22	5,34	3,95	5,15	3,95	5,15	28,9	25,25			
	M	29,1	20,35	30,52	30,96	33,13	30,4	30,32	28,9	30,32	28,9	25,25	10,67	0	10,67	
SPMSQ (residencias)	N	32	263	104	62	41	48	48	48	48	190	125	69			
	dt	2,24	1,5	1,08	0,95	0,42	0,31	0,98	1,36	0,98	0,98	1,36	1,95			
	M	8,91	7,06	9,37	9,55	9,85	9,89	9,46	8,85	8,85	7,69	7,69	28,4	0	28,4	
SPMSQ (domicilio)	N	324	2,293	1,187	293	157	149	2,034	1,166	655	655	655	1,42			
	dt	1,21	1,57	1,01	0,79	0,69	1,13	1,15	1,13	1,15	1,13	1,42	12,17			
	M	9,28	9,19	9,55	9,63	9,75	9,4	9,39	9,14	9,14	9,14	9,11	0	0	12,17	

so es inapreciable en el SPMSQ cuando es administrado a personas que habitan en residencias. El segundo factor relevante es la edad, aunque no ejerce un papel significativo en el SPMSQ administrado en residencias. La variable de mayor influencia es sin duda la educación y, a continuación, la posición social (como combinado de la educación, la profesión y otras variables sociodemográficas; ver Díez Nicolás, 1966). Una vez más se comprueba que son variables sociales (educación y posición social) y no tanto las biológicas (edad y género) las que mayor influencia ejercen sobre el estado mental, por lo cual siempre habrá que tenerlas en cuenta como variables correctoras a la hora de utilizar instrumentos de discriminación en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

CONCLUSIONES Y RETOS

Respecto del MMSE de Folstein y cols.

En el MMSE, en su versión original, no parece ser recomendable utilizar el punto de corte propuesto originalmente por el autor, de 23/24, ya que éste deja a más de 1/3 (37,3% de casos) de la población mayor de 50 años que viven en la comunidad con sospecha de contar con un deterioro de sus

funciones cognitivas y padecer un proceso de demencia. Mucho más acorde con nuestros datos es el punto de corte propuesto por Escribano y cols. (1999) de 19/20 para la muestra total, aunque el propuesto por estos autores, 23/24, para sujetos que han cursado más de estudios primarios vuelve a ser excesivamente alto para sujetos sin bachillerato o sin estudios universitarios.

Con base en el estudio sobre dificultad de sus elementos ha de enfatizarse una incorrecta distribución, ya que existen elementos muy difíciles o muy fáciles y, seguramente por ello, la educación ejerce un papel muy importante en sus puntuaciones a costa de los muy difíciles.

Por otra parte, su nivel de fiabilidad (en el sentido de consistencia interna) es muy bajo ($\text{Alpha}=0,58$). Su estructura interna se compone de tres factores que explican el 47% de la varianza total. Su significación psicológica no es coincidente con las funciones que se pretenden medir; el primer y tercer factor —respectivamente— corresponden a tareas de «ejecución» y de «nombrar» objetos, mientras que el segundo factor aglutina la mayor parte de los elementos («varios»). Finalmente, todas las variables sociodemográficas utilizadas ejercen un papel significativo sobre este instrumento de evaluación del estado mental.

Respecto del MEC de Lobo y cols.

El MEC presenta una distribución mucho más ponderada que el MMSE de Folstein y cols. por dos razones esenciales: incrementa el número de tareas que, además, se mantienen en un nivel de dificultad intermedio y, con ellas, aumenta el puntaje de la prueba en cinco puntos.

Un punto de corte de 23-24 deja al 85,5% de los sujetos de una muestra representativa de población española mayor de 50 años como población «intacta», lo cual resulta próximo a lo que ocurre en la versión original de Folstein con el punto de corte de 19-20 (propuesto por Escribano y cols., 1999).

La dificultad de los elementos pone de relieve que existen una mayor variabilidad y grado medio de dificultad en los elementos añadidos por Lobo, lo cual mejora la versión original de Folstein con una mejor distribución de los elementos.

La fiabilidad de la prueba es francamente alta ($\text{Alpha}=0,81$). La estructura factorial repite lo que ocurre al MMSE de Folstein en el sentido de no replicar la estructura que supuestamente evalúa. En realidad, la mayor parte de los elementos que evalúan muy distintas funciones psicológicas saturan en un mismo factor que hemos bautizado como «varios» y encontramos dos

factores en los que saturan tareas de «ejecución» y de «nombrar».

Lo mismo que ocurre al MMSE en versión original de Folstein, las variables sociodemográficas edad, educación, posición social y, en menor medida, género influyen significativamente en las puntuaciones del MEC. Así pues, la ponderación de estas variables se hace necesaria a la hora de utilizar este instrumento para tomar decisiones diagnósticas.

Respecto del SPMSQ de Pfeiffer (1975)

El punto de corte establecido por Pfeiffer (dos errores) para la población general deja al 20% de población con potencial demencia. Permitiendo a los sujetos que son iletrados o no tienen estudios un error más se logra conseguir un adecuado punto de corte para la población general. La muestra en residencias aparece con casi un punto de diferencia con las muestras de la comunidad.

Existe muy escasa variabilidad en la dificultad de los ítems; la mayor parte de ellos son muy sencillos; tan sólo dos elementos tienen un índice de dificultad intermedio (restar 3 de 20 hasta el final y el nombre del anterior presidente del Gobierno).

La fiabilidad (en el sentido de consistencia interna) es medianamente alta (0,67 en la muestra del

domicilio y 0,75 en residencias). Por lo que se refiere a la estructura factorial, los dos factores hallados —que se replican en ambas muestras— no se ajustan a las distintas funciones que, teóricamente, evalúa el SPMSQ. Los resultados hacen pensar que se trata más bien de una estructura monofactorial que es explicada por el conjunto de los elementos (finalmente la mayoría se refieren a «conocimientos») de la prueba.

Las puntuaciones del SPMSQ utilizado en las residencias difieren significativamente en función de la edad, la educación, la posición social y el género. No ocurre así con las puntuaciones que proceden de personas que viven en residencias; en este caso, no aparecen diferencias significativas debidas al género ni a la edad debido, seguramente, a que la población institucionalizada es mucho más homogénea que la que vive en sus domicilios, pero sí existen diferencias por lo que se refiere a las variables sociodemográficas educación y posición social, por lo que en ese contexto las variables sociales tienen un mayor peso que las biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- APA. «Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive decline». *American Psychologist*, 1998; 53: 1.298-1.303.
- Bermejo F, Morales JM, Valerga C, Del Ser T, Artolazábal J, Gabriel R. «Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio en ancianos residentes en la comunidad». *Medicina Clínica*, 1999; 112: 330-334.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. «Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level». *Journal of the American Medical Association*, 1993; 269: 2.386-2.391.
- Dalton JE, Pederson SL, Blom BE, Holmes NR. «Diagnostic errors using the short portable mental status questionnaire with a mixed clinical population». *Journal of Gerontology*, 1987; 42: 512-514.
- Díez Nicolás J. «Posición Social y Opinión Pública». *Anales de Sociología*, 1996; 2.
- Díez Nicolás J. «Los mayores en la Comunidad de Madrid». Madrid: Caja de Madrid, 1996.
- Escribano-Aparicio MV, Pérez-Dively M, García-García FJ, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, Martín-Correa E, Sánchez-Ayala MI. «Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo». *Rev Esp de Geriatría y Gerontología*, 1999; 34: 319-326.
- Fernández-Ballesteros R. «La demanda de servicios sociales por la población mayor». En: Díez Nicolás J (dir.). *Los mayores en la Comunidad de Madrid*. Madrid: Caja de Madrid, 1996.
- Fernández-Ballesteros R, Izal M, Montorio I, Díaz P, González JL. «Evaluación e intervención psicológica en la vejez». Barcelona: Martínez Roca, 1992.
- Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD, Maciá A. «Calidad de vida en la vejez en distintos contextos». Madrid: Inerser, 1996.
- Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD. «Evaluación en la vejez: algunos instrumentos». *Clinica y Salud*, 1999; 10: 245-286.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». *J Psychiat Res*, 1975; 12: 189-198.

- Foster JR, Sclan S, Welkowitz J, Boksay I, Seeland I. «Psychiatric assessment in the early diagnosis of Alzheimer's dementia». *Archives of Neurology*, 1988; 47: 229-233.
- Lobo A, Folstein MF, Abeloff MD. «Incidencia y prevalencia y detección de la morbilidad psiquiátrica en un hospital oncológico». *Folia Neuropsiquiátrica*, 1979; 14: 260-269.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Gzempp PG (eds.). «El estudio de Zaragoza». *Demencia y depresión en la población geriátrica*. Barcelona: Masson, 1997.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Dá JL, De la Cámara C, Ventura T, Morales F, Pascual LF, Montañés JA, Aznar S. «Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica». *Med Clin*, 1999; 112: 767-774.
- Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larumbe J, Muruzabal J, Martínez-González MA y cols. «Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona». *Neurología*, 1998; 13: 111-119.
- Pfeiffer E. «A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients». *J Am Geriatrics Society*, 1975; 23: 433-441.
- Taussig IM, Mack WJ, Henderson VW. «Concurrent validity of Spanish-language versions of the Mini-Mental State Examination, Mental Status Questionnaire, Information-Concentration Test, and Orientation-Memory-Concentration test: Alzheimer's disease patients and non-demented elderly comparison subjects». *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1996; 2: 286-298.
- Teng EL, Chiu HC, Schneider LS, Metzger LE. «Alzheimer's dementia: Performance on the Mini-Mental State Examination».

Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1987; 40: 96-100.

Tombaugh TN, McIntyre NJ. «The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review». *J American Geriatric Association*, 1992; 40: 922-935.

Tombaugh TN, McDowell I, Krisjansson B, Hubley AM. «Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): A psychometric comparison and normative data». *Psychological Assessment*, 1996; 8: 48-59.

Apéndice 1

EXÁMENES DEL ESTADO MENTAL Y ESCALAS DE APRECIACIÓN

Título y referencia	Áreas evaluadas	Garantías psicométricas
Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)	<ul style="list-style-type: none"> - Atención - Iniciación y perseveración - Construcción - Conceptualización - Memoria 	<ul style="list-style-type: none"> - Test-retest 0,97 - Dos mitades 0,9 - Correlaciones con WAIS CI 0,75 - Correlaciones con diagnóstico clínico
Blessed Dementia Scale (BDS)	50 ítems <ul style="list-style-type: none"> - Memoria - Información 	<ul style="list-style-type: none"> - Asociación con número de placas seniles - Correlaciones con DAFS (Direct Assessment of Functional States)
Cognitive Behavior Rating Scale (CBRS)	116 ítems <ul style="list-style-type: none"> - Lenguaje - Agitación - Rutina - Depresión - Déficit cognitivos - Memoria - Demencia - Apraxia - Documentación 	<ul style="list-style-type: none"> - Test-retest 0,61 a 0,94 - Consistencia interna 0,78 a 0,92 - Validez concurrente
Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)	21 ítems <ul style="list-style-type: none"> - Memoria - Orientación - Disfagia - Dispraxia 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiabilidad interjueces 0,9 y 0,99 - Test-retest 52,97 - Correlaciones con la Sandor Clinical Assessment Geriatric Scale
Mental Status Questionnaire (MSQ)	10 ítems <ul style="list-style-type: none"> - Orientación - Información 	<ul style="list-style-type: none"> - Consistencia interna entre 0,8 y 0,84 - Test-retest 0,8-0,78 - Correlaciones significativas con diagnóstico médico y síndrome cerebral
Mini-Mental State Examination (MMSE)	11 ítems <ul style="list-style-type: none"> - Orientación - Nombrar - Atención - Cálculo - Memoria - Lenguaje motor 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiabilidad test-retest 24 horas: 0,8 En dos días: 0,78 - Altas correlaciones con WAIS

Apéndice 1 (continuación)
EXÁMENES DEL ESTADO MENTAL Y ESCALAS DE APRECIACIÓN

Título y referencia	Áreas evaluadas	Garantías psicométricas
Philadelphia Geriatric Center (PGC) – Mental Status Questionnaire y derivados de Lawton	35 ítems – Orientación – Memoria – Información – Reconocimiento	– Validez aparente
Memory and Information Test (MIT) de Kay	11 preguntas con 7 ítems – Orientación – Memoria	– Puntuaciones de 12 y 13 días discriminan entre demencia y no demencia – Correlaciones con las tasas de mortalidad en los cuatro años siguientes
Geriatric Interpersonal Evaluation Scale (GIES)	16 preguntas – Orientación – Ordenar – Dibujar – Memoria – Información – Comprensión verbal – Operaciones aritméticas – Significado verbal – Reconocimiento dibujos	– Fiabilidad dos mitades 0,93 – Correlaciones GIES con la Geriatric Rating Scale
Set Test de Isaacs y Kenning	– Nombrar objetos: animales, colores, etcétera	– Normas – Correlaciones altas entre puntuaciones
VIRO Orientation Scale	8 ítems – Nombrar – Orientación – Memoria	– Consistencia interna en torno a 0,7
Mental Status Questionnaire (MSQ)	10 ítems – Orientación – Información	– Consistencia interna: 0,8-0,84 – Test-retest: 0,78-0,8 – Correlaciones significativas con diagnóstico médico

Apéndice 2
MINI-MENTAL STATE EN SUS VERSIONES DE FOLSTEIN Y COLS. (1975)
Y LOBO Y COLS. (1977) Y SPMSQ DE PFEIFFER

Mini-Mental State (Folstein y cols.)	Mini-Mental State (Lobo y cols.)	Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Pfeiffer y cols.)
1. Orientación (10 puntos) a) ¿En qué año, estación, fecha, día y mes estamos? (5) b) ¿Dónde estamos, Estado (país) ¹ , provincia, pueblo/ciudad, hospital/residencia, piso? (5)	1. Orientación (10 puntos) a) Dígame el día...fecha..... mes..... estación..... año..... (5) b) Dígame dónde estamos..... Planta..... Ciudad..... Prov. Nación..... (5)	1. Orientación a) ¿Cuál es la fecha de hoy? (1) b) ¿Qué día de la semana es hoy? (1) c) ¿Cuál es el nombre de este sitio? (1) d) ¿Cuál es el número de teléfono? (1)
2. Registro (codificación) (3 puntos)² a) Nombrar tres objetos, uno por segundo: peseta, caballo, manzana (un punto por objeto recordado). Repítanse hasta que los recuerde. Anotar número de ensayos y elementos codificados	2. Fijación (codificación) (3 puntos) a) Repita estas tres palabras: peseta, caballo, manzana. Repetirlas hasta que las aprenda	2. Conocimiento de sí mismo/a a) ¿Qué edad tiene? (1) b) ¿Dónde ha nacido? (1) c) ¿Cuál es el nombre de su madre? (1)
3. Atención y cálculo (5 puntos)³ a) Serie de 7 elementos. Finalizar después de 5 respuestas (5) b) Alternativamente, deletrear «mundo» al revés (odnum)	3. Concentración y cálculo (3 puntos) a) Si tiene 30 ptas. y me va dando de 3 en 3, ¿cuántas le van quedando? (5) b) Repita estos números: 5-9-2 (hasta que los aprenda). Ahora repítalos hacia atrás (3) ⁴	3. Atención y cálculo (1 punto) a) Restar 3 de 20 y seguir de 3 en 3 hasta el final
4. Recuerdo (3 puntos) a) Pregunte por los tres objetos repetidos anteriormente. Un punto por respuesta correcta (3)	4. Memoria (3 puntos) a) ¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (3)	4. Memoria a) ¿Cuál es el nombre del actual presidente del Gobierno español? (1) b) ¿Cuál es el nombre del anterior presidente del Gobierno? (1)

Apéndice 2 (continuación)

**MINI-MENTAL STATE EN SUS VERSIONES DE FOLSTEIN Y COLS. (1975)
Y LOBO Y COLS. (1977) Y SPMSQ DE PFEIFFER**

Mini-Mental State (Folstein y cols.)	Mini-Mental State (Lobo y cols.)	Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Pfeiffer y cols.)
<p>5. Lenguaje (9 puntos)</p> <p>a) Nombrar un lápiz y un reloj (2)</p> <p>b) Repetir la siguiente frase: «Ni sí, ni no, ni pero» (1)</p> <p>c) Seguir una orden de tres etapas: «Coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo» (3)</p> <p>Repetir y obedecer lo siguiente: «Cierre los ojos» (1) «Escriba una frase» (1) «Copie este dibujo» (1)</p> <p>Puntos de corte: 23/24 (Folstein y cols.) Escribano y cols., 1999: 19-20: Total 17/18: Analfabetos 20/21: Sin estudios 23/24: Estudios primarios</p>	<p>5. Lenguaje y construcción (11 puntos)</p> <p>a) Mostrar un bolígrafo: ¿Qué es esto? Repetirlo con un reloj (2)</p> <p>b) Repetir la frase: «En un trigal había cinco perros» (1)</p> <p>c) Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad? ¿Qué son el rojo y el verde? ¿Qué son un perro y un gato? (2) «Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo encima de la mesa» (3)</p> <p>Lea esto y haga lo que dice: «Cierre los ojos» (1) «Escriba una frase» (1) «Copie este dibujo» (1)</p> <p>Puntos de corte: 23/24 (Lobo y cols., 1979)</p>	<p>Puntos de corte: 0-2: Intacto 3-4: Deterioro leve 5-7: Deterioro moderado 8-10: Deterioro severo</p> <p>Permitir un error más si el sujeto sólo tiene estudios primarios o pertenece a grupos segregados. Permitir un error menos si el sujeto tiene una educación de grado medio o superior</p>

¹ En una de las primeras traducciones/impressiones de este instrumento ha sido traducido «county» (traducción literal «condado», adaptación semántica «provincia») por «país», pudiéndose confundir «Estado» (en su sentido sociopolítico) por «país» o «nación».

² El término utilizado por Folstein y cols. es el de «registro» que Lobo y cols. traducen por el de «fijación». Ambos términos en desuso en psicología cognitiva, sustituidos por el de «codificación».

³ Las tareas de cálculo que aquí se presentan están evaluando «memoria de trabajo» y en este mismo sentido deletrear una palabra al revés también evaluaría este proceso.

⁴ Series de dígitos a la inversa es una típica tarea de memoria de trabajo.

El Perfil del Cuidador del enfermo de Alzheimer

Lluís Tárraga Mestre, Juan Carlos Cejudo Bolívar

INTRODUCCIÓN

En poblaciones con tasas de esperanza de vida altas, como es el de la sociedad española, la prevalencia de enfermedades que cursan con demencia aumenta con la edad y alcanza sus máximas tasas entre los sujetos mayores de 85 años (McCann, Hebert, Bennett, Skul, Evans, 1997). Este dato suscita preocupaciones en cuanto a la repercusión física, social y económica en los familiares de estos enfermos y en su entorno familiar y social. A la par, se abren interrogantes sobre las estrategias sociales y sanitarias que deben desarrollarse para afrontar las nuevas condiciones y necesidades que se generan (Dunkin, Anderson-Hanley, 1998; Boada, 1999), así como la necesidad de aproximar el conocimiento científico a aquellas estrategias que son más pertinentes

y de las que se deriven mayores beneficios.

Las condiciones objetivas de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias afines, es decir los cambios e implicaciones de todo tipo que generan estas enfermedades, son percibidas como una carga (Grad, Sainbury, 1963) por los cuidadores, ya que el cuidado de un paciente con demencia suele recaer en una persona allegada al enfermo que asume el papel de cuidador principal (Morris, Britton, 1988) y que, como consecuencia, experimenta a menudo considerables dificultades, en términos de carga física, emocional y económica (Schacke, Zank, 1998), dificultades que se ven enormemente aumentadas por la condición de sus muchos años de edad y su disminuida autonomía.

Las enfermedades que cursan con demencia como la EA, la principal entre ellas, ostentan la singular

peculiaridad de implicar al cuidador en todos los aspectos de la vida relacionados con el paciente y, además, de transformar su propia vida en la dirección del cuidado al enfermo (Teri, 1997), hasta ser completamente absorbido por él.

Debido al incesante incremento del número de personas que desarrollarán estas enfermedades, cuyas razones han sido expuestas ampliamente en otros capítulos de esta obra, y a la igualmente esperada reducción del número de potenciales cuidadores, ocasionada por los cambios culturales demográficos y laborales de las sociedades actuales (Vera y Boada, 1994), el estudio de la carga de los cuidadores de las enfermedades demenciales debe pasar primero por el estudio de los llamados cuidadores. Este enfoque facilitará una mejor comprensión y análisis de sus necesidades para permitir, luego, el tomar decisiones racionales, basadas en la realidad social respecto a la redistribución de recursos y la provisión de una calidad de atención tan adecuada como necesaria y, en la actualidad, enormemente deficitaria.

¹ *Cargas afectivas y económicas de los cuidadores informales derivadas de la Enfermedad de Alzheimer. Análisis de la sobrecarga de los cuidadores informales del enfermo de Alzheimer.* Estudio realizado gracias al soporte económico de Laboratorios SAT, cuya comunicación mereció el premio IMSERSO 1999 «a la mejor comunicación de contenido social» presentada en la XIX reunión de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología.

De los diversos estudios realizados para analizar la repercusión de enfermedades que cursan con demencia sobre los llamados cuidadores informales se derivan datos sobre el perfil del cuidador en nuestro medio (Gómez-Busto, Ruiz de Alegría, Martín, San Jorge, Letona, 1999). Tomando como base el estudio de Tárraga y colaboradores (Tárraga, Cejudo, Anglés, Cañabate y Boada, 2000)¹, realizado en nuestro medio, con 100 familias de enfermos con demencia, se puede disponer de un primer cuerpo de conocimiento de cómo son los cuidadores, sus familias y el entorno social que se da actualmente en esta sociedad. Estas familias han sido seleccionadas de entre los pacientes beneficiarios del régimen de sanidad pública (Servicio Catalán de la Salud), que fueron diagnosticados de EA en la Unidad de Diagnóstico de los Trastornos Cognitivos y de la Conducta, que tiene concertada la Fundación ACE, de Barcelona, con el Servicio Catalán de la Salud del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña.

CARACTERÍSTICAS SOCIDEMOGRÁFICAS DE LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER EVALUADOS

Los 100 pacientes fueron diagnosticados con diagnóstico de EA probable, según los criterios del

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA). Atendiendo la descripción de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer, se observa que el 63% son mujeres y el 37% son hombres, de los que el 50% corresponde al grupo etario de 76 y 85 años; el 26%, entre 66 y 75; más de 85 años, el 16% y entre 50 y 65, el 7% restante. Lo que da una media de 77,8 años ($\pm 7,7$), no apreciándose diferencias significativas entre la edad de los hombres y de las mujeres.

Sí que existen diferencias entre sexos, si se analiza tanto su escolaridad como la actividad laboral desarrollada. La escolaridad media de la muestra es de 6,46 ($\pm 4,66$) años de educación formal, viéndose disminuida por la escasa escolaridad de un grupo de mujeres, que son o analfabetas o analfabetas funcionales. Asimismo, el 31,7% de las mujeres desempeñaron únicamente tareas del hogar y el 46% ejercieron un trabajo no cualificado por el 35% de los hombres. Ejercieron como profesionales liberales, directores de empresa o empleados cualificados con estudios medios o superiores el 22,2 y el 59,5% de mujeres y hombres respectivamente.

Respecto al estado civil, 35 de los 37 hombres vivían con su pareja, los dos restantes eran viudos y

vivían con una hija; mientras que de las 63 mujeres, 33 vivían con su pareja, 21 eran viudas, seis permanecían solteras y tres separadas o divorciadas. El núcleo de convivencia constituido por dos personas es el de mayor porcentaje, el 52%, seguido del de tres, cuatro y cinco o más personas con el 18, 16 y 9% respectivamente. Hay que destacar que dos mujeres, a pesar de su enfermedad, vivían solas. El 57% es propietario o copropietario de la vivienda en que vive; el 23% vive en el domicilio de una hija, principalmente, u otro familiar y el 20% restante se aloja en pisos de alquiler.

Atendiendo al tipo de prestación que percibe el enfermo también aparecen grandes diferencias entre ambos géneros. Si bien, la mayoría de los hombres perciben pensión de jubilación contributiva, el 89%, sólo la tercera parte, 21 mujeres, están en igual situación; el 28,6% no tiene ningún tipo de pensión; el 15,9% percibe pensión no contributiva y el 11,1% pensión de viudedad.

La situación clínica del deterioro global del paciente se valoró mediante la Escala de Deterioro Global de Reisberg (Reisberg, Ferris, De León, Crook, 1982). El 38% muestra una demencia moderada; el 30% moderadamente grave; el 18% presenta demencia leve; el 9% se halla en un estadio inicial y sólo el 5% tiene demencia grave. El grado de deterioro es algo

más avanzado en las mujeres que en los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El grado de deterioro global guarda una gran correlación con el mantenimiento de las actividades de la vida diaria, sean estas instrumentales o básicas y, por tanto, con el grado de discapacidad y dependencia del cuidador informal.

El grado de alteración cognoscitiva fue evaluado mediante el Mini-Mental Status Examination (MMSE), (Folstein, 1975), de rango 0-30, desde capacidad cognoscitiva nula a carencia de alteración cognoscitiva, respectivamente, siendo la puntuación media obtenida por la muestra de 12,46 ($\pm 8,76$), en un rango de 0-29.

Las actividades de la vida diaria instrumentales fueron medidas mediante la Philadelphia Geriatric Center Instrumental Activities of Daily Living (PGC IADL), de rango 0-8, ésto es: de ausencia total de actividades a normalidad, respectivamente, en la que se obtuvo una puntuación media de 2,01 ($\pm 2,13$). La ayuda para las actividades básicas y adaptativas de la vida diaria, el grado de la discapacidad para la comunicación, los déficit sensoriales, dieta y control de medicación, así como problemas conductuales, tales como estado de confusión mental, falta de cooperación y estado de ánimo deprimido, fueron medidos mediante la escala Rapid Disability Rating Scale-2 (RDRS-2) (Linn, MW y Linn BS,

1982), de rango 18-72, de total autonomía a máxima dependencia, respectivamente, siendo la puntuación media obtenida por la muestra de 33,63 ($\pm 11,18$), en un rango de 19-67.

Las alteraciones conductuales se midieron con base a las puntuaciones obtenidas por el Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosemberg JL, Thomsom S, Carusi DA, Gornbein J, 1994), de rango 0-144, esto es, de ausencia de alteraciones de la conducta a numerosos, graves y frecuentes trastornos, respectivamente, la puntuación media obtenida por la muestra fue de 9,8 ($\pm 7,03$) en un rango de 19-67.

Finalmente, para la valoración del deterioro global del paciente se tomó como referencia la Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg, 1982), de rango 1-7, que parte de la ausencia de deterioro cognoscitivo a demencia en estado grave, respectivamente.

Los enfermos de la muestra no presentan alteraciones graves de conducta, si bien, como era de esperar, a medida que progresa la enfermedad también aumentan los trastornos conductuales. Las diferencias entre hombres y mujeres no son estadísticamente significativas.

En resumen, se puede definir que el prototipo de enfermo de Alzheimer corresponde al de una mujer de 78 años, con estudios primarios, de profesión no cualificada,

Tabla 1

ALGUNOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS ENFERMOS SEGÚN SEXO, EXPRESADOS EN PORCENTAJES, JUNTO AL CUADRO DE DETERIORO

	Edad	Grado de deterioro			Convive ¹		Estado Civil ¹		Tipo de presentación ¹			
	Media	Leve	Moder ²	Grave	Pareja	Hijo/a	Casado	Viudo	Nada	Viuda	PJC	PJNC
Varón: 37%	77,2	33%	59%	8%	95%	5%	95%	5%	0%	0%	89%	3%
Mujer: 63%	78	24%	73%	3%	49%	32%	52%	33%	29%	11%	33%	16%
Muestra: 100%	77,8	27%	68%	5%	66%	22%	68%	23%	18%	7%	54%	11%

Edad: expresada en media de años.

Grado de deterioro: Moder: moderado y moderadamente grave.

Prestación recibida: PJC: pensión jubilación contributiva; PJNC: pensión de jubilación no contributiva.

¹ Las diferencias hasta llegar al 100% responder al grupo «otros».

² Se incluyen el grupo moderado y moderadamente grave.

que vive con su esposo o pareja, con el que comparte la vivienda en propiedad, que percibe una pensión de jubilación contributiva y que tiene una demencia en estadio moderado/moderadamente grave. La Tabla 1 muestra los datos sociodemográficos principales del enfermo en porcentajes.

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las características sociodemográficas de los sujetos evaluados junto a su grado de deterioro.

DESCRIPCIÓN DEL CUIDADOR INFORMAL

En nuestra sociedad, y en mayor medida que en otras sociedades económicamente más desarrolladas, la familia es la fuente fundamental de cuidados para las personas que se encuentran en situación de fragilidad (Bazo, 1998) y sobre todo para el grupo de personas ancianas con enfermedades

demenciantes, enfermedades que producen altos grados de dependencia y necesidad de un cuidado continuo en muchos de los casos, como se ha dicho tantas veces en otros capítulos de este libro.

RELACIÓN FAMILIAR

Pero, ¿cuál es el miembro de la familia que asume la principal responsabilidad y el cuidado de la persona afectada de una demencia? El papel de cuidador principal en nuestra sociedad es asumido mayoritariamente por la pareja del enfermo, representando alrededor del 53% de los casos y seguido por los hijos/hijas en cerca del 35%. En un porcentaje mucho menor son los nietos del enfermo, en nuestro caso un 2%. Alrededor del 10% se perfilaría un grupo muy heterogéneo de parentesco con el enfermo donde incluso el cuidado llega a recaer en una persona sin vínculo familiar.

GÉNERO

Mayoritariamente, el cuidador es mujer; entre el 68 y el 77% de los casos, según estudios (Tárraga y cols., 2000; Gómez-Busto y cols., 1999). Es importante hacer notar que la relación de parentesco del cuidador con el enfermo sufre un cambio notorio dependiendo de si el enfermo es hombre o mujer. Así, si el enfermo es hombre, el rol de cuidador es asumido por su mujer y, en menor porcentaje, por las hijas. Pero si la enfermedad se da en la mujer, el papel de cuidador asumido por la pareja masculina se da en menor porcentaje que en el caso de que se tratara de un varón, a la par que sus hijas incrementan su presencia como cuidadoras de la madre. Esto lleva a la idea tradicional de que el cuidado familiar se basa en el tiempo y el trabajo de las mujeres, que se suponen libre en términos laborales. Pero si se analizan los datos que reflejan las hijas de las/los enfermos se observan claras diferencias en cuanto a la actividad laboral realizada fuera del hogar que se incrementa en éstas, niveles de instrucción mayor, el aumento del número de divorcios y en general los cambios que va sufriendo el modelo tradicional de familia.

EDAD

La edad de los cuidadores queda agrupada en dos grandes conjun-

tos esencialmente: la edad que representa el grupo de hijos/hijas y la edad que representa el grupo formado por la pareja. El primer grupo quedaría comprendido entre los 35 y 55 años y el segundo entre los 65 y 85 años. El estado civil casado es el de mayor porcentaje (85%) que se observa en el grupo de cuidadores.

CONVIVENCIA

La mayoría de los cuidadores convive con el paciente (alrededor del 85%). Mientras que el 23% de los cuidadores se ocupan además de otra persona enferma, el 12% de los cuidadores no convive con él. Hay que destacar que alrededor del 3% de los enfermos viven solos, con una mínima o incluso nula supervisión. La vivienda, en donde conviven cuidador y enfermo, es mayoritariamente de propiedad, si bien alrededor del 20% habitan en viviendas de alquiler.

SITUACIÓN LABORAL

La situación laboral del cuidador se perfila de diferente forma, dependiendo si el cuidador es pareja del enfermo o si son los hijos. Cuando el cuidador es la pareja, principalmente se trata de un jubilado, a causa de su edad; tan sólo se da un porcentaje muy bajo de cuidadores en activo, correspondiendo

Tabla 2
ALGUNOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, EXPRESADOS EN PORCENTAJES,
DE LOS CUIDADORES RESPECTO A SU SEXO

Cuidador	Edad	Parentesco		Situación laboral ¹				Vivienda ¹	
	media	Pareja	Hijo/a	NTN	ACT	P/B	JU	Propia	alquiler
Varón: 32%	61,1	72%	25%	6%	31%	3%	59%	69%	18%
Mujer: 68%	59	44%	40%	22%	34%	12%	24%		
Muestra: 100%	60,9	53%	35%	17%	33%	9%	35%		

Edad: expresada en media de años.

Situación laboral: NTN: no ha trabajado nunca, ACT: activo, P/B: paro o en baja laboral, JU: jubilación

¹ Las diferencias hasta llegar al 100% responden al grupo «otros».

al grupo de cuidadores más jóvenes. Respecto a la situación laboral de los cuidadores que son hijos y que están en edad de ser laboralmente activos, o bien están en activo, como cabría esperar, o por lo contrario, jamás han desempeñado una actividad laboral fuera de casa. De los cuidadores potencialmente activos se encuentra una tasa de paro del 6%.

En muy pocos casos el cuidador se encuentra en situación de baja laboral (alrededor del 2%). Por tanto, entre los cuidadores que son jubilados, los que están en paro y los que nunca han desarrollado una actividad laboral fuera del hogar, se engloba alrededor del 60% de los cuidadores. Esta cuestión pasa a entrar directamente en el debate de la elaboración de políticas de provisión social, ya que es el cuidador informal el pilar de provisión de cuidados a las personas afectas de demencia, y la que además se encuentra en la situación más desfavorable del llamado «estado de bienestar». En la Tabla 2 se expre-

san los principales datos sociodemográficos del cuidador.

SITUACIÓN ECONÓMICA

Un punto importante es conocer cómo es la situación económica del binomio enfermo-cuidador, ya que dependiendo de ésta, se van a poder disponer en mayor medida de recursos de apoyo al cuidado del enfermo. Sin embargo, la situación económica es el claro reflejo de la escasez de servicios de cuidado comunitario provistos por el sector público en nuestro medio. Principalmente, los pacientes dependen económicamente de su pensión de jubilación, viudedad o invalidez; aunque se ha de destacar el caso de algunos enfermos que no son subsidiarios de ninguna prestación, siendo normalmente mujeres mayores, donde es la pareja la que cobra la pensión de jubilación. En la Tabla 3 se especifican los datos del tipo de prestación según sexo, extraídos del referido estudio.

Tabla 3
TIPO DE PRESTACIÓN ECONÓMICA PERCIBIDA POR EL ENFERMO

Tipo de prestación	Hombres	Mujeres	Total
Ninguna		18	18
Sueldo		1	1
Pensión de jubilación (modalidad contributiva)	33	21	54
Pensión de jubilación (modalidad no contributiva)	1	10	11
Pensión de viudedad		7	7
Pensión por invalidez (modalidad contributiva)	2	2	4
Pensión por invalidez (modalidad no contributiva)	1		1
Otros		4	4
Total	37	63	100

Los ingresos mensuales percibidos por el binomio enfermo-cuidador son muy heterogéneos, aunque principalmente se concentrarían entre las 50.000 y las 200.000 pesetas mensuales (Tabla 4).

HORAS DE CUIDADO

El cuidador procura muchas horas de cuidado y supervisión a las personas afectas de enfermedades demenciales. La media de horas

de dedicación por parte del cuidador principal se sitúa alrededor de ciento cinco horas semanales, con una desviación estándar de 52,3. La supervisión por parte de otro cuidador no principal y no profesional sólo se realiza en alrededor del 39% de los casos, con una media de catorce horas semanales (Figura 1).

Debido a la enfermedad de la persona cuidada alrededor del 21% precisa la intervención de asistencia privada en el domicilio a causa del estado de salud del propio cuidador; mientras que un 6% la precisa por compartir el cuidado con otro enfermo de la familia. Esta necesidad de supervisión, sea del propio cuidador principal o de las ayudas que se adoptan según los casos, se va acrecentando a medida que la dependencia del enfermo es mayor, por tanto, es una relación directa; el avance de la enfermedad demencial aumenta el nivel de dependencia y por consiguiente el aumento de horas de supervisión.

Tabla 4
INGRESOS MENSUALES DEL BINOMIO
PACIENTE-CUIDADOR

Ingresos en pesetas	%
< 50.000	6
50.000-100.000	36
101.000-150.000	25
151.000-200.000	22
201.000-250.000	5
> 250.000	3
Desconocido	3
Total	100

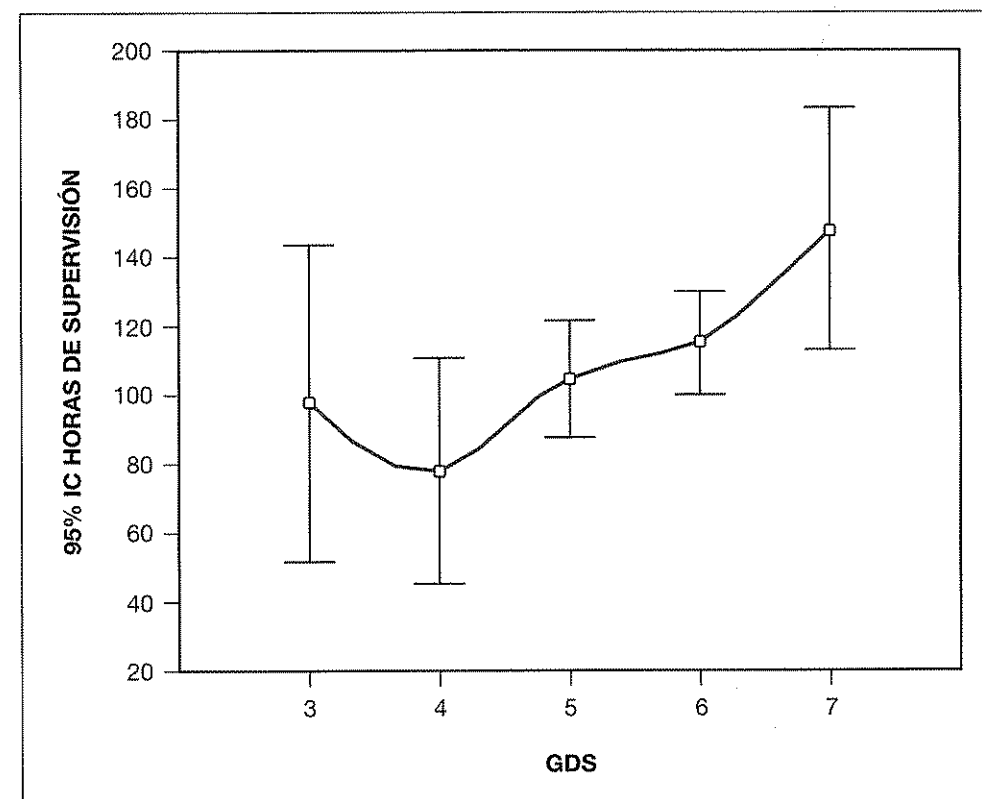


Figura 1: Relación de las horas de supervisión y el grado de deterioro.

De lo anteriormente expuesto, se deduce que el perfil del cuidador informal corresponde a una mujer, de entre 59 años de edad, pareja o hija del enfermo de Alzheimer, jubilada o que comparte su cuidado con el trabajo fuera de casa, respectivamente, y que dedica un tiempo medio a la supervisión y cuidado del enfermo de Alzheimer (ciento cinco horas semanales).

El centro de día ofrece al cuidador una disminución real de la sobrecarga derivada del continuo cuidado del enfermo de Alzheimer, como consecuencia el cuidador

manifiesta una mejoría en la percepción de su propia salud (Tárraga y cols., 2000), aunque este efecto tiende a desaparecer cuando se acostumbra a recibir este tipo de apoyo, con lo que vuelve a percibir de nuevo niveles de sobrecarga más importantes (Jones, 1992). Otros servicios que intervienen, utilizados como apoyo del cuidador en el domicilio, son la presencia de un trabajador familiar o de equipos multidisciplinares integrados por médico, enfermero y trabajador social, si bien disponen de él solamente el 20% de los casos analizados y, generalmente, cuando el

enfermo está en un estadio avanzado de deterioro.

RELACIÓN ENTRE EL BINOMIO ENFERMO-CUIDADOR

Una importante cuestión que se plantea acerca del cuidador es cómo repercute en su vida social y profesional el tiempo que dedica a la atención, supervisión y cuidado al enfermo de Alzheimer. Los cuidadores principales tienen que o reducir el tiempo dedicado a sus actividades extraprofesionales o profesionales o dejarlas completamente para ocuparse de la persona enferma. Las actividades que acostumbra a espaciar o dejar son las de ocio (alrededor del 60%);

² Para valorar la sobrecarga del cuidador se tomaron como referencia dos escalas: la escala Zarit (Zarit, 1972) y la Disease Specific Quality of Life (DSQoL). El rango de la escala Zarit es 0-84, y va de ausencia de sobrecarga al nivel máximo de sobrecarga del cuidador. La puntuación media de la muestra es 36,63 ($\pm 14,94$), en un rango de 6-71. El rango de la escala DSQoL es 0-30, de forma creciente: de ausencia de sobrecarga del cuidador al nivel máximo de sobrecarga. La puntuación media de la muestra es 10,84 ($\pm 6,37$), en un rango de 0-27. El estado subjetivo de salud del cuidador informal fue valorado mediante la escala Nottingham Health Profile (NHP). El rango de la escala NHP es 0-38, de forma creciente: de la ausencia de sobrecarga al nivel máximo de sobrecarga del cuidador. La puntuación media de la muestra es 9,01 ($\pm 7,25$), en un rango de 0-28.

además, en la mayoría de casos, lamentan esta pérdida, lo que contribuye de forma directa al incremento de lo que se ha venido a llamar «sobrecarga», es decir, el sobreesfuerzo que ha de hacer el cuidador para seguir ejecutando su papel. El tiempo dedicado a la atención a la persona enferma repercute en el trabajo del cuidador, haciendo que se modifiquen sus actividades profesionales para poder seguir cuidando al enfermo: desde el cambio de trabajo hasta la reducción de la jornada laboral.

Los cuidadores tienen la impresión de que el cuidado al enfermo ha tenido repercusiones en su propia salud de forma mayoritaria, sobre todo por repercusión sobre el estado de ánimo y la sensación de agotamiento (Gómez-Busto y cols., 1999), añadiendo altos niveles de estrés (Pagel, Becker y Coppel, 1985; Jerrom, Mian y Rukan-yake, 1993).

En cuanto a las variables del propio cuidador informal² y su contexto, se puede afirmar que si la salud del cuidador se ve subjetivamente afectada, la percepción de sobrecarga será mayor, siendo las variables o condiciones que más directamente afectan tanto a la sobrecarga percibida como al estado subjetivo de salud las siguientes:

1. La relación de parentesco influye según la proximidad, alcanzando su máxima repercusión en la sensación de

sobrecarga cuando la persona enferma es la propia pareja del cuidador.

2. La convivencia continua con el paciente es también un factor a considerar, pues influye directamente en la percepción subjetiva de una sobrecarga mayor. Muy estrechamente relacionada con este punto está la observación de que la posibilidad de liberarse del cuidado continuado ayuda a disminuir la percepción de carga que tiene el propio cuidador. Es asimismo indicativo, como antes se ha comentado, el hecho de que el cuidado de la persona enferma conlleve la renuncia a participar de las actividades extraprofesionales, especialmente de las de ocio.
3. Otro factor que repercute directamente en la percepción de sobrecarga y salud subjetiva del cuidador (Zarit, Tood y Zarit, 1986) es el contar con un nivel de ingresos muy bajo. Pero este hecho no guarda una relación lineal con la percepción de sobrecarga, si no que actúa haciendo de efecto umbral, de forma que a partir de un nivel de ingresos «suficiente», según consideración subjetiva de cada familia, esta relación desaparece o se vuelve poco evidente.

Todas estas consideraciones conducen a plantearse la idea de los posibles aspectos influyentes o determinantes a la hora de tomar una decisión acerca de la institucionalización del paciente (Vera, Boada, 1994). La percepción de sobrecarga y estado de salud subjetivo del cuidador principal viene condicionada por el grado de discapacidad (cognitiva y funcional) del paciente, pero también el contexto y situación multifactorial del cuidador va a producir un efecto directo. La calidad de vida del paciente depende directamente del estado del cuidador (Schulz, O'Brien, Bookwala, Fleissner, 1995) y, a su vez, el estado del cuidador va a depender de cómo está el enfermo (Teri, 1997).

Un estado de ánimo depresivo y, en su extremo, la depresión, acompaña a menudo al cuidador en su largo y solitario silencio como causa o efecto del grado de sobrecarga y de la percepción que tiene de su propia salud, aumentando su fragilidad, acelerando el momento de la derrota y claudicando. Tira la toalla, no puede más. Y se produce el internamiento a causa de desfallecimiento del cuidador y no como un hecho madurado, consciente y en el que se ha preferido la atención derivada del cuidado profesionalizado de una institucionalización al que se le pudiere ofrecer en el seno familiar.

Algunos estudios apuntan que los factores propios de la evolución de la enfermedad, tales como proble-

mas de comportamiento (Gwyther, 1998; Coen, Swanwick, O'Boyle, Coakley, 1997), alteraciones cognitivas y deficiencias en las actividades de la vida diaria (AVD), (Mangone, Sanguinetti, Baumann, 1993), actúan como predictores de institucionalización. Sin embargo, otras investigaciones, en las que se ha incluido tanto variables del paciente como del cuidador, han puesto de manifiesto que las variables del cuidador, tales como carga, depresión (Logdon, Gibbons, McCurry, Teri, 1999) y salud física, emergen como predictores de institucionalización más potentes que las variables del paciente (Gwyther, 1998). Otros autores tras estudiar diferentes grupos de personas mayores, con o sin patología demencial, ponen de relieve la necesidad de valorar de forma individual los múltiples aspectos que determinan la calidad de vida (Jennifer, Dunkin, and Anderson-Hanley, 1998). Esto puede hacer que el riesgo de institucionalización se vea indirectamente relacionado con escalas de valoración del paciente, a través de la mediación de la percepción del cuidador, lo cual sitúa en un nivel multifactorial que interrelaciona entre variables del propio cuidador, del propio paciente y del entorno de ambos (Vitaliano, Young, Russo, 1991).

³ Según la Dra. M.^a Dolors Gramunt Fombuena, profesora titular de Derecho Civil de la Universidad de Barcelona, atribuye a los conceptos jurídicos siguientes las definiciones correspondientes:

ASPECTOS LEGALES DE PROTECCIÓN AL ENFERMO DE ALZHEIMER Y A LA FAMILIA

Un aspecto importante es conocer cómo están definidos los enfermos desde el punto de vista legal, ya que las acciones que los propios pacientes adopten, en algunos casos, pueden repercutir de forma directa sobre el cuidador, su familia y, consecuentemente, sobre el propio enfermo. En algunas situaciones será preciso proteger al mismo paciente, por lo que, en un caso u otro, se abren cuestiones de capital importancia, como ¿quién debe ser, legalmente, el que cuide de los intereses del demente?, ¿cómo proteger a la propia familia de las actuaciones de la persona demenciada?, ¿cuál es el estado de la cuestión en nuestro medio?

La incapacidad legal como tal se da en muy pocos casos, alrededor del 4%. Es la única forma jurídica que se utiliza, desconociéndose, en fases leves o moderadas, otras medidas existentes como la curatela o la figura del defensor judicial³. Este hecho deja un claro vacío legal en la situación del enfermo y sus cuidadores frente a los numerosísimos problemas de diferente índole que se pueden derivar.

– *Incapacitación legal*: es el proceso judicial que determina, por sentencia firme (cuando ya no se puede recurrir la sentencia ante un tribunal superior), la sumisión de una persona incapaz a

CONCLUSIONES Y RETOS

Parece claro que en el futuro se van a producir cambios tanto a nivel económico-social como en los propios valores familiares que actualmente contiene la situación del cuidado de nuestros mayores «frágiles», pero no se sabe muy bien la dirección que éstos van a tomar. Por ello

una institución de guarda. Legalmente se entiende que una persona es incapaz cuando sufre una enfermedad persistente, de carácter psíquico o físico, que le impide el autogobierno. La incapacidad tendrá la extensión (fijará qué actos no puede realizar por sí solo el incapaz) que determine la sentencia. En función del grado de discernimiento, el juez establecerá un grado más o menos intenso de protección. Traducido esto a instituciones de guarda: menor grado de discernimiento: constitución de la tutela; mayor grado de discernimiento: constitución de la curatela.

- *Curatela*: es la institución de guarda que se nombra cuando el incapaz tiene un mayor grado de discernimiento. El curador complementa la capacidad del incapacitado en aquellos actos establecidos por la sentencia de incapacidad. El incapaz ha de prestar su propio consentimiento para la celebración del acto y, junto con este consentimiento, se deberá hacer constar el del curador. Si falta el consentimiento del curador, el acto será anulable si perjudica los intereses del incapacitado. El curador nunca representa al incapacitado. Su función principal es velar por el patrimonio del incapacitado. En cambio, el tutor representa al incapacitado: sustituye el consentimiento

es esencial conocer estos cambios, las nuevas problemáticas que surgen y las posibilidades que pueden darse, para poder determinar qué soluciones adoptar desde diferentes perspectivas sociales, económicas e incluso educativas.

Se ha visto que el prototipo actual de enfermo de Alzheimer, en nuestro entorno, corresponde a una

del incapacitado en aquellos actos que la sentencia de incapacitación haya previsto. La función del tutor se extiende en dos ámbitos: es una institución de guarda que se extiende tanto al ámbito personal (educación, alimentos, sanidad, etc.) como patrimonial (contratos, inversiones, alquiler de propiedades, etcétera).

Si con posterioridad a la discapacidad varía el grado de discernimiento del incapacitado, en más o en menos, mediante nueva resolución judicial se podrá variar la institución de guarda; admitiendo el más amplio espectro, es decir, desde la recuperación de la capacidad hasta el cambio de un curador por un tutor.

- *Defensor judicial*: es la figura legalmente prevista para el caso en que surja un conflicto de intereses entre el tutor o el curador y el incapacitado legalmente, o bien cuando aquellos, transitoriamente o definitivamente, no pueden ejercer sus funciones. El defensor judicial será designado por el juez y tendrá las atribuciones que el propio juez determine. Una vez desaparecido el conflicto de intereses, desaparecida la causa transitoria que impedía el ejercicio del cargo tutelar, o designado el nuevo cargo cuando la causa que impedía el ejercicio era definitiva, el defensor judicial cesará en su función.

mujer de 78 años, con estudios primarios, de profesión no cualificada, que vive con su pareja, con quien comparte una vivienda en propiedad, que percibe una pensión de jubilación, contributiva, y que tiene una demencia en estadio moderado o moderadamente grave. Esta enferma es atendida por una cuidadora informal de entre 50-75 años de edad, pareja o hija del enfermo de Alzheimer, jubilada o que trabaja fuera de casa, respectivamente, que dedica un tiempo medio de supervisión de ciento cinco horas a la semana. Por consiguiente, hay que señalar que a pesar de ser mayor el porcentaje de enfermas el sexo del cuidador informal también es femenino. Es decir la relación enfermo cuidador se establece y asienta en el género femenino: *mujeres cuidadoras de mujeres*.

La calidad de vida del paciente está influenciada por la calidad de vida del cuidador y, a su vez, el estado del cuidador va a depender del estado del enfermo.

Los factores como el deterioro cognitivo o funcional del enfermo,

o trastornos de conducta, no son los predictores exclusivos de la sobrecarga y por ende de la institucionalización del enfermo de Alzheimer. Más bien, existen, una multiplicidad de factores que intervienen, entre los que cabría reseñar la carga, la salud física y el estado anímico, como predictores más potentes que los anteriores. Sin embargo, es conveniente valorar individualmente los múltiples aspectos que determinan la calidad de vida.

Todos estos datos ponen de relieve el papel esencial de la familia o, en su aspecto más amplio, del *núcleo cuidador*, acepción que utiliza Mercè Boada⁴, que la define como el grupo integrado no sólo por el familiar cuidador sino también, ante la ausencia de los restantes miembros de la familia, por el profesional asalariado (Boada M, 2000) dedicado al cuidado del anciano enfermo en nuestro medio, y, más concretamente, del enfermo afecto de demencia.

Este papel recae principalmente sobre las mujeres, sin mediar el tipo de relación interpersonal ante-

⁴ Mercè Boada, neuróloga, experta en temas relacionados con las demencias y su relación con la comunidad, secretaria técnica del Consejo Asesor en Psicogeriatría del Servicio Catalán de la Salud, considera que la atención integral y continuada de los enfermos con demencia, prescindiendo de su edad o causa etiológica, sobrepasa la responsabilidad del familiar cuidador, ya que, de forma creciente, el resultado de la incorporación de la mujer al mundo laboral

y la ausencia de la convivencia intergeneracional, hacen que la presencia de cuidadores informales asalariados irrumpen en el cuidado de estos pacientes.

Es aquí donde la responsabilidad de que otros agentes expertos adquiere un relevante peso específico en la toma de decisiones y estrategias terapéuticas a seguir, como son la adjudicación de recursos y servicios, el internamiento o no, o bien las actitudes bioéticas ante situaciones de gran complejidad

rior a la enfermedad, la capacidad económica, el hábitat, el contexto ambiental o incluso la competencia física y psíquica del familiar-cuidador. Así ha sido siempre. La familia sigue transmitiendo esos valores, como en un proceso interiorizado de socialización, en el que se empiezan a dar cambios demográficos, culturales, económicos y sociales que inciden sobretodo en la mujer, que parecen poder alterar esta concepción y llegar a una mayor exigencia, dirigida a la administración en la asunción del cuidado y atención al enfermo con demencia.

Es una realidad que en nuestra sociedad el peso del cuidado de los pacientes con enfermedad crónica recaiga en la familia y, principalmente, en el cuidador informal. Pero también es cierto que la organización y estructura familiar ya no es la de una familia numerosa, que vive entorno de los padres y tías solteras, su núcleo ha cambiado en gran manera en los últimos treinta años, con lo que nos hallamos o

a las que se enfrenta cotidianamente el médico responsable. Cada vez más la responsabilidad recae, pero no se diluye, en cada uno de los personajes que opinan e intervienen en el devenir de estos enfermos: el propio enfermo, el familiar cuidador responsable o el cuidador informal externo, el restante grupo familiar (si lo hubiere), el médico, el trabajador social y los agentes sociales, como las asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer (AFAs) y las diferentes administraciones.

bien ante un cuidador de mucha edad, con poco apoyo familiar, cuyos hijos, si existen, viven en otras poblaciones o con dificultades de disponibilidad horaria por sus múltiples responsabilidades laborales y familiares; o bien ante su hija, la cual debe compartir su trabajo fuera del hogar con las tareas de la casa, el cuidado a su vez de los hijos y pareja, con la atención, en creciente demanda, del enfermo de Alzheimer.

El reto será encontrar las medidas que faciliten los insuficientes recursos existentes y los muchos más que se precisarán; facilidad que significará la supresión de trabas burocráticas que enlentecen inútilmente los procesos de selección de los pacientes para su adjudicación. Es decir, conseguir un sistema administrativo ágil, autogestionable, realmente coordinado entre las distintas administraciones, sin entrar en competencias inútiles.

La universalidad al derecho de la sanidad pública ha de convertirse en un hecho real para ancianos, enfermos crónicos y dependientes, que están penalizados, con la dificultad al acceso de los servicios, con recursos menos cualificados y con menos tecnología y en la cola de las listas de espera. La tan tratada equidad se ha de objetivar en un continuo terapéutico, brindando el recurso necesario en el momento preciso, por encima de edad, patrimonio y comorbilidad, ya que cualquier sujeto ha contribuido al bienestar de nuestro país en la

proporción de sus ingresos. El tratamiento *ad continuum* debe ofrecer soluciones que son, a su vez, cambiantes a causa de las características de la propia EA (patología crónica, degenerativa e invalidante), y que deberá ir desde la atención social a la atención primaria, pasando por las unidades de diagnóstico y tratamiento, adecuada hospitalización, si se precisa, unidades de día, ayuda a domicilio, camas de respiro y residencias sociosanitarias o sociales.

Seguramente, los partidos políticos deberán discutir y llegar a consensuar la capacidad de cumplir, desde la realidad de su economía, las exigencias derivadas del estado de bienestar, intentando equilibrar el criterio de una seguridad social universal y gratuita para el cuidado de cualquier enfermedad y, por ende, de la Enfermedad de Alzheimer, cubriendo no sólo el costo derivado del diagnóstico, del tratamiento farmacológico o de cualquier intervención en fase aguda, pero que excluye u obvia otro tipo de intervención. Quizás se deberá pedir la intervención de otras entidades, como fundaciones u obras sociales, que coadyuven en la creación de más y mejores recursos.

Pero además, las dos terceras partes de estas familias tienen en su conjunto una percepción económica inferior a 150.000 pesetas mensuales. Si a este grupo se le añaden aquellos que perciben entre

150.000 y 200.000 pesetas, se llega a alcanzar el 87%. Es evidente que con esta economía no se puede financiar ningún tipo de recurso privado, luego alguien deberá ser el que provea estas necesidades. Acaso, los más pudientes deberán pensar, como ocurre en otros países de la UE (ante la incapacidad manifiesta del estado en las medidas de universalidad), en disponer de fórmulas de seguros de la discapacidad, que, sin dejar de cubrir las cuotas pertinentes de la Seguridad Social, puedan ser contemplados en su renta particular.

No hay que olvidar que un gran porcentaje del costo derivado del cuidado del Enfermo de Alzheimer en España en régimen ambulatorio asciende a una media de 3.194.664 pesetas, en pesetas del 1997, oscilando entre algo más de los 2,1 millones en el estadio leve al 3,7 millones en el estadio grave. Una pequeña parte, sólo el 10,2%, corresponde a costes directos derivados de la atención sanitaria, como diagnóstico, tratamiento farmacológico sintomático y otros actos asistenciales. El resto, el 89,8% corre a cuenta de la familia, siendo el 77,4% del coste global los costes indirectos en los que el principal componente es el coste atribuido al cuidador principal como «coste de oportunidad», estimando en 500 pesetas el precio por hora dedicada (Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, Rovira J, 1999).

La aparición de nuevos recursos en el cuidado del enfermo de Alzheimer, como son los centros de día, la ayuda y atención sanitaria a domicilio, las unidades de respiro, grupos de apoyo y terapéuticos, acción del voluntariado y las asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer u otras demencias afines (AFAs) especialmente indicadas para contener el equilibrio emocional de los familiares, deben servir para ayudar a mantener el equilibrio emocional del cuidador principal. Sin embargo conviene que la sociedad conozca estos servicios y, por consiguiente, puedan merecer y beneficiarse tanto el enfermo como el cuidador.

Cada vez más, se está ofreciendo la asistencia a un centro de atención diurna como una de las opciones de apoyo, tanto para una mejor atención al enfermo como de soporte al familiar cuidador. En algunos casos, este servicio está subvencionado total o parcialmente por los sistemas sociosanitarios en aquellas comunidades autónomas en las que está contemplado. En otros casos, este recurso de atención diurna está financiado por la propia familia ante la ausencia de una cobertura total por parte del sector público. Lo mismo podría decirse acerca de la cobertura de los otros servicios mencionados con anterioridad, lo que evidencia la necesidad de estos recursos y servicios, que surgen de la iniciativa privada y organizaciones no

gubernamentales ante el vacío existente. Las administraciones públicas deberían ofrecer una amplia gama de recursos y servicios en número, dotación y calidad suficientes destinados al cuidado de todas las personas dependientes. Esta situación coloca al sector privado en una posición de mayor responsabilidad que el sector público, haciendo cada vez más notoria la dependencia financiera de la creación y mantenimiento de estos y otros nuevos recursos por parte de la iniciativa privada, lo que puede llevar a la insostenibilidad del sistema a causa de un reparto desigual de cargas.

Sin duda alguna, toda ayuda que se preste al cuidador informal servirá para descargarle, en parte, de la fatigosa tarea asumida; mejorará su salud física y emocional, su calidad de vida y brindará un mejor cuidado al enfermo de Alzheimer, retrasando o evitando su internamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Bazo MT. «El cuidado en las personas ancianas con enfermedades crónicas: el caso de los pacientes con enfermedad de Alzheimer». *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 1998; 33: 49-56.
- Boada M. «Dinámica de los recursos sociosanitarios para la atención al paciente con demencia». *Rev de Neurología*, Abril: 1995; 40-47, monográfico.
- Boada M, Coen RF, Swanwick GRJ, O'Boyle CA, Coakley D. «Behavior disturbance and

- other predictors of caregivers burden in Alzheimer's disease». *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12: 331-336.
- Boada M. «Alternativas y modelos de atención en las demencias: análisis de recursos y de servicios». En: Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: IM&C, 1998; 337-348.
- Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart W, Espinosa C, Rovira J. «Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnósticos de enfermedad de Alzheimer en España». *Med Clin (Barc)*, 1999; 113: 690-695.
- Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. «Dementia caregiver burden. A review of the literature and guidelines for assessment and intervention». *Neurology*, 1998; 51 (suppl. 1): S53-S60.
- Grad J, Sainbury P. «Mental illness and the family». *Lancet*, 1963; 1: 544-547.
- Gómez-Busto F, Ruiz de Alegría L, Martín A, San Jorge B, Letona J. «Perfil del cuidador, carga familiar y severidad de la demencia en tres ámbitos diferentes: domicilio, centro de día y residencia de válidos». *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 1999; 34 (3): 141-149.
- Gwyther LP. «Social issues of the Alzheimer's patient and family». *Am J Med*, 1998; 104 (4A): 17S-21S.
- Jerrom B, Mian I, Rukanyake NG. «Stress on relative caregivers of dementia sufferers, and predictors of the breakdown of community care». *Int J Geriatr*, 1993; 8: 331-337.
- Jennifer J, Dunkin, Anderson-Hanley C. «Dementia caregiver burden. A review of the literature and guidelines for assessment and intervention». *Neurology*, 1998; 51 (suppl. 1): S53-S60.
- Jones DA, Peters TJ. «Caring for elderly dependants: effects on the carer's quality of life». *Age aging*, 1992; 21: 421-428.
- Logdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. «Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports». *Gerontologist*, 1999; 5: 21-32.
- Mangone CA, Sanguinetti RM, Baumann PD. «Influence of feelings of burden on the caregiver's perception of the patient's functional status». *Dementia*, 1993; 4: 287-293.
- McCann JJ, Hebert LE, Bennett DA, Skul VV, Evans DA. «Why Alzheimer's disease is a women's health issue». *J Am Med Womens Assoc*, 1997; 52 (3): 132-137.
- Morris RG, Morris LW, Britton PG. «Factors affecting the emotional wellbeing of the caregivers of dementia sufferers». *British Journal of Psychiatry*, 1988; 153: 147-156.
- Pagel MD, Becker J, Coppel DB. «Loss of control, self-blame and depression: an investigation of spouse caregivers of Alzheimer's disease patients». *Journal of Abnormal psychology*, 1985; 94: 169-182.
- Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Crook T. «The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia». *American Journal of Psychiatry*, 1982; 139 (9): 1.136-1.139.
- Schacke C, Zank S. «Family care of patients with dementia: differential significance of specific stress dimensions for the well-being of caregivers and the stability of the home nursing situation». *Z Gerontol Geriatr*, 1998 Oct; 31 (5): 355-361.
- Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. «Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving prevalence, correlates, and causes». *Gerontologist*, 1995; 35: 771-791.
- Tàrraga LI, Cejudo JC, Anglès J, Cañabate P, Boada M. «Análisis de la sobrecarga de los cuidadores informales en la demencia». *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2000 (on review).
- Teri L. «Behavior and caregiver burden: behavioral problems in patients with Alzheimer disease and its association with caregiver distress». *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1997; 11 (suppl. 4): S35-38.
- Vera M, Boada M. «Aspectos socioeconómicos de las demencias y la enfermedad de Alzheimer». *Medicine*, 1994; 6: 54-62.
- Vitaliano P, Young H, Russo J. «Burden: a review of measures used among caregivers of individuals with dementia». *Gerontologist*, 1991; 31 (1): 67-75.
- Zarit SH, Tood PA, Zarit JM. «Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study». *Gerontologist*, 1986; 26: 260-266.

Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines en los Medios de Comunicación

Vladimir de Semir Zivojnovic, María Roura

INTRODUCCIÓN

Los medios de comunicación, como mediadores simbólicos y materiales de acontecimientos importantes para la sociedad, son los principales canales de difusión de la imagen de la ciencia y la medicina entre el público y pueden provocar el debate social entorno las prioridades en la investigación y sus aplicaciones. Es importante conocer cómo los profesionales especializados tratan la información, qué factores intervienen en el proceso comunicativo y como se configuran los mensajes que tienen relación con la actividad científica y médica.

La divulgación científica y médica, entendida como la información de conocimientos y de hechos transmitida de forma inteligible a personas no expertas en estos campos, es un instrumento de gran potencia educativa, y la prensa contribuye,

aún sin pretenderlo, a extender este conocimiento. Los medios de comunicación se han convertido en los principales vehículos promotores de los conocimientos de salud y en agentes muy importantes de la educación sanitaria del público.

En este artículo analizamos la información sobre la enfermedad de Alzheimer, desde el punto de vista de la prensa de masas; cómo cambia el tratamiento a lo largo de los años 1997, 1998, 1999 y 2000; cómo se integran en la agenda del periodista o la manera cómo se difunde la información a lo largo de los meses, después de un gran interés mediático centrado en alguna noticia relevante.

Este análisis sobre la información de la enfermedad de Alzheimer se hace a partir de una muestra del *Informe Quiral*, una base de datos que consiste en la monitorización sistemática de todas las noticias

sobre medicina y salud que se publican en los cinco periódicos de información general de mayor difusión en España: *ABC*, *El Mundo*, *El País*, *El Periódico* y *La Vanguardia*.

Desde hace cuatro años, en el Observatorio de la Comunicación Científica y Médica —un centro de investigación de la transmisión del conocimiento científico y médico a la sociedad, integrado en los Estudios de Periodismo de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona— hemos emprendido un programa de análisis sistemático de las noticias médicas y de salud que publican estos cinco diarios. Este proyecto, que recibe el nombre de *Informe Quiral* y está financiado por la Fundación Vila Casas, permite obtener datos cuantitativos y cualitativos de cómo se hace la información pública del mundo médico y sanitario en los grandes medios escritos de comunicación. Un estudio que puede ser considerado como pionero en Europa y que está creando un importante corpus de datos que nos permite ya extraer conclusiones de una manera sistemática y científica sobre este campo tan relevante de la transmisión del conocimiento, en un tema que, según todas las encuestas conocidas de percepción pública, está en lo alto del *ranking* del interés individual y colectivo de la sociedad. (El *Informe Quiral* puede ser consultado vía internet en la dirección: www.upf.es/occ/cast).

La enfermedad de Alzheimer, la degeneración del sistema nervioso,

las demencias seniles, entre otros similares, son conceptos que hace ya varios años que han trascendido los despachos y los laboratorios para convertirse en términos cotidianos y comienzan a ser conocidos por el gran público; sin duda, los medios de comunicación han contribuido notablemente a que así sea ya que el principal vehículo transmisor entre los expertos y la sociedad en general son los medios de masas. Podemos conocer por tanto qué características tiene su tratamiento periodístico y cómo los medios de comunicación contribuyen a generar un debate público entorno a este tema en concreto: la enfermedad de Alzheimer.

FOCALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El primer dato que podemos obtener al analizar las noticias sobre Alzheimer es que el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en la prensa diaria es bastante amplio si se le compara con la atención que reciben otras enfermedades. La enfermedad de Alzheimer es la responsable de entre el 50 y el 70% de las demencias seniles y se ha convertido en el tercer problema más importante de salud, después de los accidentes cardiovasculares y del cáncer. La presencia de la enfermedad de Alzheimer en la prensa también refleja esta disposición y esta importancia.

Entre los principales temas que aparecen en los periódicos destaca la investigación que se lleva a cabo para averiguar las causas moleculares de esta enfermedad neurodegenerativa. En este apartado, son numerosos los estudios genéticos que descubren la relación de un determinado gen con la demencia, previendo la posibilidad de una nueva diana farmacológica. También están muy representados los estudios destinados a probar los efectos terapéuticos de nuevas moléculas, al igual que otros estudios terapéuticos como el uso de fármacos o moléculas conocidas como posibles tratamientos para la enfermedad.

Otro de los aspectos que aparecen en la prensa ligados a la actividad científica son los estudios destinados a conseguir un método de diagnóstico rápido y eficaz, ligado muchas veces a nuevas tecnologías. En ocasiones el tema del diagnóstico ha despertado cierta polémica como es el caso de los años 1997 y 1998.

El tratamiento de la enfermedad es naturalmente otra de los grandes cuestiones que aparecen en la prensa, muchas veces de manera transversal a los otros temas: cuando se encuentra un nuevo gen relacionado con la enfermedad se apunta como posible diana farmacológica, las sustancias ya conocidas y su posible efecto terapéutico o protector frente a la enfermedad, nuevos fármacos en período de pruebas. Muchas veces también se asocian con

los posibles factores de riesgo de la enfermedad.

Otros de los aspectos tratados por la prensa de manera sistemática son el impacto social de esta enfermedad, el elevado número de afectados y las dramáticas consecuencias de la demencia, tanto para los afectados como para los familiares, tanto emocionales como sociales y económicas. También aparecen artículos que tratan el tema de la atención sanitaria de los afectados, en unas ocasiones en tono de denuncia y en otras explicando los nuevos planes institucionales para el apoyo a los enfermos y a sus familiares.

UN TEMA QUE GENERA INFORMACIÓN

En la base de datos del *Informe Quiral* se registran de forma exhaustiva todos los textos referentes a medicina y salud. Tras un seguimiento de las informaciones referentes al Alzheimer, detectamos durante el período estudiado 60 textos referentes a Alzheimer en el año 1997, 65 textos en el transcurso del año 1998 y 48 textos durante el año 1999¹ y 60 en el 2000.

¹ En el año 1999 se suprimieron los breves del análisis general porque este tipo de género periodístico (pequeños textos del género informativo, sin ilustraciones y muchas veces no firmados) aporta muy poca información sobre asuntos tales como fuentes de información, autores...). La estima de estos registros está en un 20%. Así en 1999 tendríamos también 60 registros de media.

Esto representa, sin embargo, menos del 1% de la información sobre medicina y salud que se publica en la prensa diaria española.

De estos, el 77% de los textos relativos a Alzheimer del año 1997, el 86% del año 1998, y el 79% del año 1999, forman parte del género información, porcentaje muy superior al género opinión y al género interpretación.

El 85% de los textos referentes a Alzheimer en el año 2000 forman parte del género información, pero también queremos destacar el aumento de textos en las páginas de opinión que llega a un 11,6% en perjuicio del género interpretativo.

La opinión sobre este tema viene dada por parte de los lectores en las secciones cartas al director y por sólo cinco artículos del mundo experto en las páginas de Tribuna de los diarios consultados en los tres años.

Durante el año 1999 aparecen cinco cartas de lectores sobre Alzheimer. Mientras que los años 1997 y 1998 solo había una. El tema de la carta al director del año 1997 titulada: «Sobre la enfermedad de Alzheimer» versa sobre la inconveniencia de las pruebas de DNA y el diagnóstico. La carta al director del año 1998 se titula: «El mal de Alzheimer» trata del apoyo de los enfermos en casa. Mientras que las cinco cartas al director publicadas a lo largo del año 1999 y tituladas: «Trato inadecuado a enfermos de Alzheimer», «Enfermos de

Alzheimer», «Los otros enfermos», «El Alzheimer y yo», «Enfermos de Alzheimer», están firmadas por familiares de afectados y denuncian la atención sanitaria, piden sensibilización y unidades específicas para tratar a estos enfermos.

Consideramos interesante destacar el incremento de estas cartas detectado en los últimos tiempos, aunque —insistimos— todavía se echa en falta mucha mayor presencia del mundo experto en las columnas de opinión de los diarios, un problema endémico de la prensa española, que no presta suficiente atención al tema médicosanitario en sus páginas de debate, salvo en casos en los que se ha planteado alguna polémica (infecciones hospitalarias, por ejemplo).

A destacar que en el mes de diciembre del año hay un incremento de información debido a la prueba con éxito de una vacuna experimental en ratones. En la prensa sale con titulares como «Una novedosa vacuna contra el Alzheimer logra éxito en ratones» y «Milagro contra el olvido».

La totalidad de los textos relativos a noticias sobre Alzheimer se insertan en la sección de Sociedad, que es dónde habitualmente aparecen las noticias de ciencia y medicina en la prensa española. Una ubicación, por otro lado, muy discutible ya que en esta sección las noticias de índole médica han de competir con muchas otras como sucesos, tribunales, etc., lo que

Tabla 1

Año 1997	Año 1998	Año 1999	Año 2000
Sociedad: 56 textos Páginas de opinión: 2 textos Portada: 1 texto Cartas al director: 1 texto	Sociedad: 64 textos Páginas de opinión: 0 texto Portada: 0 texto Cartas al director: 1 texto	Sociedad: 40 textos Páginas de opinión: 3 textos Portada: 0 texto Cartas al director: 5 texto	Sociedad: 51 textos Páginas de opinión: 7 textos Portada: 0 texto Cartas al director: 2 textos

indudablemente provoca una necesaria espectacularización de las noticias médicosanitarias para que reciban la atención de los redactores jefes de las correspondientes secciones de Sociedad. Este problema ya ha sido detectado en otros países, como Francia, donde la mayoría de diarios que podemos considerar de referencia (*Le Figaro* o *Le Monde*, por ejemplo) poseen secciones específicas de Medicina y Sanidad, gestionadas por expertos y sin que deban entrar en competencia con otros temas de la actualidad, lo que sin duda redundará en una mejor y más rigurosa información médicosanitaria².

² Semir V. De —«Periodismo científico, un discurso a la deriva» — Discurso y Sociedad, vol 2, n.º 2, Editorial Gedisa: Junio de 2000.

En la tabla 1 podemos apreciar un resumen.

En lo que se refiere a las distintas publicaciones, el número de textos que presentan los cinco diarios no es demasiado homogéneo: en el año 1997 y en los periódicos *ABC*, *El Mundo* y *El País* encontramos una media de 15 textos; el año 1998 destaca *ABC* con la publicación de 23 textos y también *El Mundo* por publicar sólo siete textos sobre la enfermedad; durante el año 1999 en cambio vuelven a estar en primera línea *ABC*, *El Mundo* y *El País*. El caso de *La Vanguardia* y *El Periódico* siguen la tendencia de publicar menos textos sobre medicina y salud en general y esto repercute pues en los textos sobre Alzheimer.

En la tabla 2 podemos apreciar sobre textos relacionados con Alzheimer:

Tabla 2

Año 1997	Año 1998	Año 1999	Año 2000
ABC: 14 El Mundo: 16 El País: 15 El Periódico: 7 La Vanguardia: 8	ABC: 23 El Mundo: 7 El País: 12 El Periódico: 12 La Vanguardia: 11	ABC: 15 El Mundo: 10 El País: 10 El Periódico: 6 La Vanguardia: 7	ABC: 7 El Mundo: 16 El País: 12 El Periódico: 15 La Vanguardia: 10

EVOLUCIÓN 1997, 1998, 1999: DISTINTOS FOCOS DE ATENCIÓN

De la misma manera que existen unos patrones definidos que marcan las directrices principales sobre *cuánto y cómo* se publica en prensa acerca de la salud, lo mismo sucede sobre *qué* se publica, cuáles son los temas susceptibles de ser noticia y cuáles mantienen el interés durante el año.

En realidad la mayor parte de los temas que se publican en prensa sobre temas de salud podrían agruparse según dos grandes patrones que denominamos *patrón agudo* y *patrón crónico*. La principal diferencia entre ambos es que, mientras que los textos periodísticos, en el primer caso, se acumulan en un breve período de tiempo con temas de interés súbito y pasado éste acaban por desaparecer, en el segundo el número de textos se mantiene discretamente elevado durante el año de forma relativamente constante. En el caso de la enfermedad de Alzheimer encontramos que los dos patrones se combinan a lo largo de los meses. En cada uno de los años analizados encontramos textos referentes a Alzheimer durante todo el año. Sin embargo, de forma habitual el interés del tema en la prensa se dispara en septiembre, alrededor del día 21, Día Mundial dedicado a la enfermedad de Alzheimer, mayoritariamente dedicado al enfermo y a la familia, desde un punto de vista más social. Este aspecto confirma que la existencia de un día específi-

co como ocurre en muchos otros casos (medio ambiente, sida, etc.) provoca una mayor atención de los medios hacia un tema determinado.

Con un repaso a la evolución cronológica de los textos publicados a lo largo de los tres años analizados se puede apreciar que la cobertura mediática del tema es constante: en todos los meses aparece alguna noticia referente a Alzheimer, exceptuando el mes de agosto, en el que la información periodística disminuye de forma drástica en cualquier tema, no solo en información médica-sanitaria.

Asimismo observamos que los picos de información se encuentran en los meses de julio de los años 1998 y 1999 y observamos que año tras año se genera, como hemos comentado, un máximo de información durante el mes de septiembre con motivo de la celebración del Día Mundial, que además comporta que durante unos días se mantenga una cierta mayor atención sobre el tema.

En el mes de julio de 1998 el incremento de información es debido a la presentación de un test para el diagnóstico precoz de la enfermedad y a la posterior polémica que éste test genera y también debido a la investigación sobre un gen clave, el gen mutante *A2M*. En julio de 1999 en cambio el aumento de información sobre la enfermedad es debido a la prueba con éxito, en ratones, de una vacuna contra el Alzheimer que logra blo-

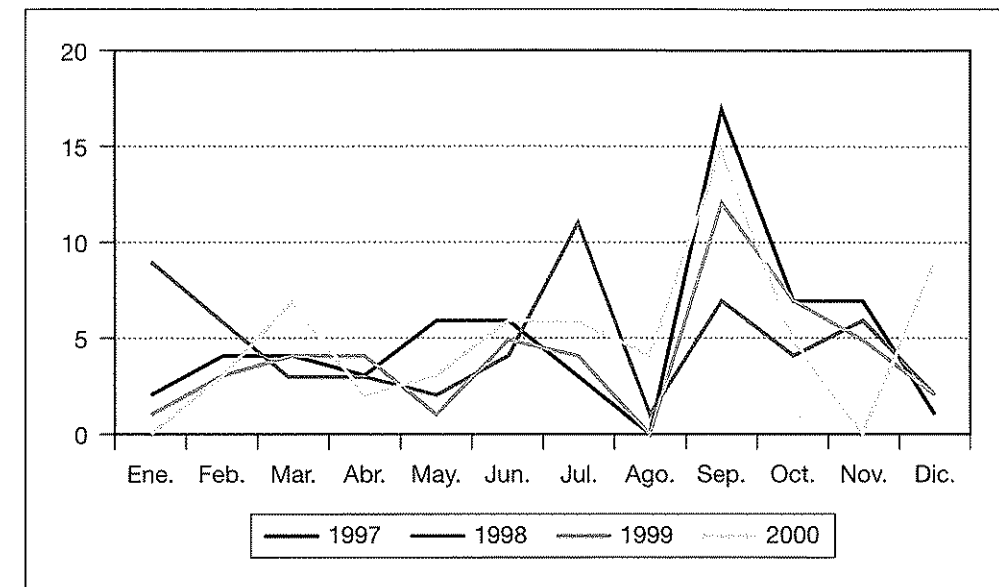


Figura 1.

quear la aparición de placas destructivas. Esta investigación aparece publicada en la revista científica de referencia *Nature* y la recogen todos los periódicos analizados.

En la figura 1 le presentamos la distribución de los textos referentes al tópicos Alzheimer analizado.

FUENTES DE INFORMACIÓN

En este apartado hemos analizado, por un lado, el número total de fuentes citadas y, por otro lado, la naturaleza de estas fuentes de información. Todas las informaciones publicadas en la prensa sobre Alzheimer citan como mínimo una fuente de información, basada en la mayoría de los textos en el mundo experto.

En segundo lugar, se sitúan las instituciones tales como: universi-

dades, hospitales, fundaciones, asociaciones civiles o profesionales y en tercer lugar las publicaciones científicas, entre las que destacan *Nature*, *Neurology*, *The Lancet*, *Nature Genetics* y *Science*, todas estas revistas tienen un alto índice de impacto. En un cuarto puesto, ya muy distanciado, se encuentran, las agencias de prensa.

Por lo tanto, hemos encontrado cuatro tipos de fuentes de información: agencias de prensa, revistas científicas, instituciones científicas y voces expertas que en todos los textos son científicos, que son precisamente la fuente más citada para la redacción de las informaciones.

Hemos analizado también la representación cuantitativa de cada uno de estos tipos de fuentes en esta muestra de textos (Tabla 3).

Tabla 3
IMPORTANCIA CUANTITATIVA DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN
(agrupamos aquí los tres años analizados)

Fuentes de información	N.º de citas en el conjunto de textos	Porcentaje %
Agencias	19	5
Revistas	95	25
Instituciones	98	26
Voces expertas	165	44
Total	377	100

CONCLUSIONES Y RETOS

El Alzheimer representa el clásico tema que mantiene un interés constante en los medios de comunicación. A lo largo del año se publica con cierta regularidad acerca de la enfermedad. De hecho encaja perfectamente en el patrón que hemos definido como de interés crónico, aunque se produzca algún pico concreto de mayor información. Esto confirma que es un tema relativamente bien conocido por los periodistas especializados que cubren la información médicosanitaria y hace presuponer que la tendencia al alza en volumen de noticias se seguirá produciendo en los próximos años, aunque todavía exista la asignatura pendiente de la poca atención que se le dispensa en las páginas de Opinión y no deja de ser paradójico que en tres años no haya merecido más que un solo editorial.

En todo el período analizado sólo aparece una portada que corresponde al periódico *El País* del día 5 de septiembre de 1997 y que lleva por título: «Un equipo científico halla

un mecanismo común al Alzheimer y al síndrome de Down» y el subtítulo añade: «Identificada la función de las proteínas en la división de los cromosomas».

En general, se observa que el uso de fuentes de información con relación al Alzheimer está más trabajado que en otros temas: se cita un mayor número de fuentes, éstas son más especializadas (especialistas e investigadores) y se recurre con frecuencia a las revistas científicas. Esto confirma que es un tema bien conocido por los periodistas especializados, que conocen las fuentes y que van acumulando conocimiento sobre su evolución.

Sin embargo, aunque las informaciones sobre Alzheimer encajan mayoritariamente con el patrón periodístico crónico, supuestamente elaborado con más rigor y seriedad que los textos acogidos dentro del patrón agudo, el tratamiento periodístico que reciben los temas relacionados con las investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer no están exentos de críticas. Por un lado, pese a que se realiza

un buen seguimiento de los avances en la enfermedad, las investigaciones sobre fármacos y el diagnóstico desde un punto de vista científico, se acostumbra a dejar de lado las implicaciones éticas, legales y sociales de estos avances. Encontramos implicación social sólo en las informaciones referentes al Día Mundial dedicado a la enfermedad. Este sesgo en la información, dificulta que la opinión pública se forme una idea global de las aplicaciones de las investigaciones sobre la enfermedad y, en consecuencia, que se generen opiniones coherentes sobre estas cuestiones.

Por otro lado, la forma, triunfalista a veces, con que se suelen presentar las informaciones, sembradas de futuras promesas o implicaciones, puede generar en el público expectativas desmesuradas que al no verse compensadas con la realidad pueden llegar a producir un distanciamiento y desensibilización pública o escepticismo sobre el proceso de la investigación médica, un problema sin duda grave cuando se trata de una enfermedad que necesita de una mayor comprensión social.

Si bien es cierto que la información se «vende» ya de una determinada manera desde las propias fuentes, que promocionan sus propias investigaciones, un periodismo más indagador y crítico sería sin duda de gran utilidad a la hora de publicar informaciones más ponderadas y realistas sobre todo en lo

que se refiere a la salud y a la medicina. La enfermedad de Alzheimer, como la información médicosanitaria en general, todavía adolece en la prensa española de un mayor rigor en su tratamiento.

ANEXOS

(Con los titulares, la fecha de publicación y el periódico donde se ha publicado la información sobre Alzheimer en la prensa diaria española durante los tres años de análisis).

Anexo 1
ALZHEIMER QUIRAL 97 (60 registros de un total de 5.984)

Título	Publicación	Fecha
Demencia vascular	El País	20/01/97
Hallan un vínculo entre el virus del herpes y el mal de Alzheimer	ABC	28/01/97
Alzheimer: un nuevo gen. Se aísla otro segmento de DNA relacionado con la enfermedad	El Mundo	06/02/97
Genes y Alzheimer	El Mundo	20/02/97
El reto Alzheimer	El País	25/02/97
Fundación «La Caixa»	ABC	27/02/97
EE.UU.: los antiinflamatorios reducen el riesgo de Alzheimer	ABC	11/03/97
Nuevos fármacos alientan la esperanza de aliviar la enfermedad de Alzheimer El Donepezilo, un nuevo medicamento ya aprobado en EE.UU. y el Reino Unido y que llegará a España en 1998, ha mejorado al 80% de los enfermos que lo han recibido	La Vanguardia	12/03/97
Nuevos datos indican que la arteriosclerosis favorece la demencia en casos de Alzheimer Un estudio realizado en los EEUU revela que los infartos cerebrales hacen aflorar los síntomas más graves de la enfermedad	La Vanguardia	13/03/97
Freno a la demencia Evitar los accidentes vasculares puede observar la función cognitiva en el Alzheimer	El Mundo	13/03/97
El 33% de mayores muertos al volante sufría alzheimer, según un estudio	El País	21/04/97
Ahora, cuatro contra el Alzheimer Otros dos fármacos obtienen resultados levemente paliativos en esta demencia	El Mundo	24/04/97
Accidentes y Alzheimer	El Mundo	24/04/97
Habilidad y herramientas Unos cursos capacitarán a los cuidadores familiares de enfermos de Alzheimer	El Mundo	01/05/97
Una proteína protege contra al Alzheimer	La Vanguardia	10/05/97
Un ratón mutante desarrolla el Alzheimer El experimento permitirá investigar cómo se produce la enfermedad	El Periódico	29/05/97
La prueba del laberinto acuático Los ratones transgénicos reproducen sintomatología del Alzheimer	El Mundo	29/05/97
Un 45% de los ancianos de centros de la Generalitat padecen Alzheimer	El País	30/05/97

Anexo 1 (continuación)
ALZHEIMER QUIRAL 97 (60 registros de un total de 5.984)

Título	Publicación	Fecha
El 45% de los ancianos ingresados en residencias públicas padece Alzheimer Estudio de Bienestar Social entre personas de más de 80 años	ABC	30/05/97
Rata transgénica para simular el Alzheimer	El País	02/06/97
Científicos de...	ABC	06/06/97
Alzheimer, el eterno presente Afecta a 300.000 españoles, es la demencia más común y se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cerebrales	ABC	19/06/97
Con imágenes del cerebro Descubren un nuevo método no invasivo para diagnosticar el Alzheimer	El Mundo	26/06/97
Afectados de Alzheimer y sus cuidadores conviven durante quince días en un balneario	ABC	27/06/97
Experiencia de «descanso activo» para enfermos de Alzheimer y sus familias	El País	27/06/97
Sobre la enfermedad de Alzheimer	El País	09/07/97
Demuestran la conexión entre la muerte celular y el Alzheimer	ABC	18/07/97
Alzheimer	ABC	27/07/97
¿Se puede tratar la predisposición a padecer Alzheimer?	El País	04/09/97
Un equipo científico halla un mecanismo común al Alzheimer y al síndrome de Down Identificada la función de las proteínas en la división de los cromosomas	El País	05/09/97
Expertos de Harvard experimentarán medio millón de sustancias contra el Alzheimer Huntington Potter relaciona la enfermedad neurológica y el síndrome de Down	El País	08/09/97
La aspirina reduce el riesgo de sufrir Alzheimer debido a su efecto neuroprotector La investigación se realizó en Italia	El Periódico	11/09/97
El Alzheimer casi nunca se hereda Los expertos dicen que en el 95% de los casos la dolencia no se transmite genéticamente Los neurólogos consideran inútil y estúpido hacer estudios de los familiares de los afectados	El Periódico	12/09/97
Cada enfermo de Alzheimer cuesta una media de 3,5 millones al año	La Vanguardia	17/09/97
La Caixa financia estudios sobre el Alzheimer y el Parkinson	El Periódico	18/09/97
La enfermedad de Alzheimer afecta ya a más de 400.000 españoles El 20% de los familiares que les cuidan abandona el trabajo	ABC	18/09/97
«Tacrina» para tratar el Alzheimer	ABC	18/09/97
Vivir con Alzheimer en casa Dos afectados explican sus vivencias ante el día mundial de la enfermedad	La Vanguardia	21/09/97

Anexo 1 (continuación)
ALZHEIMER QUIRAL 97 (60 registros de un total de 5.984)

Título	Publicación	Fecha
Alerta mundial por el Alzheimer. Hoy se celebra el día dedicado a la degeneración neuronal más extendida. 400.000 personas y el 10% de mayores de 65 años padecen el mal en España. La causa continúa siendo un misterio y los fármacos actuales son insuficientes	El Periódico	21/09/97
El futuro de nuestra identidad La lucha contra la enfermedad de Alzheimer requiere la colaboración de todos los ciudadanos y la solidaridad con los enfermos y las familias	El Periódico	21/09/97
Día Mundial del Alzheimer: 400.000 españoles sufren la enfermedad	ABC	21/09/97
La dificultad de convivir con un niño anciano	El País	22/09/97
Las familias de enfermos de Alzheimer reclaman ayudas y formación	El Mundo	22/09/97
Las donaciones a los enfermos de Alzheimer podrán ser aumentadas	La Vanguardia	22/09/97
Un estudio señala que se puede diagnosticar el Alzheimer antes de aparecer sus síntomas	El Mundo	25/09/97
Falacias genéticas	El Periódico	14/10/97
Detectado un gen vinculado al riesgo de sufrir Alzheimer	ABC	14/10/97
El PSOE pregunta si el Alzheimer se declarará enfermedad crónica	El Mundo	14/10/97
Otro gen para el Alzheimer	El País	15/10/97
Alzheimer	ABC	21/10/97
Sanidad contolará los tratamientos contra el Alzheimer	El Mundo	23/10/97
Plantas antidemencia El ginkgo biloba mejora la función cerebral en el Alzheimer	El Mundo	30/10/97
Contra el Alzheimer	El País	03/11/97
«Esta polémica de Alzheimer es tramera» Ramón Cacabelos: Neuropsiquiatra	La Vanguardia	07/11/97
El Alzheimer ya es la tercera causa de muerte en ancianos	El País	07/11/97
Romay rechaza las pruebas genéticas indiscriminadas sobre el Alzheimer. Mil especialistas, reunidos en una conferencia en Pamplona	El Mundo	09/11/97
¿Quién es ese hombre que está junto a Nancy? Ronald Reagan	La Vanguardia	09/11/97
El 80% de los enfermos de Alzheimer son atendidos por su propia familia	El País	10/11/97
Vivir y convivir con el alzheimer Médicos y familias reivindican que la demencia se declare enfermedad crónica	El Mundo	13/11/97
Fármacos en España	El Mundo	18/12/97
Contra el Alzheimer		

Anexo 2
ALZHEIMER QUIRAL 98 (65 registros de un total de 8.628)

Título	Publicación	Fecha
«Se llama Augusta y es la única palabra a la que reacciona»	ABC	06/01/98
Investigadores españoles encuentran un gen que cuadruplica el riesgo de padecer Alzheimer	El País	07/01/98
Un gen cuadruplica la posibilidad de padecer Alzheimer	El Periódico	08/01/98
Hallazgo español sobre el mal de Alzheimer	ABC	09/01/98
Proteínas de Alzheimer	El País	14/01/98
Biólogos españoles descubren una anomalía genética que predispone al alzheimer	La Vanguardia	14/01/98
Expertos españoles anuncian un freno para el Alzheimer	El Periódico	14/01/98
Valdivieso: hasta dentro de cinco años no habrá un fármaco para prevenir el Alzheimer	ABC	14/01/98
«La medicina del siglo XXI se basará en la genética molecular»	ABC	30/01/98
Alzheimer, retrato de una enfermedad	La Vanguardia	03/02/98
Tratamiento del Alzheimer	ABC	05/02/98
El Alzheimer puede afectar a la conducción	La Vanguardia	08/02/98
El mal de Alzheimer no sólo es genético	El Periódico	10/02/98
Feromonas de las hormigas contra el Alzheimer.	ABC	12/02/98
Avances para el diagnóstico del Alzheimer en pacientes	El País	23/02/98
«Test» del Alzheimer	El Mundo	19/03/98
Noventa años después, hallan muestras cerebrales del primer caso de Alzheimer	ABC	24/03/98
Primer Alzheimer	El País	25/03/98
Una colección de cuentos explica el mal de Alzheimer a los niños	El País	13/04/98
El Alzheimer, contado a los niños	La Vanguardia	16/04/98
Una colección de cuentos explicará a los niños qué es la enfermedad de Alzheimer	ABC	16/04/98
Alzheimer y niños	El País	27/04/98
Contra el Alzheimer	El Mundo	07/05/98
Cuando el cerebro se queda en blanco	ABC	17/05/98
Una pequeña proteína...	ABC	05/06/98
Genes y demencia	El País	08/06/98
Fumar y Alzheimer	El País	22/06/98
Fumar duplica el riesgo de Alzheimer	El Mundo	25/06/98
Alzheimer	El País	01/07/98
Frenar la demencia	El Mundo	02/07/98
Péptido sintético contra el alzheimer	ABC	10/07/98
Científicos alemanes hallan un diagnóstico precoz del Alzheimer	La Vanguardia	20/07/98
Científicos alemanes desarrollan el primer test para el diagnóstico precoz del Alzheimer	La Vanguardia	20/07/98
Polémica por el test de diagnóstico del Alzheimer	La Vanguardia	22/07/98

Anexo 2 (continuación)
ALZHEIMER QUIRAL 98 (65 registros de un total de 8.628)

Título	Publicación	Fecha
El balcón de Laura	El Periódico	22/07/98
Una nueva forma...	ABC	24/07/98
Aislado en EE.UU. un gen clave del Alzheimer	El Periódico	24/07/98
Gen clave del Alzheimer	El Mundo	26/07/98
Gen de Alzheimer	El País	29/07/98
Hallan un nuevo factor de riesgo del mal de Alzheimer	ABC	13/08/98
El Gobierno ultima un plan de atención a los enfermos de Alzheimer	ABC	15/09/98
El 35% de los casos de pérdida de memoria en mayores se deben a trastornos afectivos	ABC	17/09/98
Oró: «Sólo puede combatirse el Alzheimer desde la cooperación»	ABC	18/09/98
Alegría sin esperanza	El Periódico	18/09/98
Alrededor de 30.000 persona padecen Alzheimer en la Comunidad Autónoma	ABC	21/09/98
El Gobierno busca una solución para más de 400.000 enfermos con demencia	ABC	21/09/98
Equipos científicos ensayan nuevos sistemas para detectar precozmente el Alzheimer	La Vanguardia	21/09/98
Arenas anuncia que el gobierno destinará 1.800 millones para luchar contra el Alzheimer	ABC	22/09/98
La enfermedad de Alzheimer se da más en las mujeres	El Periódico	22/09/98
Los fármacos sólo retrasan seis meses el mal de Alzheimer	El Periódico	22/09/98
El Alzheimer, con 90.000 afectados, desborda la red asistencial catalana	El País	22/09/98
Alzheimer en blanco y negro	El Periódico	24/09/98
Cataluña ofrece tratamiento a 2.000 enfermos de Alzheimer	ABC	22/10/98
Las claves del Alzheimer	El Mundo	25/10/98
Sólo dos de cada cien enfermos de Alzheimer toma medicinas para combatir su demencia	La Vanguardia	25/10/98
Detección precoz con infrarrojos	La Vanguardia	25/10/98
La nicotina, esperanza contra el Alzheimer	La Vanguardia	10/11/98
Llegar a jugar la prórroga	El Periódico	12/11/98
Nuevos estudios sugieren la acción preventiva de hormonas y antiinflamatorios en el Alzheimer	ABC	16/11/98
Pérdida de memoria remota	ABC	19/11/98
Un medicamento ralentiza el avance de la enfermedad de Alzheimer	El Periódico	25/11/98
Pocos avances frente al Alzheimer	El Mundo	29/11/98
Radicales libres	El País	07/12/98
El mal de Alzheimer	El Periódico	22/12/98
Estrategias contra la demencia	ABC	13/02/00

Anexo 3
ALZHEIMER QUIRAL 99 (48 registros de un total de 8.735)

Título	Publicación	Fecha
La resonancia magnética puede diagnosticar el Alzheimer precoz	El Mundo	03/01/1999
El proyecto español Alzheimer buscará nuevos factores genéticos de la enfermedad	ABC	25/02/1999
Trato inadecuado a enfermos de Alzheimer	La Vanguardia	27/02/1999
Enfermos de Alzheimer	El Periódico	28/02/1999
El Alzheimer se inicia mucho antes de aparecer los síntomas	El País	01/03/1999
Nuevo fármaco que retrasa el Alzheimer	El Mundo	07/03/1999
Menos del 50% de los enfermos de Alzheimer se beneficia de tomar los nuevos medicamentos	La Vanguardia	13/03/1999
Una prueba ordinaria de memoria puede predecir muchos casos de Alzheimer	El País	17/03/1999
Plan para mejor atención a los enfermos de Alzheimer	El País	06/04/1999
Una misteriosa proteína, involucrada en la aparición del mal de Alzheimer	ABC	10/04/1999
Beneficios clínicos en el mal de Alzheimer	ABC	17/04/1999
El Alzheimer, ancianidad prematura	El Periódico	25/04/1999
Blas Frangione	El Mundo	12/05/1999
Científicos valencianos acercan la curación del Alzheimer	El Mundo	11/06/1999
Los otros enfermos	ABC	22/06/1999
Descubren dos moléculas implicadas en una rara demencia y el Alzheimer	ABC	24/06/1999
Neuronas desprotegidas en la génesis de la enfermedad de Alzheimer	ABC	26/06/1999
El Alzheimer puede ser el causante de la muerte de los cetáceos frente a las costas	La Vanguardia	26/06/1999
Una vacuna del Alzheimer consigue buenos resultados con ratones	El Periódico	09/07/1999
Prueban con éxito en ratones una vacuna contra el Alzheimer	El Mundo	09/07/1999
Abierta una nueva vía terapéutica contra el Alzheimer	El País	11/07/1999
Un programa de musicoterapia ayuda a los enfermos de Alzheimer	El Mundo	15/07/1999
Con la mente en blanco	ABC	19/09/1999
Alzheimer	La Vanguardia	20/09/1999
Cerca de 52.000 ancianos catalanes sufren la enfermedad degenerativa cerebral de Alzheimer	ABC	21/09/1999
Cuidar a un enfermo de Alzheimer cuesta a sus familiares tres millones cada año	ABC	21/09/1999
Un cambio de mentalidad ante el Alzheimer	El País	21/09/1999
El Alzheimer condena al paro a 200.000 familiares de enfermos	El País	21/09/1999
Los expertos reclaman el diagnóstico precoz de los enfermos para combatir el Alzheimer	La Vanguardia	21/09/1999
Asuntos Sociales destinará 500 millones para el Alzheimer	ABC	22/09/1999
El Alzheimer, tercer problema sanitario tras el cáncer y los males cardíacos	El Periódico	22/09/1999

Anexo 3 (continuación)
ALZHEIMER QUIRAL 99 (48 registros de un total de 8.6735)

Título	Publicación	Fecha
Una subasta de relojes y joyas contra el Alzheimer	El Periódico	22/09/1999
El Insalud hará pruebas de detección precoz del Alzheimer en el 2000	El País	22/09/1999
Genes contra el Alzheimer	El Mundo	26/09/1999
Guía para mover al enfermo de Alzheimer	La Vanguardia	15/10/1999
El Alzheimer y yo	ABC	17/10/1999
Enfermedad de Alzheimer y mujer	El País	18/10/1999
Descubierta dos proteínas claves para combatir el mal de Alzheimer	ABC	22/10/1999
Un nuevo triunfo contra el Alzheimer	El Mundo	23/10/1999
La chispa del Alzheimer	El Periódico	23/10/1999
Enfermos de Alzheimer	ABC	25/10/1999
Convivir con el Alzheimer	El País	02/11/1999
El Plan de Alzheimer sólo llega a uno de cada diez enfermos	ABC	07/11/1999
Tratar la diabetes y la hipertensión para prevenir el Alzheimer	El País	09/11/1999
Médicos de EE.UU. desarrollan una técnica para el diagnóstico precoz del Alzheimer	La Vanguardia	23/11/1999
Alzheimer y ratones transgénicos	ABC	28/11/1999
Nueva diana terapéutica contra el Alzheimer	El Mundo	11/12/1999
La depresión, ¿un síntoma precoz de Alzheimer?	El Mundo	18/12/1999

Anexo 4
ALZHEIMER QUIRAL 2000 (60 registros de un total de 9.545)

Título	Publicación	Fecha
Testosterona para prevenir el Alzheimer	El Mundo	5/02/2000
Entrevista a Ramón Cacabelos	El Mundo	13/02/2000
Los estrógenos no retrasan la progresión del Alzheimer en pacientes con un grado medio	El Mundo	26/02/2000
Instrumentos y estrategias para frenar el Alzheimer	El País	7/03/00
Los enfermos de Alzheimer llevarán un localizador para evitar que se.....	La Vanguardia	10/03/00
La Policía localizará con un «chip» a los enfermos de Alzheimer que se pierdan	ABC	10/03/00
La sustancia amiloide se desvela como la clave para prevenir el Alzheimer	El Mundo	25/03/00
La detección del Alzheimer obliga a dejar de conducir	La Vanguardia	26/03/00
Primeros síntomas en un conductor con la enfermedad	La Vanguardia	26/03/00
Algunos consejos para los familiares	La Vanguardia	26/03/00
Veinte millones sufrirán el mal de Alzheimer en el 2025	ABC	4/04/00
El tabaco no protege contra la enfermedad del Alzheimer	El Mundo	29/04/00
Castilla y León creará un banco de cerebros para estudiar el Alzheimer	El Mundo	8/05/00
Fumar cigarrillos a edad avanzada predispone a padecer deterioro mental y Alzheimer	El País	9/05/00
La terapia en la menopausia puede retrasar la aparición de Alzheimer	ABC	12/05/00
Una nueva diana contra el Alzheimer	El Mundo	10/06/00
«La rehabilitación cognitiva ayuda a recuperar la dignidad del enfermo»	ABC	11/06/00
Alzheimer	El Mundo	17/06/00
El Alzheimer, la amenaza del siglo XXI	El Periódico	18/06/00
Alzheimer	ABC	18/06/00
Mercè Arànega	La Vanguardia	20/06/00
«Poder generar neuronas será tan importante como llegar a la luna»	El País	4/07/00
Una vacuna experimental del Alzheimer supera la primera fase de los ensayos	El País	12/07/00
Una vacuna abre la vía para curar el Alzheimer	El Periódico	12/07/00
En el 2025 habrá unos 22 millones de enfermos	El Periódico	12/07/00
Una dieta rica en antioxidantes y baja en grasas reduce el riesgo de Alzheimer	El Mundo	22/07/00
Una técnica permite avances en el diagnóstico del Alzheimer	El Mundo	31/07/00
Una vacuna podría estar disponible antes de siete años	El País	6/08/00
Ejercitar la memoria previene el Alzheimer	El País	6/08/00
El Alzheimer se previene ejercitando la memoria	El País	6/08/00
Descubierto otro gen vinculado a la enfermedad del Alzheimer	El País	19/08/00

Anexo 4 (continuación)
ALZHEIMER QUIRAL 2000 (60 registros de un total de 9.545)

Título	Publicación	Fecha
El ayuntamiento organiza colonias para enfermos de Alzheimer y sus familiares	La Vanguardia	5/09/00
Descubierta una proteína implicada en la enfermedad de Alzheimer	ABC	7/09/00
La incidencia del Alzheimer crece y superará al cáncer	La Vanguardia	15/09/00
El número de personas afectadas por el mal de Alzheimer en España	La Vanguardia	18/09/00
Las muertes por Alzheimer han aumentado casi un 7% en España	El País	21/09/00
La atención domiciliaria a enfermos de Alzheimer reduce los psicofármacos	ABC	21/09/00
El Gobierno promete 8.000 millones para la lucha contra el Alzheimer	El País	22/09/00
Plan millonario contra el Alzheimer	El Periódico	22/09/00
Leer y hacer crucigramas previene contra el mal	El Periódico	22/09/00
Las claves	El Periódico	22/09/00
La angustia del cuidador	El Periódico	22/09/00
«Mi madre tiene 15 años»	El Periódico	22/09/00
El mal causó la muerte del padre de Villalobos	El Periódico	22/09/00
Un hallazgo para mejorar la lucha contra el Alzheimer	La Vanguardia	24/09/00
Centro de día para enfermos de Alzheimer	La Vanguardia	24/09/00
Una mala nutrición agrava el Alzheimer	El Periódico	1/10/00
La alimentación variada puede reducir el riesgo de Alzheimer	El Periódico	1/10/00
Recomendaciones	El Periódico	1/10/00
Alzheimer	El Periódico	1/10/00
Si no recordamos, no somos	El Mundo	8/10/00
La inteligencia podría proteger contra el Alzheimer	El Mundo	9/12/00
Prueban con éxito en ratones la vacuna contra el Alzheimer	El Mundo	21/12/00
Una novedosa vacuna contra el Alzheimer logra éxito en ratones	El Periódico	21/12/00
Milagro contra el olvido	El Mundo	23/12/00
Alzheimer	El Mundo	23/12/00
Un fármaco para el Alzheimer, eficaz en otra demencia	El Mundo	23/12/00
Fármaco para el Alzheimer	El Periódico	23/12/00
Nuevos avances en la genética del Alzheimer y su prevención	El País	25/12/00
Alzheimer	El País	28/12/00

Imagen, Conocimiento y Experiencia de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines

Juan Díez Nicolás, Rocío Fernández-Ballesteros García

INTRODUCCIÓN

Cada vez es más frecuente encontrar referencias a la enfermedad de Alzheimer, e incluso a las demencias, en general, en los medios de comunicación. Pero, aunque es cierto que se publican trabajos y reportajes relativamente bien informados sobre estas enfermedades, en secciones especializadas de algunas publicaciones escritas, la mayor parte de las referencias a estas enfermedades son poco precisas y menos informadoras. No obstante, y teniendo en cuenta el incremento del número de personas que se ven afectadas que no requieren necesariamente hospitalización pero sí precisan atención especializada e intensiva por parte de personal técnico y familiares, parecía necesario saber en qué medida la población española posee o no suficientes conocimientos como para detectar sus síntomas iniciales,

ponerles bajo vigilancia médica y, en su caso, proporcionarles los cuidados y atenciones necesarias.

El conocimiento que una determinada población tenga sobre una determinada enfermedad es esencial a la hora de su prevención, diagnóstico temprano y, por consiguiente, de su pronto tratamiento. En otras palabras, la información y el conocimiento adecuado sobre la enfermedad es de vital importancia para la salud pública. Por el contrario, si un determinado padecimiento está contaminado por falsas concepciones o, lo que es peor, si está catalogado como «incurable» —y, con probabilidad, produce una respuesta emocional negativa en las personas— los individuos tenderán a negar su existencia, tanto en sí mismo como en sus allegados¹.

¹ Buenos ejemplos de esto que decimos son la tuberculosis a lo largo de los primeros 50 años de este siglo o el cáncer hasta hace poco tiempo.

Pero, además, las demencias se ven enmascaradas porque sus primeras manifestaciones pueden ser confundidas con el declive normal del funcionamiento cognitivo fluido que ocurre con frecuencia en el ciclo de la vida². Así pues, falsas concepciones con respecto a la enfermedad pueden verse involucradas con falsas concepciones sobre la vejez (Fernández-Ballesteros, 1992).

Finalmente, la enfermedad tiene un primer perceptor: aquel que la padece. Pero son precisamente las demencias un conjunto de patologías asociadas a una disminución en la conciencia de enfermedad en el individuo que las padecen. Este hecho repercute en un diagnóstico tardío, por lo que se redobra la importancia del papel de los familiares en una detección precoz.

A pesar de la importancia que tienen estos aspectos sobre la enfermedad y que la literatura especializada sobre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias es de crecimiento exponencial (como lo demuestran, entre otras, las contribuciones a esta obra colectiva), se han podido encontrar muy escasos precedentes en la bibliografía sobre cuáles son los conocimientos y ex-

² Hoy en día, es bien conocido que ni todo el funcionamiento intelectual y ni todos los individuos declinan y que, además, es importante diferenciar el declive «normal» del deterioro «patológico» del funcionamiento cognitivo (por ejemplo, Fernández-Ballesteros, 1996).

periencias personales que tiene la población sobre esta cuestión, y sobre cual es la imagen social de estas enfermedades.

Así, en una revisión realizada en las más comunes bases de literatura científica hemos encontrado, tan solo: dos referencias en SOCIOFILE (1974-1998: *social aptitudes y dementia*), 186 en PSYCHLIT (1994-1997: *aptitudes y dementia*), siete (1989-1993: *knowledge y dementia*), una (1989-1993: *opinión y dementia*), una (1989-1993: *public, opinión, Alzheimer*).

Tal vez, lo más notable es que la mayor parte de los trabajos publicados son de carácter especulativo y los que presentan datos empíricos lo hacen sobre la relación de las actitudes o conocimientos del personal que se dedica al cuidado de los enfermos y a cómo aquellos influyen tanto en el cuidado como en la sobrecarga del cuidador.

Así pues, muy pocos trabajos se dedican a examinar a la población en cuando a sus imágenes, conocimientos o experiencias sobre la enfermedad de Alzheimer u otras demencias. De entre estos últimos, cabe destacar el trabajo de Chandra (1996), en el que presenta la importancia de considerar que los síntomas de la demencia sean reconocidos por la población y por los médicos generales como manifestaciones normales del envejecimiento.

Commissaris y colaboradores (1995) ponen de relieve la impor-

tancia de la educación pública de la diferencia entre problemas de memoria y demencia. Finalmente, Steen (1992) establece las diferencias culturales existentes entre actitudes en torno a la demencia y el envejecimiento y cómo, también diferencialmente, influyen en el diagnóstico y, en líneas generales, sobre la psicogeriatría.

Con base en todos estos supuestos teóricos e investigaciones empíricas, nos pareció importante proceder a la investigación de la imagen, conocimientos y experiencia de la población española. Los objetivos que se plantearon en esta investigación han sido los siguientes:

1. Conocer que proporción de la población española mayor de 18 años tiene relación, en su entorno familiar, con alguna persona con la enfermedad de Alzheimer o con demencia, con el fin de saber qué experiencia tienen sobre estas enfermedades.
2. Establecer los conocimientos, generales y específicos, que sobre la enfermedad de Alzheimer³ tiene la población

³ Tras consultar a un panel de expertos, las preguntas sobre conocimientos e imagen han sido limitadas a la enfermedad de Alzheimer, dado que la población no parece tener conocimientos como para diferenciar entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, así como por la popularidad que, en los últimos años, tiene esta enfermedad.

española mayor de edad y cómo se han adquirido estos conocimientos.

3. Determinar cuál es la imagen que tiene la población española mayor de edad de las personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer.

Conocer la opinión sobre quién debe asumir los gastos sanitarios y sociales provocados por la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

PARTICIPANTES

Los datos que se aportan aquí proceden de una investigación realizada sobre una muestra nacional de 1.207 personas, representativa de la población española de 18 y más años, distribuida proporcionalmente a la población de esa edad, residente en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, y distribuida después proporcionalmente a la población en estratos de municipios según su tamaño. En cada estrato de municipios se seleccionaron los municipios concretos de forma totalmente aleatoria, hasta un total de 130, y dentro de cada municipio, también de forma aleatoria, se seleccionaron un cierto número de secciones electorales. La selección de los hogares se llevó a cabo mediante el sistema de rutas aleatorias dentro de cada sección electoral, y la selección final de los

Tabla 1
% DE ENTREVISTADOS CON FAMILIAR PRÓXIMO CON «DEMENCIA»
O «ENFERMEDAD DE ALZHEIMER», POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	Si	No	Ns/Nc
Total	(1207)	12%	86	1
Sexo:				
Varones	(582)	11%	87	2
Mujeres	(625)	13%	86	1
Edad:				
18 a 29 años	(315)	13%	86	1
30 a 49 años	(411)	9%	90	1
50 a 64 años	(260)	17%	81	2
65 y más años	(221)	12%	86	2
Clase social subjetiva:				
Alta	(8)	12%	88	-
Media alta	(44)	16%	79	5
Media media	(708)	12%	87	1
Media baja	(356)	12%	87	1
Baja	(74)	12%	86	3
Ns	(9)	11%	89	-
Nc	(8)	-%	100	-
Status ocupacional del entrevistado:				
Alto	(91)	9%	88	3
Medio	(251)	13%	87	1
Bajo	(179)	12%	88	1
En paro	(95)	12%	87	1
Ama de casa	(288)	16%	83	1
Estudiante	(91)	5%	93	1
Jubilado	(204)	12%	86	2

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

entrevistados en cada hogar se hizo mediante el sistema de cuotas por sexo y edad. Las entrevistas se realizaron personalmente, cara a cara.

INSTRUMENTO

El cuestionario utilizado para poder dar respuesta a estos objetivos se adjunta como anexo a este capítulo (Anexo 1). En su confección se consultó con un panel de expertos.

RESULTADOS

En la tabla 1, se presenta el porcentaje de personas que informan tener un familiar próximo con demencia o con la enfermedad de Alzheimer. No ha constituido ninguna sorpresa descubrir que es muy reducida la proporción de españoles mayores de 18 años que tienen algún familiar próximo con algún tipo de demencia en general, o con la enfermedad de Alzheimer en particular, concretamente el 12%.

Apenas se aprecian diferencias significativas entre segmentos sociales en cuanto a la proporción de personas que dicen tener familiares con estas enfermedades, como parece lógico, pues se trata de una cuestión de hecho que no debería verse afectada por las características de los que contestan. Las variaciones no son en ningún caso excesivas, y en general deben atribuirse al reducido número de casos en algunas categorías (segmentos sociales). No obstante, el hecho de que las mujeres superen en dos puntos porcentuales a los hombres no parece un hecho casual ni atribuible a fluctuaciones basadas en el tamaño de las submuestras. Más bien parece indicar que las mujeres son más «conscientes» de esos hechos que afectan a sus familiares que los hombres, debido a que las mujeres suelen ser los miembros del grupo familiar que tienden a responsabilizarse de atender a los familiares enfermos, tanto a los del núcleo familiar propio como a los miembros de la familia en sentido amplio (padres, suegros, otros parientes). Esa sería también la posible explicación de que las amas de casa tengan familiares afectados por esta enfermedad en proporción algo mayor que otras categorías ocupacionales.

Por razones similares, la mayor proporción de entrevistados de 50 a 64 años que dicen tener familiares con este tipo de enfermedades podría deberse a que los padres de

estos entrevistados, si viven, posiblemente tengan más de 70 años, y por tanto tienen mayores posibilidades de estar afectados por algún tipo de demencia.

Por lo que se refiere al grado de conocimiento que informan tener, éste aparece en la tabla 2. El conocimiento que los entrevistados afirman tener sobre la enfermedad de Alzheimer es bajo en general, de manera que sólo un 4% afirma saber mucho sobre ella, y un 14% adicional afirma saber bastante.

Todas las investigaciones sociales sobre cualquier materia ponen de manifiesto que el grado de conocimiento sobre cualquier aspecto suele ser más alto entre las personas que tienen un mayor nivel educativo y, por tanto, suele encontrarse asimismo una relación muy fuerte (pero negativa) con la edad, ya que los más jóvenes han alcanzado niveles educativos más altos que las personas mayores. En el caso de los conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer se verifica que son mayores cuanto más alto es el nivel educativo de los entrevistados, hasta el punto de que los que dicen saber mucho o bastante sobre ella representan menos del 10% entre los que no han completado estudios primarios, pero son el 38% de los que tienen estudios universitarios.

Es evidente que lo que aquí se está midiendo es una apreciación subjetiva de los entrevistados sobre sus propios conocimientos, puesto que no se les ha sometido a ningún

Tabla 2
GRADO DE CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	Mucho	Bastante	Algo	Nada	Ns/Nc
Total	(1207)	4%	14	58	22	2
Sexo:						
Varones	(582)	2%	13	55	28	2
Mujeres	(625)	6%	15	60	17	2
Edad:						
18 a 29 años	(315)	3%	14	57	25	2
30 a 49 años	(411)	3%	15	66	15	1
50 a 64 años	(260)	5%	17	52	23	3
65 y más años	(221)	4%	11	50	32	2
Educación del entrevistado:						
No sabe leer	(19)	—%	5	21	69	5
Sabe leer	(141)	3%	8	42	44	3
Primarios	(244)	3%	12	55	26	4
EGB	(340)	3%	13	58	24	1
FP	(132)	4%	17	63	15	2
BUP	(115)	3%	14	68	14	—
PREU-COU	(66)	5%	20	68	8	—
Grado medio	(59)	7%	12	68	14	—
Universitarios	(89)	8%	30	62	—	—
Sin respuesta	(2)	—%	—	50	50	—
Status ocupacional del entrevistado:						
Alto	(91)	8%	22	60	7	3
Medio	(251)	1%	16	61	21	1
Bajo	(179)	3%	11	54	31	1
En paro	(95)	7%	18	48	25	2
Ama de casa	(288)	5%	15	61	16	3
Estudiante	(91)	3%	8	69	20	—
Jubilado	(204)	2%	11	52	33	1
Familiar con Alzheimer:						
Sí	(147)	15%	30	46	8	—
No	(1044)	2%	12	60	24	2

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

examen objetivo, pero es preciso reconocer que, aunque pueda haber algo de exageración en esa apreciación subjetiva de los propios conocimientos, puede aceptarse la relación causal directa con el nivel educativo, aunque el nivel de conocimientos requiera ser ajustado a la baja en todas las categorías.

Pero, por lo que respecta a la edad, no se observa la relación habitual de que los más jóvenes tengan (o digan tener) más conocimientos sobre la enfermedad que los de más edad. Por el contrario, los mayores conocimientos parecen encontrarse entre los de 50 a 64 años, que son también, como se ha

Tabla 3
FUENTE A TRAVÉS DE LA CUAL HA RECIBIDO ESOS CONOCIMIENTOS,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	1	2	3	4	5	6	7	8	Ns/Nc
Total	(220)	22%	15	26	12	11	11	1	4
Sexo:									
Varones	(90)	28%	14	27	8	10	11	—	1
Mujeres	(130)	17%	15	24	14	12	11	1	5
Edad:									
18 a 29 años	(52)	19%	17	33	6	8	13	—	4
30 a 49 años	(74)	7%	18	23	14	23	11	1	3
50 a 64 años	(58)	32%	13	22	14	3	12	—	3
65 y más años	(35)	39%	6	25	14	6	6	—	6
Familiar con Alzheimer:									
Sí	(67)	59%	4	13	13	6	3	—	1
No	(150)	5%	19	31	11	13	15	1	5

Fuente: Archivo de datos de ASEP.
1. Base: conocen bastante o mucho.
2. Por familiares.
3. Leyendo revistas libros.
4. Por los medios de comunicación.

5. Conoce a personas con la enfermedad.
6. Conocimientos profesionales.
7. Por oídas, comentarios.
8. Otras respuestas.

señalado antes, quienes afirman tener, en mayor proporción que los de otros grupos de edad, familiares que padecen este tipo de enfermedad. Además, es muy probable que los jóvenes de 18 a 29 años estén menos interesados en saber sobre esa enfermedad, por tratarse de un tema que difícilmente puede afectarles personalmente, y tampoco familiarmente (pues sus padres estarán en torno a los 50-60 años).

En cuanto a la relación que se observa entre la percepción subjetiva de conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer y el status ocupacional, es evidente que los de status alto tienen un nivel educativo más alto que el conjunto de los entrevistados y ello explica que

tengan (o digan tener) más conocimientos sobre esta enfermedad. Pero las amas de casa, por las razones ya explicadas, tienen también un nivel de conocimientos superior al promedio, mientras que los estudiantes (que son al tiempo jóvenes) y los jubilados (cuyo nivel educativo es muy inferior) tienen un nivel de conocimientos inferior al promedio. Finalmente y, como parecía lógico esperar, los entrevistados que tienen algún familiar con Alzheimer tienen unos conocimientos sobre esa enfermedad tres veces superiores a los que no tienen familiares con esa enfermedad (Tabla 3).

A las personas que dijeron saber mucho o bastante sobre la enfermedad de Alzheimer se les preguntó por la fuente a través de la

Tabla 4
SÍNTOMA DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	1	2	3	4	5	6	7	Otra	Ns/Nc
Total	(1207)	63%	8	27	15	26	5	11	10	23
Sexo:										
Varones	(582)	58%	6	26	13	23	5	10	9	28
Mujeres	(625)	67%	10	29	17	29	5	12	11	18
Edad:										
18 a 29 años	(315)	63%	7	28	17	25	5	11	8	23
30 a 49 años	(411)	70%	10	26	17	28	5	11	12	15
50 a 64 años	(260)	63%	9	28	14	29	4	12	11	26
65 y más años	(221)	50%	5	26	11	23	5	9	7	33
Educación del entrevistado:										
No sabe leer	(19)	26%	5	16	5	—	—	5	—	63
Sabe leer	(141)	41%	5	18	12	24	3	7	4	47
Primarios	(244)	58%	5	26	13	25	4	10	7	29
EGB	(340)	61%	7	23	14	22	4	9	12	25
FP	(132)	74%	9	31	11	29	5	11	13	10
BUP	(115)	70%	6	33	19	28	4	12	9	12
PREU-COU	(66)	83%	9	46	19	28	3	11	16	3
Grado medio	(59)	73%	12	27	22	37	8	14	10	10
Universitarios	(89)	81%	25	37	26	44	14	23	15	1
Sin respuesta	(2)	50%	—	—	—	50	—	50	—	50
Familiar con Alzheimer:										
Sí	(147)	81%	14	44	24	47	13	18	12	5
No	(1044)	61%	7	25	14	24	4	10	10	25
Grado de conocimiento:										
Mucho/Bastante	(220)	85%	18	44	24	41	9	23	17	1
Algo	(696)	76%	8	30	18	31	5	10	11	7
Nada/Ns/Nc	(291)	16%	1	7	2	4	2	3	2	75

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. Olvida lo que sucedió horas o días antes, pregunta muchas veces lo mismo.
2. No soluciona los problemas de la casa y del trabajo como antes.
3. No razona adecuadamente.

4. Se ha perdido en alguna ocasión.

5. No recuerda el nombre de las cosas o de las personas.

6. No es capaz de elegir su ropa.

7. Tiene problemas en el reconocimiento e identificación de objetos.

cual habían obtenido esos conocimientos (los resultados aparecen en la tabla 4), y aunque el número de casos es muy reducido, pues se trata sólo de un 18% de la muestra total, se puede comprobar que mayoritariamente las fuentes de información son los medios de comunicación y los familiares.

Debe subrayarse, sin embargo, que las mujeres han adquirido esos conocimientos a través del conocimiento de personas con esa enfermedad, en mayor medida que los hombres, como ya se había puesto de manifiesto antes, y que mientras los mayores de 50 años adquirieron esos conocimientos en mayor

medida relativa a través de familiares, los de 30 a 49 sobresalen por haber adquirido su conocimiento de la enfermedad a través de sus conocimientos profesionales. Naturalmente, más de dos tercios de las personas que tienen familiares con Alzheimer adquirieron sus conocimientos sobre esa enfermedad a través de familiares, mientras que los que saben mucho o bastante pero no tienen familiares con la enfermedad, adquirieron sus conocimientos a través de los medios de comunicación, por lecturas, o por comentarios que han oído a otras personas.

Con independencia de que los entrevistados afirmaran saber poco o mucho de la enfermedad de Alzheimer, se preguntó a todos si sabían cuales eran los síntomas principales de esta patología (mediante pregunta abierta, sin sugerir ninguna respuesta, y permitiendo mencionar más de un síntoma). Se pudo comprobar que alrededor de uno de cada cuatro españoles mayores de 18 años no saben decir ningún síntoma de esta enfermedad, proporción que, como era de esperar, es muy superior entre los que no tienen ni siquiera estudios primarios (uno de cada dos o dos de cada tres de esas personas no saben cuales son los síntomas de la enfermedad), entre los mayores de 65 años (uno de cada tres no sabe decir ningún síntoma), y entre los que afirman no saber mucho ni bastante sobre la enfermedad (tres

de cada cuatro no mencionan ningún síntoma).

Como se ha dicho, los entrevistados podían mencionar más de un síntoma de la enfermedad, lo que ha permitido observar que dos de cada tres entrevistados se refieren a que los enfermos de Alzheimer «olvidan lo que sucedió horas o días antes, y preguntan muchas veces lo mismo». Uno de cada cuatro entrevistados se refiere a que estos enfermos «no razonan adecuadamente», y una proporción similar señalan que «no recuerdan el nombre de las cosas o de las personas».

Coherentemente con lo que se ha señalado anteriormente, las mujeres mencionan cualquier síntoma en proporción mayor que los hombres, de manera que parecen confirmar su percepción subjetiva de que saben más que los hombres, anteriormente examinada. Los entrevistados de 30 a 64 años mencionan también cualquier síntoma en mayor proporción que los menores y mayores de esas edades. Y cuanto mayor es el nivel educativo de los entrevistados mayor es la proporción que menciona cada uno de los síntomas que se habían tomado en consideración. Además, debe subrayarse la muy superior proporción de entrevistados que mencionan cada uno de los síntomas, por parte de los que tienen familiares con Alzheimer y por parte de quienes afirman saber mucho o bastante sobre esa enfermedad, lo que confirma una

Tabla 5
CAUSAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	1	2	3	4	5	Otra	Ns/Nc
Total	(1207)	42%	19	1	2	7	6	43
Educación del entrevistado:								
No sabe leer	(19)	16%	—	—	—	—	—	84
Sabe leer	(141)	36%	9	—	1	6	3	58
Primarios	(244)	37%	15	1	2	10	4	52
EGB	(340)	41%	17	1	2	7	4	47
FP	(132)	43%	21	2	1	6	12	36
BUP	(115)	49%	21	1	—	11	13	29
PREU-COU	(66)	43%	29	5	3	6	6	28
Grado medio	(59)	54%	29	2	3	3	5	32
Universitarios	(89)	57%	39	3	7	8	10	18
Sin respuesta	(2)	—%	—	—	—	—	—	100
Familiar con Alzheimer:								
Sí	(147)	56%	32	2	4	11	9	21
No	(1044)	41%	17	1	2	7	6	46
Grado de conocimiento:								
Mucho/Bastante	(220)	54%	31	3	4	10	10	21
Algo	(696)	49%	22	1	2	9	6	35
Nada/Ns/Nc	(291)	18%	4	1	*	1	2	78

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. La edad.
2. Condiciones genéticas.

3. Depende de productos que están en el ambiente.

4. Se contrae por medio de virus.

5. Depende del estilo de vida.

vez más que la propia percepción subjetiva de los conocimientos sobre la enfermedad constituye una variable con gran valor explicativo-predictivo.

Cuando se preguntó, sin embargo, por las causas de la enfermedad de Alzheimer (mediante pregunta abierta, sin sugerir ninguna respuesta, y pudiendo mencionar más de una causa) —como se puede observar en la tabla 5— casi la mitad de los entrevistados no supieron qué contestar, aunque la inmensa mayoría de los que sí contestaron se refirieron a la edad y, en proporción muy inferior, a las condiciones genéticas.

En este caso apenas se han observado diferencias significativas de conocimientos entre hombres y mujeres, ni tampoco según la edad (aunque los de 30 a 64 años parecen mencionar las diferentes causas posibles en cierta mayor proporción que los más jóvenes o los de más edad). Pero el nivel educativo sigue siendo una variable que discrimina muy bien entre los que mencionan o no mencionan causas de esta enfermedad. Y, una vez más, los entrevistados que tienen algún familiar con la enfermedad de Alzheimer, y los que afirman saber mucho o bastante de ella, mencionan las

Tabla 6
FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	1	2	3	4	Otra	Ns/Nc
Total	(1207)	47%	1	20	1	5	42
Educación del entrevistado:							
No sabe leer	(19)	26%	—	—	—	5	74
Sabe leer	(141)	38%	—	13	1	5	54
Primarios	(244)	43%	1	16	1	4	51
EGB	(340)	44%	1	13	1	4	48
FP	(132)	48%	4	23	1	8	35
BUP	(115)	56%	2	27	1	5	31
PREU-COU	(66)	57%	2	31	—	9	25
Grado medio	(59)	59%	2	32	2	2	31
Universitarios	(89)	66%	1	36	2	7	16
Sin respuesta	(2)	—%	—	—	—	—	50
Familiar con Alzheimer:							
Sí	(147)	64%	1	32	1	7	23
No	(1044)	45%	1	18	1	5	45
Grado de conocimiento:							
Mucho/Bastante	(220)	63%	2	29	1	5	23
Algo	(696)	53%	1	23	1	6	35
Nada/Ns/Nc	(291)	23%	1	4	*	2	74

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. La edad.
2. El sexo.

3. Los antecedentes familiares.

4. La educación.

diferentes causas como origen de esta enfermedad en proporción muy significativamente mayor que los demás.

Como se puede observar en la tabla 6, parece, sin embargo, que los entrevistados no diferenciaron bien entre las causas de la enfermedad de Alzheimer y los factores de riesgo por los que se les preguntó después, ya que al preguntarles por éstos (nuevamente mediante pregunta abierta, sin sugerir respuestas y pudiendo mencionar más de un factor de riesgo), la causa más mencionada, por casi la mitad de la muestra, es la edad,

seguida de los «antecedentes familiares», mencionados por una cuarta parte de la muestra. Como en el caso anterior, alrededor de la mitad de los entrevistados no mencionaron ningún factor de riesgo (y los que mencionaron alguno, se refirieron casi uno y medio por entrevistado, como promedio). Al igual que en el caso anterior, las variables más significativas y discriminantes son el nivel educativo de los entrevistados, así como el tener algún familiar con Alzheimer y el tener muchos o bastantes conocimientos sobre esa enfermedad.

Tabla 7

**OPINIÓN SOBRE SI LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SE PUEDE PREVENIR,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS**

Marzo 2000	Total	Si	No	Ns/Nc
Total	(1207)	24%	36	40
Educación del entrevistado:				
No sabe leer	(19)	5%	16	79
Sabe leer	(141)	16%	30	54
Primarios	(244)	13%	37	49
EGB	(340)	26%	32	42
FP	(132)	30%	40	30
BUP	(115)	25%	43	32
PREU-COU	(66)	32%	45	23
Grado medio	(59)	37%	31	32
Universitarios	(89)	43%	40	17
Sin respuesta	(2)	-%	100	-
Familiar con Alzheimer:				
Sí	(147)	27%	50	23
No	(1044)	24%	34	41
Grado de conocimiento:				
Mucho/Bastante	(220)	37%	45	18
Algo	(696)	26%	41	33
Nada/Ns/Nc	(291)	11%	17	71

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

Como se puede apreciar en la tabla 7, los españoles no parecen saber si la enfermedad de Alzheimer se puede prevenir o no, pues un 40% de los entrevistados no contesta a esta pregunta. Y entre los que contestan, predominan los que creen que no se puede prevenir (36%) sobre los que creen que sí se puede prevenir (24%). Nuevamente se puede comprobar que la proporción que no contesta a la pregunta es mucho mayor cuanto más bajo es el nivel educativo del entrevistado, y que esa proporción es doble entre los que no tienen familiares con Alzheimer que entre los que sí tienen algún familiar con esa enfermedad.

En cualquier caso, y sea cual sea la proporción de los que contestan, parece evidente que hay un cierto consenso en que el Alzheimer no se puede prevenir, aunque entre los que tienen estudios universitarios de grado medio y los de grado superior predomina ligeramente la opinión de quienes creen que la enfermedad se puede prevenir. Coherentemente con este dato, se observa también que, aunque los que dicen saber mucho o bastante sobre la enfermedad también parecen inclinarse por la opinión de que no se puede prevenir, la diferencia relativa respecto a los que dicen que sí se puede prevenir es muy inferior a los que dicen tener sólo

Tabla 8

**MANERAS COMO SE PUEDE PREVENIR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS**

Marzo 2000	1	2	3	4	5	Otra	Ns/Nc
Total	(296)	39%	25	15	12	8	24
Edad:							
18 a 29 años	(63)	36%	30	14	13	10	19
30 a 49 años	(125)	36%	29	15	15	11	24
50 a 64 años	(68)	45%	22	10	9	7	22
65 y más años	(39)	40%	12	23	8	-	35
Familiar con Alzheimer:							
Sí	(40)	30%	33	25	20	8	13
No	(253)	40%	24	13	10	8	26
Grado de conocimiento:							
Mucho/Bastante	(81)	38%	30	23	10	9	13
Algo	(181)	36%	26	13	14	9	26
Nada/Ns/Nc	(33)	54%	9	3	3	-	36

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. Base: piensan que se puede prevenir.
2. Medicación.

3. Activación mental.

4. Llevando una vida regular.

5. Viviendo en un ambiente sano.

algún conocimiento sobre la enfermedad. Pero, contrariamente a esta aparente relación entre el nivel educativo y de conocimientos y la creencia en que la enfermedad se puede prevenir, se observa que la diferencia relativa entre los que creen que la enfermedad no se puede prevenir y los que creen que sí se puede prevenir es mucho mayor, en términos relativos, entre los que tienen algún familiar con Alzheimer.

Tomando en consideración sólo a los entrevistados que piensan que el Alzheimer se puede prevenir (un 24% del total de entrevistados), se les preguntó (mediante pregunta abierta, sin sugerir ninguna respuesta y pudiendo mencionar más de una respuesta) por las maneras en que se puede prevenir la enfermedad.

Como puede observarse en la tabla 8, la mayoría de los que contestan mencionan la medicación en mayor medida que cualquier otro medio como forma de prevenir la enfermedad, con la única excepción de los que tienen algún familiar con la enfermedad de Alzheimer, que mencionan en una pequeña mayor proporción la activación mental. En general, la referencia a la medicación es más frecuente, en términos relativos, entre los mayores de 50 años, entre los que no tienen familiares con Alzheimer y entre los que dicen tener menos conocimientos sobre la enfermedad; mientras que los otros factores de prevención (en especial la activación mental y el vivir en un ambiente sano) son más mencionados, en términos relativos, por los

Tabla 9
OPINIÓN SOBRE SI LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SE PUEDE CURAR,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	Si	No	Ns/Nc
Total	(1207)	14%	51	35
Educación del entrevistado:				
No sabe leer	(19)	11%	10	79
Sabe leer	(141)	11%	40	49
Primarios	(244)	9%	50	41
EGB	(340)	15%	47	38
FP	(132)	13%	59	28
BUP	(115)	13%	63	24
PREU-COU	(66)	20%	57	23
Grado medio	(59)	18%	65	17
Universitarios	(89)	25%	57	18
Sin respuesta	(2)	50%	-	50
Familiar con Alzheimer:				
Sí	(147)	13%	70	17
No	(1044)	14%	49	37
Grado de conocimiento:				
Mucho/Bastante	(220)	18%	68	14
Algo	(696)	15%	58	27
Nada/Ns/Nc	(291)	10%	22	68

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

que tienen menos de 50 años, los que tienen familiares con Alzheimer y los que dicen saber mucho o bastante sobre la enfermedad.

Si sólo un 24% de los entrevistados opinaba que se podía prevenir la enfermedad de Alzheimer, la proporción que piensa que se puede curar es aún menor, un 14%. Como puede observarse en la Tabla 9, resulta curioso comprobar que la proporción que cree en la curación de esta enfermedad es mayor precisamente en los segmentos sociales que, según se ha podido comentar previamente, tienen menos conocimientos sobre esta enfermedad, tanto en su propia apreciación subjetiva como en

su verificación objetiva. Así, los hombres y los mayores creen que el Alzheimer se puede curar en proporción algo mayor que las mujeres y los de mediana edad. Comparando, en términos relativos, se comprueba también que los que tienen un nivel de estudios más bajo apenas opinan sobre esta cuestión, pero los que opinan se dividen en proporciones similares entre los que creen que sí se puede curar y los que no lo creen así, mientras que la diferencia (favorable por supuesto a la opinión de que no se puede curar) es creciente cuanto mayor es el nivel educativo del entrevistado. Además, esa diferencia es también

Tabla 10
MANERAS COMO SE PUEDE CURAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	1	2	3	4	5	Otra	Ns/Nc
Total	(171)	54%	21	12	2	6	22
Familiar con Alzheimer:							
Sí	(19)	63%	32	11	5	5	-
No	(151)	53%	20	12	1	7	25
Grado de conocimiento:							
Mucho/Bastante	(40)	68%	37	15	-	2	2
Algo	(101)	48%	18	14	2	9	27
Nada/Ns/Nc	(29)	59%	10	3	3	3	34

Fuente: Archivo de datos de ASEP.
1. Base: piensan que se puede curar.
2. Con fármacos.

3. Con manipulaciones genéticas.
4. Con estimulación cognitiva.
5. Con corrientes.

mucho mayor entre los que tienen algún familiar con la enfermedad de Alzheimer y entre los que dicen saber mucho o bastante sobre esa enfermedad.

A los pocos entrevistados que respondieron que la enfermedad de Alzheimer se puede curar (14% del total de entrevistados) se les preguntó por las maneras en que esta enfermedad se puede curar. Como puede observarse en la tabla 10, más de la mitad contestaron que a través de fármacos, en proporción muy inferior se mencionan las manipulaciones genéticas, y en proporción aún más baja la estimulación cognitiva, pero no se observan diferencias significativas entre distintos segmentos de entrevistados sobre esta cuestión.

Cuando se pidió a los entrevistados que dijeran cuál de un conjunto de afirmaciones sobre los enfermos de Alzheimer reflejaba

mejor su opinión sobre los que padecían esa enfermedad (Tabla 11), un tercio de los entrevistados no contesta a la pregunta y una proporción semejante afirma que «son conscientes de lo que les sucede y sufren por ello». Una quinta parte de los entrevistados, sin embargo, selecciona como frase que mejor refleja su manera de pensar es que «han de ser reclusas en instituciones especiales». En realidad, no se observan diferencias significativas entre entrevistados según su sexo o edad y ni siquiera según tengan o no algún familiar con Alzheimer o según tengan muchos o pocos conocimientos sobre la enfermedad, pues las aparentes diferencias se deben exclusivamente a la mayor o menor proporción de entrevistados en cada segmento social que opina o no opina sobre esta cuestión. Pero las diferencias relativas entre unas y otras frases son muy similares.

Tabla 11

FRASE QUE MEJOR REFLEJA SU OPINIÓN DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	1	2	3	4	5	Ns/Nc
Total	(1207)	34%	9	16	20	12	33
Familiar con Alzheimer:							
Sí	(147)	36%	16	19	28	12	22
No	(1044)	34%	8	16	19	12	33
Grado de conocimiento:							
Mucho/Bastante	(220)	40%	13	23	26	13	14
Algo	(696)	39%	9	17	22	15	25
Nada/Ns/Nc	(291)	15%	4	9	9	5	65

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. Son conscientes de lo que les sucede y sufren.

2. Cometen actos agresivos y son peligrosos.

3. Han de ser incapacitadas.

4. Han de ser recluidas en instituciones especiales.

5. Son rechazadas por la sociedad y sus familias.

Finalmente, se preguntó la opinión de los entrevistados sobre quién debería asumir el gasto sanitario y social que produce la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Como puede apreciarse en la tabla 12, tres cuartas partes de los entrevistados opinan que debe ser la Seguridad Social quién asuma esos gastos, sin que se puedan observar diferencias entre segmentos sociales, ni siquiera entre los que tienen o no tienen familia-

res con esa enfermedad. Este resultado no es en absoluto sorprendente, como se ha indicado, pues varias otras investigaciones han puesto de manifiesto que los españoles esperan que sea el Estado (en este caso a través de la Seguridad Social) quien asuma la obligación de garantizar toda clase de servicios y prestaciones a los ciudadanos (Díez Nicolás, 1996). La idea del Estado de bienestar o del Estado protector se ha arraigado en

Tabla 12

OPINIÓN SOBRE QUIÉN DEBE ASUMIR EL GASTO SANITARIO Y SOCIAL QUE PRODUCE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, POR CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

Marzo 2000	Total	1	2	3	4	Ns/Nc
Total	(1207)	1%	73	17	2	6
Familiar con Alzheimer:						
Sí	(147)	2%	74	21	3	1
No	(1044)	1%	73	16	2	7

Fuente: Archivo de datos de ASEP.

1. El enfermo o su familia.

2. La Seguridad Social.

3. El enfermo y su familia y la SS.

4. Un seguro especial de incapacidad.

la sociedad española con una gran firmeza e intensidad a lo largo de los últimos veinte años, y la enfermedad de Alzheimer no podía ser una excepción.

CONCLUSIONES Y RETOS

- En forma acorde a las tasas de prevalencia e incidencia de las demencias, tan sólo un 10% de la sociedad española mayor de 18 años informa tener algún familiar próximo con la enfermedad de Alzheimer u otros tipo de demencia.
- Los conocimientos existentes sobre la enfermedad de Alzheimer que dicen tener las personas mayores de 18 años son relativamente escasos: tan solo un 18% informan tener «mucho» o «bastante» información sobre la enfermedad. Los conocimientos que se informan tener son mayores en función de si se tiene algún familiar con esta enfermedad así como en función de tener un alta escolaridad o un alto estatus ocupacional. Los vehículos de transmisión de estos conocimientos son los medios de comunicación social, los familiares y las lecturas son, por ese orden, la fuente más común de conocimiento sobre estos trastornos.

- Los conocimientos sobre las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer que presenta la muestra total (solo un 23% no contestó a la pregunta correspondiente) son bastante acertados ya que en frecuencia decreciente se informa sobre: olvidar lo que sucedió horas o días antes, preguntar muchas veces lo mismo, no razonar adecuadamente y no recordar el nombre de cosas o de personas.
- Por lo que se refiere a la exactitud de las causas de la enfermedad de aquellos que informan tenerlos, ésta es muy relativa ya que cuatro de cada diez personas establece como causa la edad, aunque dos de cada diez afirman que existen condiciones genéticas en esta enfermedad. En todo caso, hay que señalar que de entre los que creen tener conocimientos cuatro de cada diez no contestan o informan no saber. En iguales proporciones se sitúan los factores de riesgo.
- Por lo que se refiere a la posibilidad de prevención, dos de cada diez personas (que informan tener conocimientos) consideran que la enfermedad de Alzheimer se puede prevenir aunque, aproximadamente, tres de cada diez piensan que no se puede prevenir. Los que consideran

que se pueden prevenir, dan como las mejores vías de prevención la medicación y la actividad mental.

- La mayor parte de los consultados consideran que la enfermedad de Alzheimer no se puede curar. Esta opinión es más frecuente cuanto mayor educación, experiencia sobre la enfermedad (tener un familiar con la enfermedad) y grado de conocimiento se tiene. Por lo que se refiere a aquellos que consideran que se puede curar, la vía curativa que se considera más efectiva es la de los fármacos, mediante manipulaciones genéticas y mediante estimulación cognitiva.
- Por lo que se refiere a la imagen que se tiene sobre las personas con la enfermedad de Alzheimer, el mayor porcentaje piensa que «son conscientes de lo que les sucede y sufren» (34%) y en segundo lugar que «han de ser recluidas en instituciones especiales» (20%). Muy escaso número de respondientes consideran que «cometen actos agresivos» o que «son rechazadas por la sociedad y sus familias».
- Finalmente, el gasto socio-sanitario que produce la enfermedad de Alzheimer y otras demencias debe ser asumido por el Estado (siete de cada

diez personas piensan así) y, aproximadamente, solo dos de cada diez piensan que debe ser compartido por el Estado y la familia.

Estos resultados parecen sugerir, por tanto, la necesidad de llevar a cabo una amplia campaña de información sobre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Resulta altamente preocupante comprobar el escaso porcentaje de población que informa tener conocimientos y la confusión que existen entre envejecimiento y demencia. No obstante, también es cierto que las personas que informan ser conocedoras, parece que cuentan con adecuados conocimientos sobre las manifestaciones con las que se detecta estos trastornos, así como de las formas de tratamiento.

Con vistas a plantearse nuevas formas de financiación de políticas y programas para la atención socio-sanitaria de las personas afectas de la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines, debe ser tenida en cuenta la visión de la población, en cuanto a quién habrá de afrontar el gasto que se deriva de estas patologías. Campañas divulgativas sobre quién sufraga la atención pública, programas sobre relaciones intergeneracionales, han de ser llevadas a cabo antes de implantar cualquier seguro de incapacidad u otra cualquier medida que recaiga solo sobre el individuo y/o su familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Commissaris CJ, Verhey FR, Ponds RW y col. «Public education about forgetfulness and dementia: importance and effects». *Patient Education and Counseling*, 1995; 24: 109-115.
- Díez Nicolás J. «La realidad social en España 1994-1995». Madrid: CIRES, Fundaciones BBV, Caja Madrid y BBK, 1996.
- Fernández-Ballesteros R. «Mitos y realidades en torno a la vejez y la salud». Barcelona: SG Editores, 1992.
- Fernández-Ballesteros R. «Psicología del envejecimiento. Crecimiento y declive». Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, 1996.
- Steen B. «Psychosocial and cultural aspects of dementia: a European Perspective». En: Bergener M (De). *Aging and mental disorders*. Nueva York: Springer Pub, 1992.

Anexo 1

CUESTIONARIO UTILIZADO PARA LA ENCUESTA A UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

P.1 ¿Tiene Vd. algún familiar próximo (abuelos, padres, tíos, hermanos, etc.) con diagnóstico de «demencia» o con «enfermedad de Alzheimer»?

Sí No NS/NC

P.2 ¿Me podría decir qué conoce Vd. de la enfermedad de Alzheimer?

Mucho Bastante Algo Nada NS/NC

(Sólo a los que conocen bastante o mucho, respuestas 3-4 en P.2)

P.3 ¿Cómo ha recibido Vd. esos conocimientos?

Base: Conocen bastante o mucho

Por familiares Leyendo revistas, libros Por los medios de comunicación (radio, TV)
 Conoce a personas con la enfermedad Conocimientos profesionales/es médico/es geriatra
 Por oídas, comentarios, conversaciones, referencias Otras respuestas NS/NC

(A todos)

P.4 ¿Sabría Vd. decirme los síntomas que suelen tener las personas con enfermedad de Alzheimer?
(No sugerir)

Olvida lo que sucedió horas o días antes, pregunta muchas veces lo mismo
 No soluciona los problemas de la casa y del trabajo como antes No razona adecuadamente
 Se ha perdido en alguna ocasión No recuerda el nombre de las cosas o de las personas
 No es capaz de elegir su ropa Tiene problemas en el reconocimiento e identificación de objetos
 Otra ¿Cuál? NS/NC

P.5 En su opinión, ¿Cuáles son las causas de la enfermedad de Alzheimer?
(No sugerir)

La edad Condiciones genéticas: se hereda
 Depende de productos que están en el ambiente, como el aluminio
 Se contrae por medio de virus o bacterias
 Depende de la vida que se haya llevado, del estilo de vida
 Otra ¿Cuál? NS/NC

P.6 ¿Cuáles cree Vd. que son los factores de riesgo (que pueden predisponer a tener estas enfermedades) de la enfermedad de Alzheimer?
(No sugerir)

La edad El sexo Los antecedentes familiares La educación
 Otra ¿Cuál? NS/NC

P.7 ¿Piensa Vd. que la enfermedad de Alzheimer se puede prevenir?

Sí No NS/NC

(Sólo a los que piensan que se puede prevenir, respuesta 1 en P.7)

P.8 ¿De que manera se puede prevenir la enfermedad de Alzheimer?
(No sugerir)

Base: piensan que se puede prevenir

Medicación: fármacos activadores del SNC Activación mental
 Levando una vida regular Viviendo en un ambiente sano
 Otra ¿Cuál? NS/NC

(A todos)

P.9 ¿Cree que la enfermedad de Alzheimer se pueden curar?

Sí No NS/NC

Anexo 1 (continuación)

CUESTIONARIO UTILIZADO PARA LA ENCUESTA A UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

(Sólo a los que piensan que se puede curar, respuesta 1 en P.9)

P.10 ¿De qué manera se puede curar la enfermedad de Alzheimer?
(No sugerir)

Base: piensan que se puede curar

Con fármacos Con manipulaciones genéticas
 Con estimulación cognitiva Con corrientes
 Otra ¿Cuál? NS/NC

(A todos)

P.11 ¿Podría Vd. decirme cuál(es) de las siguientes frases refleja mejor su opinión de las personas con enfermedad de Alzheimer?

Son conscientes de lo que les sucede y sufren Cometten actos agresivos y son peligrosas
 Han de ser incapacitadas Han de ser recluidas en instituciones especiales
 Son rechazadas por la sociedad y sus familias NS/NC

P.12 ¿Quién cree Vd. que debe asumir el gasto tanto sanitario como social que produce la enfermedad de Alzheimer y otras demencias?

El enfermo o su familia La Seguridad Social
 Compartidos por el enfermo y su familia y la SS Un seguro especial de incapacidad
 NS/NC

D1. Sexo:

Varón Mujer

D2. Edad:

18 a 29 años 30 a 49 años 50 a 64 años 65 y más

D3. Estado Civil:

Soltero/a Casado/a Viviendo en pareja
 Separado/a Divorciado/a Viudo/a

D4. Número de miembros del hogar/familia:

Uno Dos Tres Cuatro Cinco
 Seis Siete Ocho o más Ns/Nc

D5. Educación del entrevistado: ¿cuál es el nivel educativo alcanzado por Vd.?:

Menos de estudios primarios, no sabe leer Menos de estudios primarios, sabe leer
 Estudios primarios completos, certificado escolar Bachiller elemental-EGB (Graduado escolar)
 Formación Profesional Bachiller Superior-BUP PREU-COU
 Estudios de Grado Medio (Escuela Universitaria) Universitarios o Técnicos de Grado Superior
 Sin respuesta

P.13 ¿Podría decirme los ingresos mensuales que por todos los conceptos entran en su hogar?

Fijese bien que no interesa que se diga la cantidad, sino el número correspondiente al tramo en el cual están comprendidos (tarjeta de ingresos)

Hasta 50.000 pesetas: 2 De 50.001 a 75.000 pesetas: 7
 De 75.001 a 100.000 pesetas: 10 De 100.001 a 150.000 pesetas: 20
 De 150.001 a 200.000 pesetas: 18 De 200.001 a 275.000 pesetas: 8
 De 275.001 a 350.000 pesetas: 4 De 350.001 a 500.000 pesetas: 3
 Más de 500.000 pesetas: 1 NC: 27

SEGUNDA PARTE

**Estado Actual
de la Investigación**

Investigación Biomédica: Descubriendo las Causas, Buscando las Curas

José Manuel Martínez Lage, Miguel Ángel Moya Molina, Pablo Martínez-Lage Álvarez

INTRODUCCIÓN

En el mes de julio se celebró en Washington D.C. el *World Alzheimer Congress 2000*, una reunión que, durante casi una quincena de días, trató primero de la investigación biomédica fundamental sobre la enfermedad; luego, de cómo unir esta investigación con la asistencia médica a los enfermos; y, por último, cómo innovar los cuidados a los pacientes de manera integral a través de las familias y de los cuidadores. Los casi 5.000 asistentes a este congreso son exponentes de su impacto científico, médico y social. La revista *Time* (17 de julio de 2000) dedicó con tal ocasión la portada y un amplio reportaje a «la nueva ciencia del Alzheimer» con las últimas teorías, las bases genéticas, los fármacos disponibles y en ciernes, lo que cada uno puede hacer ahora si la padece, etcétera.

En los últimos cinco años ha tenido lugar una auténtica explosión de información sobre la enfermedad de Alzheimer (EA), los factores de riesgo genéticos y ambientales, los circuitos neuroanatómicos implicados y la definición de las proteínas constitutivas de las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares (Terry y cols., 1999). Se han desarrollado importantes modelos animales celulares y transgénicos para profundizar en los mecanismos de la enfermedad y probar nuevas terapéuticas aunque, «el descubrimiento que hace más profundo el entendimiento también agranda las fronteras de nuestra ignorancia» (John Maddox, *New York Times*, 10 de noviembre de 1998).

El reto para las próximas décadas será integrar la profusión de información neurobiológica, celular, molecular y genética de manera que lleguemos a dominar y curar

esta devastadora enfermedad para conseguir mejor calidad de vida y mayor salud durante la vejez.

Este capítulo trata de revisar dos aspectos trascendentales de la EA:

1. Las causas.
2. Los tratamientos biomédicos.

BUSCANDO LAS CAUSAS

La mayoría de la comunidad científica cree que todo intento de explicación de la génesis y el desarrollo de la EA ha de pasar por la comprensión racional de la formación tanto de la placas neuríticas (PN) como de los ovillos neurofibrilares (ONF). Dicho llanamente, si no hay PN y ONF en número suficiente y con localización específica, no se puede hablar de EA. Los ONF, formaciones de agregados intraneuronales altamente ordenados en pares helicoidales de proteína tau hiperfosforilada y conformación anormal, son letales para las neuronas. En 1998 se descubrieron las mutaciones del gen de la tau comprobándose que ésta es una proteína crítica para la supervivencia neuronal (Goedert, 1998).

Todas las líneas de investigación de los últimos quince años han conducido a la conclusión de que la forma fibrilar de la proteína amiloide β ($A\beta$) es neurotóxica, produciendo muerte neuronal, aunque el mecanismo íntimo de esta toxicidad es aún desconocido (Selkoe,

1999). La proteólisis anormal de la proteína precursora de $A\beta$ (PPA), el aumento en la producción de $A\beta$, su acúmulo crónico y progresivo, su agregación fibrilar en el líquido intersticial son previos, muy previos, a la aparición de las PN (Selkoe, 1999).

Todos los datos genéticos conocidos hasta ahora, los estudios necróscopicos de cerebros de sujetos con síndrome de Down —portadores de una copia extra del gen de la PPA en el cromosoma 21 por su trisomía y, por ende, padecedores de EA con mucha frecuencia a los 30-40 años— y los estudios de cultivos celulares ponen de manifiesto una alteración de la economía cerebral de la $A\beta$.

Desde hace poco tiempo algunos autores piensan que el acúmulo de $A\beta$ desencadena la hiperfosforilación de la tau, paso previo al ensamblaje de estas moléculas en filamentos helicoidales emparejados (FHE) (Selkoe, 1999). Se ha comprobado recientemente que los ratones doblemente transgénicos (que expresan la mutación sueca de la PPA y la mutación tau P301L) presentan tanto PN como ONF en sus cerebros (Duff y cols., 2000).

Si es verdad que la EA tiene como hecho inicial y originario el acúmulo y depósito de $A\beta$ y no los ONF, sería una ironía que esta enfermedad resultara ser al fin y a la postre una *amiloidosis beta primaria cerebral* (Duff y cols., 2000), clasificable dentro de las demás

amiloidosis que afectan al sistema nervioso.

Además de las PN y de los ONF, la neuropatología de la EA incluye una importantísima pérdida neuronal, una marcadísima pérdida de sinapsis y daño neurítico, una precoz e intensa denervación colinérgica cortical, un daño en la microcirculación cerebral, una angiopatía amiloidea y una neuroinflamación microlocalizada, crónica y simultánea en el tiempo con el depósito de $A\beta$. Las interacciones entre todos estos componentes están siendo estudiadas intensamente en un intento de aclarar cuál es el «*primum movens*» en la patogenia (Martínez Lage, Moya y Martínez Lage, 2000).

¿Estamos predestinados a padecer Alzheimer?

Allen Roses, principal descubridor en 1993 de la intensa asociación entre el alelo de la apolipoproteína E (ApoE) $\epsilon 4$ y la EA, mantiene desde hace tiempo una actitud maximalista al considerar que las PN y los ONF son solamente las huellas que deja el proceso de la enfermedad (Roses, 2000). Para él, estas lesiones microscópicas que descubrió Alois Alzheimer en 1906, son meras consecuencias de pequeñas alteraciones metabólicas subyacentes no mensurables, que actúan durante décadas dando lugar a los sínto-

mas en edades variables de inicio según nuestra capacidad de observación (Reiman y cols., 1996; Roses, 1997). De esta manera, le resta significado patológico a las lesiones fundamentales, al menos en lo que respecta a la progresión de la enfermedad. Es innegable el hecho de que la densidad de PN guarda estricta relación con el genotipo ApoE, de manera que se puede aceptar que el depósito de $A\beta$ es función de la genética y del paso del tiempo. En los enfermos con genotipo $\epsilon 4/4$ es significativamente superior a la de los pacientes $\epsilon 3/3$ (Polvikoski y cols., 1995; Roses, 1996). Pero, también está claro que la densidad del depósito de $A\beta$ es independiente del genotipo ApoE una vez que la enfermedad está en marcha (Polvikoski y cols., 1995).

Gusta Roses en desmontar la analogía de «el huevo o la gallina» (Roses, 2000). En realidad, todos los pollos proceden de un huevo fertilizado que contiene ADN tanto del gallo como de la gallina. El pollo es el producto de un proceso genéticamente determinado que puede estar influido por factores ambientales, como ocurre también a los humanos. Esta visión de la EA como una colección heterogénea de mutaciones que causan enfermedad y de variaciones genéticas múltiples que pueden influir la susceptibilidad para desarrollar la misma en función de la edad elimina la cuestión de si las PN preceden a

los ONF o a la inversa. Afirma que lo importante es estudiar el mecanismo de cómo las secuencias de ADN conducen a que nazca un pollo y no un pato.

De manera semejante, lo importante es explicar por qué una mutación en el gen de la PPA da origen a la EA en edades tempranas. Las neuronas expresan dos tercios de los genes del genoma que caracterizan las funciones de otras tantas proteínas. Éstas a su vez interactúan entre sí, al menos una con otras cuatro. Las personas con mutaciones en los genes de la PPA o de las presenilinas (PS), que en realidad no representan más de un 0,3% de todos los casos de EA (Campion y cols., 1999), aún portando la mutación desde el momento de su concepción, no presentan síntomas hasta la tercera o quinta década de la vida (Roses, 1997). También los sujetos portadores de mutaciones en el gen de la proteína tau desarrollan demencia frontotemporal en edades tardías (Goedert, 1998).

Tanto en un caso como en el otro, el efecto de la mutación genética sobre el metabolismo neuronal estará presente desde el inicio de la vida y actuará todo a lo largo de la misma. ¿Está justificado entonces centrarse en el estudio de las PN y los ONF que aparecen tardíamente en la enfermedad o sería más correcto diseñar investigaciones que averigüen el significado predictivo genético?

En apoyo de la noción de que la EA es el producto de diversas variaciones complejas de interacciones metabólicas, Roses aduce tres argumentos: los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET), que demostraron una reducción en el metabolismo de la glucosa en las regiones cingular posterior, parietal, temporal y prefrontal, en un grupo de personas $\epsilon 4/4$, de edades comprendidas entre los 50 y los 65 años, con función cognitiva estrictamente normal (Reiman y cols., 1996); la medición del deterioro cognitivo en parejas de gemelos heterocigóticos, uno de los cuales era portador de un alelo $\epsilon 4$ y el otro no, demostrándose que esta condición de $\epsilon 4$ positiva acelera el déficit cognitivo en función de la edad y condiciona un mayor riesgo para desarrollar EA (Reed y cols., 1994); y, como tercer argumento, las interacciones de los genotipos ApoE con las mutaciones de la PPA tipo 717.

No se ha descrito todavía enfermo alguno con la mutación PPA 717 que haya desarrollado EA siendo su genotipo $\epsilon 2/3$ o $\epsilon 2/2$ (Sorbi y cols., 1995). Entre los cien sujetos, más o menos, que se conocen en todo el mundo, portadores de la mutación PPA 717, hay tres que permanecen asintomáticos cuando tienen edades superiores a más de dos desviaciones estándar por encima de la media del inicio de la enfermedad causada por esta mutación. Los tres son $\epsilon 4$ negativos.

Para Robert Terry está claro que la EA, además del precocísimo síntoma de pérdida de memoria declarativa, episódica y semántica, origina al mismo tiempo, e incluso antes, sutiles cambios de personalidad, disminución de la iniciativa y espontaneidad y dificultades para encontrar nombres propios y sustantivos, dificultades aritméticas en el manejo del dinero y desorientación en el tiempo y en el espacio (Terry, 2000). Hay también pérdida de iniciativa y motivación (Berger y cols., 1999). No son éstas funciones del sistema límbico sino de amplias regiones neocorticales (témproparietofrontales). Las grandes neuronas piramidales de la capa II entorrinal —lugar y lámina donde se inicia el proceso neuropatológico— tienen pocas neuritas, a diferencia de la riqueza dendrítica de las neocorticales. La mínima agresión a la primera les puede hacer sucumbir (pérdida de función neurotransmisora, carencia de factores tróficos, formación de ONF y muerte neuronal). En cambio, las neuronas neocorticales soportan durante mucho más tiempo el insulto y la reducción de algunas de sus muchas dendritas, a través de las cuales mantienen una aceptable neurotransmisión y suficiente trofismo, sin formar ONF letales. Dado que las lesiones neocorticales no se ven con las técnicas histológicas habituales de tinción, puede pensarse —dice Terry— que los síntomas iniciales no dismnésicos de la

EA sean la expresión de una alteración metabólica del cuerpo neuronal o de degeneración sináptica parcial (Terry, 2000).

¿Cuándo comienza la enfermedad?

Es más adecuado hablar de EA presintomática o asintomática mejor que de fase «preclínica» de la enfermedad en los casos en los que, sin manifestación fenomenológica clínica alguna, por ligerísima que fuera, se pudieran demostrar anomalías cerebrales por estudios de imagen (presencia de signos pero no de síntomas) o por exámenes histopatológicos (presencia de lesiones en ausencia de todo síntoma). En la literatura médica más reciente se habla tanto de EA «preclínico» (Berger y cols., 1999; Schmitt y cols., 2000; Skoog, 2000), de pródromos de EA (Hodges, 1998; Dubois, 2000) y aún en algunas publicaciones se hacen sinónimos ambos términos.

Hoy por hoy está muy claramente establecido que, desde la aparición de algunas PN y algunos ONF hasta la aparición de francos síntomas de EA, pueden pasar varias décadas (Albert y Drachman, 2000). Puede ocurrir que se produzca una discordancia clínicopatológica en edades muy avanzadas de la vida: existencia de muy discreto deterioro cognitivo y presencia de patología EA muy sustancial (Gómez-Isla y cols., 1996).

Todo ensayo sobre la etiopatogenia de la EA ha de tener muy en cuenta dónde, cómo y cuándo aparecen las lesiones características. En una reciente revisión, basada en el estudio de la correlación entre el estado mental y el diagnóstico postmortem de EA en 59 casos, los hallazgos fueron bastante semejantes a los comunicados por otros autores en la última década (Armstrong, 2000).

La aparición de ONF en el hipocampo se asocia notablemente con la edad, lo que sugiere que tal hallazgo puede ser un cambio patológico asociado al envejecimiento cerebral normal (Braak y Braak, 2000). La mayoría de los estudios han encontrado que las PN aparecen principalmente en las regiones neocorticales y son las lesiones más precoces de la EA. En el de Naslund y cols. (Naslund y cols., 2000) se ha demostrado que en 79 cerebros, procedentes de sujetos fallecidos en residencias, el acúmulo de péptidos A β es muy notorio ya en la fase temprana de la EA. Ítem más, los niveles cerebrales de estos péptidos en las regiones corticales que subsisten los procesos cognitivos se correlacionan estrechamente con el declinar de estas funciones, con el tiempo del paso de la fase presintomática a la sintomática y con la subsiguiente progresión de la enfermedad y de los síntomas.

Es de particular interés el hallazgo de estos autores de que, al menos en la corteza frontal, la A β

se encontraba elevada antes de que apareciera patología significativa de la tau. Desde 1996, varios trabajos centrados en el estudio de densidad de PN, en secciones cerebrales inmunoteñidas, apuntaban a la existencia de una correlación entre acúmulo de A β y grado de demencia, aspecto clave de la cuestión (Morris y cols., 1996; Cummings y cols., 1996; Kanne y cols., 1998; Haroutnian y cols., 1998). Pero, estos estudios no se fijaban en los depósitos A β que pudieran existir fuera de las PN teñidas con métodos clásicos. Carecían de la precisión bioquímica de los inmunoensayos ligados a enzimas llevados a cabo por Naslund y cols.

De la misma manera que para las PN, los estudios inmunohistoquímicos se han aplicado también al conocimiento de los ONF. Se han diferenciado los ovillos difusos, que tienen una tinción vaga con aspecto granular, y los ovillos fibrilares, que contienen abundantes bandas de filamentos tanto en el citoplasma como en las dendritas proximales (Uboga y Price, 2000). Los ovillos difusos aparecen en pequeña cantidad en la fase presintomática, especialmente en las áreas más vulnerables, en o alrededor del hipocampo. En fases más tardías de la enfermedad, el número de neuronas sanas disminuye muy notablemente, por lo que es lógico que se vea menor número de ovillos.

En suma, desde el punto de vista temporal, la primera lesión histo-

química parece ser el depósito de A β agregante y amiloidogénico, el cual conduce a la formación de PN. Bien el propio depósito de A β , bien la PN, a través de un mecanismo de estrés oxidativo, promueven la formación de ovillos difusos primero y ovillos granulares después.

¿Se puede «ver» el Alzheimer aún antes de dar síntomas? ¿se puede predecir con técnicas de imagen cerebral?

En 1996 se demostró, mediante PET, una reducción significativa en el metabolismo de la glucosa en determinadas áreas de sujetos asintomáticos homocigóticos $\epsilon 4/4$ (Reiman y cols., 1996). En trabajos posteriores se ha comparado el grado de metabolismo cerebral medido por PET en personas adultas y mayores con normal función de memoria pero portadores de una copia aislada del alelo $\epsilon 4$ en relación con quienes eran negativos para esta condición (Bookheimer y cols., 2000). Un único alelo $\epsilon 4$ está asociado con un metabolismo disminuido en áreas cingulares posteriores, temporal lateral y parietal inferior. Este patrón de PET predijo un declinar cognitivo en el seguimiento a dos años que se hizo de estas personas con riesgo genético de padecer EA. Pasado este tiempo, se acentuó tal hipometabolismo simultáneamente con la aparición de declinar cognitivo.

Está mereciendo ahora una gran atención el síndrome de deterioro cognitivo ligero (Petersen y cols., 1999). Se le considera como una entidad clínica de transición entre el envejecimiento normal y la EA. El estudio mediante resonancia magnética espectroscópica de proton ($^1\text{H MRS}$) demostró que el aumento en el índice mioinositol/creatinina, a nivel de las regiones cingulares posteriores y temporales superiores, es predictivo de conversión del citado síndrome en abierto EA (Kantarci y cols., 2000).

Ya la resonancia magnética estructural había revelado su valor predictivo en la progresión de deterioro cognitivo ligero a EA declarada (Killian y cols., 2000). Sin embargo, la técnica de activación cerebral durante la realización de resonancia magnética funcional ha demostrado un rendimiento diagnóstico predictivo de EA enormemente llamativo (Bookheimer y cols., 2000).

Estudiando sujetos adultos y viejos portadores de un alelo $\epsilon 4$, durante la memorización y recuerdo de pares de palabras no relacionadas, se encontró que, siendo normal este test de memoria, el status $\epsilon 4$ positivo implicaba una activación mayor y más amplia de la región hipocámpica así como de otras regiones cerebrales.

El grado de activación cerebral en el período basal se correlacionó con el nivel de deterioro de memoria verbal dos años más tarde. La anomalía de imagen era mucho

más marcada en el hemisferio izquierdo. Quiere decir esto que los sujetos con un alelo $\epsilon 4$ necesitan activar más áreas cerebrales para ejecutar una tarea de memoria. La interpretación es que estos sujetos necesitan más zonas y más neuronas estimuladas para cumplir con esta tarea cognitiva, lo cual puede ser interpretado como la puesta en marcha de un mecanismo compensatorio. La explicación más plausible para este patrón de respuesta es que los sujetos con riesgo genético de EA han de realizar un mayor esfuerzo cognitivo para lograr el mismo resultado mnésico que las personas que no poseen tal riesgo.

Muy probablemente, en los próximos meses, aparecerán publicaciones en las cuales se ponga de manifiesto que los procesos metabólicos alterados como paso inicial de toda la patología de la enfermedad pueden ser puestos de manifiesto décadas antes de su inicio prodrómico (Rapoport, 2000).

Lo que nos enseñaron los genes

Estudiando el cerebro de un miembro de una familia inglesa con varios miembros afectados de EA se descubrió que la mutación en el exón 17 del gen de la PPA era la causa de la enfermedad en tales casos (Goate y cols., 1991). Se descubrieron más tarde hasta ocho

mutaciones aberrantes de este gen que, por otra parte, no dan cuenta más que de un 0,1% de todos los casos de la enfermedad (Selkoe, 1999). Sin embargo, el estudio de las mismas resultó decisivo para comenzar a entender la patogenia, permitiendo obtener el primer modelo animal en ratones (Tanzi, 1995; Martínez Lage, 1996).

En 1993 se describe que la herencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ del gen ApoE es un factor de riesgo y precipita la edad de aparición de la enfermedad hacia los 60 o 70 años, rebajando la misma con respecto a lo habitual (Saunders y cols., 1993; Martínez Lage y Martínez Lage, 1994; Martínez Lage, 1999). En ratones transgénicos cruzados, carentes de ApoE murina, se ha comprobado que el alelo $\epsilon 3$ protege frente a la pérdida de memoria espacial del animal, mientras que el $\epsilon 4$ agrava tal déficit (Raber y cols., 2000).

Se descubrieron en 1995 las PS 1 y 2 (Sherrington y cols., 1995; Levy-Lahad y cols., 1995). A partir de ahí, varios grupos demostraron, en animales transgénicos con mutaciones en los genes de las PS; que se producía un exceso de A β en sus cerebros, incluso antes de que tuvieran síntomas de déficit cognitivo (Citron y cols., 1997). Estas mutaciones producen EA familiar, muy intenso y de curso rápido, que se inicia entre los 40 y los 60 años. Se conocen más de cincuenta mutaciones de la PS1 y dos o tres de la PS2.

Aproximadamente en un 50% de las familias cuyos miembros presentan EA de inicio temprano y herencia autosómica dominante —que no representan más que el 0,3% del total de enfermos con EA, como ya se dijo— no se encuentran mutaciones de PPA, PS1 ni PS2. Cabe esperar, por tanto, que se descubran nuevas mutaciones puntuales para estos casos raros y excepcionales.

Dentro de una década o dos habrá un considerable número de genes adicionales implicados en la EA, la mayoría de ellos como factores de riesgo polimórfico en determinadas poblaciones (Selkoe, 1999). Un polimorfismo del gen que codifica la $\alpha 2$ -macroglobulina aumenta el riesgo de EA de inicio tardío (Blacker y cols., 1998). El alelo HLA-A2 anticipa varios años la edad de aparición de la enfermedad, realizando el papel patogénico de la respuesta inmune/inflamatoria que la A β produce (Payami y cols., 1997).

En la misma línea habla el dato de que los polimorfismos en los genes de la interleucina-1 (IL-1A e IL-1B) aumentan el riesgo de EA, no sólo de inicio tardío sino también de comienzo precoz (Luigi y cols., 2000; James y cols., 2000). Esto rompe la dicotomía genética clásica de que la forma precoz es causada por mutaciones con penetrancia cercana al 100% y la tardía está condicionada por polimorfismos con menos impac-

to biológico (Tanzi, 1999; Tanzi, 2000).

Como afirma Pérez Tur (Beyreuther, Multhaup y Marters, 1996), «ahora se intenta conocer la existencia de *patrones genéticos* que puedan influir en la aparición o desarrollo de la enfermedad. Con la finalización de la secuenciación del genoma humano se abre ahora una doble vía en la investigación. Por una parte, se debe comenzar la ingente tarea de descifrar a nivel fisiológico esta enorme fuente de información, qué proteínas se encuentran codificadas en el genoma y, objetivo final, cuál es su función y en qué procesos intervienen. Por otra, debemos ser capaces de construir el mapa de *variabilidad genética humana*, que determina tanto el riesgo frente a determinadas enfermedades como el curso de evolución de las mismas y, finalmente, la respuesta frente al tratamiento.

En este sentido, se habla ya de la medicina del futuro como de medicina *personalizada*. (...) Para ello, se requiere una integración cada vez mayor entre grupos de investigación clínica y básica, así como la colección de muestras de enfermos de tamaño adecuado (...). Aunque con retraso, se hace necesario aplicar estrategias similares (a las de los NIH) en el sistema sanitario nacional, aprovechando las enormes ventajas que presenta un sistema de asistencia sanitaria cuasi-universal».

¿Cómo se forma la nociva sustancia amiloide?

La PPA constituye una familia de ocho glicoproteínas transmembrana, generadas por el corte alternativo de los tres exones 7, 8 y 15 (Beyreuther, Multhaup y Marters, 1996). Las formas secretoras de PPA se producen por dos vías: una vía, no amiloidogénica, implica la división proteolítica dentro del propio fragmento A β , que realiza la llamada α -secretasa; la otra vía, amiloidogénica, corta la PPA primero en su terminal amínico mediante una β -secretasa y luego en su terminal carboxilo a través de una γ -secretasa, liberando así el fragmento íntegro de A β . El corte de la PPA por la α -secretasa origina un fragmento soluble que es liberado en el interior de la luz de las vesículas y en la superficie celular, así como otro fragmento en el terminal carboxilo. La división alternativa de los polipéptidos PPA, realizada por la β - y γ -secretasas, conduce a la formación de A β insoluble y fibrillogénica.

La génesis de la A β , el bloque principal constitutivo de las PN tóxicas, se va entendiendo cada vez mejor. Se acaba de describir una nueva proteína, llamada nicastrina, —para recordar a la localidad italiana de Nicastro, donde residían familias que contribuyeron a entender mejor la genética de la EA— que puede ser muy importante en la génesis de A β (Yu y cols., 2000).

Este trabajo da luz sobre cómo las neuronas podrían disponer de proteínas de membrana que en realidad no necesitan (Schenk, 2000).

La A β es segregada constitutivamente en cultivos neuronales. Se puede detectar como un péptido circulante en plasma y en líquido cefalorraquídeo (Selkoe, 1999). Una vez generada, los polímeros de A β son los que constituyen las fibrillas amiloides que se acumulan en la enfermedad.

Las PS son proteínas politópicas de membrana cuya función celular precisa se está aclarando. Como las mutaciones de la PPA, las de las PS incrementan la producción celular de A β porque incrementan la división final de la PPA mediante la γ -secretasa. Es más, la PS en sí misma es la γ -secretasa (Wolfe y cols., 1999). Se está llegando así a una simetría mecanística de que todas las mutaciones de genes causantes de EA autosómico dominante actúan bien en el sustrato (PPA) o bien en la proteasa (presenilina de la reacción γ -secretasa) (Selkoe, 1999).

¿Hay en el Alzheimer una «artritis» cerebral?

Las regiones cerebrales, selectivamente vulnerables a la patología EA, presentan una neta reacción inflamatoria con toda la complejidad de las respuestas inflamatorias periféricas locales (Akiyama y cols.,

2000). Periféricamente, el tejido que degenera y el depósito de sustancias anormales insolubles son los clásicos estimulantes de la inflamación. De la misma manera, en el cerebro con EA, las neuronas y las neuritas dañadas por el proceso, así como los depósitos de A β altamente insoluble y los ONF, son potentes estímulos de inflamación microlocalizada y crónica.

Virtualmente, todos los mediadores inflamatorios que se mencionan en un libro de texto sobre inflamación, están presentes en el cerebro de estos enfermos. Aparecen en las fases asintomáticas de la enfermedad y se mantienen hasta los estadios terminales. Hay regulación elevada del complemento, citocinas, reactantes de fase aguda y otros mediadores inflamatorios. Se defiende la hipótesis de que esta inflamación, crónica y persistente durante muchos años, exacerba significativamente los procesos patogénicos. Tanto los estudios animales como los clínicos, todavía muy en su comienzo, sugieren fuertemente que la inflamación alzheimeriana contribuye, de una manera importante, a la patogenia del proceso.

Las PN, los ONF y la degeneración neuronal ponen en marcha una serie de subsistemas inflamatorios sin que por el momento se conozca cuál es el primero de ellos. Aparecen productos de activación del complemento, complejos que atacan la membrana celular, se dis-

paran todas las citocinas y quemoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, TGF- β y la proteína-1 α inflamatoria de los macrófagos). La COX-2 está elevada. La α 1-antiquimotripsina se colocaliza con los depósitos de A β . La ApoE influye sobre la expresión de la microglía de una manera dependiente de cada isoforma.

El concepto de la toxicidad de los radicales libres se enraíza con la biología inflamatoria. Las células inflamatorias segregan especies de nitrógeno y especies reactivas de oxígeno (ROS), si bien la fuente principal de los radicales libres parece estar en la microglía activada. Ésta aparece en los depósitos de A β agregados y está profundamente intrincada en las PN. La microglía libera glutamato excitotóxico que daña las neuronas, particularmente a nivel de sinapsis y dendritas.

La microglía juega también un papel en la evolución de la placa, fagocitando o degradando el depósito de A β . Lo mismo que la microglía, los acúmulos de astrocitos aparecen también en los depósitos de A β . Estos astrocitos reactivos están presentes ya en las placas preamiloide, aunque su mayor densidad ocurre en las PN. Las propias neuronas son células capaces de producir mediadores inflamatorios. Pero, se ha de tener en cuenta que la inflamación es una respuesta secundaria a un patógeno más primario, lo cual no le debe restar importancia fisiopatológica.

El concepto de que los procesos inmunológicos adquiridos puedan estar involucrados en las lesiones EA, se inició probablemente con el trabajo pionero inmunocitoquímico sobre los complejos mayores de HLA de clase II, realizados por el matrimonio McGeers y sus colegas, en los últimos años de la década de 1980.

La necesidad de explicar la formación de los ovillos neurofibrilares

Como ya se dijo, a pesar de la presencia masiva de ONF en el cerebro de los enfermos con EA y teniendo muy en cuenta que estos están compuestos de proteína tau neuronal, no se ha observado todavía que el depósito de A β aparezca en caso de mutaciones en el gen tau. Éstas son responsables de demencia frontotemporal con parkinsonismo. Aquí se encuentran argumentos para pensar que la alteración tau en la EA es un hecho posterior a la acumulación de A β y no al revés. El acúmulo de A β antecede a la patología tau, al menos en la corteza frontal (Näslund y cols., 2000).

Ya se indicó con anterioridad que primero se forman los ovillos difusos granulares y que luego aparecen los clásicos fibrilares, bien visibles estos e invisibles aquellos en tinciones de plata pero bien patentes los difusos mediante

inmunocitoquímica (Uboga y Price, 2000).

La hiperfosforilación de la proteína tau, su glicación y ubicuitinización, así como su procesamiento proteolítico conduce a la formación de los FHE y finalmente a la aparición de los ONF (Medina y cols., 1997).

Hay una importante y sistemática vulnerabilidad en el hipocampo a la patología de la tau en el curso del envejecimiento. A partir de los 75 años hay proteínas tau agregadas en esa región, lo cual puede ser como un trampolín para que comience la patología EA, es decir, para que se inicie la disfunción y proteólisis anormal de la PPA. Ésta exagera la patología tau y la propaga a otras regiones corticales (Delacourte y Buée, 2000). Peter Davies cree que tanto la proteólisis anormal de la PPA como la patología de la tau son desencadenadas por un hecho subyacente aislado como es la disfunción de la molécula Pin1, implicada en la regulación de la mitosis (Davies y cols., 2000).

¿Qué culpa tiene la oxidación del cerebro?

Dentro de la complejidad causal y de los múltiples mecanismos que llevan a la EA, está fuertemente argumentado que la formación de moléculas o fragmentos de moléculas, que no tienen sus electro-

nes bien emparejados, es un proceso patológico clave en su patogenia. No está dilucidado aún si este hecho es primario o secundario en la génesis de la enfermedad pero, parece claro que es una patología fundamental y temprana (Markesbery, 1999).

Estas moléculas o átomos se llaman radicales libres. El exceso de ellos y sus productos frente a los mecanismos de defensa antioxidantes constituye el estrés oxidativo. Este desequilibrio puede ser el resultado de un aumento en la producción de radicales libres o un descenso en las defensas antioxidantes. Los radicales libres proceden mayoritariamente de la reducción del oxígeno molecular a agua. El paso inicial lo da el radical superóxido, originando peróxido de hidrógeno al añadirse un electrón. Estas especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies de nitrógeno reactivo, como el óxido nítrico y el peroxinitrito, juegan un papel importante. Los radicales libres reaccionan con los lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas, alterando tanto su estructura como su función. Así originan daño neuronal atacando especialmente el ADN mitocondrial (Lloret, Alonso y Viña, 2000).

Aproximadamente un 98% del oxígeno molecular se consume por la cadena de transporte mitocondrial de electrones en el complejo citocromo oxidasa. Las mitocondrias son tanto origen como punto de

ataque de las ROS tóxicas. Esta disfunción mitocondrial y el metabolismo oxidativo juegan un importante papel en la patogenia de la EA (Beal, 1998). La mayoría de los productos de oxidación han sido encontrados tanto en las PN como en los ONF (Ceballos-Picot, 1997). El depósito de A β y la hiperfosforilación de la proteína tau aumentan el estrés oxidativo pero, podría ocurrir también que éste contribuyera primariamente a la aparición de tales lesiones.

Las ROS contribuyen o causan el envejecimiento. La edad es el factor de riesgo más importante para sufrir EA. El proceso de envejecimiento podría ser retrasado si se redujera la producción de ROS o bien si se estimulara la actividad endógena antioxidante o los mecanismos de reparación neuronal. La duración de la vida en nemátodos ha sido alargada en un 44%, tratándolos con un agente sintético, que mimetiza la acción de la catalasa/superóxido dismutasa (Melov y cols., 2000).

El estrés oxidativo se combina con toxicidad glutamatérgica que daña proteínas y organelas. Las neuronas neocorticales gigantes, con largos axones, requieren un alto nivel de actividad mitocondrial, así como alto contenido en neurofilamentos. La carencia de parvalbúmina y de calbidina y la baja expresión del receptor glutamatergico AMPA, hace a estas neuronas especialmente vulnerables a la

toxicidad cálcica tras la activación del receptor de glutamato, el cual en sí mismo tiene un transporte alterado (Robberecht, 2000). Está bien probado que el mecanismo de excitotoxicidad contribuye a la patología de la EA (Ludolph, Meyer y Riepe, 2000).

El fallo de comunicación interneuronal por falta de acetilcolina y las neuronas de mala calidad por carencia de elementos tróficos

Está bien establecido desde 1976, que en la EA se produce de forma precoz una pérdida notable de la inervación colinérgica de la corteza cerebral, neocortical y arquicortical. Así nació la hipótesis colinérgica, un intento explicativo de que los síntomas cognitivos de la enfermedad estaban causados por tal denervación de acetilcolina, que dio empuje al desarrollo de los fármacos anticolinesterásicos, primera acción terapéutica eficaz en el tratamiento del Alzheimer (ver epígrafe de «tratamiento»).

En 1981, Whitehouse y colaboradores demostraron que el núcleo basal de Meynert, origen de las aferencias colinérgicas hacia la corteza, estaba notablemente atrófico en los pacientes con EA (Martínez Lage, 1998). La denervación colinérgica hipocámpica y neocortical, aún siendo la fundamental y la más precoz, ni es la única ni es exclusi-

va de esta entidad. Hay también un déficit noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. También hay una extensa e importante patología bioquímica de los aminoácidos transmisores intrínsecos de las interneuronas corticales, tanto excitadores como inhibidores, así como anomalías de las neuronas corticales peptidérgicas.

Junto a los abundantes acúmulos de PN y ONF hay cientos de miles de neuronas y sinapsis corticales que ya han sucumbido (Martínez Lage, Moya y Martínez-Lage, 2000). La intensidad de la demencia en el EA corre paralela al número y densidad de ONF pero la correlación es mucho más elevada cuando se hace un recuento neuronal, con métodos estereológicos, en la corteza temporal (Gómez-Isla y cols., 1997). La muerte neuronal y los ONF pueden conducir a una secundaria pérdida de sinapsis a través de un proceso de degeneración walleriana. Sin embargo, puede existir también una pérdida primaria de sinapsis que induce, por vía retrógrada, alteraciones en el cuerpo neuronal, con formación eventual de ONF y subsiguiente muerte celular.

En la corteza cerebral de estos enfermos aparece también una pérdida de receptores colinérgicos. Se pierden fundamentalmente los subtipos nicotínicos y muscarínicos M2, conservándose relativamente los M1. La depleción colinérgica, pre y postsináptica, puede aumentar

la producción de A β (Martínez Lage, Moya y Martínez-Lage, 2000). Es decir, se podría pensar en un círculo vicioso en el que la pérdida de neurotransmisión colinérgica intensifica la toxicidad y la producción de A β , al mismo tiempo que el depósito de ésta va lesionando tal inervación. Por el momento no hay datos de que la transmisión colinérgica influya la fosforilación de la tau, la formación de ONF o la muerte neuronal.

En cambio, hay datos a favor de que en el suero y en el líquido cefalorraquídeo de enfermos de EA existen anticuerpos dirigidos contra las neuronas colinérgicas y las proteínas de los neurofilamentos. La inyección estereotáxica de IgG procedente de enfermos inicia el daño de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal, al inducir en ellas una reacción inmune/inflamatoria (Engelhardt y cols., 1997).

Las neurotrofinas (NGF, BDNF, NT-3 y NT-4/5) son miembros de la familia del gen neurotrófico que mantiene la supervivencia, diferenciación y reparación en las neuronas de los vertebrados. La mayoría de las neuronas responden y son reguladas por estos factores neurotróficos (Kernie y Parada, 2000). El NGF es responsable de la normalidad de las neuronas colinérgicas del núcleo basal con las que forma un complejo funcional (Martínez Lage, 1998). El BDNF ejerce su función sobre neuronas colinérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas

y neuropeptidérgicas. En el cerebro con EA se han encontrado niveles disminuidos de BDNF, en hipocampo y áreas corticales, deficiencia que podría contribuir a la degeneración de poblaciones neuronales específicas, incluido el sistema colinérgico del núcleo basal (Hock y cols., 2000).

¿Será el Alzheimer «un cansancio» del cerebro?

Mesulam especula con la posibilidad de que una alteración prolongada de la plasticidad neural puede ser el común denominador, el fenómeno subyacente compartido entre los mecanismos de depósito de A β (bien fundamentados por los datos genéticos) y la formación de ONF (bien documentada en los estudios clinicopatológicos) (Mesulam, 2000).

Según este autor, un fallo en la plasticidad neural podría explicar hipotéticamente la patología de las PN y de los ONF. La neuroplasticidad es un proceso innato y sincrónico que dura toda la vida y que interviene en las reacciones estructurales y funcionales de las dendritas, axones y sinapsis ante nuevas experiencias, insultos y agresiones. Las manifestaciones de esta neuroplasticidad en el cerebro adulto incluyen la formación de espículas dendríticas, el remodelamiento de la sinapsis, la potencia-

ción a largo plazo, las ramificaciones axonales, la longitud de las neuritas, la sinaptogénesis y la neurogénesis.

Esta hipótesis o teoría defiende que todos los factores promotores de EA comparten el hecho común de que interfieren con los mecanismos que facilitan la neuroplasticidad en condiciones normales. En otras palabras, estos factores etiológicos crean un escenario donde las neuronas están sometidas a un *exceso de trabajo* para cumplir con las necesidades neuroplásticas en sus terminaciones axonales y dendríticas. Con el paso de los años, estos procesos compensatorios conducirían a unos niveles altamente cronificados y eventualmente insostenibles de actividad plástica celular, lo que podría desencadenar todos los acontecimientos neuropatológicos. De acuerdo con esta formulación, las neuronas que tienen ONF poseen árboles dendríticos mucho más extensos que las neuronas inmediatamente adyacentes libres de tal lesión. Esto podría indicar que la formación de ONF puede acompañarse o incluso precederse de una plasticidad aumentada.

Las neuronas colinérgicas juegan un papel esencial para mantener la reorganización sináptica reactiva inducida por experiencias diversas. Además, la inervación colinérgica cortical promueve también la vía de la α -secretasa, que corta la PPA, liberando el fragmento solu-

ble de A β . La pérdida de inervación colinérgica, tan característica de la EA, podría poner en peligro la neuroplasticidad de la corteza cerebral, conduciendo a una aceleración de los procesos neuropatológicos propios de esta afección. Esta atractiva hipótesis, difícil de objetivar, parece una tautología semejante a la formulación de Roses, cuando habla de «procesos metabólicamente alterados» por determinismo genético (Roses, 2000).

Conocer los factores de riesgo: importancia del riesgo cardiovascular en el Alzheimer

La enfermedad vascular, cardiológica y cerebral y la EA son procesos frecuentes en la población envejecida. Por consiguiente, pueden presentarse concurrentemente en una persona mayor. Los datos epidemiológicos indican que esta asociación no ocurre simplemente al azar (Bretcher, 2000). La presencia de enfermedad cerebrovascular intensifica la existencia y la gravedad de los síntomas clínicos de EA. La arteriosclerosis, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y el tabaco, están relacionados con la patología de la EA (Kudo y cols., 2000). Se presume que el depósito de A β puede estar causado por un trastorno vascular. Y, desde luego, un infarto cerebral puede causar la

progresión de EA desde el estado subclínico a su manifestación clínica abierta.

La resistencia a la insulina y la ApoE pueden estar involucrados en este mecanismo. El estrés reticuloendoplasmático y la isquemia inducida por el gen PS1 indican que hay factores vasculares también en el inicio de los síntomas de la EA familiar autosómica dominante. La microcirculación está dañada y origina la secreción de factores tóxicos que llevan a la muerte neuronal. Estos microvasos están lesionados por la anoxia que producen los altos niveles de ROS (Grammas, 2000).

Las imágenes hiperintensas por patología isquémica en la sustancia blanca se ven frecuentemente en el cerebro de la gente mayor. Los estudios de asociación de EA y este fenómeno en la imagen, que Hachinski acuñó con el término de leucoaraiosis (Merino y Hachinski, 2000), no han llegado a conclusiones definitivas. Hay datos de que estas hiperintensidades son más frecuentes en la EA de inicio en edades tardías que en las formas de inicio precoz. En personas octogenarias con estado cognitivo normal, las hiperintensidades periventriculares y en la profundidad de la sustancia blanca no explican por completo las grandes diferencias individuales entre estos sujetos mayores y su rendimiento intelectual (Garde y cols., 2000). Más de la mitad de los sujetos mayores de

60 años muestran algún grado de leucoaraiosis pero está todavía por demostrar que este hecho se correlacione con deterioro cognitivo (Van Gijn, 2000).

¿Por qué degeneran y se mueren las neuronas?

A pesar de que las causas de las enfermedades neurodegenerativas son muy diversas, hay una tendencia a considerar que existe una vía final común que conduce a la neurodegeneración. En primer lugar, existe en todas ellas un acúmulo de proteínas insolubles agregadas (Wolozin y Behl, 2000) y, en segundo lugar, la neurodegeneración se produciría por apoptosis, necrosis y excitotoxicidad (Wolozin y Behl, 2000). La cinética de la agregación de A β es semejante a la cinética de cristalización. El primer factor crítico es la siembra de A β . El segundo factor en importancia es la concentración. Las dos proteínas que se han identificado como factores de riesgo genético, la α 2-macroglobulina y la ApoE ϵ 4, transportadora de colesterol, influyen sobre los niveles de agregación de A β . El depósito de ésta refleja un desequilibrio entre su síntesis y su aclaramiento. La A β actúa sobre una molécula receptora aislada, el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP). Este receptor multifuncional es también el receptor principal de ApoE y de α 2-macroglobulina (Hyman,

Strickland y Rebeck, 2000). El LRP juega un papel crítico en la patología de la EA.

La apoptosis es una forma activa de muerte celular que es llevada a cabo por proteínas cuya función es matar las neuronas. La necrosis suele ser el resultado de un excesivo estrés oxidativo, que puede ser originado por agentes como la A β o la entrada excesiva de calcio originada por el glutamato. Las neuronas tienen unos mecanismos homeostáticos potentes que pueden retrasar o prevenir la activación de la apoptosis y de la necrosis. Lo que determina si una neurona vive o muere es el equilibrio entre los mecanismos neurotóxicos y neuroprotectores.

La segmentación de la PPA parece que puede hacerse también mediante caspasas (una familia de proteasas asociadas a apoptosis), lo que conduciría también al aumento de la producción de A β (Tanzi, 2000). Hay un lazo firme establecido entre muerte neuronal por apoptosis y depósito de A β . Por ejemplo, la mutación de las PS activa las caspasas seis y nueve que segmentan la PPA, junto con las β - y γ -secretasas. Así aumenta la producción de A β que a su vez activa las caspasas citadas cerrando un ciclo. Es posible que el aclaramiento inadecuado de A β pueda jugar un papel tan importante en el depósito como la producción de este péptido (Iwata y cols., 2000).

¿Cabe hacer una síntesis?

El papel de los genes es indiscutible. Las mutaciones en los genes de la PPA y en los de la PS1 y PS2 producen la forma autosómica dominante que comienza incluso en la tercera década de la vida. Las mutaciones en estos tres genes comparten el hecho común de promover la amiloidogénesis de la A β .

El polimorfismo ϵ 4 predispone para la aparición de EA, tanto de presentación familiar como de presentación esporádica, con inicio habitualmente después de los 65 años (Percy, Andrews y Potter, 2000). La potente citocina proinflamatoria IL-1 se localiza inmunohistológicamente en las PN. Su polimorfismo genético IL-1A (-899), especialmente en estado homocigótico, es un fuerte factor de riesgo de EA de inicio en edad tardía, independiente del genotipo ApoE (Du y cols., 2000).

Hay otra serie de variaciones genéticas candidatas a ser factor de susceptibilidad hereditaria de la enfermedad (Mayeux, 2000): un intrón en el gen de la PS1, el gen de la α -1-antiquimotripsina, el antígeno HLA-A2, la lipoproteína de muy baja densidad, el propio LRP, la butirilcolinesterasa e incluso un polimorfismo en la enzima convertidora de angiotensina. La α -2-macroglobulina puede estar implicada en el aclaramiento de A β y un polimorfismo genético de la misma

parece estar implicado en el riesgo de EA.

Los familiares en primer grado de enfermos con EA tienen duplicado el riesgo de padecer la enfermedad. No está definitivamente aclarado que el género femenino implique mayor riesgo (Martínez Lage, Oliveros Cid y Martínez-Lage, 2000). Los pacientes con síndrome de Down desarrollan hacia los 40 años las lesiones neuropatológicas típicas de la enfermedad pero, no todos los pacientes llegan a presentar demencia (Percy, Andrews y Potter, 2000). Indudablemente, el factor de riesgo más importante para sufrir esta afección es la edad avanzada, la senescencia, pero la relación no está definitivamente aclarada, por cuanto la inhibición de los genes responsables de la progresión del ciclo celular es resultado de la inducción de la P-21, una proteína que lo detiene (Chang y cols., 2000).

Los genes interactúan epistáticamente y con los factores ambientales. Estos, a su vez, pueden promover la actuación de los factores de predisposición genética. Los factores ambientales de riesgo que se han descrito, aparte de los de naturaleza vascular, son la infección por el virus herpes simple 1, antecedentes de depresión, el traumatismo craneal grave, la exposición a campos magnéticos, bajo perímetro cefálico, historia de depresión, exposición al aluminio en el agua potable, bajo nivel socioeconómico,

pocos años de escolarización o analfabetismo, deficiente estado nutritivo, escasa actividad física, citomegalovirus, exposición a tuberculosis en la vida adulta, presencia de espiroquetas en cerebro, presencia de clamidia, hiperhomocisteinemia, etc. (Percy, Andrews y Potter, 2000).

Las numerosas cohortes de estudio longitudinal de personas mayores están produciendo verdades estadísticas cuya plausibilidad biológica es discutible. Por ejemplo, se ha encontrado una asociación positiva entre EA y no haber contraído matrimonio o ser el hermano menor de una larga fratría. Los sujetos con amplios lazos sociales y frecuentes relaciones familiares, aún viviendo solos, presentan menor incidencia de demencia que aquellos otros que viven solos pero aislados socialmente (Fratiglioni y cols., 2000).

Se ha invocado el concepto de reserva cerebral (número de neuronas y densidad de sus interconexiones en la juventud, estrategias de aprendizaje, así como la cantidad de volumen funcional cerebral existente) como protector de la expresión clínica de EA (Cumings y cols., 1998). Todo cuanto pueda preservar esta pretendida reserva cerebral, por encima de un umbral mínimo, protegería frente a la demencia.

Se llegue a demostrar o no la hipótesis de la alteración metabólica de Roses o la de excesiva neuroplasticidad de Mesulam, es evi-

dente que en el cerebro afectado por EA existe una denervación colinérgica selectiva, un desequilibrio en la acción de las neurotrofinas, un depósito de A β , un proceso de hiperfosforilación de la proteína tau y una neuroinflamación. El déficit colinérgico origina por sí mismo síntomas de enfermedad, la falta de memoria semántica tan característico de la fase inicial de la misma. Los fallos de las neurotrofinas facilitan la denervación colinérgica, las lesiones neuríticas y la pérdida sináptica, preludio de muerte neuronal.

Ese mismo trastorno neurotransmisor contribuye al depósito de A β . Este acúmulo y agregación de A β es responsable de la formación de las PN al tiempo que produce estrés oxidativo. El acúmulo de A β pone en marcha la hiperfosforilación de la proteína tau, por fallo de la fosfatasa correspondiente, apareciendo los ovillos difusos granulares. Tanto el depósito de A β como el ovillo granular determinan una importante, crónica y persistente reacción neuroinflamatoria con activación glial y astrocitosis reactiva. El depósito de A β y el ovillo difuso determinan estrés oxidativo que conduce a lesiones dendríticas y axonales, pérdida sináptica y muerte neuronal. Las PN y los ONF intensifican el estrés oxidativo. Las lesiones neuríticas, sinápticas y neuronales aumentan la reacción inflamatoria. En última instancia, las placas y los ovillos determinan la

agresión neuronal letal, produciendo neuritas distróficas y pérdida de sinapsis.

PROBANDO NUEVOS TRATAMIENTOS BIOMÉDICOS

La era del tratamiento farmacológico de la EA se inició en 1993 con la aprobación por parte de los organismos reguladores del primer inhibidor de la acetilcolinesterasa cerebral, la tacrina, que años después quedó arrumbada por su hepatotoxicidad e inconvenientes en el control de la misma. En 1996 y 1998, el donepezilo y la rivastigmina, respectivamente, entraron en el arsenal terapéutico. En breve tiempo, la galantamina, inhibidor de acetilcolinesterasa de tercera generación y modulador de los receptores nicotínicos, llegará también a la farmacopea española.

Después de numerosísimos ensayos clínicos realizados en Europa, Estados Unidos y Japón en millares de enfermos, se ha demostrado de manera inequívoca la eficacia clínica de estos medicamentos y su seguridad. Se han publicado ya resultados de tratamiento a largo plazo, durante más de dos años, comprobándose que mejoran la función cognitiva modestamente, mejoran el funcionamiento diario del enfermo, alivian los síntomas psicológicos y los trastornos de comportamiento del paciente, disminuyen la carga del cuidador y, en definitiva,

producen un cambio global beneficioso en buen número de enfermos (Giacobini, 2000). Son también eficaces en los casos de demencia leve o moderada en que hay mezcla de patología EA y patología cerebrovascular. Muy probablemente, estos fármacos anticolinesterásicos, van a mantener un lugar propio en el tratamiento de la EA en combinación con los demás medicamentos que están siendo probados en diversos ensayos clínicos.

En el mes de octubre de 1999 se celebró en Tokio un simposio dedicado a discutir la farmacoterapia de esta enfermedad a la luz del desarrollo rápido en el conocimiento de su biología molecular y de las nuevas tecnologías para un diagnóstico seguro y efectivo (Yoshii, 2000). En abril de 2000 tuvo lugar en Estocolmo el simposio bianual Springfield-Illinois itinerante, dedicado a los avances en la farmacología de la EA.

¿Cuáles son los objetivos de los nuevos tratamientos?

Las neuronas, para mantener su normalidad, necesitan: un adecuado aporte de oxígeno y glucosa para generar su energía, realizar la síntesis y degradación de sus proteínas fisiológicas, comunicarse con las de sus redes y sistemas merced a los sistemas de neurotransmisión, recibir la acción sustentadora de las

neurotrofinas y mantener normalmente la relación neuronacélulas gliales.

En la enfermedad de Alzheimer (EA) fallan todos estos procesos (ver epígrafe «Buscando las causas»). Se produce una extensa neurodegeneración, una progresiva y simétrica muerte neuronal y una amplia e inexorable pérdida de funciones sinápticas, especialmente de la transmisión colinérgica.

El avance en el conocimiento de las bases bioquímicas y moleculares de esta enfermedad está dilucidando tratamientos con base patogénica, con fundamento racional para prevenir la misma o intervenir sobre el momento de inicio de los síntomas, detener la progresión de las lesiones o ralentizarlas (Emilien y cols., 2000). Las dianas terapéuticas son: a) impedir el depósito de amiloide β (A β), b) anular la hiperfosforilación anormal de la proteína tau, c) combatir la neuroinflamación, d) corregir el desequilibrio de neurotrofinas, e) sustituir el déficit colinérgico, y f) contrarrestar el estrés oxidativo.

El punto b) no ha salido aún de la fase de experimentación animal (Iqbal y Grundke-Iqbal, 2000). Estimular la actividad de las fosfatasas, que normalmente desfosforilan la tau, es un camino para impedir la formación de ONF. Lo mismo que inhibir las fosfoquinasas y fosfotransferasas que originan las formas hiperfosforiladas de tau que impiden su unión a los microtúbulos y

promueven su agregación (Giacobini y McGeer, 2000). Pero, como no hay compuestos en desarrollo clínico en estos sentidos, se prescinde de toda consideración al respecto.

El tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa (punto e) está suficientemente documentado ya, por lo que no está justificada más atención aquí. Se remite al lector a una reciente revisión (Sancho Rieger, 2000).

¿Se puede impedir la formación de la dañina sustancia amiloide?

Hay que advertir de entrada que ningún compuesto con acción anti-A β ha sido considerado todavía para registro y aprobación por parte de las autoridades competentes en la fecha en que se redacta este texto (noviembre de 2000). Sin embargo, en este candente mundo de la EA, en el que cada dos o tres meses se producen importantes novedades, cualquier revisión que se ciña a medicamentos ya autorizados e indicados en esta afección corre el riesgo de ser incompleta al poco tiempo de publicarse.

El papel primario y primordial de una amiloidogénesis patológica como causa de la EA está hoy firmemente asentada (Rosenberg, 2000; Selkoe, 2000; Näslund y cols., 2000). Ya quedó dicho que la A β es un metabolito de 40-42

aminoácidos que se origina cuando la PPA, en lugar de ser cortada por la α -secretasa en los residuos lisina 681 y 682, es metabolizada por la β y γ secretasas anormales. La β -secretasa corta la PPA en los residuos metionina 671 y aspartato 672. La γ -secretasa actúa en las posiciones 635, 638 ó 639. Para la formación de A β han de actuar la β y la γ secretasas sin que intervenga la α -secretasa. La β -secretasa es una aspartatoproteasa que siempre corta la proteína grande en la misma posición. Por su parte, la γ -secretasa coincide con las PS heterodiméricas (Esler y cols., 2000) que forman un complejo funcional con la proteína denominada nicastrina (Yu y cols., 2000).

Las PN contienen densos depósitos fibrilares de los péptidos A β de 42 y 40 aminoácidos pero, los depósitos amorfos no fibrilares, formados solamente por A β 42, las llamas placas difusas o preamiloide, son las lesiones precursoras. En estas placas difusas no hay daño neurítico ni células gliales activadas. En consecuencia, las estrategias antiamiloides teóricamente pueden ser: inhibir la β -secretasa, inhibir la γ -secretasa, inhibir la agregación de las fibrillas o bien interferir con el desarrollo del plegamiento proteico en β .

Ya se han sintetizado inhibidores difluorocetona de la actividad γ -secretasa que están siendo sometidos a ensayo clínico en fase I (Giacobini y McGeer, 2000). La bús-

queda de inhibidores de enzimas específicos que cortan las proteínas es muy difícil y tediosa puesto que las células contienen centenares de estas proteasas.

La inhibición de la acción de las PS se está convirtiendo en una diana principal para el diseño de nuevos compuestos que puedan prevenir o tratar la EA. El compuesto BMS-299897 es un inhibidor de la γ -secretasa que actúa sobre todas las isoformas de A β , carece de efectos adversos y es bien tolerado por vía oral. Esta sustancia disminuye la cantidad de A β cerebral, plasmática y en líquido cefalorraquídeo. Inhibe también la formación de A β en ratones transgénicos y no transgénicos (Pennisi, 1999).

Un agente candidato para inhibir la β -secretasa es la proteasa aspártica transmembrana, conocida como BACE (Vassar y cols., 1999). También se han iniciado estudios en fase I con este compuesto. Hay compañías que tratan de conocer el gen que codifica la β -secretasa y otras que tienen patentadas sustancias inhibidoras de la β -secretasa. Algunas de ellas consiguen disminuir de manera significativa la concentración de A β en el cerebro de ratones transgénicos (Felsestein, 2000). Sin embargo, no se ha demostrado que estos animales mejoren de su defecto de aprendizaje.

Estos nuevos enfoques clínicos de tratamiento antiamiloides plantean varias preguntas que todavía no tienen respuesta: cuál es el grado

de reducción de A β en el cerebro que es necesario para traer consigo una mejoría clínica consistente; cuándo es la fecha de inicio de administración de estos agentes (¿personas con pródromos de EA o sujetos con alto riesgo genético individual?); cuánto tiempo ha de durar el tratamiento (¿semanas, meses o años?); cuál ha de ser el indicador biológico para monitorizar la eficacia del tratamiento (¿en plasma o en líquido cefalorraquídeo?). No obstante, todo hace presagiar que los ensayos clínicos comenzarán pronto con estos inhibidores de las secretasas (Giacobini y McGeer, 2000). Soto es el autor que lidera el proyecto de inhibir la agregación de A β impidiendo su plegamiento en tal conformación (Soto y cols., 1998). Son agentes solubilizadores de la A β ya previamente formada. No está demostrada la penetración de estos péptidos a través de la barrera hematoencefálica.

¿Estará la solución en una vacuna antiAlzheimer?

Una vez que la A β ya está depositada en el cerebro cabría la posibilidad de activar algún mecanismo que produzca su aclaramiento, su eliminación bien de las placas difusas bien de las PN. Se ha demostrado que esta acción terapéutica es factible (Shenk, Games y Seubert, 2000). Sin apenas precedente alguno en la bibliografía, Dale

Schenk y su equipo de Elan Pharmaceuticals, sorprendió a la comunidad científica demostrando que empleando como inmunógeno la propia A β junto con coadyugante de Freund puede ser útil en la prevención y en la reducción de la formación progresiva de PN en el cerebro de ratones transgénicos (Schenk y cols., 1999).

Los animales así inmunizados a las seis semanas de edad, antes del desarrollo de lesiones amiloideas llamativas, no tenían subsiguiente depósito de A β . Los animales inmunizados a la edad de 11 meses, cuando ya tenían notable carga de A β , fueron estudiados a los 15-18 meses de edad, sin comprobar progresión de la lesión. Es decir, esta inmunización tan original conseguía purgar de PN el cerebro de los ratones. La respuesta inmunitaria que induce esta vacunación activa da lugar a una activación microglial, que origina una fagocitosis mediada por un receptor Fc, con subsiguiente degradación, limpieza y catabolismo de A β . Prosiguiendo en esta misma línea, el mismo equipo ha demostrado que la administración de anticuerpos contra A β penetra en el sistema nervioso central y reduce la patología en el modelo transgénico de EA (Bard y cols., 2000).

En el Congreso Mundial EA-2000 se dieron a conocer los favorables resultados en pruebas de seguridad con esta vacuna, llamada AN-1792, que es una forma sin-

tética de la A β natural, en otros animales, incluidos monos, así como en 12 enfermos de EE.UU. que recibieron una única dosis de la vacuna (Schenk y cols., 2000). Se anunció también que otros 80 enfermos en Inglaterra recibirían dosis múltiples de este compuesto para comprobar su carencia de toxicidad (ensayo clínico en fase I). De igual manera se pudo comprobar que esta vacunación consigue mejorar la capacidad de aprendizaje en este modelo murino (Janus y cols., 2000).

Son tan alentadores estos datos que la administración Clinton concedió una ayuda especial, de 50 millones de dólares, para que en los próximos cinco años se sigan investigando las posibilidades de prevenir y tratar la EA. La administración crónica del péptido A β sintético por vía nasal puede inducir, a través de una mucosa, la misma respuesta inmune que reduce el depósito de A β (Weiner y cols., 2000).

A parte de que está pendiente todavía la aclaración de los aspectos de esta respuesta inmune, si es celular, humoral o mixta, lo cual requerirá estudiar el plasma, homogeneizados de cerebro y el líquido cefalorraquídeo de los animales inmunizados, hay una serie de implicaciones clínicas de la máxima importancia. Si la inmunización activa o la inmunización pasiva es efectiva y eficaz en los enfermos, la hipótesis amiloide de la EA se

convertirá en una espléndida realidad con esta terapéutica. Surge así una nueva área de diseño de ensayos clínicos (Schenk y cols., 2000). Los resultados habrá que medirlos en escalas neuropsicológicas apropiadas, pruebas de imagen cerebral y biomarcadores.

Aparte de los estudios de tratamientos de enfermos ya diagnosticados, se plantea también la posibilidad de aplicar esta inmunización en personas con alto riesgo de padecer EA. Los candidatos serán elegidos en función de su edad, historia familiar, genotipo ApoE, situación de deterioro cognitivo ligero, niveles de proteína tau y A β -42 en líquido cefalorraquídeo, etcétera. Los portadores de mutaciones de los genes APP o PS serían los mejores candidatos. Ciertamente, como dice el propio Schenk, «estamos entrando ahora en una fase en la cual debemos elegir sabiamente tanto los mejores medios de reducir la carga de A β como los pacientes más apropiados de la población sobre los cuales probar verdaderamente que la hipótesis amiloide es cierta también en términos clínicos» (Schenk y cols., 2000).

En la EA, hay que recordarlo, además de depósito A β existe pérdida sináptica, formación de ONF, denervación colinérgica, pérdida neuronal, etc. ¿Eliminando el depósito de A β , dejarán de ocurrir tales lesiones? Los ensayos clínicos tienen las respuestas (Levey, 2000).

¿Bastará con tomar fármacos antiinflamatorios?

La EA es una enfermedad progresiva, indolente y crónica del tejido cerebral sin repercusión sistémica aparente. Sin embargo, está hoy absolutamente claro que, aunque no curse con los hechos cardinales de la inflamación (calor, rubor y dolor), los mediadores inflamatorios participan en su fisiopatología a nivel celular y a nivel molecular (Aisen, 2000). Estos mediadores inflamatorios incluyen: respuesta cerebral de fase aguda, activación del sistema del complemento y activación de la microglía (ver epígrafe «buscando las causas»).

Como ocurre con los depósitos de A β y con los ONF, los mediadores y los mecanismos inflamatorios muestran una predilección y una selectividad para aparecer en las regiones selectivamente vulnerables en el cerebro con EA (Rogers, 2000). Todos estos mediadores y mecanismos son claramente citotóxicos. Los productos de activación del complemento destruyen las neuritas de las neuronas corticales. Los ratones transgénicos que sobreexpresan citocinas proinflamatorias, bajo la influencia de promotores específicos del sistema nervioso central, muestran importantes cambios neuropatológicos que incluyen neurodegeneración. Los estudios epidemiológicos que demuestran una asociación inversa entre el consumo de medicamentos antiinfla-

matorios y la aparición de EA (Broe y cols., 2000) son hoy aceptados a regañadientes como argumento para defender la importancia de la neuroinflamación en la EA (Thal, 2000). La genética molecular está proporcionando argumentos tan importantes sobre la relevancia fisiopatológica de la inflamación en la fisiopatología de la EA como ocurrió por al A β , ApoE y posiblemente los ONF. Se están estableciendo como factores de riesgo genético los genes de la IL-1 y sus polimorfismos (Tanzi, 2000; Du y cols., 2000).

La tarea ahora es descubrir los diferentes papeles que tienen los diversos mecanismos inflamatorios en la EA para aclarar su importancia fisiopatológica en ensayos clínicos apropiados. Es necesario encontrar cuál es el fármaco antiinflamatorio más eficaz, así como cuándo es el momento apropiado para administrarlo con fines preventivos o intenciones de intervención una vez que la enfermedad está ya declarada (Rogers, 2000).

Edith y Patrick McGeer concentraron toda su atención al principio en el antiinflamatorio daxona, tan usado en el tratamiento de la lepra. Un ensayo en fase II con este fármaco está en marcha en estos momentos (Jones, 2000). Los inhibidores de la COX-2, tales como rofecoxib y celecoxib, se encuentran ya en fase III de ensayo clínico. El National Institute on Aging patrocina

un ensayo, iniciado en febrero pasado, con rofecoxib y naproxeno. El ensayo clínico randomizado y controlado con bajas dosis de prednisona (20 mg/día) no demostró utilidad en el tratamiento de esta enfermedad (Aisen y cols., 2000). La aspirina se está ensayando en Oxford por Robert Clarke.

Algunos autores defienden que los fármacos antiinflamatorios tomados en vida durante largos períodos no influyen en la formación de PN ni en la de ONF, aún cuando los AINEs parecen más eficaces que los esteroides para suprimir la activación microglial asociada con las placas (Mackenzie, 2000). La ingesta durante largos períodos de tiempo de AINEs en enfermos con EA reforzó su capacidad cognitiva aún cuando no atenuó la progresión de los cambios patológicos. La hidroxicloroquina y la colchicina son candidatos para ensayo clínico (Halliday y cols., 2000), lo mismo que los compuestos inhibidores de COX-2 designados como SC-110, GR-252035 y NBI-117, que ya han alcanzado la fase I de ensayo clínico (Emilien y cols., 2000).

Los estudios inmunogenéticos podrán mejorar sin duda la selección de sujetos en estos ensayos de prevención y tratamiento de la EA con agentes antiinflamatorios (Tanzi, 2000; Du y cols., 2000). Probablemente la mejor diana terapéutica en este terreno sea la inhibición de la activación del com-

plemento. Una posibilidad es el uso del inhibidor C1 recombinante o la potenciación de algunas moléculas inhibitoras de esta fracción (Halliday y cols., 2000). Es muy alentador el dato experimental de que el ibuprofeno suprime las PN y la reacción inflamatoria en un modelo transgénico de EA en ratones (Lim y cols., 2000).

¿Serán necesarias las hormonas estrogénicas?

Hay datos sustantivos experimentales que demuestran la acción beneficiosa de los estrógenos sobre diversos aspectos de las cascadas fisiopatológicas responsables de la EA (Martínez Lage, Oliveros Cid y Martínez-Lage, 2000). Esta hormona modula la expresión de la ApoE, mejora el flujo sanguíneo cerebral, disminuye la producción de A β , tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, aumenta la síntesis de neurotrofinas, protege frente al mecanismo de excitotoxicidad, promueve la sinaptogénesis, hace crecer la arborización dendrítica y aumenta la síntesis de acetilcolina.

Los datos epidemiológicos relativos al empleo de terapéutica hormonal sustitutiva en la prevención de la EA en mujeres postmenopáusicas son alentadores pero no tienen aún un valor definitivo a la espera de conocer los resultados de megaensayos de prevención pri-

maria que llegarán dentro de algunos años (Díaz Brinton y cols., 2000). Ha surgido cierta alarma sobre la posibilidad de que esta terapéutica aumente el riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular (Giacobini y McGeer, 2000).

Las mujeres $\epsilon 4$ positivas no se benefician del uso de estrógenos como protectores frente a la EA pero sí tienen menor declinar cognitivo quienes reciben este tratamiento y son $\epsilon 4$ negativas (Yaffe y cols., 2000). La baja concentración de estradiol en el suero tras la menopausia se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo, lo que apoya la hipótesis de que mayores concentraciones de estrógenos endógenos pueden prevenirlo (Yaffe y cols., 2000). Será importante discernir qué mujeres tienen el máximo riesgo de EA y probar en ellas el beneficio de esta terapéutica hormonal sustitutiva. Cabe esperar que la molécula de estrógeno sea modificada para perder sus efectos feminizantes y poder ser administrada a hombres.

Los resultados de los ensayos clínicos de tratamiento de la enfermedad (buscando mejoría sintomática o retraso en la progresión) son hasta ahora desalentadores (Martínez Lage, Oliveros Cid y Martínez-Lage, 2000). Acaban de publicarse los resultados de un tercer ensayo con amplia muestra, doble ciego y controlado frente a placebo, en el que los resultados, como

en los dos anteriores, son negativos respecto a la eficacia terapéutica de los estrógenos equinos conjugados en el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con EA (Wang y cols., 2000). En consecuencia, la decisión de prescribir estrógenos y de aceptarlos con fines preventivos o terapéuticos concierne a la mujer y a su ginecólogo, estimando bien los posibles beneficios y los riesgos potenciales.

Dentro de la muy probable politerapia ¿qué papel tendrán las neurotrofinas?

La familia de las neurotrofinas, los factores de crecimiento nervioso, va conociéndose mejor al individualizarse ligandos y receptores. En el cerebro con EA están disminuidos los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), lo cual contribuye a la degeneración de poblaciones neuronales específicas, incluyendo el sistema colinérgico que arranca del núcleo basal (Hock y cols., 2000).

La neurotrofina prototípica, el NGF (Factor de Crecimiento Nervioso), se administró por vía intraventricular a pacientes con muy escaso resultado terapéutico. La terapia génica con NGF mejora la función colinérgica en monos viejos, lo que resulta de interés potencial para el tratamiento de EA (Tuszynski, Conner y Roberts, 2000). Se planifica un ensayo clínico con esta téc-

nica en ocho enfermos con EA. Hay otros intentos de insertar genes correctores intracerebralmente para promover la producción de GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía).

El compuesto experimental ABS-205, que atraviesa la barrera hematoencefálica, promueve la producción de NGF, estando en consideración el inicio de ensayos clínicos (Neurological Diseases and Disorders Weekly, 2000). El preparado Neotrofin (AIT-082, leteprinim potásico) es un derivado ácido paraaminobenzoico de la hipoxantina. Administrado por vía oral, ha demostrado sobradamente su papel reforzador de memoria en muchos modelos animales. Estimula los genes en regiones específicas cerebrales responsables de los mecanismos de memoria, produciendo selectivamente neurotrofinas (NGF, bFGF, BDNF, NT-3 y CNTF). Después de superar debidamente los ensayos en fase I, se encuentra ahora en fase II (Wieland y cols., 2000). La mejoría máxima en los test cognitivos (ADAS-cog) se alcanza a los noventa días de administrar el fármaco en forma de suspensión. Ya está en marcha el inicio de un ensayo clínico en fase III, que incluye 1.500 enfermos, con una duración de seis meses. Hay otros productos con actividad potencial neurotrófica sometidos a ensayos clínicos, por ejemplo, la cerebrolisina (Lombardi y cols., 2000).

Combatir el efecto tóxico de la excitación neuronal excesiva

En la EA, por diversas vías, hay un exceso de excitación por hiperactividad del neurotransmisor glutamato. Para evitarlo, se recurre a neutralizar sus receptores, por ejemplo, los llamados NMDA. La memantina es un antagonista de los receptores NMDA. Está ya comercializado por Merz en Alemania, con el nombre de Akatinol. Tiene propiedades neuroprotectoras, antiexcitotóxicas y potenciadoras de memoria. Su tolerancia clínica es buena (Möbius, 1999; Winblad y Portis, 1999). Barry Reisberg ha llevado a cabo un ensayo clínico en fase III durante veintiocho semanas, randomizado, doble ciego frente a placebo, en grupos paralelos, multicéntrico en EEUU, durante seis meses, de tipo abierto (Reisberg y cols., 2000). Eran enfermos en fase moderadamente grave o grave. El medicamento fue superior a placebo, con resultados de significación estadística en cuanto a cambio clínico global, nivel funcional y cognición.

¿Ocurrirá el milagro antioxidante? La situación de las dietas alimenticias y de las vitaminas antioxidantes?

A los medios de comunicación les encanta informar de avances más o menos sensacionalistas sobre el descubrimiento de recursos para

retrasar el inicio de los síntomas de la EA, los avances para prevenir la enfermedad o los nuevos métodos diagnósticos de la misma. Lamentablemente, en estos días en que la EA es noticia y titular una semana sí y otra no, falta en España, y en otros muchos países de Europa e incluso de otros continentes, el organismo que filtre estas noticias y separe la verdad de la superchería. Por ejemplo, la melisa o citronela es un aceite para aromaterapia que puede mejorar el estado de ánimo y la conducta de los enfermos, pero esto no puede constituir una noticia destacada.

Se intentó dejar claro en el epígrafe «¿qué culpa tiene la oxidación del cerebro?» que en el cerebro con EA existe un importante estrés oxidativo derivado del depósito de amiloide, patología tau, excitotoxicidad endógena, inflamación crónica y formación de radicales libres (Markesbery y Ehmann, 1999). También, los elementos traza, como el hierro, aluminio y zinc, se han invocado como participantes en los procesos alzheimerianos. Esto ha llevado a buscar terapéuticas antioxidantes.

En un estudio doble ciego, controlado frente a placebo, aleatorio, se comparó la eficacia de la selegilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa y de la vitamina E. El estudio demostró que tanto la selegilina como la vitamina E o ambas de manera combinada retrasaban, de forma significativa, el momento de ingreso en residencia de los

enfermos, de pérdida de su capacidad para realizar las actividades cotidianas o incluso el momento de la muerte (Markesbery y Ehmann, 1999). También, hace tiempo, se utilizó el agente quelante desferrioxamina para retirar aluminio y hierro del cerebro a fin de disminuir la oxidación dependiente de radicales libres de los lípidos, proteínas y del propio ADN. Los mismos fármacos antiinflamatorios, antes comentados, al disminuir la actividad de las ciclooxigenasas inhiben la síntesis de prostaglandina, disminuyen la excitotoxicidad del glutamato y reducen la formación de radicales libres.

El daño oxidativo está sólidamente demostrado en muchos procesos neurodegenerativos, por ejemplo, en las sinucleinopatías (Giasson y cols., 2000) pero, se le hace daño a la ciencia cuando, con el mejor afán divulgativo, se publican libros que otorgan a los tratamientos antioxidantes efectos milagrosos para rejuvenecer el corazón, fortalecer el sistema inmune, potenciar la función cerebral o hacer retroceder el proceso de envejecimiento (Packer y Colman, 1999). Está científicamente demostrado que la alimentación rica en vegetales que contengan antioxidantes puede proteger tanto frente a la EA como frente a otras demencias (Engelhart y cols., 2000). Es beneficioso consumir grandes cantidades de β -carotenos, vitamina C y E. No se encontró una asociación

favorable en cuanto al consumo de frutas o flavonoides.

Este beneficio de la alimentación no se altera por el hecho de ser fumador (factor de riesgo para sufrir EA) ni por el hecho de ser portador de un alelo $\epsilon 4$. En contraposición, las personas que consumen en su dieta grandes cantidades de grasa tienen aumentado notablemente su riesgo para padecer EA, sobre todo si son portadoras de este alelo (Petot y cols., 2000). Evidentemente, subyace aquí toda la bondad de la dieta mediterránea, variada y con aceite de oliva, en cuanto a protectora de la enfermedad, aspecto éste que merecería atención aparte.

Para concretar los beneficios de los tratamientos antioxidantes múltiples en la prevención y aún en el tratamiento de la EA, se menciona el esquema propuesto por autores de la Universidad de Colorado y de San Francisco (Prasad y cols., 1999): Sevak (un multioxidante sin hierro, cobre ni manganeso); 2 g de vitamina C; 400 UI de succinato de α -tocoferol (vitamina E); 15 mg de β -caroteno (vitamina A); 500 mg de N-acetilcisteína; 100 mg de coenzima Q_{10} ; 10 mg de nicotinamida (aderina nucleótido); y 200 mg de selenio.

¿Se va a revalorizar el Ginkgo Biloba?

Los extractos de hojas secas de «maidenhair three» figuran en la far-

macopea china más tradicional desde hace muchos siglos (Kleijnen y Knipschild, 1992). Los chinos preparan té con partes de estos extractos para el tratamiento del asma y la bronquitis. El extracto contiene flavonoides, terpenoides, ginkgolíidos y bilobárido. Estos extractos se designan con la clave Egb761. Hace años eran recetados en Francia y Alemania para tratar la enfermedad vascular periférica y la «insuficiencia cerebral», término semiológico o nosológico sin contenido alguno.

El ginkgo biloba aumenta el flujo sanguíneo pero, sobre todo actúa como antioxidante protegiendo contra el estrés oxidativo (Sastre y cols., 1998). Está menos probado que estimule la función colinérgica (Neuroinflammation Working Group, 2000). Recientemente se ha comprobado que este extracto protege las neuronas hipocámpicas de la muerte celular inducida por $A\beta$ (Bastianetto y cols., 2000).

En un metaanálisis sobre la eficacia de ginkgo biloba en la EA, se apreció que producía un beneficio en el deterioro cognitivo de grado modesto, algo inferior al que consigue con donepezilo (Neuroinflammation Working Group, 2000; Curtis-Prior, Vere y Fray, 1999; Oken, Storzbach y Kaye, 1998). En 1997, se publica en JAMA un estudio randomizado, doble ciego y controlado frente a placebo, en el que se afirma que ginkgo biloba es capaz de estabilizar y aún de mejorar en

una proporción sustancial el estado cognitivo de pacientes con EA y con demencia multiinfarto durante seis o doce meses (Le Bars y cols., 1997). A pesar de ser un trabajo realizado en Nueva York, la metodología empleada y la muestra evaluada no están exentas de crítica.

Con anterioridad se había publicado un trabajo en Alemania, utilizando dosis de 240 mg diarios de Egb761 durante seis meses, en el que también se defendía la eficacia clínica de este extracto (Kanowski y cols., 1996). El estudio comparativo de estos dos ensayos clínicos, el alemán de seis meses de duración y dosis altas y el americano de un año de duración con dosis de 120 mg diarios, servía de argumento para justificar el diseño de un nuevo ensayo clínico que valorara la justificación de usar alternativamente o concomitantemente ginkgo biloba con inhibidores de la acetilcolinesterasa (Le Bars, Kieser e Itil, 2000). En un estudio holandés muy reciente, realizado con enfermos institucionalizados en residencias durante veinticuatro semanas, con EA, demencia vascular o deterioro de memoria asociado a la edad, los resultados fueron negativos (Van Dongen y cols., 2000).

Hay dos pegos que oponer a todos estos ensayos clínicos. Por una parte, los criterios de inclusión son un tanto difusos al mezclar pacientes con EA, demencia vascular e incluso deterioro de memoria

asociado a la edad, condición heterogénea y plurietiológica. Por otra parte, enfrentan este producto a una situación de enfermedad más o menos avanzada. Ciertamente que es mucho más barato encontrar un fármaco que mejore la EA en sus estadios iniciales que llevar a cabo pruebas de prevención primaria.

No obstante, resulta irónico que una de las especies botánicas más viejas del mundo mantenga hoy una gran promesa como tratamiento preventivo de la EA. El Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa, perteneciente a los NIH, va a financiar un gigantesco ensayo clínico cuyo presupuesto asciende a 15 millones de dólares (Stokstad, 2000). El prestigioso Dr. Steven DeKosky, de la Universidad de Pittsburgh, es el investigador principal de esta prueba de prevención primaria de demencia. Van a participar 2.000 personas, que serán evaluadas a lo largo de seis años, y cuatro centros. Todos los investigadores implicados tienen amplia experiencia en el Cardiovascular Health Study. 1.000 sujetos tomarán 240 mg diarios de ginkgo biloba y otros 1.000 tomarán placebo. Los objetivos específicos que se persiguen son si este extracto disminuye la incidencia de demencia y específicamente la EA, si enlentece el declinar cognitivo, si disminuye el grado de discapacidad funcional, si reduce la incidencia de enfermedad vascular incluido el ictus y las

afecciones cardiovasculares y, por último, si disminuye la mortalidad total.

Matar dos pájaros de un tiro: ¿servirán los fármacos anticolesterol para prevenir el Alzheimer?

Las estatinas, sustancias inhibidoras de la reductasa HMG-CoA, son los medicamentos de amplio uso que se recetan para reducir el colesterol en la sangre y prevenir la aparición de aterosclerosis. Desde hace unos años se sabe que estas estatinas rebajan la mortalidad aún cuando no reduzcan las cifras de colesterol ni influyan en la formación de las placas ateromatosas (Vaughan, Murphy y Buckley, 1996). Por eso se especula que las estatinas tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Simons, 2000).

Acaba de publicarse que los mecanismos de señalización molecular de las estatinas, por ejemplo, la simvastatina o la pravastatina aumentan la producción de óxido nítrico (NO) a través de la activación de la sintasa NO en animales normocolesterolémicos (Kureishi y cols., 2000). Así, las estatinas protegen los vasos de manera independiente de su actividad hipolipemiante. La simvastatina promueve la revascularización en el modelo de miembro posterior isquémico de ratón. Esta acción angiogénica de la

simvastatina, mediada por la NO sintasa endotelial es probablemente responsable de los efectos que se atribuyen a la terapia con estatinas, como son la protección frente al ictus, a la lesión isquémicoreperusión y a la estabilización de la placa arterial. El NO tiene un papel neuroprotector en la EA (Tarkowskij cols., 2000). Es decir que, hay base experimental para pensar que las estatinas pueden ser beneficiosas en la prevención del tratamiento de la EA.

Estos datos experimentales se han visto reforzados por los estudios epidemiológicos. Las personas que han tomado lovastatina y pravastatina tienen una prevalencia menor de EA (Wolozin y cols., 2000). Ciertamente, este dato revela sólo una asociación entre dos hechos sin que permita inferir una relación causal entre los mismos. Ya se discutió el papel de los factores de riesgo vascular, entre ellos los lípidos, en relación con la patología de la EA (ver epígrafe «conocer los factores de riesgo: importancia del riesgo cardiovascular en el Alzheimer»).

Ahora se informa que las personas mayores de 50 años, que son tratadas con estatinas, tienen un riesgo sustancialmente menor de padecer demencia, independientemente de que tengan hiperlipidemia o no o de que reciban otros tratamientos hipolipemiantes diferentes a las estatinas (Jick y cols., 2000). Estos datos no esta-

blecen diferencias entre la EA y otras formas de demencia. El progreso científico indica que la patología y la terapéutica pueden converger con más frecuencia de lo que cabía suponer.

Neurogénesis en el cerebro adulto: el recurso de la sabia naturaleza de generar neuronas nuevas

A finales del siglo XIX se aceptaba de manera universal que el cerebro de mamífero adulto permanecía estructuralmente constante sin que se formaran nuevas neuronas. Éste era el punto de vista dogmático mantenido por Koelliker, His y Cajal (Gross, 2000). Para Cajal, las diferentes fases en el desarrollo de las neuronas terminaba en la estructura multipolar característica de la célula adulta, a la que se calificó de «célula postmitótica». Actualmente este dogma ha perdido todo su fundamento.

Nadie niega hoy que, al menos en el hipocampo, se forman nuevas neuronas (neurogénesis) en la vida adulta. Así se está entrando en una revolución de los conceptos de la plasticidad cerebral y está surgiendo una nueva medicina regenerativa. Una vez que las células madre (STEM) reciben las instrucciones adecuadas pueden regenerar tejidos. Lo importante ahora es descubrir el sistema de comunicaciones de los millares de factores

de señalización y sus receptores que estimulen la formación de nuevas neuronas.

Es muy importante que esta neurogénesis se haya descubierto en el hipocampo, estructura tan inicialmente lesionada por la EA, responsable del aprendizaje y de la memoria.

Parece ahora factible reparar lesiones cerebrales o medulares utilizando células progenitoras transplantadas (Mehler y Kessler, 1999). Están avanzando, a paso acelerado, la biología básica de las células neurales progenitoras, los mecanismos de regulación de generación de neuronas y glia a partir de estas células y las técnicas para preparar tales células para su trasplante. Las células progenitoras neurales existen en el sistema nervioso adulto, incluido el humano (Gage, 2000).

Para evitar los múltiples e insuperables problemas éticos que plantean el uso de células madre germinales o embrionarias, las estrategias de regeneración neural más recientes se centran en las células progenitoras multipotentes y bipotentes existentes en el adulto. Estas células pueden ser cultivadas durante períodos prolongados sin perder su potencia de maduración, pueden modificarse genéticamente antes de su trasplante y pueden utilizarse para reforzar la expresión de un fenotipo neural específico maduro. Se hace posible el trasplante autólogo utilizando neuronas recogidas

del propio cerebro del enfermo. Tras una biopsia cerebral mínima, las neuronas podrían ser amplificadas y modificadas genéticamente y luego reintroducidas en el cerebro. Se pueden usar citocinas y paradigmas inductores genéticos para activar las poblaciones progenitoras endógenas en las regiones lesionadas. Todo ello constituye una gran promesa para reconstruir los dañados circuitos neurales funcionales de distinta categoría. De hecho, ya se ha realizado con resultado esperanzador el trasplante celular procedente de una línea derivada del carcinoma embrionario humano para corregir el déficit motor y cognitivo de infartos en ganglios basales (Kondziolka y cols., 2000).

CONCLUSIONES Y RETOS

La EA se redescubre en las décadas de 1960 y 1970, al tomar conciencia del gravísimo problema de salud pública que representa en una población cada día más envejecida. Los campos de la genómica y proteómica invaden la información tecnológica en la última década, logrando un avance neurocientífico transcendental en el conocimiento de esta enfermedad. Se barrunta la posibilidad de un tratamiento preventivo, o incluso curativo de este amargo proceso, con un optimismo realista. Las estrategias terapéuticas aquí expuestas son garantía de un futu-

ro halagador en los próximos diez o veinte años.

La propia evolución de la especie humana va en contra de la difusión del factor de riesgo $\epsilon 4$ pero, lo hace a lo largo de cientos de miles de años. Los haplotipos que definen los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ derivaron de los ancestrales $\epsilon 4$. El grupo de haplotipos $\epsilon 3$ (protectores frente a la EA) han aumentado en frecuencia con respecto a los $\epsilon 4$ en los pasados ¡200.000 años! (Fullerton y cols., 2000). Evidentemente, hay que ir más a prisa...

Los beneficios de los agentes terapéuticos deben verse con cierta cautela. No se ha de olvidar que se está tratando a una persona, que su calidad de vida y la de quienes le cuidan ha de ser el objetivo principal de todo intento terapéutico. Hay que evitar hacer sufrir al enfermo y a sus familiares en los últimos meses de su vida. Hay que evitar el daño moral y el coste elevado de una larga supervivencia conseguida con fármacos que mejoran puntuaciones cognitivas pero que no reducen la carga personal y social de conjunto que la enfermedad impone. Éstas son cuestiones que tienen dimensiones morales controvertidas. Pero, han de tomarse en consideración a la hora de diseñar ensayos clínicos. El objetivo a alcanzar ha de tomar en cuenta también que la nueva terapéutica va a suponer una ayuda significativa en todos los sentidos y una mejor calidad de vida para los en-

fermos y para las familias que afrontan las terribles consecuencias de esta enfermedad.

Este país no avanzará en la lucha anti-EA si no establece ya y dota adecuadamente una política científica, biomédica y sociosanitaria apropiada a esta amenaza ecológica comunitaria que es y será la EA como asunto de estado y salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Aisen PS. «Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease». En: Gauthier S, Cummings JL (Edit.). *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. London: Martin Dunitz, 2000; 225-248.
- Aisen PS, Davis KL, Berg JD y cols. «A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease». *Neurology*, 2000; 54: 588-593.
- Albert MS, Drachman DA. Editorial «Alzheimer's disease, what is it, how many people have it, and why do we need to know?». *Neurology*, 2000; 55: 166-168.
- Armstrong RA. «The spatial patterns of β -amyloid deposits and neurofibrillary tangles in the cerebral cortex in Alzheimer's disease». *Alzheimer's Reports*, 2000; 3: 133-141.
- Bard F, Cannon C, Barbour R y cols. «Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease». *Nature Medicine*, 2000; 6: 916-919.
- Bastianetto S, Ramassamy C, Doré S y cols. «The ginkgo biloba extract (EGb761) protects hippocampal neurons against cell death induced by β -amyloid». *European J Neurosci*, 2000; 12: 1.882-1.890.
- Beal MF. «Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases». *Biochim Biophys Acta*, 1998; 1.366: 211-233.

- Berger A-K, Fratiglioni L, Forsell Y y cols. «The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD. A population-based study». *Neurology*, 1999; 53: 1.998-2.002.
- Beyreuther K, Multhaup G, Masters CL. «Alzheimer's disease: genesis of amyloid». En: *The nature and origin of amyloid fibrils*. Chichester: Ciba Foundation, Wiley, 1996; 119-131.
- Blacker D, Wilcox MA, Laird NM y cols. «Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease». *Nature Genet*, 1998; 19 (4): 357-360.
- Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS y cols. «Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease». *N Engl J Med*, 2000; 343: 450-456.
- Braak H, Braak E. «Neurofibrillary changes. The hallmark of Alzheimer disease». En: Whitehouse PJ, Maurer K, Ballenger JF (eds.). *Concepts of Alzheimer Disease. Biological, Clinical and Cultural Perspectives*. Baltimore: Johns Hopkins, 2000; 53-71.
- Bretcher MMB. «Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 153-160.
- Broe GA, Grayson DA, Creasey HM y cols. «Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses». *Arch Neurol*, 2000; 57: 1.586-1.591.
- Campion D, Dumanchin C, Hannequin D y cols. «Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum». *Am J Human Genet*, 1999; 65: 664-670.
- Ceballos-Picot I. «Oxidative stress in Alzheimer's disease». En: Ceballos-Picot (edit.). *The role of oxidative stress in neuronal death I*. New York: Springer, 1997; 99-139.
- Citron M, Westaway D, Weiming X y cols. «Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid- β -protein in both transfected cells and transgenic mice». *Nature Medicine*, 1997; 3: 67-72.
- Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R y col. «Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease». *Neurobiol Aging*, 1996; 17: 921-933.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM y col. «Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities». *Neurology*, 1998; 51 (suppl.):S2-S17.
- Curtis-Prior P, Vere D, Fray P. «Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental functions». *J Pharm Pharmacol*, 1999; 51: 535-541.
- Chang BD, Watanabe K, Broude EV y cols. «Effects of p21Waf1/Cip1/Sdi1 on cellular gene expression: implications for carcinogenesis, senescence and age-related diseases». *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 4.291-4.296.
- Davies P, Andorfen C, Weaver CL y cols. «APP and tau phosphorylation in early Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S210.
- Delacourte A, Buée L. «Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders». *Current Opinion in Neurology*, 2000; 13: 371-376.
- Díaz Brinton R, Chen S, Montoya M y cols. «The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 475-496.
- Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ y cols. «Association of an interleukin 1a polymorphism with Alzheimer's disease». *Neurology*, 2000; 55: 480-483.
- Dubois B. Editorial review «Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than mild cognitive impairment?». *Current Opinion in Neurology*, 2000; 13: 367-369.
- Duff K, Refolo L, Hutton M y col. «Tau pathology in transgenic mouse models». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S76.
- Editors. «Compound studied in animal models». *Neurological Diseases and Disorders Weekly*, March 2000; 23: 19.
- Emilien G, Beyreuther K, Masters CL y cols. «Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 454-459.
- Engelhardt JI, Le W-D, Siklos L y col. «Stereotaxic injection of IgG patients with Alzheimer's disease initiates injury of cholinergic neurons of the basal forebrain». *Arch Neurol*, 2000; 57: 681-686.
- Engelhart MJ, Ruitenbergh A, Swieten JC y cols. «Dietary anti-oxidants and the risk of dementia. The Rotterdam study». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S203.
- Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL y cols. «Transition-state analogue inhibitor of γ -secretase bind directly to presenilin-1». *Nature Cell Biology*, 2000; 2: 428-434.
- Felsestein M. «Amyloid precursor protein secretases inhibitors attenuates Alzheimer pathology in transgenic mice». *Abstracts Sixth Intl Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer's Therapy*, 2000; 60.
- Fratiglioni L, Wang HX, Ericson K y cols. «Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study». *Lancet*, 2000; 355: 1.315-1.319.
- Fullerton SM, Clark AG, Weiss KM y cols. «Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implication for the origin and maintenance of a major human polymorphism». *Am J Hum Genet*, 2000; 67: 881-900.
- Gage FH. «Mammalian neural stem cells». *Science*, 2000; 287: 1.433-1.438.
- Garde E, Mortensen EL, Krabbe K y cols. «Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hypointensities in healthy octogenarians: a longitudinal study». *Lancet*, 2000; 356: 628-634.
- Giacobini E. «Cholinesterases and cholinesterase inhibitors». London: Martín Dunitz, 2000.
- Giacobini E, McGeer PL. «Approaches to the treatment of Alzheimer's disease». *NeuroScience News*, 2000; 3: 62-70.
- Giasson BI, Duda JE, Murray IVJ y cols. «Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions». *Science*, 2000; 290: 985-989.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M y cols. «Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease». *Nature*, 1991; 349: 704-706.
- Goedert M. «Tau mutations cause frontotemporal dementia». *Neuron*, 1998; 21:955-958.
- Gómez-Isla T, Price J, McKeel D y cols. «Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease». *J Neurosci*, 1996; 16: 4.491-4.500.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H y cols. «Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease». *Ann Neurol*, 1997; 41 (1): 17-24.
- Grammas P. «A damaged microcirculation contribute to neuronal death in Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 199-205.
- Gross CG. «Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma». *Nature Review Neuroscience*, 2000; 1: 67-73.
- Halliday G, Sheperd CE, McCann H y cols. «Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 831-836.
- Haroutnian V, Perl DP, Purohit DP y cols. «Regional distribution of neuritic plaques in the non-demented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 1998; 55: 1.185-1.191.

- Hock C, Heese C, Hulette C y cols. «Region-specific neurotrophin imbalances». *Arch Neurol*, 2000; 57: 846-851.
- Hock C, Heese K, Hulette C y cols. «Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 846-851.
- Hodges J. Editorial «The amnesic prodrome of Alzheimer's disease». *Brain*, 1998; 121: 1.601-1.602.
- Hyman BT, Strickland D, Rebeck W. «Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein in β -amyloid metabolism and Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 646-650.
- Iqbal K, Grundke-Iqbal I. «Metabolic hypothesis, mechanism and therapeutic targets of Alzheimer neurofibrillary degeneration». *NeuroScience News*, 2000; 3: 14-20.
- Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y y cols. «Identification of the major A β 1-42 degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition». *Nature Medicine*, 2000; 6: 143-150.
- James A, Nicoll R, Mrak RE y cols. «Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease». *Ann Neurol*, 2000; 47: 365-368.
- Janus C, D'Amelio S, Armitay O y cols. «Spatial learning in transgenic mice expressing human presenilin 1 (PS1) transgenes». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 541-549.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS y cols. «Statins and the risk of dementia». *Lancet*, 2000; 356: 1.627-1.631.
- Jones N. «Shooting the inflamed brain». *Scientific American*, June 2000; 24.
- Kanne SM, Balota DA, Storandt M y cols. «Relating anatomy to function in Alzheimer's disease: neuropsychological profiles predict regional neuropathology 5 years later». *Neurology*, 1998; 50: 979-985.
- Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K y cols. «Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia». *Pharmacopsychiatry*, 1996; 29: 47-56.
- Kantarci K, Jack CR, Xu YC y cols. «Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A 1H MRS study». *Neurology*, 2000; 55: 210-217.
- Kernie SG, Parada LF. «The molecular basis for understanding neurotrophics and their relevance to neurologic disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 634-637.
- Killian RJ, Gómez-Isla T, Moss M y cols. «Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease». *Ann Neurol*, 2000; 47: 430-439.
- Kleijnen J, Knipschild P. «Drug profiles. Ginkgo biloba». *Lancet*, 1992; 340: 1.136-1.139.
- Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S y cols. «Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke». *Neurology*, 2000; 55: 565-569.
- Kudo T, Imaizumi K, Tanimukai H y cols. «Are cerebrovascular factors involved in Alzheimer's disease?». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 215-224.
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I y cols. «The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activate the protein kinase Akt and promote angiogenesis in normocholesterolemic animals». *Nature Medicine*, 2000; 6: 1.004-1.010.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N y cols. «A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia». *JAMA*, 1997; 278: 1.327-1.332.
- Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. «A 26 week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract 761 in dementia». *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000; 11: 230-237.
- Levey AI. «Editorial. Immunization for Alzheimer's disease: a shot in the arm or a whiff?». *Ann Neurol*, 2000; 48: 553-555.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P y cols. «Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus». *Science*, 1995; 269: 973-977.
- Lim GP, Yang F, Chu T y cols. «Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease». *J Neurosci*, 2000; 20: 5.709-5.714.
- Lloret A, Alonso D, Viña J. «Radicales libres y antioxidantes: papel en la enfermedad de Alzheimer». En: Martínez Lage JM, Láinez LM (Eds.). *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 193-204.
- Lombardi V, Cacabelos R, Pérez P y cols. «Cerebrolysin improves memory performance and the brain bioelectrical activity pattern in elderly humans (abstract)». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S167.
- Ludolph AC, Meyer T, Riepe MW. «The role of excitotoxicity in ALS-what is the evidence?». *J Neurol*, 2000; 247 (suppl. 1): 1/7-1/16.
- Luigi M, Grimaldi E, Casadei VM y cols. «Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1a gene polymorphism». *Ann Neurol*, 2000; 47: 361-365.
- Mackenzie IRA. «Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's type pathology in aging». *Neurology*, 2000; 54: 732-734.
- Marksbery WR. «The role of oxidative stress in Alzheimer's disease». *Arch Neurol*, 1999; 56: 1.449-1.451.
- Marksbery WR, Ehmann WD. «Oxidative stress in Alzheimer disease». En: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (eds.). *Alzheimer Disease (second edition)*. Philadelphia: Lippincott, 1999; 401-414.
- Martínez Lage JM, Martínez-Lage P. «Apolipoproteína E y enfermedad de Alzheimer». *Neurología*, 1994; 246-251.
- Martínez Lage JM. «Enfermedad de Alzheimer: proteínas y genes». Zaragoza: Real Academia de Medicina, 1996.
- Martínez Lage JM. «Patología bioquímica en la enfermedad de Alzheimer: déficit de neurotransmisores». En: Alberca R, López-Pousa S (eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana, 1998; 203-216.
- Martínez Lage JM. «Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer». Barcelona: *Med Clin*, 1999; 113: 449-451.
- Martínez Lage JM, Martínez-Lage P. «Enfermedad de Alzheimer: ¿amiloidosis cerebral?». *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2000; 35 (S3): 18-25.
- Martínez Lage JM, Moya M, Martínez-Lage P. «El puzzle etiopatogénico de la enfermedad de Alzheimer». En: Martínez Lage JM, Láinez JM (Eds.). *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 25-46.
- Martínez Lage JM, Oliveros Cid A, Martínez-Lage P. «Estrógenos y enfermedad de Alzheimer». Barcelona: *Med Clin*, 2000; 114: 747-755.
- Martínez Lage JM, Oliveros Cid A, Martínez-Lage P. «Estrógenos y enfermedad de Alzheimer: bases, promesas y realidades». Barcelona: *Med Clin*, 2000; 114: 747-755.
- Mayeux R. «Epidemiology of Alzheimer's disease: risks factors and prevention». American Academy Educational Program. *Syllabus*, 2000; 3FC.004-37.
- Medina M, Ledesma MD, Pérez M y col. «How to build a paired helical filament». En: Ávila J, Brandt R, Kosik KS (eds.). *Brain microtubule associated proteins. Modifications in disease*. Australia: Harwood, 1997; 165-184.
- Mehler MF, Kessler JA. «Progenitor cell biology. Implications for neural regeneration». *Arch Neurol*, 1999; 56: 780-784.
- Melov S, Ravenscroft J, Malik S y cols. «Extension of life-span with superoxide dismu-

- tase/ialatase mimetics». *Science*, 2000; 289: 1.567-1.569.
- Merino JG, Hachinski H. «Leukoaraiosis. Reifying rarefaction». *Arch Neurol*, 2000; 57: 925-926.
- Mesulam M-M. «Aging, Alzheimer's disease and dementia». En: Mesulam M-M (edit.). *Principles of behavioral and cognitive Neurology (second edition)*. Oxford: Oxford, 2000; 339-416.
- Möbius H-J. «Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia». *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1999; 13 (suppl. 3): S172-S178.
- Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr. y cols. «Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease». *Neurology*, 1996; 46: 707-719.
- Näslund J, Haroutnian V, Mohs R y cols. «Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline». *JAMA*, 2000; 283: 1.571-1.577.
- Näslund J, Haroutnian V, Mohs R y cols. «Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline». *JAMA*, 2000; 283: 1.571-1.577.
- Neuroinflammation Working Group: Akiyama H, Barger S, Barnum S y cols. «Inflammation and Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 383-421.
- Neuroinflammation Working Group. «Inflammation and Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 405.
- Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. «The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer's disease». *Arch Neurol*, 1998; 55: 1.409-1.415.
- Packer L, Colman C. «The antioxidant miracle». New York: John Wiley, 1999.
- Payami H, Schellenberg GD, Zarepari S y cols. «Evidence for association of HLA-A2 allele with onset age of Alzheimer's disease». *Neurology*, 1997; 49: 512-518.
- Pennisi E. «Enzymes point way to potential Alzheimer's therapies». *Science*, 1999; 286: 650-651.
- Percy ME, Andrews DF, Potter H. «Peripheral markers of Alzheimer's disease». En: Scinto LFM, Daffner KR (Eds.). *Early diagnosis of Alzheimer's disease*. Totowa: Humana, 2000; 191-268.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SZ y cols. «Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome». *Arch Neurol*, 1999; 56: 303-308.
- Petot GJ, Cook TB, Chen CH y cols. «A high fat diet during adulthood increases risk for Alzheimer's disease for those with the ApoE- ϵ 4 allele». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S246.
- Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M y cols. «Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of beta-amyloid protein». *N Eng J Med*, 1995; 333: 1.242-1.247.
- Prasad KN, Cole WC, Hovland AR y cols. «Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale». *Current Opinion in Neurology*, 1999; 12: 761-770.
- Raber J, Wong D, Yu G-Q y cols. «Alzheimer's disease: apolipoprotein E and cognitive performance». *Nature*, 2000; 404: 352-354.
- Rapoport SI. «Functional brain imaging to identify affected subjects genetically at risk for Alzheimer's disease». *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 5.696-5.698.
- Reed T, Carmelli D, Swan GE y cols. «Lower cognitive performance in normal older adult male twins carrying the apolipoprotein E epsilon 4 allele». *Arch Neurol*, 1994; 5: 1.189-1.192.
- Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS y cols. «Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E». *N Eng J Med*, 1996; 334: 752-758.
- Reisberg B, Windscheif V, Ferris SH y cols. «Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial» (abstract). *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl 1): S275.
- Robberecht W. «Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis». *J Neurol*, 2000; 247 (suppl. 1): 1/1-1/6.
- Rogers J. «An IL-1a susceptibility polymorphism in Alzheimer's disease. New fuel for the inflammation hypothesis». *Neurology*, 2000; 55: 464-465.
- Rosenberg RN. «The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture». *Neurology*, 2000; 54: 2.045-2.064.
- Roses AD. «Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer disease». *Ann Rev Med*, 1996; 47: 387-400.
- Roses AD. «Genetic testing for Alzheimer disease. Practical and ethical issues». *Arch Neurol*, 1997; 54: 1.226-1.229.
- Roses AD. «Causes or consequences of inflammation and pathological signs of Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 423-425.
- Sancho Rieger J. «Fármacos anticolinérgicos». En: Martínez Lage JM, Láinez JM (Eds.). *El Alzheimer: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2000; 183-191.
- Sastre J, Millán A, García de la Asunción J y cols. «A ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress». *Free Radical Biology and Medicine*, 1998; 24: 298-304.
- Saunders AM, Strittmater WJ, Schmechel D y cols. «Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease». *Neurology*, 1993; 43: 1.467-1.472.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W y cols. «Immunization with amyloid-b attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse». *Nature*, 1999; 400: 173-177.
- Schenk D. «Alzheimer's disease (news and view): A partner for presenilin». *Nature*, 2000; 407: 34-35.
- Schenk D, Bard F, Barbour R y cols. «A possible vaccine for treatment of Alzheimer's disease» (abstract). *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (1 S): S134-605.
- Schenk DB, Seubert P, Lieberburg I y col. « β -peptide immunization. A possible new treatment for Alzheimer disease». *Arch Neurol*, 2000; 57: 934-936.
- Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR y cols. «Preclinical AD revisited. Neuropathology of cognitively normal older adults». *Neurology*, 2000; 55: 370-376.
- Selkoe DJ. «Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer disease». *Nature*, 1999; 399 (suppl.): A23-A31.
- Selkoe DJ. «Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid-b protein». *Khachaturian*. Potomac: Radebaugh and Associates, 1999; 85-92.
- Selkoe DJ. «The origins of Alzheimer disease». A Is for Amyloid». *JAMA*, 2000; 283: 1.615-1.617.
- Shenk D, Games D, Seubert P. «Immunotherapy with beta amyloid peptide as a potential treatment for Alzheimer's disease». *NeuroScience News*, 2000; 3: 46-51.
- Sherrington R, Rogae EI, Liang Y y cols. «Cloning a gene bearing missense mutation in early-onset familial Alzheimer's disease». *Nature*, 1995; 375: 754-760.
- Simons M. «Molecular multistaking: statins lead to more arteries, less plaques». *Nature Medicine*, 2000; 6: 965-966.
- Skoog I. Editorial «Detection of preclinical Alzheimer's disease». *N Eng J Med*, 2000; 343: 502-503.
- Small GW, Ercoli LM, Silverman DHS y cols. «Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at risk for Alzheimer's disease».

- Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6.037-6.042.
- Sorbi S, Nacmias B, Forleo P y cols. «Epistatic effect of APP717 mutation and apolipoprotein E genotype in familial Alzheimer's disease». *Ann Neurol*, 1995; 38: 124-127.
- Soto C, Sigurdson EM, Morelli L y cols. «Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: implications for Alzheimer therapy». *K*, 1998; 4: 822-826.
- Stokstad E. «"Stephen Straus" impossible job». *Science*, 2000; 288: 1.568-1.570.
- Tanzi RE. «A promising animal model of Alzheimer's disease». *N Engl J Med*, 1995; 332: 1.512-1.513.
- Tanzi RE. «A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders». *J Clin Invest*, 1999; 104: 1.175-1.179.
- Tanzi RE. «Alzheimer's disease risk and the interleukin-1 gene». *Ann Neurol*, 2000; 47: 283-285.
- Tanzi R. «Caspase cleavage of APP results in a cytotoxic proteolytic peptide». *Nature Medicine*, 2000; 6: 385-386.
- Tanzi R. «Alzheimer's risk and the interleukin-1 genes». *Ann Neurol*, 2000; 47: 283-285.
- Tarkowski E, Ringqvist A, Blennow K y cols. «Intrathecal release of nitric oxide in Alzheimer's disease and vascular dementia». *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000; 11: 322-326.
- Terry RD, Katzman R, Bick KL y col. «Introduction». En: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (eds.). *Alzheimer Disease (second edition)*. Philadelphia: Lippincott, 1999; 15-16.
- Terry R. «Where in the brain does Alzheimer's disease begin?». *Ann Neurol*, 2000; 47: 421.
- Thal LJ. «Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 449-450.
- Tuszynski MH, Conner JM, Roberts J. «Normal aging in the primate brain is associated with decline in cholinergic innervation to the cortex: reversal by NGF gene therapy» (abstract). *Neurology*, 2000; 54 (suppl. 3): A2.
- Uboga NV, Price JL. «Formation of diffuse and fibrillar tangles in aging and early Alzheimer's disease». *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 1-10.
- Van Dongen McJM, van Rossum E, Kessels AGH y cols. «The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial». *J Am Geriatr Soc*, 2000; 48 (october): 824-829.
- Van Gijn J. «White matters: small vessels and slow thinking in old age». *Lancet*, 2000; 356: 612-613.
- Vassar R, Bennet BD, Babu-Khan S y cols. « β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE». *Science*, 1999; 286: 735-741.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. «Statins do more than just lower cholesterol». *Lancet*, 1996; 348: 1.079-1.082.
- Wang PN, Wang SJ, Liao SQ y cols. «Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study». *Neurology*, 2000; 54: 2.061-2.066.
- Weiner HL, Lemere CA, Maron R y cols. «Nasal administration of amyloid- β peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease». *Ann Neurol*, 2000; 48: 567-579.
- Wieland S, Molloy W, Targum S y cols. «NeotrofinTM: novel approach for Alzheimer's disease treatment» (abstract). *Neurobiology of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S274.
- Winblad B, Portis N. «Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best study (benefit and efficacy in severely demented patient during treatment with memantine)». *Int J Geriatr Psychiat*, 1999; 14: 135-146.
- Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL y cols. «Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity». *Nature*, 1999; 398: 513-517.
- Wolozin B, Behl C. «Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 1. Protein aggregates». *Arch Neurol*, 2000; 57: 793-796.
- Wolozin B, Behl C. «Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 2. Control of cell death». *Arch Neurol*, 2000; 57: 801-804.
- Wolozin B, Kellman W, Rousseau P y cols. «Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors». *Arch Neurol*, 2000; 57: 1.439-1.443.
- Yaffe K, Haan M, Byers A y cols. «Estrogen use, ApoE and cognitive decline. Evidence of gene-environment interaction». *Neurology*, 2000; 54: 1.949-1.953.
- Yaffe K, Lui LY, Grady D y cols. «Cognitive decline in women in relation to non-protein bound oestradiol concentrations». *Lancet*, 2000; 356: 708-712.
- Yoshii M. «Proceedings of the 14th International Symposium of the Tokyo Institute of Psychiatry: In quest of dementia drugs». *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2000; 14 (suppl. 1): S1-S125.
- Yu G, Nishimura M, Arawaka S y cols. «Nicotinic modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and bAPP processing». *Nature*, 2000; 407: 48-54.

Estado Actual de la Investigación Psicosocial Sobre la EA y Trastornos Afines en España

Herminia Peraita Agrados

INTRODUCCIÓN

De una manera general podría decirse que el marco de la investigación psicosocial en la enfermedad de Alzheimer (desde ahora EA) y otras demencias en España, actualmente está bastante más orientado y/o extendido hacia un enfoque preferentemente psicosocial o, de manera más precisa, socioasistencial y familiar, que hacia el estrictamente psicológico, entendiendo esta afirmación relativa a lo psicológico, en un sentido algo restrictivo, como psicología básica y aplicada, y referida tanto a procesos cognitivos como afectivos o psicosociales.

Ello no implica que no se pueda considerar investigación psicosocial, en un sentido amplio, a toda aquella que de una manera u otra está relacionada no sólo con el deterioro en el procesamiento cognitivo

del enfermo con demencia y su evaluación, sino también con su conducta, trastornos afectivos, entorno familiar y social y cuidadores. El límite entre la investigación básica y aplicada como se sabe es difuso, como lo es entre la investigación sobre procesos cognitivos y afectivos y como lo es, especialmente en este ámbito, el límite entre la investigación centrada en la persona o en su medio familiar, social e institucional.

Una vez hechas estas matizaciones, diremos que entendemos por ámbito de investigación preferentemente social, aquellos estudios, líneas de trabajo, grupos, etc., que se centran preferentemente en el impacto de la EA sobre el cuidador del enfermo (necesidad de entrenamiento, apoyo psicológico, *burn-out*, etc.), o bien sobre el apoyo de todo tipo que hay que prestar a las familias, terapias llamadas «blandas»,

ayudas institucionales e intervención social, etc. Mientras que por ámbito preferentemente psicológico nos referimos a las investigaciones sobre el deterioro de los procesos cognitivos, emocionales y conductuales (o neurocognitivos y neuroconductuales).

Nuestra afirmación inicial sobre la orientación de la investigación en la EA en España está basada en la consulta de dos tipos de fuentes. Primero, hemos revisado exhaustivamente los trabajos presentados tanto a la primera Conferencia Nacional sobre Alzheimer celebrada en Pamplona en 1997, como los de la segunda, celebrada en Bilbao en 1999 y, además, nos basamos en el análisis de los artículos de Revistas españolas especializadas de los últimos años. Ello quiere decir que nuestro análisis se centra sobre todo en los últimos cuatro o cinco años, pues no hemos encontrado publicaciones de investigaciones sistemáticas ni líneas de trabajo consistentes antes de esas fechas.

¿Por qué existe este sesgo en nuestro país? A nuestro entender esta situación no tiene nada de extraño por dos motivos:

1. Llevar a cabo una investigación sobre el deterioro de los procesos y estructuras psicológicas cognitivas o conductuales en la EA (para lo cual, y sobre todo en este campo, hay que organizar un grupo de investigación míni-

mamente interdisciplinar), no es demasiado fácil, ya que, dejando a un lado los problemas de formación de los investigadores procedentes de la licenciatura de Psicología, los servicios o secciones de neurología de los grandes hospitales, que es donde pueden encontrarse debidamente protocolizados y diagnosticados dichos enfermos, no mantienen relaciones institucionales fluidas con los departamentos de las universidades, que normalmente es donde se inicia y lleva a cabo la investigación de este tipo ni, por desgracia, suelen contar con psicólogos entre su personal. La tradicional separación entre médicos y psicólogos en casi todos los ámbitos de actuación, debida a sus diferentes enfoques y formaciones, ha podido ser la causa de ello, a lo cual hay que añadir que la figura del neuropsicólogo en nuestro país ha sido prácticamente inexistente hasta hace relativamente muy poco tiempo, con la salvedad de algún grupo en Sevilla y Barcelona y algún caso aislado en Oviedo, Salamanca y Madrid. Incluso en la actualidad, la neuropsicología sigue sin estar reconocida como especialidad ni en la universidad ni en los hospitales y centros

de salud y, cuando existe, está absorbida por la neurología (León-Carrión, 1998). El número de profesionales formados en neuropsicología cognitiva es mínimo. Las diferencias entre CCAA son enormes. En Cataluña hace tiempo que existe la figura del psicólogo integrado en unidades multidisciplinarias (unidades de demencia, centros de día, unidades de memoria) mientras que en otras CCAA no hay ni un sólo psicólogo contratado por la administración.

A pesar de estas dificultades, y contando obviamente con la colaboración de algunos neurólogos, que sí creen en la necesidad de colaboración con los psicólogos, en los últimos años han surgido una serie de grupos que están avanzando, con mayores o menores dificultades, por diferentes vías de investigación en psicología.

2. Sin embargo, en la investigación sobre apoyo a las familias, tanto apoyo afectivo y terapéutico como social o institucional, apoyo a los cuidadores, incidencia socioeconómica de la EA, etc., los trabajos y líneas de actuación son numerosos, sin duda porque es mucho más apremiante y urgente el poder dar soluciones operativas y fun-

cionales a todo el entramado social y familiar que se ocupa de los pacientes, que llevar a cabo investigaciones básicas que no resuelven la dura problemática de la vida diaria en este ámbito.

Por otro lado, algunas instituciones privadas y algunas estatales, parecen estar más dispuestas a prestar apoyo financiero a este último enfoque que al primero, ya que realmente es el que suple las carencias del Estado en este campo. Sin embargo, a pesar del interés por esta segunda línea de investigación, en nuestro país, los trabajos publicados son escasos, sobre todo en revistas científicas, ya que un gran número son memorias internas de instituciones y grupos de trabajo, aportaciones a congresos y tesis doctorales o memorias de licenciatura, muchas de ellas en curso de realización.

Una vez hecho este preámbulo empezaremos nuestro recorrido por las investigaciones de corte eminentemente psicológico, empezando por las que pueden ser enmarcadas en la psicología básica, si bien teniendo en cuenta que algunas combinan otros aspectos, es decir, el objetivo de varias de ellas, aunque en un principio puede ser básico, es poder elaborar instrumentos de evaluación e inter-

vención en procesos cognitivos. También hay que advertir que algunas de las citadas no son investigaciones específicas sobre la EA, sino que han surgido en contextos temáticos más amplios, tales como investigación en el proceso de envejecimiento, trastornos del lenguaje en afasias, etc. Lo clínico, experimental, cognitivo y afectivo son aspectos muy difíciles de deslindar en la investigación en la EA y otras demencias. Por tanto la ubicación de algunas de ellas puede ser discutible en uno de los dos grandes apartados en que hemos dividido este capítulo.

INVESTIGACIÓN EN PROCESOS COGNITIVOS

Trataremos de hacer un recorrido siguiendo la investigación realizada en las distintas universidades españolas y compaginándolo, cuando ello sea posible, con un recorrido temático.

En Madrid, la prof. Benedet MJ, del Departamento de Psicología Básica: procesos cognitivos, de la UCM, ha trabajado durante tres años, financiada por la Fundación Ramón Areces, en el diagnóstico diferencial de las demencias, tratando de analizar algunas de las funciones cognitivas en esta enfermedad. En el marco de esta investigación se validaron una serie de instrumentos utilizados con ese fin. Actualmente dirige un proyecto de

Promoción General del Conocimiento sobre Alteraciones del Lenguaje, Primarias y Secundarias, en las Demencias. (Benedet y Caplan, 1996). También está trabajando con la técnica PET para analizar las estrategias cognitivas compensatorias en la fase inicial de la EA. Ha diseñado un instrumento de evaluación del aprendizaje verbal equivalente al Tavec. Dirige en la actualidad dos tesis doctorales: la que realiza Cuenca C, sobre «La contribución del Wisconsin a la detección precoz de la EA» y una segunda sobre «Alteraciones del cálculo en demencias corticales». Por último, ha abordado junto con la prof. Martínez Arias R, del Departamento de Metodología, también de la UCM, el tema de la metodología de trabajo en neuropsicología cognitiva, con especial atención al espinoso problema del tratamiento de los datos, debido a la heterogeneidad que presentan los pacientes de EA.

La prof. Fernández Guinea S, también del Departamento de Psicología Básica: procesos cognitivos, de la UCM, ha presentado recientemente su tesis doctoral sobre «Deterioro de la memoria semántica en EA», y junto con el prof. Muñoz Céspedes JM (UCM) y el Dr. Carmelo Pelegrín (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), ha trabajado sobre el test del reloj en el diagnóstico precoz y diferencial de la EA.

En el ámbito de los trabajos sobre memoria operativa e implícita hay un grupo de investigación

procedente de distintos Departamentos de Psicología Básica, tanto de la UCM, prof. Sebastian MV, como de la UO, prof. Menor J y de la UNED, prof. Elosúa R, que, financiado en una primera etapa por la Consejería de Educación y Cultura de la CAM y en una segunda por la DGES del MEC, está estudiando dos aspectos del déficit de memoria en la EA. Por un lado el funcionamiento de la memoria operativa, desde el modelo de Baddeley, más concretamente para tratar de comprobar si existe un déficit en el componente ejecutivo central. Por otro lado, analizan si la memoria implícita es deficitaria en la misma medida en que lo es la explícita o, si por el contrario, algunos fenómenos de «priming», como el perceptivo estructural, son más resistentes al deterioro (Sebastián, Menor y Elosúa, 1999).

En este mismo campo, memoria operativa y a corto plazo, pero desde un enfoque comparativo, Santana M, está a punto de culminar una tesis doctoral en la Facultad de Psicología de la UAM, dirigida por el prof. Ruíz Vargas JM, en la que trata de hallar un patrón neuropsicológico cognitivo común en pacientes de Parkinson por una parte, pacientes de Huntington y pacientes de EA por otra y además comparados con un grupo de deterioro cognitivo leve (DCL), es decir comparación entre demencias subcorticales y corticales.

En el campo del deterioro de la memoria semántica y conceptual (MSC), el grupo (interfacultativo e interdepartamental) dirigido por la prof. Peraita H, del Departamento de Psicología Básica I de la UNED y compuesto por los profesores Sánchez ML (UCM), González MJ (UNED), Dobato JL (neurólogo de la Fundación H. Alcorcón) y Galeote M (UMA), ha diseñado, y está validando, una batería de evaluación compuesta por ocho pruebas que se centra en diferentes aspectos o funciones de la MSC (fluidez de categorías semánticas, denominación, definición, producción y reconocimiento de atributos, emparejamiento, clasificación y razonamiento analógico). Evalúa el deterioro de la memoria semántica y de la estructura de las categorías naturales. Parte de determinados supuestos teóricos centrales en dicho campo (deterioro gradual de las categorías en función de su nivel de generalidad, función de la prototipicidad y representatividad, disociaciones conceptuales) y se enmarca en los modelos de rasgos que sirven de base a muchos de los trabajos actuales. Al mismo tiempo, el control de los estímulos empleados, correspondientes a seres vivos y no vivos, pretende verificar la existencia de determinadas disociaciones muy debatidas en la literatura científica actual.

Dicha línea de investigación se inició con un proyecto financiado por la DGES en 1995 y ha seguido

posteriormente financiado por la CAM y la Obra Social de Caja de Madrid (Peraíta y Dobato, 1998; Peraíta y Galeote, 1998; Peraíta y Sánchez Bernardos, 1998; Galeote y Peraíta, 1999; Peraíta, Galeote y González-Labra, 1999; Peraíta, Galeote, Díaz y Moreno, 2.000; Peraíta, González Labra, Sánchez Bernardos y Galeote, 2.000).

En este campo de la evaluación del deterioro de la MSC, Díaz Mardomingo C, realiza su tesis doctoral bajo la dirección de Peraíta H, haciendo un seguimiento de 17 pacientes de EA, en tres momentos sucesivos de su enfermedad, con la colaboración del Dr. Dobato de la Fundación Hospital Alcorcón. A su vez este último realiza su tesis bajo la dirección del Dr. Teo del Ser y de Peraíta H, sobre el perfil neuropsicológico diferencial entre los EA y los enfermos con cuerpos de Lewy difusos.

El prof. Ortiz T, del Departamento de Psicología Médica y Psiquiatría, de la Facultad de Medicina de la UCM, ha estudiado el proceso de elaboración, programación y ejecución de la respuesta motora, ya que en la EA existen, desde estadios muy tempranos, alteraciones en la elaboración de dicha respuesta, así como en la adecuación de los mecanismos premotores asociados a la misma.

Investigaciones de estos últimos años llevadas a cabo por este grupo (Ortiz, Fernández, García de León, Pérez Serrano, Jiménez y Oliveros,

1994; Ortiz, 1996; Fernández, Ortiz, Robles, García de León y Ribera, 1997; Ortiz, Maestu y López Ibor, 1998; Ortiz, Fernández, López Ibor, Martínez y López Ibor, 1999; Ortiz, Fernández, Martínez, Maestu, Martínez Arias y López Ibor, 1999; Ortiz, Maestu, Martínez Fernández y López Ibor, 1999; Ortiz, Martínez, Maestu, Fernández y López Ibor, 1999) han comprobado en estos pacientes la existencia de alteraciones en la latencia de la onda P300 comparados con grupos de control y con grupos patológicos, lo cual indica que el tiempo de evaluación del procesamiento global de las tareas auditivas a las que fueron sometidos los pacientes del estudio es mucho más largo y, por lo tanto, necesitan más tiempo para poder ejecutar la respuesta.

Pero no sólo las alteraciones de dicha respuesta consisten en un enlentecimiento ante estímulos auditivos, sino en alteraciones en las respuestas electromiográficas asociadas a la respuesta voluntaria, así como en la latencia de los PE de larga latencia y en los PE premotores asociados a la misma.

Proponen, en función de lo anterior, trabajar en la línea de una evaluación neuropsicológica capaz de tener en cuenta los procesos psicomotores en la EA y consideran básico potenciar la rehabilitación neuropsicológica, para lo cual han desarrollado una serie de vídeos patrocinados por Caja Madrid y una

teleterapia desarrollada por el grupo Telefónica.

La Universidad de Barcelona, con más tradición neuropsicológica que otras universidades españolas, ha estado centrada en el estudio del lenguaje y de las demencias. Merece la pena citar, entre otros, el trabajo de la prof. Junqué C, centrándose preferentemente en demencias subcorticales (Junqué y Barroso, 1995).

La Universidad Autónoma de Barcelona, en colaboración con el IMSERSO, realiza un programa de postgrado denominado Psicología y Envejecimiento: Bases para la Intervención, bajo la dirección de Mercè Pérez, en el que se aborda la intervención en la vejez desde una perspectiva integral, con especial atención a las personas con demencias.

Un grupo mixto de la Facultad de Psicología de Oviedo y del Departamento de Neurología del Hospital de Cabueñes en Gijón, Martínez Rodríguez T y Martínez C, estudian también el deterioro semántico en EA y su incidencia en el procesamiento lingüístico, desde modelos procedentes de la Psicología del Procesamiento de la Información. También en Oviedo, pero en la Facultad de Medicina, área de medicina preventiva y salud pública, los doctores Blázquez B, Tardón A, Peña J y Martínez J, han realizado un estudio epidemiológico de la prevalencia de la demencia en Oviedo, así como la eficacia del

MMSE y del IQCODE, cuestionario para familiares del EA.

La prof. Fernández-Ballesteros R (de la Universidad Autónoma de Madrid) y la prof. Calero MD (de la Universidad de Granada), vienen trabajando desde hace más de una década, sobre potencial de aprendizaje, o plasticidad cognitiva, y envejecimiento (Fernández-Ballesteros y Calero, 1995). Los resultados esenciales encontrados ponen de relieve que los ancianos españoles, incluso los de bajo nivel educativo, obtenían resultados similares a los que habían encontrado en otras investigaciones realizadas con personas de alto nivel educativo y que entrenamientos muy sencillos lograban incrementar significativamente el rendimiento en tareas de razonamiento inductivo y orientación espacial. Siguiendo los planteamientos de Baltes M, de la Universidad Libre de Berlín, que consideraban que la medida de la plasticidad podía ser un índice de predicción del deterioro cognitivo asociado a demencias (Fernández-Ballesteros, 1997), Calero y cols., han ampliado su investigación sobre potencial de aprendizaje a ancianos con demencias (la mayoría tipo Alzheimer), encontrando los siguientes resultados: el grupo de ancianos con demencia obtuvo una puntuación inicial, pretest, (indicadora del nivel de ejecución), y una puntuación de ganancia (indicadora de la plasticidad o el potencial de aprendizaje, o potencial de

rehabilitación como últimamente se está empezando a denominar a este constructo, en trabajos similares realizados con pacientes esquizofrénicos) significativamente menor que el grupo de ancianos sanos (lo que confirmaría los resultados de Baltes M y colaboradores).

Sin embargo, analizando cada subgrupo por separado, encontraron que en el grupo de ancianos con demencia había un porcentaje similar de sujetos ganadores (con plasticidad) y no ganadores al del grupo de ancianos sanos. Es decir, que no existe homogeneidad intra-grupo en relación a la plasticidad en los sujetos con demencia (Calero y cols., 2000).

Actualmente tratan de comprobar que esa medida de la plasticidad es realmente un potencial de rehabilitación, en el sentido de que puede predecir la posibilidad de mejora de un sujeto sometido a un tratamiento cognitivo de larga duración. Además trabajan en la búsqueda de variables medidoras de ese potencial. Estos trabajos se han realizado en Granada, con un grupo de unos 90 sujetos, de 60 a 90 años.

En la Facultad de Psicología de la Universidad de Murcia existen varios grupos de trabajo (procedentes de varios departamentos) sobre el tema de la vejez. Fruto de ese interés ha sido la publicación, en el año 1999, de un número monográfico sobre este tema en la Revista Anales de la Universidad de Murcia, en el que aparecen una

serie de artículos sobre la EA, uno de ellos dedicado específicamente al tema de los cuidadores, realizado por el prof. Peinado Portero.

Perea MV, profesora de neuropsicología de la Universidad de Salamanca, centra sus líneas de investigación en el estudio de la función cognitiva, mediante la evaluación neuropsicológica y su aplicación al estudio del deterioro cognitivo en la demencia y el daño cerebral traumático, con especial énfasis en el lenguaje y en la memoria. Sus publicaciones y presentaciones a congresos, desde el año 1997, se centran en analizar las interacciones existentes entre los déficits neuropsicológicos en determinadas ejecuciones y la competencia en actividades cotidianas en el EA, así como en el estudio de las praxias constructivas y memoria visual, mediante el test de Rey. Además ha estudiado las relaciones entre determinados tipos de rendimientos neuropsicológicos en EA: prácticos, neurolingüísticos y memoria auditivoverbal con la técnica SPECT. (Perea y Ladera, 1997a, 1997b, 1997c, 1997d; 1999).

INVESTIGACIÓN APLICADA

Tres son las grandes áreas en las que la investigación psicológica aplicada en la EA y otras demencias puede ser subdividida: diagnóstico y evaluación, intervención y atención a cuidadores y allegados.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

Dado que las manifestaciones patológicas y los primeros elementos de discriminación de la EA y otras demencias pasan por la evaluación de condiciones cognitivas y conductuales, los típicos exámenes del estado mental entrañan procedimientos psicológicos de evaluación: la alteración de la atención, memoria, cálculo, razonamiento, etc., han de ser valorados antes de proceder a un diagnóstico.

Sin embargo, los exámenes del estado mental —formas de valoración de procesos psicológicos— son, en su mayor parte, herramientas construidas por neurólogos, geriatras o psiquiatras y en ellos existe escasa colaboración por parte de los psicólogos. Sin embargo, existen algunas contribuciones.

En la Universidad Autónoma de Madrid, Fernández-Ballesteros y colaboradores (Fernández-Ballesteros, Izal, Montorio, Díaz y González, 1992) realizan una revisión de los más importantes procedimientos de evaluación de la demencia, tanto por lo que se refiere a los exámenes de estado mental, escalas de apreciación de allegados, como a otros procedimientos de evaluación del funcionamiento intelectual (incluso en la estimación de la inteligencia premórbida); para todos los instrumentos se presentan indicadores de fiabilidad y validez. Fernández-Ballesteros y Guerrero adaptaron dos de los más utilizados instrumentos

de evaluación de las demencias: el SPMSQ de Pfeiffer y el CAPE de Clifton (Fernández-Ballesteros y Guerrero, 1984). Finalmente, Fernández-Ballesteros y Zamarrón (1999) han seguido investigando en el SPMSQ poniendo de relieve las diferencias culturales entre los elementos en España y en USA.

Pero la evaluación de las demencias ha de conllevar no solo la evaluación a modo de «screening» de los procesos cognitivos alterados sino una rigurosa evaluación neuropsicológica. Con el fin de contribuir a esta tarea, en el Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria del Hospital del Mar, en la sección de Neuropsicología, el Dr. Peña-Casanova J, ha llevado a cabo un programa integrado de exploración neuropsicológica, el «Test Barcelona», cuyo objetivo es explorar las actividades mentales superiores, básicamente en personas con deterioro cognitivo y demencias, y se ha validado en relación con las capacidades funcionales de la vida diaria. Ha dirigido un proyecto de estudio de instrumentos cognitivos y funcionales (Peña-Casanova, 1998) que evalúa las correlaciones y el valor predictivo de una serie de herramientas, tanto de tipo funcional como cognitivo (proyecto Normacodem), entre ellas el ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) y el Test Barcelona, y ha dirigido un programa de intervención cognitiva denominado «Activemos la Mente», editado recientemente por La Caixa.

Finalmente, dentro de un contexto más amplio, que abarca desde la evaluación ambiental a la atención al cuidador, Montorio Cerrato I, Izal M y Fdez. de Trocóniz, han trabajado en el área de la evaluación del medio que rodea al cuidador de las personas dementes, con especial atención al EA. Su perspectiva es que es imprescindible conocer la situación socioeconómica que rodea a los cuidadores, una vez que se tienen que hacer cargo de un enfermo demente, para poder conocer en qué medida esta situación afecta al EA. (Izal, y Montorio, 1994).

INTERVENCIÓN

Aunque hoy día se considera evidente que la intervención psicosocial en la EA «cuanto antes y más completa mejor» (Ochoa, 1997), y a pesar del desarrollo teórico sobre una gran variedad de aspectos de la misma, lo cierto es que la implantación de programas de intervención y rehabilitación psicosociales presenta innumerables lagunas en nuestro país en particular.

Los trabajos de la autora citada y sus colaboradores (Ochoa, Hernández, Losada, Martínez y Nevado, 1996a, b, c) son de los pioneros en este campo entre nosotros (aunque son relativamente recientes). En la obra citada (Ochoa, 1997) pueden seguirse con claridad —tras unos datos de tipo epi-

demiológico y económico— las necesidades de este tipo de intervención, tanto de rehabilitación cognitiva como de educación e información sobre la enfermedad, partiendo de datos y experiencias de otros países, pero analizando experiencias que empiezan a llevarse a cabo en el nuestro, con especial mención a alguna experiencia del País Vasco.

Ochoa (1997), en uno de los primeros trabajos publicados en nuestro país sobre intervención en EA, tras valorar la enorme importancia de los programas de intervención psicosocial y cognitivos, exponer los diversos modelos existentes y analizar los aspectos en que se centran los programas terapéuticos que han demostrado mayor eficacia (que, prácticamente, hasta la fecha de la publicación del trabajo que reseñamos han sido llevados a cabo en el extranjero: Australia, Reino Unido, Italia), se muestra cautelosa al evaluar su implantación y presunta eficacia. Considera que se conoce más de estos programas a nivel teórico que en cuanto a su puesta en práctica. Ni se informa bien a las familias y cuidadores de lo que implica esta enfermedad, ni se les entrena adecuadamente para su enfrentamiento con las dificultades cognitivas del enfermo, ni se les informa de los recursos sociales y legales. Considera que son pocos todavía los países que han implantado programas de intervención social con éxito.

En Cataluña, Tárraga L, es uno de los pioneros en intervención o tratamiento no farmacológico en demencias (Tárraga, 1994), habiendo puesto en marcha un programa de tratamiento neuropsicológico. Este programa denominado Programa de Psicoestimulación Integral (PPI) está diseñado para la rehabilitación del enfermo con demencia y se fundamenta en aspectos como la plasticidad neuronal, la psicoestimulación cognoscitiva y las técnicas de modificación de conducta. Es un instrumento terapéutico para la mejora cognoscitiva, equilibrio emocional y socialización del enfermo con demencia leve y moderada (Tárraga, 2000).

Ruiz-Adame, en Sevilla, dirige un programa de Neuropsicoestimulación Cognitivoconductual para EA a la vez que coordina el Grupo de trabajo sobre Psicología del Envejecimiento en el Colegio Oficial de Psicólogos (Ruiz-Adame y Portillo, 1996; Ruiz-Adame, 2000). Considera que el psicólogo, además de su función como evaluador (cuando puede hacerlo al estar integrado en un equipo multidisciplinar, cosa que ocurre con poca frecuencia todavía en nuestro país), tiene otra función igualmente importante como es la de intervención, pero no sólo psicointervención con el paciente sino intervención con los cuidadores, tanto a nivel individual como grupal como institucional.

Como señalamos anteriormente, ligado a la batería neuropsico-

lógica o Test Barcelona, Peña-Casanova ha diseñado un conjunto de elementos complementarios e integrados de información e intervención cognitiva. Este conjunto de métodos y ejercicios neuropsicológicos ha sido concebido principalmente para pacientes con la EA y otros trastornos cognitivos propios de enfermedades cerebrales. Su objetivo principal es realizar una sistematización fisiopatológica y racional de la intervención cognitiva y aportar recursos generales de información y específicos de intervención no farmacológica en la EA, a profesionales, familiares y cuidadores.

En la intersección entre la evaluación y la intervención se hallan los esfuerzos realizados para valorar los programas de intervención psicológica en EA y otras demencias. En este ámbito, podemos encontrar dos frentes: el más estrictamente psicológico, sea éste cognitivo (principalmente) o emocional, autoestima, etc. y el social (familiar, cuidadores, actividades funcionales de la vida diaria, etc.). Los prof. Requena E, Jarne A y Horta de la UB, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento, han llevado a cabo, desde el año 1994, un estudio sobre la eficacia de estas intervenciones, implementadas en un centro de día, especializado en la EA y que ha dado lugar a la tesis doctoral de Requena (Requena, 1998). Esta última, de la Universidad de Barcelona, ha llevado a

cabo un estudio evolutivo sobre la enfermedad de Alzheimer, los factores pronósticos asociados a su curso y la efectividad de un programa de estimulación. El objetivo del estudio ha sido doble: 1) averiguar si la presencia de determinadas variables (demográficas, clínicas, cognitivas, funcionales y conductuales) son relevantes en la progresión de la demencia tipo Alzheimer y 2) valorar la influencia de un programa de estimulación cognitiva sobre la tasa de deterioro cognitivo. Para ello, diseñó un estudio longitudinal de dos años de duración, en el cual 28 sujetos fueron evaluados cada cuatro meses en las áreas cognitiva, funcional y psicopatológica. Todos ellos cumplían los criterios del DSM IV de demencia tipo Alzheimer de inicio senil y acudían a un centro de día, donde participaban diariamente en un programa de estimulación cognitiva. Las conclusiones principales, respecto al primer objetivo, indican que sujetos con niveles iniciales en fluidez verbal y praxias constructivas más afectados, evolucionan más rápidamente a un estadio superior de deterioro en la escala de demencia de Reisberg, independientemente del nivel de afectación de las otras funciones superiores. Por otro lado, el curso de la demencia en aquellos enfermos que se encuentran en estadios intermedios es más lento en comparación con sujetos que se hallan en estadios iniciales o tardí-

os. Por último, un alto nivel de autonomía en las actividades de la vida diaria se asocia igualmente a un progreso más lento de la enfermedad. En cuanto al segundo objetivo, no se pudo llegar a una conclusión general respecto la eficacia de la intervención, ya que sólo un 56% de la muestra mejoró su puntuación en el minimental al cabo de un año, frente al 46% de los sujetos cuya puntuación fue peor. Ambos grupos de pacientes diferían en la afectación de lenguaje y praxias, lo que haría pensar que el programa evaluado es efectivo sólo con determinados perfiles cognitivos (Requena, 1996; Requena, 1998; Requena, Jarne y Horta, 1998; Requena, Deví, Jarne y Altimir, 1996; 1998).

ATENCIÓN AL CUIDADOR

Dadas las múltiples situaciones personales y familiares de estos enfermos, es difícil dar pautas para evaluaciones genéricas sobre las consecuencias de todo tipo (sociales, económicas y laborales) para el cuidador. En este ámbito hay algunas publicaciones, unas divulgativas y otras empíricas (Montorio Cerrato, Fernández de Trocóniz, López López y Sánchez Colodrón, 1998). En cualquier caso, todas ellas parten de la idea de que más allá de las imposiciones biológicas determinadas por las enfermedades, el contexto social es determi-

nante en la adaptación y funcionamiento cotidiano de las personas mayores dependientes y en el bienestar de aquellos que les cuidan. Analizan especialmente la utilidad del concepto de carga para el estudio de los efectos del cuidado y la imagen que los cuidadores tienen de las personas que cuidan, mayoritariamente con demencia.

Basándose en el modelo ecológico de Lawton, actualmente han finalizado un trabajo, en proceso de publicación, cuyo objeto fue contrastar la hipótesis de que las personas mayores dependientes (mayoritariamente con demencia) que juzgan su propia capacidad funcional de manera congruente con las demandas de su contexto social inmediato, se beneficiarán de un mayor bienestar que aquellos sujetos que valoran su propia capacidad como inferior o superior a las demandas del contexto social. Los resultados avalaron esta hipótesis. Además, en una línea más divulgativa, pero siempre en el marco del área temática de los cuidadores, han elaborado una guía, publicada por el IMSERSO, que se distribuye gratuitamente a asociaciones y entidades sin ánimo de lucro. Aunque el producto final es divulgativo, en realidad subyace un importante trabajo de investigación. En concreto, un estudio de necesidades que parte de una encuesta a nivel nacional llevada a cabo por el CIS; un estudio cualitativo —entrevistas en profundidad— con muestras de cui-

dadores, validación de sus contenidos por profesionales y cuidadores, y un estudio final de contrastación de eficacia de la guía.

En el País Vasco, Yanguas JJ, Leturia F y Leturia M, llevan a cabo una investigación sobre el apoyo informal y el cuidado de las personas mayores dependientes, analizando una serie de variables tales como el parentesco y género del cuidador/a, su nivel socioeconómico y cultural y las consecuencias de todo tipo que dicho cuidado acarrea. Insisten en los aspectos y diferencias individuales en este campo, donde la situación de cada anciano y/o enfermo, así como la de cada cuidador, es única y difícilmente generalizable.

En la Universidad de Salamanca, Dña. Menezes de Lucena VA, bajo la dirección de D. Francisco Ramos Campos, ha realizado su tesis doctoral en la que se lleva a cabo un estudio sobre el estrés laboral o síndrome de Burnout en los cuidadores profesionales de ancianos. Esta investigación, realizada en el marco de las residencias de ancianos, resalta la importancia de ciertas variables psicológicas como la resistencia al estrés, el control personal o las estrategias de afrontamiento que facilitan y/o modulan la aparición del estrés laboral.

En esta misma línea de la sobrecarga de los cuidadores de los enfermos de Alzheimer trabaja un grupo de la Universidad de Valencia (Roig, Abengózar y Serra, 1998).

Por último en Galicia, el grupo de trabajo dirigido por el Dr. Millán Calenti JC, del Departamento de Medicina de la Universidad de la Coruña, y en el marco de un postgrado en gerontología, trabaja en las siguientes líneas: el papel de los animales de compañía en la tercera edad, programa de convivencia intergeneracional, perfiles de los cuidadores del EA y programas de apoyo a los mismos, además de un estudio sobre programas de estimulación de la memoria y valoración de la calidad de las residencias gallegas.

Aunque no está muy claro si los programas de actuación para voluntarios que colaboran con los EA y sus familiares y los manuales prácticos que se derivan de los mismos, deberían incluirse en las líneas de investigación psicosocial en EA (algunos autores opinan que no por razones bastante obvias: Ochoa, 1997) nos ha parecido oportuno citar al menos alguno de ellos, porque consideramos que, por ejemplo, el trabajo de Mira Herreros M (1999) es una aportación que: 1) llena un hueco importante en la literatura de este tipo en nuestro país, tanto a nivel informativo como formativo; 2) está hecho con claridad, rigor y es fruto de un equipo interdisciplinar y 3) pone de manifiesto el papel que las Asociaciones de Familiares de Alzheimer (en este caso AFAL) están llenando en este campo, cubriendo a menudo lagunas que otras instituciones no cubren.

CONCLUSIONES Y RETOS

Como puede inferirse tras haber leído este capítulo, la investigación psicosocial sobre la EA en España es aún escasa, y más aún sobre los síndromes emparentados, es decir otros tipos de demencias. La investigación básica gira prácticamente toda ella en torno a los procesos de memoria, con una ausencia casi total sobre los procesos atencionales y perceptivos y también sobre las funciones de control ejecutivo. En un lugar intermedio encontramos la investigación sobre procesos de lenguaje, pero bastante atomizada. Por ejemplo, no hay trabajo alguno sobre los trastornos de la función comunicativa o, lo que es lo mismo, sobre pragmática y demencias.

La investigación aplicada es algo más extensa y se centra principalmente en los problemas de los cuidadores del EA y más en concreto en el *burn-out*, aunque también tienen cierta relevancia los trabajos sobre intervención (aunque sin grandes resultados por el momento) y los pioneros de diagnóstico.

En general el interés por el tema de la EA y las demencias parece haber surgido en nuestro país, refiriéndonos siempre a un ámbito psicosocial, en contextos que se muestran interesados por el tema de la vejez, sea envejecimiento cognitivo o problemas asistenciales, y a nivel académico han surgido en torno a máster o estudios de postgrado en

gerontología y gerontología social. Sin embargo, el interés por los temas de deterioro cognitivo, pero en un marco de psicología básica, es más escaso y tardío, lo cual sin duda tiene que ver con la organización académica de los estudios de psicología y la casi total ausencia de la neuropsicología, al menos hasta hace muy poco tiempo.

Sin embargo, si tenemos en consideración las dificultades citadas al principio de este trabajo de revisión para que los psicólogos inicien y continúen trabajos relevantes de investigación en este campo, sin prácticamente formación alguna en demencias en las enseñanzas universitarias regladas, con cierta o mucha dificultad para tener acceso a pacientes y hospitales, más las dificultades añadidas para formar equipos de investigación —cuanto más si estos son interdisciplinarios— los resultados son más que alentadores.

Existen una serie de grupos de trabajo bastante consolidados que realizan investigación en procesos básicos (básicamente en memoria, pero no únicamente) y con buenas redes de conexión con hospitales y equipos de neurología así como con grupos extranjeros; hay en marcha una serie amplia de tesis doctorales, que abarcan una variedad de temas, tanto teóricos como aplicados, y cuyos frutos tienen que verse en los próximos años, y, aunque en este trabajo no nos hemos podido centrar demasiado en los estudios

que se presentan únicamente a congresos pero que luego no se publican, el volumen de pósters presentados en los dos últimos Congresos Nacionales sobre EA, denotan un interés que sin duda se pondrá de manifiesto en resultados en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Benedet MJ, Caplan D. «La evaluación neurolingüística de las alteraciones del Lenguaje: presentación de un nuevo instrumento». *Rev de Psicol Gral y Aplic*, 1996; 49 (1): 45-63.
- Calero MD, Navarro E, Arnedo ML y cols. «Estimación del potencial de rehabilitación en ancianos con y sin deterioro cognitivo asociado a demencias». *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 2000; 35 (S2): 44-50.
- Fernández-Ballesteros R, Guerrero M. «Instrumentos para evaluar la demencia». Madrid: I Congreso de Evaluación Psicológica, 1984.
- Fernández-Ballesteros R, Izal M, Montorio I y cols. «Evaluación e intervención psicológica en la vejez». Barcelona: Martínez Roca, 1992.
- Fernández-Ballesteros R. «El potencial de aprendizaje en la evaluación de las demencias». Pamplona: I Congreso Nacional sobre la Enfermedad de Alzheimer, 1997.
- Fernández A, Ortiz T, Robles JL y cols. «Potenciales evocados de larga latencia como índice discriminativo de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer». *Rev Esp Geriat Gerontol*, 1997; 32: 270-276.
- Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD. «Evaluación en la vejez: algunos instrumentos». *Clínica y Salud*, 1999; 10: 245-286.

- Galeote M, Peraita H. «Memoria semántica y fluidez verbal en demencias». *Revista Española de Neuropsicología*, vol. 1, 1999; 2-3: 3-17.
- Izal M, Montorio I. «Evaluación del medio y del cuidador del demente». En: Del Ser T, Peña Casanova J (Eds.). *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: Prous, 1994.
- Junqué C, Barroso J. «Neuropsicología». Madrid: Síntesis, 1995.
- León-Carrión J, Ruiz-Adame Reina M. «Introducción a las demencias: apuntes neuropsicológicos». Sevilla: Padilla, 1994.
- Mira Herreros M. «Alzheimer comienza con "a" de ayuda. Manual práctico para voluntarios». Madrid: Ed. AFAL, 1999.
- Montorio I, Izal M, López López A y cols. «La entrevista de carga del cuidador. Utilidad y validez del concepto de carga». *Anales de Psicología*, 1998; 14 (2): 229-248.
- Ochoa E. «Intervenciones psicosociales, demencias y enfermedad de Alzheimer: presente y futuro». En: *Modelos de asistencia sociosanitaria para enfermos con demencia*. Barcelona: Ed. Prous Science, 1997.
- Ortiz T, Martín-Loeches M, Miguel F y cols. «P300 latency and amplitude in the diagnosis of dementia». *Journal of Clinical Psychology*, 1994; 50 (3): 381-388.
- Ortiz T, Fernández García de León, Pérez Serrano JM y cols. «Movimientos asociados en la enfermedad de Alzheimer: Un signo precoz?». *Archivos de Neurobiología*, 1994; 57 (3): 117-126.
- Ortiz T. «Importancia del movimiento en la enfermedad de Alzheimer». *Rev Alzheimer*, 1996; 2: 4-5.
- Ortiz T, Fernández A, Pérez Serrano, Martínez E, Gómez-Utrero E. «EMG associated responses to voluntary hand movement in probable Alzheimer's disease». *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 1998; 38: 195-199.
- Ortiz T, Maestu F, López Ibor JJ. «Origen, significado cognitivo y aplicaciones clínicas en psiquiatría del componente P300». *Actas Luso-Españolas de Neurología Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1998; 26 (5): 315-322.
- Ortiz T, Maestu F, López Ibor JJ. «Origen, significado cognitivo y aplicaciones clínicas en psiquiatría del componente P300». *Actas Luso-Españolas de Neurología Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1998; 26 (5): 315-322.
- Ortiz T, Fernández A, López Ibor MI y cols. «Inhibitory deficits in probable Alzheimer Disease. A study of movement related potentials and EMG response». *Electromyography in Clinical Neurophysiology*, 1999; 5 (39): 249-255.
- Ortiz T, Fernández A, Martínez E y cols. «Validación psicométrica del autotest telefónico de memoria». *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1999; 27 (3): 155-165.
- Ortiz T, Maestu F, Martínez E y cols. «Evaluación neuropsicológica de la enfermedad de Alzheimer». *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1999; 27 (suppl.): 50-60.
- Peña-Casanova J. «Escalas funcionales e instrumentales de la vida diaria». *Suplementos de Revista de Neurología*, vol. 17, 1998; 1: 27-29.
- Peraita H, Dobato JL. «Modèles neurophysiologiques sur la détérioration de la mémoire conceptuelle chez les patients d'Alzheimer: confrontation de deux modèles. Journées de Rochebrune: Rencontres interdisciplinaires sur les systèmes complexes naturels et artificiels». ENST: Telecom Paris, 1998: 98: S001.
- Peraita H, Galeote M. «Troubles de la catégorisation chez les patients Alzheimer. Résultats préliminaires dans des tâches de production verbale, de définition et de classification». Marseille: Ed. Solal, 1998.
- Peraita H, Sánchez-Bernardos ML. «Evaluación del deterioro de diversos aspectos de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. Monográfico sobre Psicología y vejez». *Anales de la Universidad de Murcia*, vol. 14, 1998; 2.
- Peraita H, Galeote M, González-Labra MJ. «Deterioro de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer: evidencia a partir de tareas de definición, clasificación y razonamiento analógico». *Psicothema*, vol. 11, 1999; 4: 917-937.
- Peraita H, Galeote M, González-Labra MJ y col. «Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer». *Psicothema*, vol. 12, 2000; 2: 192-200.
- Peraita H, Galeote M, Díaz C y col. «Estudio de la producción verbal de ejemplares de categorías semánticas en una muestra de jóvenes, otra de personas de la tercera edad y una de enfermos de Alzheimer». *Revista de Gerontología y Geriatría*, 2000; 35 (S2): 37-43.
- Perea MV, Ladera V. «Interacción entre el déficit neuropsicológico en ejecución y la competencia en las actividades cotidianas en la demencia tipo Alzheimer». *Revista de Neurología*, 1997a; 25 (140): 513-518.
- Perea MV, Ladera V. «Rendimientos neuropsicológicos y grado de perfusión cerebral por SPECT en la demencia tipo Alzheimer». *Psicothema*, 1997b; 9 (3): 463-472.
- Perea MV, Ladera V. «Aprendizaje-Memoria auditiva verbal y SPECT en la Demencia Tipo Alzheimer». En: MAPFRE Medicina (Ed.). *Daño Cerebral y Calidad de vida: Demencias*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1997d; 271-281.
- Perea MV, Ladera V. «Escalas breves de rastro del deterioro cognitivo y SPECT en la Demencia Tipo Alzheimer». En: MAPFRE Medicina (Ed.). *Daño Cerebral y Calidad de vida: Demencias*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1997c; 259-270.
- Perea MV, Ladera V. «Rendimientos prácticos y grado de perfusión cerebral por SPECT en la demencia tipo Alzheimer». *Psicothema*, 1999; 11 (2): 399-408.
- Requena E. «Aspectos psicopatológicos y abordaje terapéutico de las demencias». En: Jarne A (Ed.). *Psicopatología Clínica*. Barcelona: PPU, vol. II, 1996; 373-384.
- Requena E, Deví J, Jarne A y col. «El mini-examen cognoscitivo como instrumento de discriminación entre enfermos de Alzheimer de inicio senil y presenil. III Jornada Sociosanitaria del Barcelonès Nord i Maresme». Barcelona: Sta. Coloma de Gramanet, 1996.
- Requena E, Deví J, Jarne A y col. «Diferencias en el proceso de deterioro cognitivo entre enfermos de Alzheimer de inicio senil y presenil. Geriátrika». *Revista Iberoamericana de Geriatría y Gerontología*, 1998; 14 (8): 51-57.
- Requena E, Jarne A, Horta E. «Evaluación de intervenciones psicológicas en la demencia de Alzheimer». *V Congreso de Evaluación Psicológica*. Málaga, 1998.
- Requena E. «Un estudio evolutivo de la enfermedad de Alzheimer: factores pronósticos asociados al curso y efectividad de un programa de estimulación». *Tesis doctoral no publicada*. Universidad de Barcelona, 1998.
- Roig MV, Abengózar MC, Serra E. «La sobrecarga en los cuidadores principales de los enfermos de Alzheimer». *Anales de Psicología*, vol. 14, 1998; 2: 215-227.
- Ruiz-Adame M, Portillo C. «Alzheimer: Guía para cuidadores y profesionales de atención primaria». Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 1996.
- Ruiz-Adame M. «El papel del psicólogo en la enfermedad de Alzheimer». *Papeles del Psicólogo*, 2000; 76: 3-8.
- Sebastián MV, Menor J, Elosúa R. «Memoria implícita en la enfermedad de Alzheimer. Actas del II Congreso de la Sociedad Espa-

ñola de Psicología Experimental». Granada, 1998; 17-19 Diciembre.

Tárraga L. «Terapias blandas: Programa de Psicoestimulación Integral. Alternativa terapéutica para las personas con la enfermedad de Alzheimer». *Rev Neurol*, 1998; 27: s51-s62.

Tárraga L. «El Programa de Psicoestimulación Integral, tratamiento complementario para la enfermedad de Alzheimer». *Geriatría y Gerontología*, 2000; 35 (S2): 51-64.

Índice de palabras clave

- Activación cerebral, 189
- Actividad
 - de la vida diaria, 124
 - laboral, 123
 - nerviosa superior, 36
- Acúmulos de astrocitos, 193
- Agotamiento, 130
- Alelo $\epsilon 4$, 189
- Alteración
 - cognitiva leve, 62
 - conductuales, 124
 - histopatológica, 35
 - metabólica, 201
- Alucinaciones auditivas, 42
- Aluminio, 80
- Alzheimer, 38
- Angiopatía amiloidea, 185
- Animales de compañía, 240
- Antioxidantes, 211
- Apolipoproteína E, 46
- Apoptosis, 199
- Apoyo
 - informal, 239
 - psicológico, 227
- Apreciación subjetiva, 172
- Asintomática, 187
- Aspectos legales, 132
- Blandas, 227
- Cambios arterioescleróticos cerebrales, 43
- Capacidad
 - de cálculo y resolución de problemas, 24
 - de reserva, 30
 - mnésicas, 24
- Características socioeconómicas, 165
- Carga física, emocional y económica, 121
- Causas, 184
- Centro de atención diurna, 137
- Circuitos neuroanatómicos, 183
- Clases pasivas, 22
- Comparaciones «intrasujeto», 90
- Competencias lecto-escritoras, 29
- Comunicación, 24
- Concepto del sí mismo, 24
- Conciencia de enfermedad, 160
- Condiciones
 - sociodemográficas, 25
 - sociolaborales, 12
- Conducta simbólica, 36
- Convivencia, 126, 131
- Corteza frontal, 188
- Crecimiento
 - de la población, 15
 - demográfico, 23
- Criterios diagnósticos, 49
- Cuidado principal, 121
- Cuidador, 121, 238
 - informal, 130

- Daño
cerebral postraumático, 39
neurítico, 185
- Datos epidemiológicos, 28
- Debilidad mental, 39
- Declive «normal», 25
- Defecto noradrenérgico, 46
- Defensor judicial, 132
- Déficit
colinérgico, 46
de memoria, 231
- Degeneración neuronal, 193
- Degenerativas primarias, 35
- Delirium*, 38, 49
- Demencia, 36
alcohólicas, 39
apática, 39
arterioesclerótica, 45
como síndrome, 35
orgánicas, 39
precoz, 39
presenil, 9
- Denervación colinérgica cortical, 185
- Depleción colinérgica, 46
- Depresión, 131
- Desarrollo neuroanatómico, 30
- Detección precoz, 160
- Deterioro
cognitivo, 24, 35
ligero, 189
del funcionamiento psicológico, 25
global, 124
- Diagnóstico
diferencial de las demencias, 230
etiológico, 62
psicométrico, 62
tardío, 160
- Discriminación a causa de la edad, 22
- Disfunción, 35
- Divulgación científica, 141
- DSM-III, 29
- Edad, 25, 126
de jubilación, 21
envejecimiento, 73
senil, 39
- Educación, 25, 28
- Encefalopatías espongiiformes, 41
- Enfermedad
de Alzheimer, 9
de Creutzfeldt-Jakob, 41
de Huntington, 41
de Parkinson, 79
de Pick, 41
mentales, 38
multigénicas, 11
neurodegenerativas, 10
neurológicas envejecimiento-dependientes, 36
que cursan con demencia, 35
- Envejecimiento, 10
cerebral normal, 188
del envejecimiento, 26
poblacional, 15
y estructura social, 20
- Epidemiología, 59
analítica, 70
- Epilepsias, 35
- Escalas de apreciación de allegados, 235
- Especificidad, 93
- Esperanza
de vida, 16
saludable, 16
- Estado
civil, 123
de ánimo, 50
de bienestar, 136
mental, 91
- Estilos de vida, 12
- Estimulación cognitiva, 173
- Estructura
de la población, 19
de las categorías naturales, 231
cerebrales, 35
- Estudios
genéticos, 11
inmunohistoquímicos, 188
- Evaluación ambiental, 236
- Exámenes de estado mental, 235
- Excitación neuronal excesiva, 211
- Excitotoxicidad, 199
- Exploración neuropsicológica, 235
- Factores
de riesgo, 25
vascular, 77
de susceptibilidad genética, 52
- Familias, 122
- Fármacos antiinflamatorios, 207
- Fecundidad, 16
- Fenómenos de «priming», 231
- Fiabilidad, 92
- Formaciones de agregados intraneuronales, 184
- Fumar, 78
- Gasto sanitario y social, 174
- Gemelos
dicigóticos, 45
monocigóticos, 45
- Género, 113, 126
- Grupo normativo, 90
- Hábitos de alimentación, 12
- Herencia autosómica, 71
- Hiperfosforilación de la tau, 184
- Hipótesis beta-amiloide, 11
- Hipotiroidismo, 79
- Historia familiar, 74
- Horas de cuidado, 128
- Hormonas estrogénicas, 209
- Imagen, conocimiento y experiencia, 159
- Impacto social de envejecimiento, 24
- Incapacidad legal, 132
- Incidencia, 59
de la inmigración, 27
- Incompetencia psicosocial, 35, 42
- Indicadores de envejecimiento, 19
- Índice de dificultad, 102
- Inflamación, 76
- Inicio
precoz, 44
tardío, 44
- Inmunización
activa, 206
pasiva, 206
- Inteligencia premórbida, 90
- Intervención psicosocial, 236
- Investigaciones biomédicas, 11
- Publicación, 12
- Kraepelin, 38
- Lenguaje, 24, 233
- Lesiones cerebrales neuroquímicas, 38
- Manía, 38
- Mayores «frágiles», 133
- Mecanismos inflamatorios, 208
- Medicamentos de «diseño», 11
- Medicina
genómica, 11
molecular, 11
- Medios de comunicación, 141
- Memoria semántica, 231
- Microcirculación cerebral, 185
- Migración, 17
- Mini-Examen Cognoscitivo, 92
- Mini-Mental State Examination, 91
- Modelos animales, 183
- Mortalidad, 15, 59
infantil, 16
- Mutaciones, 71
PPA, 186
- Necrosis, 199
- Neurogénesis, 215
- Neuroinflamación, 185
- Neurología, 36
- Neuroplasticidad, 197
- Neuropsicología cognitiva, 230
- Neuroquímica, 35
- Neurotransmisores, 46
- Neurotrofinas, 210
- NINCDS-ADRDA, 29
- Nivel educativo, 31, 75, 168
- Núcleo cuidador, 134
- Nuevas tecnologías, 143
- Observatorio de la Comunicación Científica y Médica, 142
- Ocio, 12
- Orientación de tareas de la vida diaria, 24
- Origen
parenquimatoso, 45
vascular, 45
- Ovillos neurofibrilares, 43, 184
- Parálisis general progresiva, 38
- Paranoia, 42
- Patrones genéticos, 191
- Pensamiento abstracto, 24
- Pensión de jubilación, 21
- Perfil clínico, 59
- Placas
neuríticas, 184
seniles, 43
- Plasticidad
cognitiva, 233
neural, 197
- Polimorfismo, 191
- Posición social, 113
- Potencial de aprendizaje, 233
- Preclínica, 187

- Prejubilación, 22
- Presintomática, 187
- Prestación, 123
- Prevalencia, 59
 - de demencia y EA en España, 65
 - de la demencia, 26
- Procesamiento lingüístico, 233
- Procesos cognitivos, 230
- Protección, 132
- Proteína
 - amiloide β , 184
 - tau, 46
- Proyecciones de población, 26
- Pseudodemencia, 40
- Psicoestimulación Integral, 237
- Psicogeriatría, 161
- Psicosocial, 227
- Psiquiatría, 36
- Puntos de corte, 91
- Reacción inflamatoria, 192
- Relación
 - enfermo-cuidador, 130
 - interpersonales, 24
- Reserva cerebral, 201
- Respuesta
 - inflamatorias, 192
 - inmunitaria, 206
 - motora, 232
- Riesgo
 - ambientales, 183
 - de institucionalización, 132
 - genéticos, 183
 - polimórfico, 191
- Screening, 91
- Segmentos sociales, 172
- Seguridad Social, 21
 - universal, 136
- Sensibilidad, 93
- Sexo femenina/deficiencia de estrógenos, 74
- Short Portable Mental Status Questionnaire, 92
- Síndrome
 - de demencia plus, 35
 - de Down, 74
 - de Korsakoff, 40
- Síntomas
 - de la enfermedad, 167
 - focales, 42
- Situación
 - económica, 127
 - laboral, 126
- Sobrecarga, 129
- Socioasistencial y familiar, 227
- Susceptibilidad hereditaria, 200
- Sustancia amiloide, 204
- Tamaño de los hogares, 18
- Tasa
 - de matrimonios, 17
 - negativa de migración, 17
 - total de fecundidad, 17
- Taxonomía, 35
- Terapias, 227
- Test diagnóstico de Wassermann, 38
- Tipos de demencia, 35
- Tóxicos, 80
- Trastorno
 - cognitivos, 19
 - de conducta, 42
 - del lenguaje, 36
 - mental irreversible, 39
- Tratamiento
 - biomédicos, 184
 - de la enfermedad, 143
- Trauma craneal, 75
- Vacuna, 205
- Validez, 93
- Voluntarios, 240