

La cambiante nosología de la enfermedad de Alzheimer durante más de 100 años. Reseña histórica

F. Bermejo-Pareja

Neurólogo, consultor investigador, Imas12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Profesor emérito CIBERNED, Instituto de Investigación Carlos III, Madrid, España.

Profesor honorífico, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. Revisión de autor. En su inicio se diferencian las enfermedades naturalísticas (infecciones, ictus) y las normativas socio-médicas. La enfermedad de Alzheimer (EA), es normativa, creación de Kraepelin (1910), por rasgos histológicos descritos por Alzheimer, como una demencia presenil infrecuente.

Desarrollo. El primer cambio nosológico se dio en los años 70-80 del pasado siglo, motivado por determinantes sociológicas y neurólogos norteamericanos (Katzman, Terry). Establecieron una nueva entidad nosológica clínico-patológica frecuente, mediante la unión de demencias preseniles y seniles en la demencia tipo Alzheimer con diagnóstico explícito (criterios McKhann, 1984); nosología que se internacionalizó con éxito.

A finales del siglo XX se divide la EA en genética (1%, tres genes detectados) y esporádica (99%). Los nuevos desarrollos genéticos y moleculares del siglo XXI, propician su redefinición (Dubois, Jack), como entidad biológica (sin patología ni manifestaciones clínicas iniciales), mediante biomarcadores (amiloide, tau) y neuroimagen, basada en la hipótesis amiloide (presumiblemente tóxica para el cerebro); convierte a la EA más frecuente que las previas nosologías.

La constatación patológica de que la mayoría de demencias del anciano son mixtas, el fracaso de vacunas, fármacos anti-amiloide, y la disminución del riesgo de demencia en países ricos, provocan la crisis conceptual de la EA. Algunos autores consideran la EA un síndrome (heterogéneo, multicausal), otros, una entidad ligada al envejecimiento, o incluso, un mito.

Conclusión. El concepto de EA ha cambiado mucho a lo largo de más de 100 años, aunque su paradigma médico permanece, se empieza a considerar la necesidad de un reajuste conceptual.

PALABRAS CLAVE

Demencia, presenil, senil, historia, enfermedad de Alzheimer, nosología, síndrome, enfermedad neurodegenerativa

Et très peu d'histoire... vaut mieux que pas d'histoire du tout
Claude Lévi-Strauss

1. Introducción

Existen, grosso modo, dos tipos de enfermedades, unas (p. ej., ciertas infecciones, ictus [apoplejía]) existen desde tiempo inmemorial, y se inscriben con criterios aristotélicos como “naturales”; es la perspectiva naturalística

de las enfermedades, a las que actualmente, se las puede aplicar el modelo bioestadístico de Boorse¹. Otras, han sido creadas por avances o normativas médicas o pautas socioculturales y se las puede inscribir en el modelo de salud holístico de Nordenfelt². Un ejemplo de éstas podría ser la hipertensión arterial, cuya instauración se realiza en la segunda década del siglo XX, cuando las compañías aseguradoras constatan en sus estudios actuariales, su

riesgo de provocar enfermedades cardiovasculares (CV) y muerte temprana; el pulso lo conocían los egipcios, y la toma de tensión arterial se inició en el XIX, pero su constatación como “enfermedad” o factor de riesgo (FR) es del inicio del XX³, por un descubrimiento.

La demencia del anciano, ha sido siempre una enfermedad “natural” asociada al envejecimiento, o a la “senilidad”; se consideró un trastorno natural desde la antigua Roma⁴. Su historia a lo largo de los siglos tiene muchos análisis^{4,5} que no son el objeto de esta revisión. En el siglo XIX a la demencia del anciano se le llamaba demencia senil (DS), término de origen latino (“sin mente”) que, aparece por primera vez en los *Etymologiae* de San Isidoro de Sevilla⁴. Sin embargo, la enfermedad de Alzheimer (EA), es una creación de Emil Kraepelin, el todopoderoso psiquiatra alemán, en su texto de 1910⁶, ante el descubrimiento de uno de sus discípulos, Alois Alzheimer, que en 1906 comunicó la aparición de ovillos neurofibrilares (más tarde, degeneración neurofibrilar [DNF]) en un caso de demencia presenil (DPS) publicado en 1907^{5,7-9}, denominación propia de la demencia iniciada antes del “senium” (60 años). Su mentor, Emil Kraepelin, con ese caso y tres más de su equipo, establecería la enfermedad de Alzheimer (EA), considerándola una nueva enfermedad entre las DPS, por sus características histológicas⁶. La EA nació con controversia, pues muchos coetáneos no aceptaron esta nueva entidad. La EA quedó conceptuada como una rara enfermedad presenil para el mundo académico^{5,9}.

La irrupción de las grandes masas de mayores enriquecidos en EE UU después de la segunda guerra mundial¹⁰, y ya en la década de los años setenta y ochenta del siglo XX, propició un *changing view* (cambio conceptual), promovido por Robert Katzman, neurólogo americano, considerando que la demencia presenil y senil constituían una sola entidad, la demencia tipo Alzheimer (DTA)¹¹. Esta nueva nosología de la EA tuvo éxito y se internacionalizó como entidad clínico-patológica con los criterios de diagnóstico de McKhann⁹.

El advenimiento de la genética y la biología molecular (finales del siglo XX), trocó la forma familiar de la EA, de comienzo precoz en la EA genética (EAg), debida a tres genes causales, y en una EA esporádica (EAe) sin

causa clara que afectaba, sobre todo, a mayores de 80-85 años. De la genética brotó una nueva fisiopatología para ambas formas de EA, la hipótesis de la cascada amiloide (HCA)¹². Esta hipótesis ha conducido la mayor parte de la investigación en la EA desde 1992^{7,9}. Pero en el siglo XXI, los progresos científicos y médicos han sido vertiginosos. La biología molecular ha propiciado la existencia de biomarcadores para la EA (amiloide y tau) y de neuroimagen que han motivado otro cambio conceptual, siendo para muchos investigadores la EA una entidad biológica (con o sin demencia)^{13,14}. Sin embargo, este cambio copernicano en la nosología de la EA, no ha sido de plena aceptación como el previo por varios motivos: a) las nuevas tinciones histológica (inmunológicas) han propiciado la aparición de nuevas entidades patológicas en la demencia del anciano^{9,15} y la constatación de que en su mayoría son producidas por patologías mixtas¹⁶; b) el fracaso de los fármacos promovidos por la HCA^{17,18}, y c) la disminución de la incidencia de demencia en países ricos¹⁹; todos ellos han determinado la crisis nosológica de la EA y de su unicidad. Actualmente, muchos autores la consideran un síndrome heterogéneo²⁰, otros una entidad asociada al envejecimiento⁹; algunos se han atrevido a considerarla un mito²¹.

El objetivo de este trabajo consiste en la revisión histórica de la nosología de la EA, cuyo devenir se ha acentuado muy rápidamente en las tres últimas décadas.

2. Desarrollo de un largo bosquejo histórico

2.1. El inicio controvertido de la EA

La nueva enfermedad (EA) creada por Kraepelin en 1910⁶, con un caso de Alzheimer y tres casos de sus discípulos (Perusini y Bonfiglio) que contenían ovillos neurofibrilares intraneuronales (más tarde, denominado DNF) y placas seniles (PS), denominadas placas miliares entonces. Pareció de dudosa entidad, incluso para el propio Alois Alzheimer, que lo expone en su artículo en 1911²². La creación de la EA por Kraepelin ha generado un debate amplio, que no es el motivo de esta revisión, pero se debe señalar que la creación de la EA se debió a criterios más contextuales (premió a Alzheimer por el trabajo no remunerado en su laboratorio y prestigio para su escuela de Múnich)^{5,9} que a una realidad médica. No obstante, hubo criterios clínicos para separarla de las DS^B: además de su inicio presenil, signos focales corticales (afasia, apraxia, agnosia) y curso más rápido, contrastaban con la DS, de comienzo más tardío, evolución

^AVéase [https://es.wikipedia.org/wiki/Etimolog%C3%ADas_\(Isidoro_de_Sevilla\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Etimolog%C3%ADas_(Isidoro_de_Sevilla)).

^BDS: demencias seniles, término en desuso relativo; en lenguaje académico, se usan con más frecuencia demencia de comienzo tardío o demencia asociada a la edad (*age-related dementia*).

más lenta y sin signos corticales tan notorios. Aun así, la separación de las dos entidades pareció dudosa por varias razones:

Primero, patológicas. En la EA, se describieron DNF (y PS) pero Fischer, de la escuela de Praga y rival de Kraepelin, había caracterizado las PS con precisión (lesión de mayor posibilidad patogénica) en una modalidad de DS que llamó presbiofrénica y no aceptó la EA como nueva entidad^{5,9}. Las figuras 1-3²³ exponen las PS y DNF.

La polémica sobre las PS y la EA se extendió por décadas con partidarios y detractores de su importancia, sobre todo porque muchos autores la consideraban una patología inespecífica asociada al envejecimiento (la narración de un neurólogo español, Pérez-Trullén²⁴ de esta perspectiva es de interés). En la tabla 1 se expone un breve resumen de las opiniones de muchos actores: psiquiatras, neurólogos, patólogos del primer medio siglo tras el nacimiento de la EA. Las principales controversias cuestionan si las PS y la DNF eran una manifestación cerebral inespecífica del envejecimiento cerebral o una manifestación específica de la DS²⁴; los autores parecieron decantarse a favor de una inespecificidad asociada al envejecimiento, pues aparecían en ancianos sin demencia (y en otras enfermedades neurodegenerativas [END]) e incluso en animales de experimentación provocadas por la inyección de tóxicos^{9,25}. Como puede observarse en ella, los principales problemas nosológicos de la EA estaban ya presentes (la mayoría de los autores pensaban que la EA era una forma precoz de DS, que sus lesiones eran inespecíficas —asociadas al envejecimiento—, y que la EA podía ser un síndrome, e incluso que las manifestaciones clínicas de las END podían soslayarse por el “poder de la reserva cerebral”). Se puso un límite de 40 años para que los casos juveniles no se consideraran EA. También, debe reseñarse, la escasez de casos publicados hasta la primera guerra mundial; los descritos y revisados por Fuller²⁶, neurólogo afroamericano del equipo de Kraepelin, eran mínimos (tabla 1). Posteriormente, se incrementaron algo; lo cierto es que la mayoría de los autores consideraron la EA como una forma especial de DS, de origen no vascular, y asociada a PS, DNF, pérdida neuronal, atrofia cerebral y otras manifestaciones histológicas menos frecuentes pero inespecíficas⁹. Un neurólogo eminente, R.D. Newton, consideraba ya en 1948 difícil de separar la EA de la DS²⁷.

Hay que señalar también que muchos psiquiatras americanos insignes (p. ej., Rothschild) participaron de las

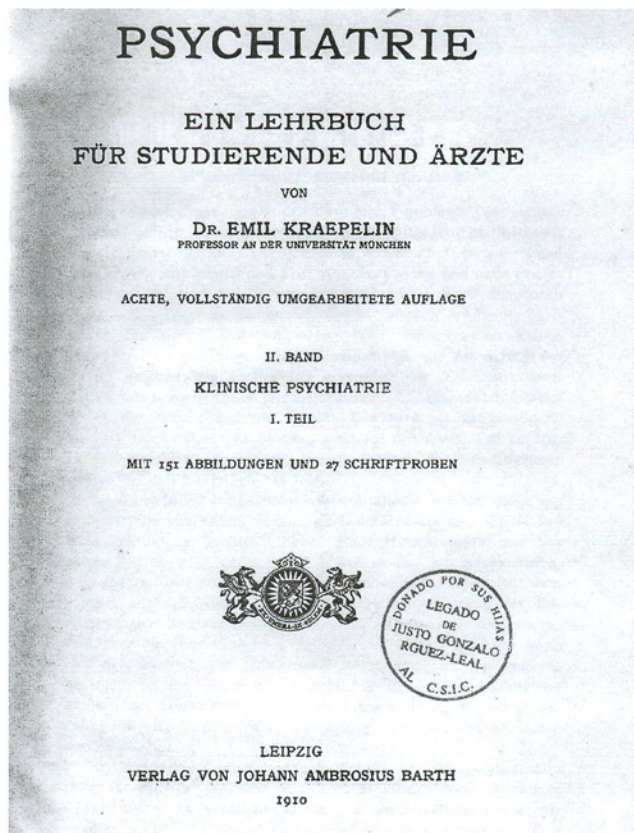
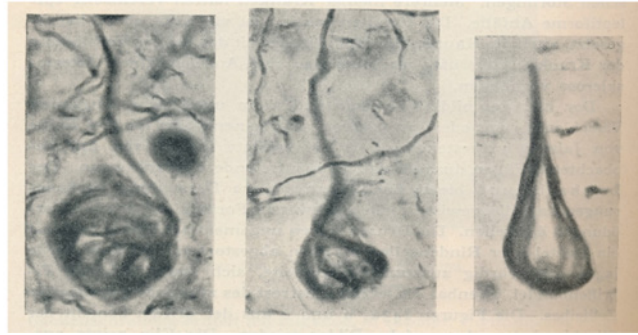


Figura 1. Ovillos neurofibrilares neuronales (degeneración neurofibrilar), tal como aparece en el libro de Kraepelin⁶ en la parte superior de la gráfica. En la inferior, primera página de ese texto. Imágenes tomadas del libro de Kraepelin, 2010, que conserva la Biblioteca del Instituto Cajal de Madrid.

teorías psicoanalíticas de Freud, que llamaban la atención sobre muchos aspectos psicológicos en el desarrollo y manifestaciones de las demencias⁹; para la escuela psicoanalítica, la demencia no solo era producida por lesiones cerebrales (como Kraepelin y su escuela señalaban), sino que condicionamientos psicológicos y

Tabla 1. Inicios de la EA. Comentarios de los principales autores sobre su nosología y características (1906-1970)*

Autor/Año	Comentarios
Alzheimer ⁸ /1906-7	Describe los ovillos neuronales (DNF) en caso de DPS
Kraepelin ⁶ /1910	Crea la EA con 4 casos de sus discípulos. EA entidad propia
Fischer ¹¹⁰ /1907	Describe las PS en la DS. No considera EA, entidad diferente a la DS en su artículo de 1912**
Fuller ¹¹¹ /1907	Describe DNF en varias enfermedades neurológicas y en la DS
Alzheimer ²² /1911	Describe 2 casos de EA. Duda que la EA sea entidad diferente a la DS
Fuller ¹¹² /1912	Describe un caso y revisión. La EA es una forma atípica de DS
Perusini ¹¹³ /1911	Sostiene que la EA es una forma atípica de DS
Simchowicz ¹¹⁴ /1911	Describe la degeneración granulovacuolar. Misma opinión que Kraepelin sobre la EA
Barrett ¹¹⁵ /1913	Posible EA con déficit motor. Revisa los 14 casos de EA descritos
Lambert ¹¹⁶ /1916	Describe 5 casos de EA. EA y DS son una misma entidad
Simchowicz ¹¹⁷ /1924	Cambio de opinión. La EA es una forma grave de DS
Malamud ¹¹⁸ /1929	La EA debe considerarse un síndrome con varios factores causales
Hernderson ¹¹⁹ /1930	Describe 4 casos de EA. Los casos de EA deben ser > 40 años
Lowenberg ¹²⁰ /1931	Describe un caso juvenil (<40 años). La EA es heterogénea
Gellerstedt ⁵³ /1933	PS y DNF se asocian al envejecimiento. Son inespecíficas
Rothschild ³⁸ /1934	Describe 5 EA casos, revisa descritos (90). Variabilidad clínica. La patología -semejante EA y DS. PS y DNF inespecíficas. Componente psicosocial
Rothschild ¹²¹ /1936	La EA tiene un componente exógeno (síndrome) y envejecimiento
Jervis ¹²² /1936	Describe un caso juvenil (dos previos). EA entidad clínico-patológica
Rothschild ¹²³ /1937	En 24 casos de DS no hay relación clara entre PS y deterioro intelectual
Hannah ¹²⁴ /1936	La EA y DS deben ser separadas, sobre todo por la clínica
McMenemey ¹²⁵ /1940	Describe 6 casos de EA. Causas de EA: constitucional y toxico-infecciosa Señala "the reserve power of the brain" (reserva cognitiva)
Newton ²⁷ /1948	EA y DS son la misma entidad relacionada con el envejecimiento
Goodman ¹²⁶ /1953	Describe 23 casos de EA. Factor causal: la insuficiencia de la microglía
Schenk ¹²⁷ /1954	Serie propia y literatura de Pick y EA. La EA es un síndrome
Roth ¹²⁸ /1955	Distingue la DS vascular y la DS degenerativa y su evolución
Corsellis ¹²⁹ /1962	Analiza 300 ancianos con enfermedad mental, 96 necropsiados PS y DNF son más frecuentes en casos de DS
Larsson ¹³⁰ /1963	Estudio en Estocolmo de 377 probandos de DS y sus familias Riesgo genético aumentado (4 veces) en la DS versus controles
Terry ³³ /1964	Describe la ultraestructura de la PS y DNF
Blessed ¹³¹ /1968	Estudio de casos patológicos de DS y controles. Correlación clara entre PS y test psicométricos, pero escasa entre éstos y los casos de DS
Margolis ¹³² /1969	Detallado análisis histológico de lesiones en DPS y DS

DNF: degeneración neurofibrilar; DPS: demencia presenil; DS: demencia senil; EA: enfermedad de Alzheimer; PS: placas seniles.

*Esta tabla es sintética, por lo que solo incluye una pequeña parte de la bibliografía. Como reseña de autores españoles es preeminente G. Lafora (1911 y 1914), que describió sendos casos de EA. Para sus referencias y de otros autores españoles, véase: Berrios GE. Alzheimer's disease: a conceptual history. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1990;5:355e365.

**Fischer O. Ein weiterer Beitrag zur Klinik und Pathologie der presbyophrenen. *Demenz. Z ges Neurol Psychiat*. 1912;12:99-135.



Figura 2. Dibujos de Gaetano Perusini de ovillos neurofibrilares neuronales²³. Al principio del siglo XX, los patólogos dibujaban sus hallazgos microscópicos porque las microfotografías eran caras.

personales, tenían importancia en su desarrollo y aparición. Esta posición psicoanalítica de alguna manera eclipsó la polémica inicial sobre la entidad de la EA^{9,28}. La década de los sesenta aportó más datos. El neurólogo inglés McMenemey²⁹, publicó en 1963 un trabajo sobre el concepto de la EA: la consideraba una entidad clínico-patológica, no relacionada con la arteriosclerosis cerebral y asociada al envejecimiento como la DS. Al final de esta década, hay que señalar los trabajos patológicos de la escuela inglesa, de Corsellis, y de Roth, Tomlinson y Blessed que establecieron un estudio cuantitativo y cualitativo de lesiones características en EA, DS y sujetos normales, distinguiendo diversos umbrales sobre todo cuantitativos para las PS, pero en un porcentaje elevado (cercano al 50%); muchos ancianos normales superaban este umbral sin manifestaciones clínicas de demencia. Las PS tenían una relación clara con el declive cognitivo, pero mucho menor con la demencia.

Se faltaría a la historia si no se recuerda que, en 1996, el neurólogo italiano Luigi Amaducci³⁰, provocaría un

terremoto sobre la historia inicial de la EA, al sostener que el primer caso de EA (1907) era una demencia por leucoencefalopatía metacromática. Tal afirmación, expuesta primero en revistas italianas, la aceptó la revista *Science*. Dicho terremoto se subsiguió de un reestudio de casos de EA descritos por Alois Alzheimer por la psiquiatría alemana tras la búsqueda en archivos de varios hospitales⁹. El asunto no está definitivamente aclarado, pero al no ser de interés nosológico se remite al lector a otro trabajo reciente que lo analiza con cierto detalle⁹.

2.2. El cambio conceptual de los años setenta (siglo XX). La enfermedad de Alzheimer como causa más frecuente de demencia

Como señala el historiador Ballenger¹⁰, entre otros^{31,32}, el cambio social que se produjo en EE UU después de la segunda guerra mundial conllevó un aumento de la esperanza de vida de los ancianos y un incremento de su aislamiento. Poco a poco, empezaron también a mejorar su situación económica. Estos cambios sociales propiciaron

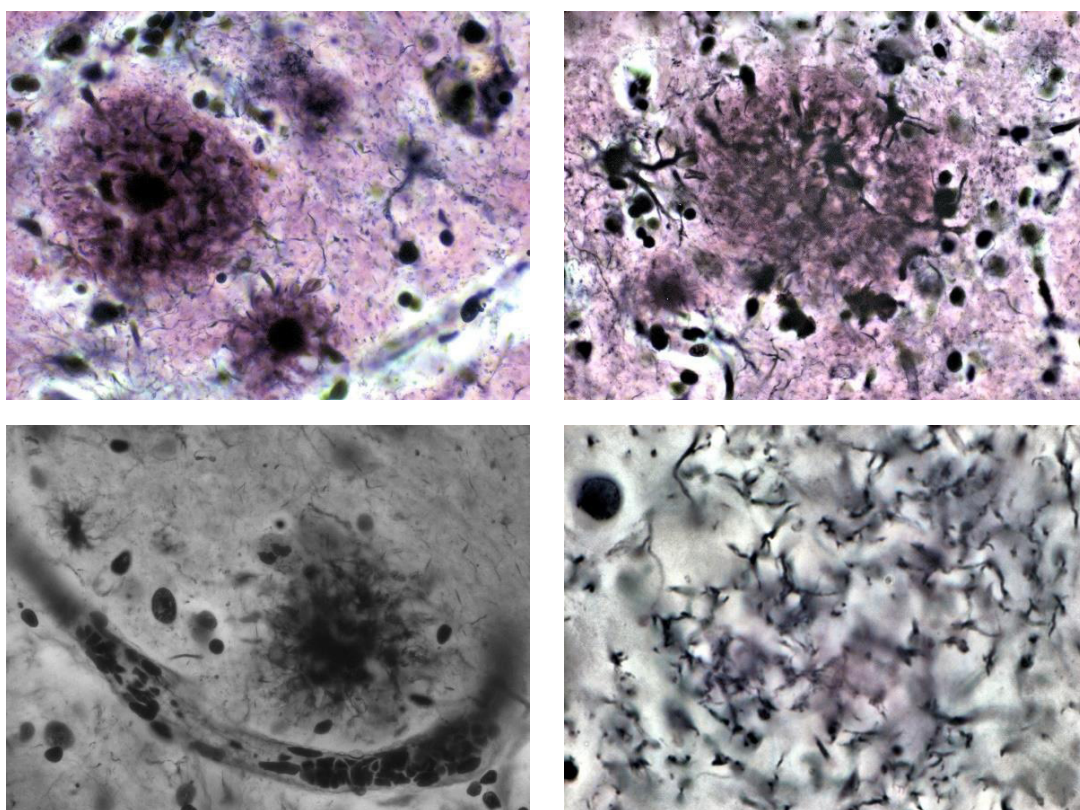


Figura 3. Imágenes de placas seniles de S. Ramón y Cajal (Cortesía del Dr. R Martínez, exdirector del I. Cajal de Madrid). Parte superior: detalle de dos placas seniles, con diferentes tinciones; parte inferior: detalle de placa senil junto a un vaso sanguíneo (izquierda) y de las neuritas distróficas en ellas (tinción de nitrato de plata).

una nueva visión de vejez y demencia y otra mentalidad sobre estos aspectos en la población, pero también una mirada científica nueva sobre la demencia y el envejecimiento. Fue realmente Robert Katzman¹¹, siguiendo la estela de R.D. Newton²⁷, el que consideró que no existía diferencia en las lesiones patológicas de EA y DS (Terry había demostrado que su ultraestructura era similar³³) y entambos, con diversos estudios, promovieron a la EA como el *major killer* (mayor asesino) de los ancianos americanos. Este cambio, narrado por Katzman¹¹, fue posible porque se aunaron EA y DS (clínica y claves patológicas: pérdida neuronal, PS y DNF) y se consideró que eran las mismas, como quedó acordado en un congreso de expertos en demencia en el año 1978³⁴ (esta concepción contradujo la separación de Kraepelin de la EA versus DS). No obstante, el liderazgo político y social

y la relación con las grandes agencias federales americanas de salud (National Institutes of Health) correspondió a Robert Butler, eminente psiquiatra y gerontólogo, activo defensor de los derechos humanos, detractor del edadismo y primer director del National Institute of Aging (NIA) (1975-1981)⁹. Un objetivo primordial fue estudiar profundamente la EA (ya abarcaba a todos los mayores de 60 años) y tratar de curarla. Desgraciadamente, el cuidado crónico de los pacientes con EA y el sostén de sus familias no fue un objetivo principal ni del NIA ni de las asociaciones de familiares de Alzheimer (AA)^{31,32}. Conviene señalar el papel de Zaven Khachaturian en los objetivos del NIA, como director de los estudios “extra-murales”, organizador de los centros de excelencia de demencia (EE UU) y su maestría en la dirección de la revista *Alzheimer & Dementia* hasta el año 2022⁹.

Patrick Fox²⁸ ha señalado que el cambio de la nosología de la EA no fue solo científico, sino una verdadera modificación de un paradigma en el sentido khuniano³⁵, y se acompañó de un movimiento social, con medicalización del envejecimiento que se traspasó a una entidad médica, la EA, y arrastró a modificaciones legales y sociales y a una creciente inversión en recursos de investigación (análoga a la lucha contra el cáncer). El presupuesto del NIA en ayudas de investigación para la EA pasó de 0,8 millones de dólares en 1976, a 80 millones en 1989, 100 veces más en 13 años²⁹. Este fue el primer cambio nosológico de esta enfermedad, que quedó convertida en una entidad clínico-patológica amplia, diagnosticable con los primeros criterios de McKhann de 1984³⁶, validados patológicamente mediante numerosos estudios. Presentaba buena sensibilidad diagnóstica, pero especificidad moderada, con errores con la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y patología vascular cerebral⁹. El nuevo concepto de EA *medicalizó* la DS, hasta entonces connatural con el envejecimiento^{10,31,32}, y además suplantó a la patología vascular, tradicionalmente causa “popular” de demencia (algunos autores aún la consideran³⁷). Para esperanza de los mayores, se prometía el camino de su curación con una inmensa dotación económica para su estudio.

2.2.1. La internacionalización de la nueva nosología de la EA

La importancia médica del aparato científico, profesional y económico de la medicina proveniente de EE UU era y es enorme; no es de extrañar que este liderazgo se consiguiera con la nueva nosología de la EA y su difusión. La medicina mundial aceptó la nueva concepción de la EA (figura 4) en las citas de Medline. Hasta 1934 se habían descrito 90 casos³⁸, y fueron muy raras las publicaciones hasta la década de los 70, que comenzaron a incrementarse en los años 80 y 90. En esta década alcanzaron 3.000 artículos por año. Y a partir de 2020 se superaban los 14 000/año. En 2024, se publicaron más de 18 000 y en Medline (base que selecciona las revistas de calidad), en enero de 2025 habían registradas más de 225 000 referencias.

En un reciente artículo⁹, se exponen los estudios métricos descritos en la literatura que cuantifican el número de publicaciones, ensayos clínicos, patentes y varios índices científicos y cómo han ido cambiando las aportaciones de los diversos países a lo largo del tiempo analizado, siendo siempre EE UU el líder de estas publicaciones.

En el periodo más reciente, analizado por Robert et al.³⁹ durante 35 años (años 1983-2017), el ranking fue: EE UU, seguido por el Reino Unido, China, Alemania, Italia, Japón, Francia, Canadá, España y en décimo lugar Australia.

En varios textos se analiza la importante penetración de la EA en la población general de diversos países^{31,32}, pero este tema no es pertinente en esta revisión.

2.3. Siglo XXI y el tercer cambio nosológico de la EA: una entidad biológica

2.3.1. Las bases de este cambio

El nuevo siglo llega con numerosas novedades en la nosología de las END, incluyendo la EA, impulsadas por el desarrollo de la genética (información en el ADN) y biología molecular (bioquímica relacionada con ADN, síntesis proteica y su metabolismo), con su enorme aparato científico y socioeconómico, que conllevó y sigue conllevando³⁹. En el ámbito de la EA, los avances genéticos determinaron dos subtipos: la EAe (enfermedad de Alzheimer esporádica, a cuya génesis contribuyen causas genéticas, ambientales múltiples y el envejecimiento) y la EAg (habitualmente presenil, familiar y con herencia autosómica dominante), con el descubrimiento de anomalías en el gen de la APP (sigla inglesa de proteína precursora del amiloide) con más de 50 variables patogénicas descritas hasta la fecha, que se subsiguieron de otras alteraciones en el gen de la presenilina 1, *PSEN1* (la EAg más frecuente, 55-70%) y la *PSEN2*^{40,41}. Todas las EAg representan menos de 1% de las EA; la gran mayoría de los casos (>99%) son EAe. Otro hallazgo genético de interés (1993), es el de la *APOE*, cuyos alelos tienen importancia como FR de demencia (y de otras enfermedades). Uno de los alelos de este gen, el $\epsilon 4$, y sobre todo, la combinación $\epsilon 4/\epsilon 4$, es un FR genético de ambos tipos de EA^{40,41}. A partir de año 2000, con el advenimiento del GWAS (sigla inglesa de *genome-wide association studies*) se inicia una fascinante carrera por detectar nuevos alelos de riesgo en la EAe. En la actualidad, más de 70 alelos (de riesgo y protectores) se han descrito para la EAe, que es poligenética^{9,41}. Estos descubrimientos genéticos tendrán importancia para la aparición de la HCA como explicación fisiopatogénica de la EA (1992)¹², pues los tres genes descritos en las formas de EAg se relacionan con el metabolismo de la APP, determinando hiperproducción de beta-amiloide (βA), la principal proteína de las que se encuentran en las PS⁷.

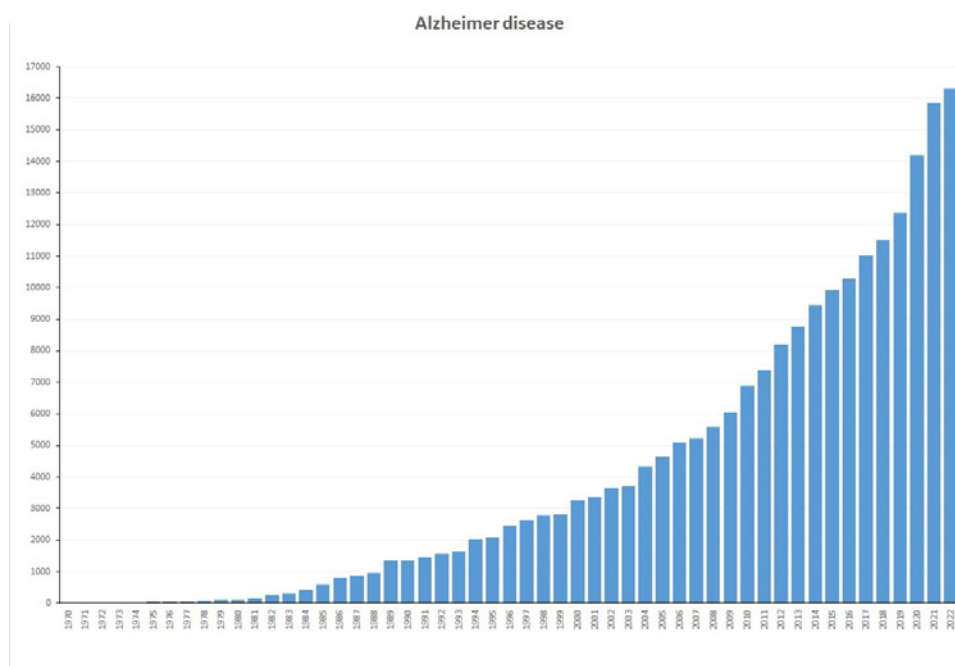


Figura 4. Número de publicaciones en Medline sobre la enfermedad de Alzheimer. Hasta 1980 eran muy pocas. Obsérvese el crecimiento casi exponencial. En 2024, se publicaron más de 24.000 referencias. El gráfico fue obtenido de Medline con usando el término Mesh “Alzheimer disease”.

2.3.2. La hipótesis de la cascada amiloide como origen de la EA

El nacimiento de la HCA¹² desplaza a la tradicional concepción de la EA ligada al envejecimiento, o si se prefiere a la abiotrofia o END. Es una hipótesis más “moderna y atractiva” y nace de varias fuentes:

1) Se inicia con la constatación de que el centro de las PS contiene una proteína de unos 40 aminoácidos plegada en fibrillas, βA , cuya estructura y secuencia fueron desvelados por Glenner et al.,⁴² en 1984 (tabla 2)^{7,9}.

2) El descubrimiento de la proteína APP y su conformación como proteína de la membrana neuronal, de la que la βA es una parte constitutiva, y de su papel en la génesis de las formas familiares de EA (tres genes previamente nombrados) por complejos mecanismos, muy estudiados⁴³, determinan una acumulación cerebral de βA (aumento de producción o disminución de eliminación) en las PS^{7,9}.

3) En diversos estudios descritos en la revisión de Dennis Selkoe de 2001⁴⁴, que en su inmenso laboratorio de Harvard cultivaba células de pacientes con EA, se dedujo que la βA era tóxica para el tejido cerebral mediante acciones multicelulares y una cascada de sucesos que podría generar: neuritis distróficas, microgliosis, astrocitosis, disfunción sináptica y muerte neuronal, y su correlato clínico de declive cognitivo y demencia. En las PS existe un acúmulo de βA (y en menor medida de otras proteínas), y en la EA se describió su hiperproducción; se asumió de forma mecanicista que ambas formas de EA (EA y EAe) conllevaban el mismo proceso patogénico. En el siglo XXI, la toxicidad cerebral de la βA ha sido cuestionada; algunos autores sostienen que tiene un papel inverso, esto es, de protección cerebral^{7,45}.

Desde una perspectiva histórica, lo cierto es que, en la EA y el síndrome de Down, existe un exceso cerebral de βA , que las PS contienen βA , y que ésta podría ser tóxica para el sistema nervioso. Y con estos mimbres teóricos, los genetistas ingleses, Hardy y Higgins¹² en 1992,

Tabla 2. Principales hitos históricos en la EA/demencia del anciano

Fecha/Primer Autor	Descripción
1907/Alzheimer ⁸	Se describe la DNF (ovillos neurofibrilares) en DPS
1907/Fischer ¹¹⁰	Las placas seniles (SP) se relacionan con demencia senil (DS)
1910/Kraepelin ⁶	Crea la EA
1936/Rothschild ¹²¹	Introduce los factores personales en la demencia*
1948/Newton ²⁷	La patología de las demencia presenil y senil son semejantes
1962/Kral ¹³³	Concepto del olvido benigno y maligno
1964/Kidd ¹³⁴	Descripción de los “paired helical filaments” en la DNF
1964/Terry ¹³⁵	Ultraestructura de DNF y PS (centro con amiloide)
1967/Roth ¹³⁶	Cuantificación diagnóstica de PS y tau en la demencia senil
1972/Giurgea ¹³⁷	Terapia con nootrópicos (cognitive enhancers) en demencia
1974/Drachman ¹³⁸	Déficit en el sistema colinérgico y pérdida de memoria
1978/Katzman ³⁴	EA y DS son una sola enfermedad
1984/Glenner ⁴²	Purificación de la proteína amiloide
1984/Hollister ¹³⁹	Terapia con Hidergina (vasodilatador) en la DS
1984/McKhann ³⁶	Diagnóstico probabilístico y clínico-patológico de EA
1986/Summers ¹⁴⁰	Terapia de la EA con tetrahidroaminoacridina
1987/Kang ¹⁴¹	Clonación de la APP (amyloid precursor protein en inglés)
1991/Goate ¹⁴²	Mutación en el gen de la APP produce EA genético
1991/Wirak ^{47,143}	En el ratón transgénico (APP mutada) se genera amiloide
1992/Hardy ¹²	Hipótesis de la cascada amiloide
1993/Corder ¹⁴⁴	El gen APOE4 conlleva incremento de riesgo de EA
1995/Braak ⁵¹	Estadios de la EA según los depósitos neurofibrilares
1995/Fritze ¹⁴⁵	Nimodipina (calcioantagonista) sin eficacia en la EA**
1996/Amaducci ³⁰	Primer caso de Alzheimer era una leucodistrofia metacromática
1996/Rogers ¹⁴⁶	Donepezilo primer fármaco (IACE) contra la EA
1999/Petersen ⁵⁶	Introducción del concepto de MCI
1999/Rösler ¹⁴⁷	Rivastigmina IACE anti-EA
1999/Winblad ⁴⁸	Memantina, inhibidor NMDA, fármaco antidemencia y EA
2019/Nicoll ¹⁷	Se detiene el ensayo de la primera vacuna anti-EA (vacuna de Elan, 2002)
2004/Haan ⁷²	Revisión: prevención de la demencia.
2006/Lesné ¹⁴⁸	Oligómeros β A/demencia en ratas. Artículo importante retirado ⁸⁷
2006/Neumann ¹⁴⁹	Detección de la proteína TPD43 en neurodegeneración
2007/Schneider ⁶⁷	La patología de demencia más frecuente es mixta
2008/Bertram ¹⁵⁰	La EA esporádica tiene un componente genético muy complejo
2008/Dubois ¹³	Nueva definición de la EA basada en biomarcadores
2010/Chouliaras ¹⁵¹	La EA tiene un componente epigenético
2010/Olazarán ¹⁵²	Revisión de terapias no farmacológicas en la EA/demencia
2010/Spector ¹⁵³	Modelo biopsicosocial en la génesis de demencia
2013/Boyle ¹⁵⁴	La mayoría del declive cognitivo no se debe a la DTA
2014/Doody ¹⁵⁵	Ensayos en EA de bapineuzumab & solanezumab fracasan
2015/Khachaturian ¹⁵⁶	Prevención del síndrome de la EA
2016/Satizabal ⁵⁹	Disminución de riesgo demencia (3 décadas, Framingham)
2017/Jack ¹⁴	Definición biológica de la EA

Tabla 2 continúa →

Tabla 2 continúa →

Fecha/Primer Autor	Descripción
2018/Rosenberg ⁸⁰	Ensayo FINGER, disminución riesgo de declive cognitivo
2019/Nicoll ¹⁷	Estudio con necropsia durante 14 años de vacuna contra la EA
2020/Livingston ⁷⁵	Riesgos prevenibles de demencia (<i>Lancet Commission</i>)
2021/Richard ⁸⁴	Ineficacia de fármacos anti-amiloide (estadística bayesiana)
2021/Mullard ¹⁵⁷	Aprobación por la FDA de aducanumab
2022/Nelson ⁶⁶	La encefalopatía LATE presente en el 40% de las demencias
2023/Mahase ¹⁵⁸	Aprobación del lecanemab para la EA por la FDA

DNF: degeneración neurofibrilar; DPS: demencia presenil; DS: demencia senil; EA: enfermedad de Alzheimer; FDA: Federal Drug Administration; IACE: inhibidores de acetil-colinesterasa; PS: placas seniles; MCI: mild cognitive impairment; NMDA: N-metil-D-aspartato.

*Las PS no concuerdan adecuadamente con la demencia; **Administrado en declive vascular senil.

establecieron la HCA como explicación fisiopatológica de la EA; el exceso de βA , desencadenaba una cascada de sucesos, que generaba el resto de los trastornos patológicos propios de la EA (como se ha comentado en el párrafo previo) con el resultado final de demencia. La HCA durante más de 30 años ha sido el paradigma de la génesis de la EA, en el sentido khuniano, que ha guiado el desarrollo de vacunas y fármacos anti-EA^{21,46}. Y este desarrollo ha sido inmenso, muy sofisticado y con formidables cantidades de miles de millones de dólares invertidos en su conocimiento^{7,46}.

2.3.3. Desarrollo terapéutico de la EA basado en la hipótesis amiloide

El primero fue el establecimiento en ratones transgénicos en los que se introdujeron diversos genes de EA. En 1991, aparecieron en Medline varios equipos de distintos laboratorios que demostraron que los ratones transgénicos desarrollaban un aumento de βA ^{46,47}, y más tarde se describió su pérdida cognitiva (en laberintos y otros ingenios) que asemejaban a la que padecen los afectados de EA, aunque no se ha podido reproducir habitualmente en los ratones la patología típica de la EA (que incluye pérdida neuronal). Este increíble desarrollo (más de 17 000 referencias en Medline hasta 2025), generó dos principales vías de su tratamiento: las vacunas anti- βA (inmunización activa), primero ensayadas en ratones transgénicos que demostraron su efecto de reducción de βA cerebral, y después otro esfuerzo científico

magnífico: la construcción de anticuerpos monoclonales humanizados (AMH) anti- βA ^{9,46} (inmunoterapia pasiva). La introducción de vacunas (Elan AN-1792¹⁷) en humanos se detuvo por efectos adversos: casos de encefalitis post-vacunación, pero demostraron su eficacia en la eliminación del βA cerebral, pero sin evitar la progresión de EA ni la reducción de su mortalidad en un estudio a 14 años¹⁷. En la tabla 2, se ofrecen los principales hitos de la historia de la EA/demencia para ofrecer su evolución histórica; es expuesta con la intención de facilitar el discurso posterior. La terapia con AMH y sus consecuencias se analizan en epígrafes siguientes.

2.3.4. Nuevos descubrimientos sobre la EA

a) El déficit colinérgico cortical en la EA y su terapia

En esta revisión se expone de pasada este relevante hecho en la perspectiva histórica de la EA: la importancia de la innervación colinérgica de la corteza cerebral por los núcleos basales del tronco cerebral cuya demostración corresponde a Whitehouse²¹ (tabla 3) y el desarrollo de los fármacos inhibidores de la enzima acetil-colinesterasa (IACE): tacrina (nombre farmacológico: tetrahidroaminoacridina), donepezilo, rivastigmina y galantamina⁹ que facilitan la función colinérgica cerebral y producen discreta mejoría sintomática (aumento de alerta y memoria durante un periodo de meses en algunos pacientes), pero que no curan la EA, ni enlentecen la progresión de esta enfermedad claramente; se siguen

Tabla 3. Evolución nosológica de la enfermedad de Alzheimer (EA)†

Evolución nosológica	Año/Autor
Nueva enfermedad	
La EA presenil es una nueva enfermedad	1910/Kraepelin ⁶
Cambio de nosología (años 70-80 siglo XX)	
EA clínico-patológica única: demencia presenil + senil	1978/Katzman ³⁴
Criterios diagnósticos	1984/McKhann ^{36*}
Criterios McKhann et al., validación patológica	-/Varios autores ⁹
Diferenciación EA genética y esporádica	1991-1993/Varios autores ^{9,36}
Creación del MCI (Mild cognitive impairment/deterioro cognitivo leve)	1999/Petersen ⁵⁶
Cambio de nosología (años 07-24 siglo XXI)	
La EA constructo biológico (biomarcadores)**	
Predemencia, EA “a riesgo” §, y demencia	2008/Dubois ¹³ -2021/Dubois ¹⁵⁹
EA constructo biológico (<i>in vivo</i>)	2018/Jack ¹⁴ -2024/Jack ¹⁶⁰
Otras nosologías	
La EA es un síndrome	2010/Richards ²⁰ 2019/Khachaturian ^{101***}
La EA es un mito	2007/Whitehouse ²¹ 2018/Saint-Jean ¹⁶¹

† Principales criterios médicos. Los criterios del DSM (Diagnostic Statistic Manual) psiquiátrico, no se incluyen.

*Criterios NINCDS-ADRDA, véase texto.

**Sin validación patológica (ni en estudios poblacionales), pero sí clínica (“inexacta”): Oksengard AR, Cavallin L, Axelsson R, Andersson C, Nägga K, Winbald D, et al. Lack of accuracy for the proposed ‘Dubois Criteria’ in Alzheimer’s disease: A validation study from the Swedish Brain Power Initiative. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:374-80. Han denominado “torre de Babel” a esta formulación por su complejidad.

***Malamud et al.¹¹⁸ y Schenk¹²⁷ lo afirmaron también claramente (tabla 1).

§No es el “riesgo” convencional médico (p. ej. hipertensión arterial) porque no mejora con tratamiento (Véase Ackley SF, Zimmerman SC, Brenowitz WD, Tchetgen Tchetgen EJ, Gold AL, Manly JJ, et al. Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials: instrumental variable meta-analysis. *BMJ*. 2021;372:n156).

usando en clínica. Tampoco la memantina, basada en un mecanismo complejo (inhibidor del receptor NMDA glutamatérgico)⁴⁷, ha tenido gran repercusión terapéutica. El análisis de estas terapias, relevantes para la historia de la EA queda fuera del objetivo de esta revisión (tabla 2). Desde la perspectiva histórica, este intento terapéutico fue importante no solo por lo expuesto, sino porque demostró la factibilidad de una terapéutica farmacológica en la EA, que constituyó un impulso de esperanza en medicina y expectativas de la población, aunque, *ab initio*, se sabía que estos fármacos eran sintomáticos y no curativos. Esta postura es muy diferente, como se verá, de la planteada por la HCA y sus fervientes seguidores⁴⁸,

científicos, NIA, Big Pharma (grandes laboratorios farmacológicos, expresión que se usa como término descriptivo y no despectivo), y gran parte del estamento socioeconómico que la ha sustentado, pues ha pretendido una terapia de curación, de base causal y ha reformulado la EA como una entidad biológica, lo que supone un importante cambio conceptual^{49,50}.

b) La EA se conforma a lo largo de toda la vida. La EA como constructo biológico

Muchas enfermedades crónicas (artrosis, arteriosclerosis cerebrales) se establecen de forma subclínica y aparecen tardíamente, pero la constatación de este hecho en la EA

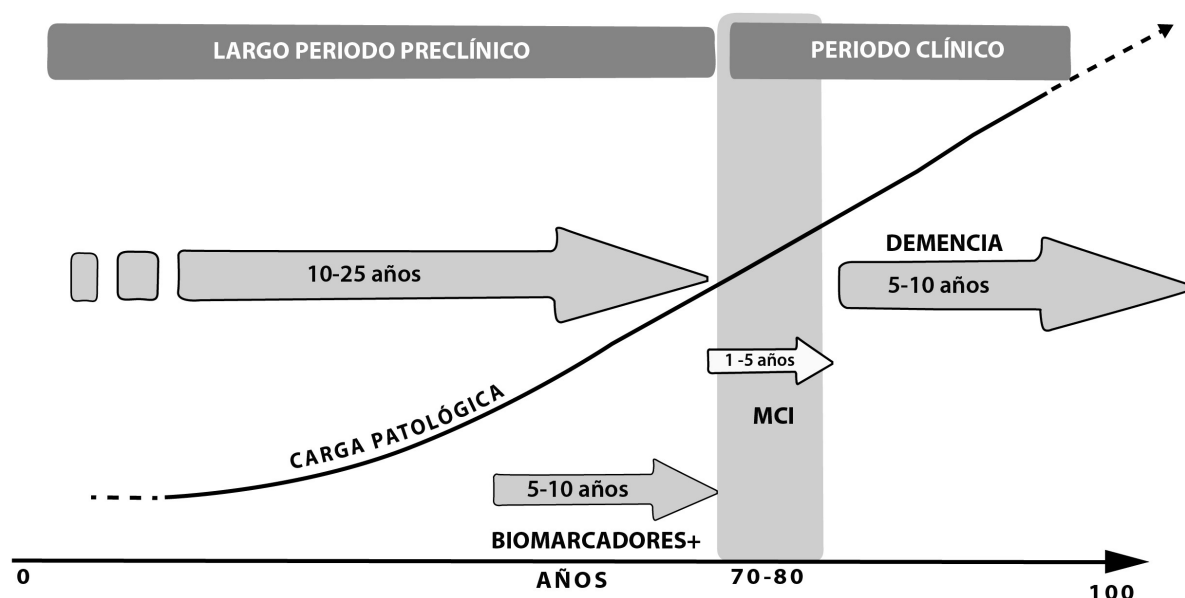


Figura 5. Evolución probable de la enfermedad de Alzheimer. Tomada y modificada de la edición española de Bermejo-Pareja *Alzheimer: Prevención desde la niñez* (Madrid: IACC; 2017), que muestra la evolución de un posible caso de EA. Hay que tener en cuenta que la carga patológica (DNF, PS u otras) en muchas personas puede no conllevar declive cognitivo o demencia porque durante su posible progresión no aumenta excesivamente o porque la reserva cognitiva del individuo suprime el efecto deletéreo de la carga patológica. Los periodos de tiempo señalados en el gráfico deben considerarse como rangos medios.

proviene principalmente de los hallazgos del equipo investigador alemán de Braak y cols.^{51,52}, de la universidad de Frankfurt, que con meticulosidad germana, estudiaron 2 366 cerebros (de 1 a 100 años) en sujetos normales, con declive cognitivo y demencia, demostrando que el depósito cerebral de DNF y las lesiones pre-DNF empiezan en la juventud (raramente en la infancia) y aumentan a lo largo de la vida hasta estar casi siempre presente en mayores de 85 años. Cuando la intensidad de la DNF es elevada se asocia con declive cognitivo, aunque no siempre, como señaló en 1933 Gellerstedt⁵³, entre otros (tabla 1). Este hallazgo es contrario a la HCA, pues el depósito de β A en la EA es tardío. Este hecho generó una disputa histórica sobre su importancia en la aparición de la EA entre “baptistas” (fervientes creyentes de su importancia patogenética de la β A)⁴⁹ y “tauístas” (seguidores más racionales de la importancia de la tau en ella) que se inició en los 90⁵⁴ y no ha desaparecido (Arnsten y cols.⁵⁵). Al margen de esta discusión, el hecho es que el estudio de Braak y su escuela y otros muchos, han corroborado un

hecho indiscutible, el depósito de tau fosforilada en el cerebro es precoz y antecede a la aparición de clínica del declive cognitivo leve (MCI, en sigla inglesa, creación normativa de Petersen y cols.⁵⁶) y demencia. Habitualmente varios biomarcadores (LCR) preceden a la manifestación clínica de MCI o demencia. Lo que no significa que la presencia de éstos tenga un necesario significado patológico de demencia futura, que sí tienen las alteraciones cognitivas⁵⁷. Este decurso progresivo de los biomarcadores de la EA es la base patogenética del continuum de la EA⁵⁸. La figura 5 muestra un esquema de lo explicado. Este esquema está basado en datos clínicos, psicológicos y biomarcadores que lo sustentan. La mejor información clínica proviene de la cohorte inicial de Framingham (30 años de evolución) con test mentales cada dos años que detectó un declive cognitivo subclínico en personas que posteriormente desarrollaban demencia^{59,60}. Una cohorte francesa también ha mostrado resultados semejantes a lo largo de 20 años de seguimiento⁶¹.

Diversos estudios con biomarcadores en sangre y LCR, y estudios prospectivos de neuroimagen demuestran este hecho^{7,9}. En la figura 5 se expone esta evolución, que se ha denominado “continuum” de la EA y que ha cimentado la definición biológica de la EA, basada en biomarcadores (β A y tau) y neuroimagen, y que ha conllevado dos corrientes^{13,14}, aunque ambas preconizan un estadio preclínico de la EA (ausencia de MCI y demencia) y ausencia de patología para su diagnóstico. Ambas han modificado sus complejos presupuestos a lo largo de una década en varias ocasiones, siempre con carácter normativo sin una base probatoria clara⁷. Una, liderada por el neurólogo francés Bruno Dubois¹³, que comanda el grupo llamado IWG (International Working Group), todos explícitamente promocionados por la Big Pharma, que fue el primero que inició un cambio de la nosología de la EA, con una apuesta teórica arriesgada: centrar los criterios diagnósticos en los sofisticados biomarcadores de tau y amiloide en líquidos biológicos (sangre y LCR) y en los costosos marcadores de neuroimagen (RM, PET) que detectan la presencia de β A y tau en diversas partes del cerebro, y abandonar la patología⁵⁰. Otro grupo de científicos^{62,63} relacionados con las dos fuentes principales de fondos de investigación (NIA y Alzheimer Association), liderados por Clifford Jack y promocionados por la Big Pharma (algunos de ese grupo poseen acciones en estas compañías), establecieron unos criterios nosológicos análogos, pero más agresivos desde una perspectiva médica, pues asumieron la posibilidad de que el continuum de la EA se podría detectar en la EA *in vivo* (con criterios experimentales) y establecer su diagnóstico antes de que los pacientes alcanzaran a sufrir declive cognitivo o demencia, o dicho de otro modo, establecer la EA solo con criterios biológicos sin patología y sin manifestaciones clínicas. Con estos criterios, la EA pasa a ser un constructo puramente biológico. Para esto incorporan no solo la detección de β A, tau (con y sin fosforilización) en LCR sino diversos marcadores de neuroimagen sofisticados de RM y RM funcional y con marcadores (PET). En la tabla 4, se expone un resumen de cómo Jack y cols.¹⁴ establecen la clasificación ATN de la EA. Su objetivo común es la detección precoz de EA, previa a sus manifestaciones clínicas, para tratar de prevenir la aparición clínica de EA mediante fármacos. Las diferencias son varias (su análisis excede este artículo); el IWG introduce el concepto de “EA a riesgo”, para sujetos con biomarcadores positivos de EA sin manifestaciones clínicas^{63,64}. Véanse la tabla 3 (evolución de las nosologías EA) y la 4,

que expone la clasificación ATN de la EA biológica, a la que podía aplicarse también la calificación de “torre de Babel”, que Giaccone et al,⁶⁵ aplicaron a los criterios de Dubois.

c) La patología de la demencia en el anciano es más compleja que la DTA

El siglo XXI, con los avances en las tinciones *post mortem* con anticuerpos⁶⁴, autopsias comunitarias (sin el sesgo de las clínicas)¹⁶ y de las personas muy ancianas, (incluyendo 90 y más años) han cambiado el conocimiento de la demencia del anciano¹⁶. Quizá, la novedad más llamativa es la encefalopatía TDP43, denominada LATE (acrónimo inglés de *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy*)⁶⁶, entidad de nuevo cuño determinada por los avances de biología molecular (anticuerpos específicos) en estudios postmortem (véase tabla 2), que está presente hasta en el 40% de las autopsias de dementes⁶⁶. Además, la mayoría de los casos de demencia en los mayores no son tipo DTA sino demencias mixtas^{16,67} (combinaciones de DTA, vasculares, LBD, LATE, esclerosis del hipocampo y otras), o incluso, las demencias por END comunes no son ni siquiera las causas más frecuentes de demencia en los muy ancianos⁶⁸, y es muy relevante el hecho de que muchas patologías sumadas constituyan la mayoría de estas demencias, cuyo correlato cognitivo de cada proceso patológico no es aun completamente conocido⁶⁹. Incluso muchos casos de demencia no tienen correlato patológico claro con la tecnología actual^{9,70}, sobre todo en los muy ancianos (posibles alteraciones patológicas no identificadas o reserva cognitiva intensa)⁷⁰. Estos hechos están decididamente en contra de la HCA como fisiopatología causal predominante de la demencia del anciano, u otras hipótesis restrictivas de las causas de esta demencia. Para ilustrar en imágenes estos hechos se expone la figura 6⁷¹.

d) El riesgo de demencia disminuye en los países ricos

Un hecho que fue sugerido en una revisión de importancia histórica (véase en la tabla 2, Haan y cols.⁷²) se ha visto corroborado por los hechos. Este hallazgo fue primeramente puesto claramente de manifiesto por la investigación de más de 30 años de la cohorte de Framingham⁶⁰. Es de resaltar que los autores de este estudio sólo encontraron la educación como FR claro, pues los que alcanzaban la enseñanza secundaria o superior, sufrían menos demencia décadas después. Tras este estudio ha habido

Tabla 4. Categorización diagnóstica de Alzheimer basada en biomarcadores [ATN]*

Biomarcadores (combinaciones)		Estado cognitivo	
	Sin alteración cognitiva	MCI	Demencia
A-T-N-	Normal sin biomarcadores tipo Alzheimer	MCI sin biomarcadores tipo Alzheimer	Demencia sin biomarcadores tipo Alzheimer
A+T-N-	EA preclínica (cambio patológico)	MCI con cambio patológico	Demencia con cambio patológico
A+T+N-	EA preclínica	EA-MCI (EA prodrómica)	Demencia por EA
A+T+N+	EA preclínica	EA-MCI (EA prodrómica)	Demencia por EA
A+T-N+	Normal con EA y Sosp- Cambio o alteración patológica sospechosa de no ser tipo Alzheimer [*]	MCI-EA y cambio o alteración patológica sospechosa de no ser tipo Alzheimer [*]	Demencia, EA y Cambio o alteración patológica sospechosa de no ser tipo Alzheimer
A-T+N-	Normal no-EA con cambio patológico	MCI no- Alzheimer con cambio patológico	Demencia no- Alzheimer con cambio patológico
A-T-N+	Normal no-EA con cambio patológico	MCI no-Alzheimer con cambio patológico	Demencia no-Alzheimer con cambio patológico
A-T+N+	Normal no-EA con cambio patológico	MCI no-Alzheimer con cambio patológico	Demencia no-Alzheimer con cambio patológico

+: positivo; -: negativo; *: concomitante o asociado; A: beta amiloide (β A) [PET con ligamiento positivo de β A cortical o bajo nivel de β A42 en LCR]; EA: enfermedad de Alzheimer; MCI: alteración cognitiva leve; N: neurodegeneración (lesión neurológica); T: tau patológica (aumento de tau fosforilada en LCR y PET con ligamiento cortical de tau). Alzheimer con cambio patológico (estadio temprano) y enfermedad de Alzheimer (EA) constituyen solo dos fases diferentes del continuum Alzheimer.

Biomarcador A: PET con ligamiento positivo de β A cortical o bajo nivel de β A42 en LCR. Biomarcador T: Aumento de tau fosforilada en LCR y PET con ligamiento cortical de tau; Biomarcador N: Los biomarcadores de neurodegeneración o lesión neuronal son varios: Atrofia cerebral en MR, hipometabolismo en PET FDG, y aumento de tau en LCR. La definición de EA *in vivo* conlleva que una persona debe tener biomarcadores + para A y T.

*Composición basada en Jack et al.¹⁴, con abreviaturas de términos. En 2024 se han modificado estos criterios por el propio Jack et al.¹⁶⁰ que conllevan otra clasificación (0, normales; 1 a 6 estadios de EA, según gravedad); clasificación también muy compleja y normativa, sin validación actual.

una catarata de investigaciones poblacionales de cohortes (y de registros poblacionales como en Suecia) de varias décadas de observación, y prácticamente en todos los países afluentes de América del Norte y Europa, pero no en Asia (ni Japón ni Corea del Sur lo han mostrado), se ha observado una disminución del riesgo de demencia en los ancianos^{9,73,74}. Esta disminución se ha cuantificado en algunos países con un 13% en cada década¹⁹; no obstante, esta disminución no parece ser ni continua ni se ha acompañado de un conocimiento preciso de sus FR, aunque se han señalado los más importantes clínicamente⁷⁵ que no pasan de ser 12-15; en realidad puede

haber más de 200 como se ha señalado en algunos estudios^{76,77}, y además, podrían ser muy variables en cada individuo⁷⁸. En general, la educación infantil y a lo largo de toda la vida, el estilo de vida (el ejercicio físico) y la abolición del tabaco y de los FR CV (hipertensión, obesidad) se consideran de gran importancia^{59,60,74-78}. Hay dificultades al precisar “la realidad” de varios posibles FR, pues las pruebas provienen de estudios observacionales de cohortes (muy difíciles de realizar⁷⁹) no de ensayos clínicos, aunque el estudio FINGER (multidimensional, controlando muy diversos FR) ha mostrado una discreta eficacia en la prevención del declive cognitivo en

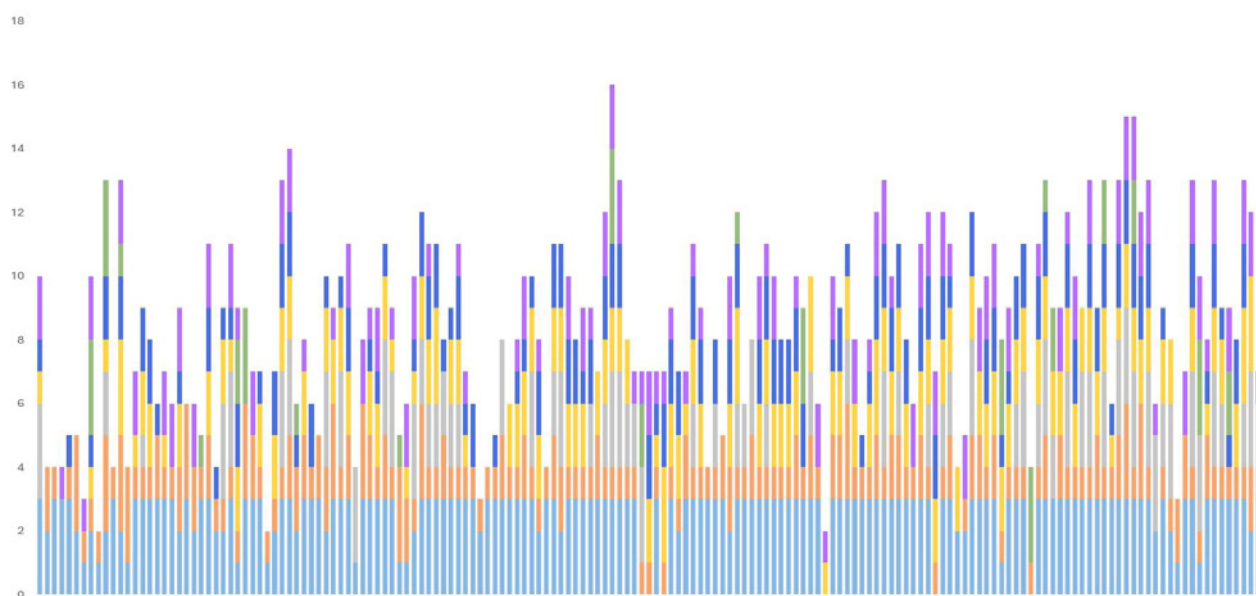


Figura 6. Combinación de patologías en demencias. Serie española de necropsias.

Gráfico de barras en el que cada color representa cada tipo (de las patologías más frecuentes) en una serie de 167 casos de demencia del Centro Reina Sofía de Alzheimer (Banco de Cerebros, Dr. A. Rábano). Cada línea del gráfico corresponde a un paciente con necropsia. Tipo de patología según colores: azul claro: EA; naranja: vascular; gris: LBD; amarillo: TDP43 (LATE); azul fuerte: esclerosis del hipocampo; verde: encefalopatía por granos argirófilos; púrpura: astrogliopatía tau (la altura de cada color es proporcional a la intensidad de la patología). Tomado de Burgueño-García et al.⁷¹

ancianos⁸⁰. Tampoco resulta claro cuáles de las patologías que componen el declive cognitivo y la demencia es la responsable de esta disminución de riesgo, aunque varios estudios básicos y clínicos apuntan a la importancia del control de los FR CV o vasculares en general^{81,82}, y no se debería olvidar el estado de salud general, mejor en los países desarrollados⁸³.

e) Fracaso de los fármacos anti-amiloide en la “curación” de la EA

Esta es una larga historia que hay que resumir. Se puede comenzar por un estudio clave, el de Richard y cols.⁸⁴ de 2021, en el que con método bayesiano (permite factorizar los resultados de ensayos clínicos previos y sumar el siguiente), ha demostrado que con seis ensayos clínicos de AMH anti- β A (bapineuzumab, solanezumab y gantenerumab) determinaron un efecto terapéutico nulo (factor Bayes de 11,27 frente a 0,09 a favor de un efecto

cognitivo positivo). Este dato sumado a los previos, sobre todo, al de Nicoll et al.¹⁷, que mostró que la eliminación de β A (y de sus polímeros) por la vacuna (durante 14 años) no determinaba la curación de la EA, ha puesto en evidencia la ausencia de efecto terapéutico de estas estrategias terapéuticas en la EA. Se puede alegar que los nuevos fármacos aprobados por la FDA (aducanumab, lecanemab) determinan una muy leve mejoría (discutida), lo que ha generado un río de tinta^{7,9,32,46,85}, pero ateniéndonos a los hechos, el aducanumab fue retirado del mercado por Biogen, pese a su aprobación por la FDA, dada las escasas peticiones de su uso⁷. Es relevante que Pfizer, el mayor de los Big Pharma, abandonó la terapia anti-amiloide y de la EA en 2018^{7,46}, tras el fracaso del bapineuzumab en un ensayo negativo con numerosos pacientes y controles y cuidadosamente realizado⁹. El asunto lecanemab está en discusión⁸⁶, pues sus efectos adversos, incluida la mortalidad⁸⁷, parecen excesivos

para su escasa eficacia terapéutica⁷. La polémica ha llegado incluso a España⁸⁸. Sea como termine la historia del lecanemab y del más reciente donanemab, ha quedado muy claro que estos medicamentos no curan la EA^{7,87}.

Con estos resultados terapéuticos, cuyo target es la β A, parece razonable una crítica de la HCA; quizá la más consecuente y corta corresponde a Herrup⁴⁶: 1) solo el exceso de β A no produce la EA ni en humanos ni en ratones; 2) su eliminación no cura la EA en humanos; 3) detener la producción de β A por manipulación farmacológica de la APP no cura la EA y “hace” más débiles a ratones y humanos. No obstante, esta historia es compleja, porque la HCA ha sido reformada por sus autores en muchas ocasiones⁷, y sus principales autores, Hardy y Selkoe todavía la sustentan. El primero ha expuesto que no espera una bala de oro (fármaco) que cure la EA, dada la múltiple patología de la EAe; el segundo sigue creyendo en su verosimilitud⁷. Empero, el sistema económico-socio asistencial y farmacológico que sustenta esta nosología está en pie, y los cambios de paradigma científico³⁵ no solo requieren refutación científica, sino decaimiento del aparato médico-económico (léase, Big Pharma, kits diagnósticos) y social que lo sustentan, y el objetivo primordial de esta revisión es poner sobre el tapete las nosologías sobre la EA, no su crítica ni su futuro.

No obstante, dada la importancia histórica de la HCA (base teórica del constructo biológico de la EA) y de su persistencia, es conveniente hacer algunas precisiones sobre las consecuencias de esta permanencia, sin prueba de concepto (de la β A) como causa de EA^{7,9,32,46,89,90}: 1) su persistencia se ha basado en que sus seguidores se han mantenido como grupo de presión científica; 2) dicha presión ha soslayado de foros biomédicos, congresos y revistas, a científicos e hipótesis alternativas sobre la EA, a los críticos con sus creencias; 3) su excesiva preeminencia ha limitado la financiación de otras concepciones de la EA y la difusión de otras ideas. Se ha expuesto que la creencia de muchos de los partidarios pro HCA es cuasi religiosa⁴⁹, y que este ha sido el principal motor de esta situación⁸⁹, no aceptando las pruebas del fracaso de las terapias anti- β A que se han realizado siguiendo sus postulados^{7,9,46}.

2.4. La encrucijada actual

Actualmente, las críticas del constructo teórico de EA como “enfermedad de amiloide y tau” (y su definición biológica de la EA) son cada vez más notorias, tanto

desde la perspectiva conceptual^{7,62,63,91,92}, patológica^{93,94}, clínica^{7,9,95,96}, epidemiológica⁹⁷, del tratamiento⁹⁸, o incluso ética⁹⁹, y desde luego, práctica¹⁰⁰. Su creación proviene de una élite científica que estudia la EA con sofisticados biomarcadores, accesible solo en países ricos (y en ámbitos seleccionados de los mismos). Parece dudoso que esta postura que proviene de una investigación muy selectiva logre establecer este nuevo paradigma en el mundo real de la demencia (aparte de la investigación), a no ser que ocurra un éxito terapéutico inesperado, que no parece verosímil por la historia previa (más de 30 años de terapias negativas), ni por la índole de esta nosología que no ha resuelto la fisiología real de la APP y β A⁷.

La situación de los últimos años, según revelan los textos recientes y muchos artículos, es la consideración de EAe como un síndrome heterogéneo^{7,9,20,91-93,101}, propio de una END^{63,93,94}. Sus datos genéticos así lo indican: más de 70 alelos (se han descrito asociados), que tienen vías relacionadas con inmunidad, microglía, inflamación, procesamiento de lípidos y APP, y salud vascular. También, su clínica es heterogénea^{7,9} y sobre todo su patología que integra múltiples entidades bien caracterizadas, y que explican en gran parte el fracaso de los fármacos dirigidos solo a la patología β A⁷. Esta postura de síndrome (tanto la EA como la DS) fue mantenida en la primera época histórica de la descripción de la EA por varios autores (véase la tabla 1), pero los hallazgos del siglo XXI le han dado carta de naturaleza. Y hay muchas teorías que pueden explicar esta combinación de múltiples elementos causales del síndrome de la demencia del anciano, como se han señalado con matrices (el llamado modelo adaptativo de matrices) o redes interconectadas de diversos caminos metabólicos y celulares^{7,46,102,103}, propias de una END compleja.

El segundo FR más señalado en la literatura^{7,9}, el envejecimiento^{7,9,31,62} y sus bases biológicas, ha sido largamente postergado por la NIA¹⁰⁴ y la HCA, y ha vuelto a considerarse como un estudio primordial^{9,62} en la renovación de las ideas en torno a la demencia del anciano^{7,46}. A este respecto, uno de los hitos importantes del siglo XXI es la disminución de demencia en países ricos, cuyos estudios se han realizado mayoritariamente en estudios poblacionales detectando casos de “demencia” (sin distinguir sus tipos). Este hecho relevante es comparable al sucedido a partir de los años cincuenta del pasado siglo cuando se consiguió la disminución del infarto de miocardio, enfermedad CV y patología vascular cerebral (ictus) con el control de los FR vasculares. Y este control y el estilo de vida (mayor educación y ejercicio físico, mejor nutrición)

y restricción de hábitos tóxicos (sobre todo del tabaco) han sido los responsables, verosíblemente, de la disminución de la incidencia de demencia^{9,57,60,73-75,105}. Y en esta dirección se han pronunciado las administraciones de los países con envejecimiento poblacional y la OMS⁹. Porque como se ha descrito por investigadores españoles en el Alzheimer “solo la prevención tiene sentido”¹⁰⁶. Y en este mismo sentido, los estudios FINGER con terapia multimodal en mayores, mediante intervenciones comunitarias y de conductas saludables que muestran bajo rendimiento cognitivo son prometedores⁸⁰.

3. Conclusiones

La evolución histórica de la EA ha seguido el camino de muchas otras enfermedades: una progresiva ampliación de la cuantía de potenciales pacientes, en general ampliando los criterios en casos leves o muy leves¹⁰⁷. La EA, creada por Emil Kraepelin en 1910, más por los criterios personales de líder psiquiátrico de Múnich que por datos científicos, y separada de las DS, fue conceptualizada durante más de medio siglo como una enfermedad rara (una DPS especial). Esta individualización en el seno de la DS, fue puesta en duda por muchos neurólogos, psiquiatras y patólogos, incluso por el propio Alois Alzheimer (tabla 1).

Condicionamientos sociales y nuevos datos patológicos (con ultraestructura) mostraron que las lesiones patológicas asociadas a la EA eran idénticas a las de la DS. Estos hechos provocaron un cambio conceptual liderado por Robert Katzman y el NIA norteamericano; se contradijo el concepto de EA de Kraepelin (separación EA versus DS) y se sumaron la DPS de Alzheimer y la DS para constituir una entidad nueva, la DTA, que amplió su prevalencia tremendamente con el envejecimiento de las poblaciones. Se precisó su carácter degenerativo y no vascular, y su diagnóstico clínico-patológico probabilístico (criterios de McKhann). El cambio tuvo éxito social, nacional e internacional y el nuevo concepto de EA fue ampliamente difundido.

Los avances genéticos (genes de la EA_g) y de la biología molecular (biomarcadores) que trajo el siglo XXI, comenzaron a socavar esta nosología. Apareció la HCA como explicación fisiopatológica (y casi causal) para definir la EA, achacando a la presencia de βA (la principal proteína de las PS) su génesis, pues se presumió tóxica para el cerebro. Esta situación ha generado dos principales actividades y una consecuencia. Actividades:

1) Ingente cantidad de estudios, realizados, principalmente, en ratones transgénicos (ratones con genes de la EA familiar) en los que, diversos mecanismos anti- βA , aplicados permitieron minorar la presencia de βA en sus cerebros, siendo un éxito experimental, que estimularon análogos ensayos en humanos. Se ensayaron vacunas (inmunización activa) y AMH anti- βA (inmunización pasiva) para conseguir una disminución (o eliminación de la carga amiloide en el cerebro humano), pero esta privación de la carga amiloide no ha conllevado ni la curación de la demencia ni la detención en la progresión de la EA. Ha fallado la “prueba de concepto” de la HCA.

2) Introducir una nueva nosología de la EA como constructo biológico (con sus dos biomarcadores principales, βA y tau fosforilada) que permite diagnosticar la EA *in vivo* (con carácter experimental) y ha posibilitado un estudio poblacional mediante su definición biológica¹⁰⁸. Este estudio mostró un incremento de los sujetos de EA biológica frente a los diagnosticados con el criterio clínico-patológico habitual, que llegó a ser tres veces superior en sujetos de 85 años y más. La hipótesis biológica considera la EA mucho más frecuente que sus concepciones previas.

Consecuencias:

No se ha conseguido el principal objetivo de esta nosología (descubrir terapias farmacológicas) en estadios iniciales o preclínicos de la EA. Y este nuevo constructo (descrito por Clifford Jack y Bruno Dubois de forma similar, pero no igual), a pesar de su evolución en los últimos 10 años (tabla 3), ha sido ampliamente criticado. Desde la perspectiva histórica (la EA siempre fue una demencia), y desde la actual (epígrafe “La encrucijada actual”), y sobre todo como nuevo ente nosológico^{7,91,92} lo que ha conducido a un *cul de sac* científico a esta proposición y ha provocado que se alcen algunas voces muy críticas, como ejemplo la del profesor emérito de Oxford, D.A. Smith¹⁰⁹, que se preguntó si era ético incluir nuevos pacientes en los ensayos contra el amiloide, y por qué la Big Pharma no ofrecía el resultado de 20 de sus últimos ensayos a investigadores independientes para su análisis.

En este contexto, es lógico poner sobre el tapete una reformulación de la EA, y sobre todo de la demencia del anciano como se ha explicitado en el epígrafe previo. Afortunadamente, la disminución de la incidencia de demencia en los países ricos abre una fuente de esperanza en la mejora de la demencia del anciano, y va a potenciar múltiples vías de investigación

y terapias que parecen abiertas, que permitirán probablemente refundar la EA/demencia del anciano, así como la delimitación nosológica de las múltiples enfermedades que la acompañan. Si no se logra una redefinición de la EA, ampliamente admitida, parece posible que la EA pueda convertirse en un mito histórico como se ha sugerido²¹ (tabla 3).

Agradecimientos

A la Dra. M Victoria Zunzunegui por la revisión y comentarios del manuscrito. A Dña. Victoria Garrido, bibliotecaria del Instituto Cajal (Madrid), por su búsqueda de artículos y libros antiguos, y también a Dña. Gema M. Serrano (bibliotecaria del H.U. 12 de Octubre de Madrid) por su ayuda en búsquedas bibliográficas.

Conflicto de intereses

El autor no tiene nada que declarar ni ha recibido ayuda para esta revisión.

Bibliografía

- Boorse C. Second rebuttal of health. *J Med Philosophy*. 2014;39: 683-724.
- Nordenfelt L. On the relevance and importance of the notion of disease. *Theoretical Med*. 1993;14:15-26.
- Whelton PK. Evolution of blood pressure clinical practice guidelines: A personal perspective. *Can J Cardiol*. 2019;35: 570e581.
- Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998;19:173-89.
- Boller F. History of dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:3-13.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig (DE): Verlag von Johann Ambrosius Barth; 1910.
- Behl C. Alzheimer's disease research. What has guided research so far and why it is high time for a paradigm shift. Cham (CH): Springer Nature; 2023.
- Alzheimer A. Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zschr Psychiatr Psych-gerichtl Med*. 1907;64:146-8.
- Bermejo-Pareja F, Del Ser T. Controversial past, splendid present, unpredictable future: a brief review of Alzheimer disease history. *J Clin Med*. 2024;13:536.
- Ballenger JF. *Self, senility, and Alzheimer's disease in Modern America. A history*. Baltimore: The John Hopkins University Press; 2006.
- Katzman R, Bick K. *Alzheimer Disease. The changing view*. San Diego: Academic Press; 2000.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-5.
- Dubois B. Pour une nouvelle conception de la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Interne*. 2008;29:763-5.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-62.
- Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019;0:1-25.
- Wharton SB, Simpson JE, Ince PG, Richardson CD, Merrick R, Matthews FE, et al. Insights into the pathological basis of dementia from population-based neuropathology studies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2023;49:e12923.
- Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison CH, Page A, Harris S, Love S, et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*. 2019;142:2113-26.
- Richard E, den Brok MGHE, van Gool WA. Bayes analysis supports null hypothesis of anti-amyloid beta therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2021;17:1051-55.
- Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: the Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95:e519-e531.
- Richards M, Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ* 2010;341:c4670.
- Whitehouse PJ, George D. *The myth of Alzheimer' Disease*. Nueva York: St Martin's Griffin; 2008.
- Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1911;4:356-385. [Alzheimer A, Förstl H, Levy R. On certain peculiar diseases of old age. *Hist Psychiatry*. 1991;2:71-101].
- Perusini G. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. *Histologische und histopathologische Arbeiten* 1910; 3:297-351.
- Perez Trullen JM. La controversia de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer. *Physis Riv Int Stor Sci*. 1997;34:615-25.
- Wisniewski K, Jervis GA, Moretz RC. Wisniewski M. Alzheimer neurofibrillary tangles in diseases other than senile and presenile dementia. *Ann Neurol*. 1979;5:288-94.
- Mohammed H. Recognizing African-American contributions to neurology: the role of Solomon Carter Fuller (1872-1953) in Alzheimer's disease research. *Alzheimers Dement*. 2021;17:246-50.
- Newton RD. The identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship to senility. *J Ment Sci*. 1948; 94:225-49.
- Fox P. From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement. *Milbank Q*. 1989;67:58-102.

29. McMenemey WH. Alzheimer's disease: problems concerning its concept and nature. *Acta Neurol Scand.* 1963;39:369-80.
30. Amaducci L. Alzheimer's original patient. *Science.* 1996;274:328a.
31. Lock M. The Alzheimer conundrum: entanglements of dementia and aging. Princeton: Princeton University Press; 2013.
32. Karlawish J. The problem of Alzheimer's disease. How science culture, and politics turned a rare disease into a crisis and what we can do about it. Nueva York: St. Martin's Publishing Group; 2021.
33. Terry RD, Gonatas NK, Weiss M. Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *Am J Pathol.* 1964;44:269-97.
34. Katzman R, Terry RD, Bick KL. Recommendation of nosology, epidemiology, and pathophysiology commissions of the Workshop-Conference on Alzheimer's dementia and related disorders. En: Katzman R, Terry RD, Bick KL, eds. *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders.* Nueva York: Raven Press; 1978. p. 579-85.
35. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago: University of Chicago; 1970.
36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
37. De la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res.* 1993;15:146-53.
38. Rothschild D. Alzheimer's disease. A clinic-pathologic study of five cases. *Am J Psychiatry.* 1934;91:485-509.
39. Robert C, Wilson CS, Lipton RB, Arreto CD. Evolution of the research literature and the scientific community of Alzheimer's disease from 1983-2017: A 35-year survey. *J Alzheimers Dis.* 2020;75:1105-34.
40. Kellenberger E. The evolution of molecular biology. *EMBO Rep.* 2004;5:546-9.
41. Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet.* 2019;51:404-13.
42. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120:885-90.
43. Nicolas G. Lessons from genetic studies in Alzheimer disease. *Rev Neurologique.* 2024;180:368-77.
44. Selkoe DJ. Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *J Alzheimers Dis.* 2001;3:75-80.
45. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid b-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS ONE.* 2010;5:e9505.
46. Herrup K. How not to Study a Disease. The Story of Alzheimer's disease. Cambridge (Mass): The MIT Press; 2021.
47. Wirak DO, Bayney R, Ramabhadran TV, Fracasso RP, Hart JT, Hauer PE, et al. Deposits of amyloid beta protein in the central nervous system of transgenic mice. *Science.* 1991;253:323-5.
48. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:135-46.
49. Joseph J, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Martin A, Perry G, Smith MA. Copernicus revisited: amyloid beta in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22:131-46.
50. Schermer MHN, Richard E. On the reconceptualization of Alzheimer's disease. *Bioethics.* 2019;33:138-45.
51. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995;16:271-8.
52. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Alzheimer's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015;215:1-162.
53. Gellerstedt N. Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution, Upsala Lakar Forh. 1933;38:193-408.
54. Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci.* 2002;25:22-6.
55. Arnsten AFT, Datta D, Preuss TM. Studies of aging nonhuman primates illuminate the etiology of early-stage Alzheimer's-like neuropathology: an evolutionary perspective. *Am J Primatol.* 2021;83:e23254.
56. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
57. Bermejo-Pareja F, Contador I, Del Ser T, Olazarán J, Llamas-Velasco S, Vega S, et al. Predementia constructs: mild cognitive impairment, or mild neurocognitive disorder? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36:743-55.
58. Aisen PS, Cummings J, Jack CR Jr, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:60.
59. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016;374:523-32.
60. Bermejo-Pareja F. Alzheimer: Prevention from Childhood. Saarbrücken (DE): Lambert Academic Publishing; 2018.
61. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain.* 2014;137(Pt 4):1167-75.
62. Drachman DA. Rethinking Alzheimer's disease: the role of age-related changes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:265-8.

63. Schermer MHN. Preclinical disease or risk factor? Alzheimer's disease as a case study of changing conceptualizations of disease. *J Med Philos.* 2023;48:322-34.
64. Alafuzoff I. Techniques in neuropathology. En: Kovacs GG, Alafuzoff I, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 145. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2018.
65. Giaccone R, Arzberger T, Alafuzoff I, Al-Sarraj A, Budka H, Duyckaerts C, et al. New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2011;10:298-9.
66. Nelson PT, Brayne C, Flanagan ME, et al. Frequency of LATE neuropathologic change across the spectrum of Alzheimer's disease neuropathology: combined data from 13 community-based or population-based autopsy cohorts. *Acta Neuropathol.* 2022;144:27-44.
67. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69:2197-204.
68. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol.* 2013;74:478-89.
69. Maldonado-Díaz C, Hiya S, Yokoda RT, Farrell K, Marx GA, Kauffman J, et al. Disentangling and quantifying the relative cognitive impact of concurrent mixed neurodegenerative pathologies. *Acta Neuropathol.* 2024;147:58.
70. Yu L, Boyle PA, Wingo AP, Yang J, Wang T, Buchman AS, et al. Neuropathologic correlates of human cortical proteins in Alzheimer disease and related dementias. *Neurology.* 2022;98:e1031-e1039.
71. Burgueño-García I, López-Martínez MJ, Uceda-Heras A, García-Carracedo L, Zea-Sevilla MA, Rodrigo-Lara H, et al. Neuropathological heterogeneity of dementia due to combined pathology in aged patients: clinicopathological findings in the Vallecas Alzheimer's Reina Sofía Cohort. *J Clin Med.* 2024; 13:6755.
72. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health.* 2004;25:1-24.
73. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:1201-9.
74. Contador I, Buch-Vicente B, Del Ser T, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A, Benito-León J, et al. Charting Alzheimer's disease and dementia: epidemiological insights, risk factors and prevention pathways. *J Clin Med.* 2024;13:4100.
75. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024;404:572-628.
76. Weiss J, Puterman E, Prather AA, Ware EB, Rehkopf DH. A data-driven prospective study of dementia among older adults in the United States. *PLoS One.* 2020;15:e0239994.
77. Zhang Y, Chen SD, Deng YT, You J, He XY, Wu XR, et al. Identifying modifiable factors and their joint effect on dementia risk in the UK Biobank. *Nat Hum Behav.* 2023;7:1185-95.
78. Lee M, Whitsel E, Avery C, Hughes TM, Griswold ME, Sedaghat S, et al. Variation in population attributable fraction of dementia associated with potentially modifiable risk factors by race and ethnicity in the US. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2219672.
79. Friedland RP, Nandi S. A modest proposal for a longitudinal study of dementia prevention (with apologies to Jonathan Swift, 1729). *J Alzheimers Dis.* 2013;33:313-5.
80. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement.* 2018;14:263-70.
81. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci.* 2018;21:1318-31.
82. Zheng L, Matthews FE, Anstey KJ. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. *Age Ageing.* 2021;50:169-75.
83. Bermejo-Pareja F, Gómez de la Cámara A, Del Ser T, Contador I, Llamas-Velasco S, López-Arrieta JM, et al. The health status: the ignored risk factor in dementia incidence. NEDICES cohort. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:1275-83.
84. Richard E, den Brok MGHE, van Gool WA. Bayes analysis supports null hypothesis of anti-amyloid beta therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021;17:1051-5.
85. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (Aβ) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023;37:3946320231209839.
86. Espay AJ, Kepp KP, Herrup K. Lecanemab and donanemab as therapies for Alzheimer's disease: An illustrated perspective on the data. *Dis Nerv Syst.* 2024;11:1-6.
87. Piller C. Doctored: Fraud, Arrogance, and Tragedy in the Quest to Cure Alzheimer's. Nueva York: Simond & Schuster; 2025.
88. Bermejo Pareja F, Zunzunegui MV. Terapia en la enfermedad de Alzheimer y la aprobación de Lecanemab. *AJM.* 2024;34:9-22.
89. Begley S. The maddening saga of how Alzheimer's 'cabal' thwarted progress toward a cure for decades [Internet]. STAT [Internet]. 2019 [consultado 28 feb 2025]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2019/06/25/alzheimers-cabal-thwarted-progress-toward-cure/>
90. Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, Sensi SL, Vissel B. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain.* 2023;146:3969-90.

91. Zeiler L. An analytic framework for conceptualisations of disease: nine structuring questions and how some conceptualisations of Alzheimer's disease can lead to 'diseasisation'. *Med Health Care Philos.* 2020;23:677-93.
92. Schemer MHM. Preclinical disease or risk factor? Alzheimer's disease as a case study of changing conceptualizations of disease. *J Med Philos.* 2023;48:322-34.
93. Ferrer I. Hypothesis review: Alzheimer's overture guidelines. *Brain Pathology.* 2023;33:e13122.
94. Jellinger KA. Recent update on the heterogeneity of the Alzheimer's disease spectrum, *J Neural Transm.* 2022;129:1-24.
95. Garret MD. A Critique of the 2018 National Institute on Aging's. Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Curr Neurobiol* 2018;9:49-58.
96. Hazan J, Liu KY, Costello H, Isaacs JD, Thambisetty M, Howard R. Challenges in a biological definition of Alzheimer disease. *Neurology.* 2024;103:e209884.
97. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:981-8.
98. Karlawish J, Grill JD. Alzheimer's disease biomarkers and the tyranny of treatment. *EBioMedicine.* 2024;108:105291.
99. Vanderschaeghe G, Dierickx K, Vandenberghe R. Review of the ethical issues of a biomarker-based diagnoses in the early stage of Alzheimer's disease. *J Bioeth Inq.* 2018;15:219-30.
100. Tromp K, Smedinga M, Richard E, Perry M, Schermer MHN. Views on early diagnosis of Alzheimer's disease among Dutch physicians: a qualitative interview study. *J Alzheimers Dis.* 2021;79:917-27.
101. Khachaturian ZS, Khachaturian AS. Politics of science: progress toward prevention of the dementia-Alzheimer's syndrome. *Mol Aspect Med.* 2015;43-44:3-15.
102. Hunter S, Friedland RP, Brayne C. Time for a change in the research paradigm for Alzheimer's disease: the value of a chaotic matrix modeling approach. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16:254-62.
103. Morgan SL, Naderi P, Koler K, Pita-Juarez Y, Prokopenko D, Vlachos IS, et al. Most pathways can be related to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:846902.
104. Adelman RC. The Alzheimerization of aging: a brief update. *Exp Gerontol.* 1998;33:155-7.
105. Vitali F, Branigan GL, Brinton RD. Preventing Alzheimer's disease within reach by 2025: Targeted-risk-AD-prevention (TRAP) strategy. *Alzheimer's Dement.* 2021;7:e12190.
106. Viña J, Jorge Sanz-Ros J. Alzheimer's disease: Only prevention makes sense. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e13005.
107. Doust JA, Bell KJL, Glasziou PP. Potential consequences of changing disease classifications. *JAMA.* 2020;323:921-2.
108. Jack CR Jr, Thernau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, et al. Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurol.* 2019;76:1174-83.
109. Smith AD. Anti-amyloid trials raise scientific and ethical questions. *BMJ.* 2021;372:n805.
110. Fischer O. Miliare Nekrosen mit drüsigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Monatsschr Psychiat Neurol.* 1907;22:361-72.
111. Fuller SC. A study of the neurofibrils in dementia paralytica, dementia senilis, chronic alcoholism cerebral lues and microcephalic idiocy. *Am J Insan.* 1907;63,41:5468.
112. Fuller SC. Alzheimer's disease (senium praecox): The report of a case and review of published cases. *J Nerv Ment Dis.* 1912;39:440-55,536-57.
113. Perusini G. Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristiche per la senilità. *Riv Ital Neuroropatol Psichiutr Eiettroter.* 1911;4:193-213.
114. Simchowicz T. Histologische Studien über die Senile Demenz. *Histol Histopathol Arb Grosshirnr.* 1911;4:267-444.
115. Barrett AM. A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nerv Ment Dis.* 1913;40:361-74.
116. Lambert CL. The clinical and anatomic features of Alzheimer's disease. *Psychiat. Bull. New York State Hosp.* 1916;9:169-70.
117. Simchowicz T. Sur la signification de plaques séniles et sur la formule sénile de l'écorce cérébrale. *Rev Neurol (Paris).* 1924;31:220-7.
118. Malamud W, Lowenberg K. Alzheimer's disease. A contribution to its etiology and classification. *Arch Neurol Psychiatry.* 1929;21:805-27.
119. Henderson DK, MacLachlan SH. Alzheimer's Disease. *J Ment Sc.* 1930;76:646.
120. Lowenberg K, Rothschild D. Alzheimer's disease: its occurrence on the basis of a variety of etiologic factors. *Am. J Psychiat.* 1931;11:269-87.
121. Rothschild D, Kasanin J. Clinic-pathologic study of Alzheimer's disease: relationship to senile condition. *Arch Neurol Psychiat.* 1936;36:293-321.
122. Jervis G, Soltz SE. Alzheimer's disease — the so-called juvenile type. *Am J Psychiatry.* 1936;93:39-56.
123. Rothschild D, Trainor MA. Pathologic changes in senile psychoses and their psychobiologic significance *Amer J Psychiat.* 1937;93:757-88.
124. Hannah JA. A case of Alzheimer's disease with neuropathological findings. *Can Med Assoc J.* 1936;35:361-6.
125. McMenemey WH. Alzheimer's disease: a report of six cases. *J Neurol Psychiatry.* 1940;3:211-40.
126. Goodman L. Alzheimer's disease; a clinico-pathologic analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *J Nerv Ment Dis.* 1953;118:97-130.
127. Schenk VWD. Syndroom van Alzheimer. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1954;54:213-7.
128. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci.* 1955;101:281-301.

129. Corsellis JAN. Mental illness and the aging brain: the distribution of pathological changes in a mental hospital population. Londres: Oxford University Press; 1962.
130. Larsson T, Sjogren T, Jacobson G. Senile dementia. A clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand*. 1963;39 (Suppl.167):1-259.
131. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114:797-811.
132. Margolis G. Senile cerebral disease. A critical survey of traditional concepts based upon observations with newer techniques. *Lab Invest*. 1959;8:335-70.
133. Kral VA. Senescent forgetfulness. Benign and malignant. *J Can Med Assoc*. 1962;86:257-60.
134. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature*. 1963;197:192-3.
135. Terry RD, Gonatas NK, Weiss M. Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *Am J Pathol*. 1964;44:269-97.
136. 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. *Proc R Soc Med*. 1967;60:254-60.
137. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. *Actual Pharmacol (Paris)*. 1972;25:115-56.
138. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol*. 1974;30:113-21.
139. Hollister LE, Yesavage J. Ergoloid mesylates for senile dementias: unanswered questions. *Ann Intern Med*. 1984;100:894-8.
140. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med*. 1986;315:1241-5.
141. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987;325:733-6.
142. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349:704-6.
143. Wirak DO, Bayney R, Ramabhadran TV, Fracasso RP, Hart JT, Hauer PE, et al. Deposits of amyloid beta protein in the central nervous system of transgenic mice. *Science*. 1991;253:323-5.
144. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921-3.
145. Fritze J, Walden J. Clinical findings with nimodipine in dementia: test of the calcium hypothesis. *J Neural Transm Suppl*. 1995;46:439-53.
146. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia*. 1996;7:293-303.
147. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;318:633-8.
148. Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, Kaye R, Glabe CG, Yang A, et al. A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*. 2006;440:352-6.
149. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314:130-3.
150. Bartram L, Lil CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010;68:278-81.
151. Chouliaras L, Rutten BPF, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F, et al. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2010;90:498-510.
152. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:161-78.
153. Spector A, Orrell M. Using a biopsychosocial model of dementia as a tool to guide clinical practice. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:957-65.
154. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol*. 2013;74:478-89.
155. Doody RS, Farlow M, Aisen PS. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1460.
156. Khachaturian ZS, Khachaturian AS. Prevent Alzheimer's disease by 2020: a national strategic goal. *Alzheimers Dement*. 2009;5:81-4.
157. Mullard A. FDA approval for Biogen's aducanumab sparks Alzheimer disease firestorm. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:496.
158. Mahase E. Alzheimer's disease: FDA approves lecanemab amid cost and safety concerns. *BMJ*. 2023;380:73.
159. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20:484-96.
160. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2024;20:5143-69.
161. Saint-Jean O, Favereau E. Alzheimer, le grand leurre. Paris: Michalon Edit; 2018.